

ISSN 0367-3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2·2007

## **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), О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед.  
наук, професор (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, чл.-кор.  
НАН України (заступник головного редактора), О.М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ,  
Б.П. ГРОМОВИК, д-р фармац. наук, професор, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і  
НАН України, С.І. ДІХТЯРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ,  
д-р фармац. наук, професор, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України,  
Р.С. КОРИТНЮК, 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, академік  
НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, Н.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТІЙЧИН,  
І.Ф. МЕШИШЕН, д-р біол. наук, професор, академік АН України, 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, канд. фармац. наук,  
К.М. СИТНИК, д-р біол. наук, академік НАН України, О.В. СТЕФАНОВ, д-р біол. наук, академік  
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)

## **РЕДАКЦІЙНА РАДА**

Н.О. ВЕТЮТНЄВА, д-р фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, академік МАІ,  
О.І. ГРИЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, д-р фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ, д-р  
фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, професор, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук,  
О.П. ЛАЗАРЄВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук,  
професор, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, професор, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, д-р фармац. наук,  
Ф.І. МАМЧУР, д-р мед. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, професор, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р  
фармац. наук, професор, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац.  
наук, професор, О.І. РУДЕНКО, В.І. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р  
фармац. наук, професор, 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

## **ШАНОВНІ ДРУЗІ!**

**Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»  
на 2007 рік можна здійснити через:**

- ◆ **Місцеві відділення зв'язку**
- ◆ **Редакцію журналу, тел./факс (044) 205-49-19**
- ◆ **АТЗТ «Самміт», тел./факс (044) 280-94-25, 280-17-42**
- ◆ **ТОВ НПП «Ідея», тел./факс (044) 568-57-15, 417-87-67**
- ◆ **ТОВ «Фірма «Періодика», тел./факс (044) 278-00-24,  
278-61-65**

**Редакція**

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## № 2

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.  
БЕРЕЗЕНЬ—КВІТЕНЬ

2007 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

### ЗМІСТ

#### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Посилкіна О.В., Яремчук О.А., Козирєва О.В. Методичні підходи до оцінки соціально-економічної ефективності фармацевтичного виробництва .....	3
Левицька О.Р., Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Ярко Н.Б., Петрушенко Н.В. Аналіз фармацевтичного ринку антибактеріальних засобів фторхілонового ряду .....	8
Гала Л.О., Волох Д.С. Маркетинговий аналіз ринку субстанцій для виготовлення ліків в умовах аптеки .....	17
Куценко С.А., Мнушко З.М. Маршрутизація перевезень при виконанні замовлень оптовими фармацевтичними підприємствами .....	21

#### ДО ПИТАННЯ ВВЕДЕННЯ СОЦІАЛЬНОЇ МОДЕЛІ МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ

Немченко А.С., Панфілова Г.Л. Методологія формування страхових тарифів при наданні медичної та фармацевтичної допомоги населенню за умов впровадження медично-го страхування в Україні .....	26
--	----

#### ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

Пономаренко М.С., Огороднік В.В., Бабський А.А., Краснянська Т.М., Сятиня В.А., Янош Сабо, Трубчик Т.М. Зміни мотивації фармацевтичного навчання з урахуванням сучасних умов і перспектив на майбутнє .....	35
Сметаніна К.І. Шляхи оптимізації підготовки провізорів на додипломному та після-дипломному етапах. Повідомлення ІІ .....	39

#### АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ

Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Буднікова Т.М., Шматенко О.П. Функціональне моделювання процесу зберігання та відпуску лікарських засобів на військового-медичних складах ...	47
--	----

#### ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалов В.В. (мол.). Судово-фармацевтична оцінка лікарських засобів, що застосовуються у кримінальних цілях при виготовленні психотропних речовин, обіг яких обмежено .....	55
---	----

#### ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ GMP У ВИРОБНИЦТВО

Костюк Г.В., Деренська Я.М. Актуальність формування системи управління проектами у фармації в умовах впровадження Належної Виробничої Практики. ....	58
--	----

#### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Шабельник К.П., Коваленко С.І., Павлов С.В., Беленічев І.Ф. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-R-4-оксо-4N-хіазолін-3-іл)алкіл(арил) карбонових кислот. Повідомлення IV .....	64
---	----

Мішина Л.Г., Безпалюк Н.А., Геращенко І.І., Габчак О.Л. Дослідження фізико-хімічної взаємодії в системі високодисперсний кремнезем—білок—левоміцетин у водному середовищі .....	69
---	----

Блажеєвський М.Є., Миронюк П.Л. Хемілюмінесцентне визначення адреналіну гідротартрату в розчині для ін'екцій. ....	73
--	----

Бідниченко Ю.І. Порівняння ефективності виділення пептидних грибних токсинів за допомогою традиційних методів ізоляції. ....	78
--	----





Ясна Н.С. Удосконалення методів регенерації колонок для високоефективної рідинної хроматографії, які використовуються для розділення високомолекулярних речовин.....	81
Антонюк В.О. Дослідження взаємодії хедерасапоніну з лектинами.....	84
Куцик Р.В., Мізюк Р.М., Куровець Л.М. Протимікробні властивості рослин роду Кермек ( <i>Limonium</i> spp.) .....	88
<b>ФАРМАКОТЕРАПІЯ</b>	
Ярних Т.Г., Хохленкова Н.В., Горова О.А. Застосування фітопрепаратів у терапії атопічного дерматиту.....	98
<b>НЕКРОЛОГ</b>	
Пам'яті Вячеслава Олександровича Головкіна.....	103

## До відома авторів!

Адреса редакції: 04112, м. Київ-112,  
вул. Дорогожицька, 9, кімната 47.  
Тел./факс (044) 205-49-19.

---

---

---

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

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення, Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів

Розрахунковий рахунок журналу: Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я», ЗКПО 02473139 Печерське відділення Київської міської філії АКБ «Укросоцбанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 486-18-29.

Фармацевтичний журнал № 2, березень—квітень, 2007. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О. Цуркан. Київ, Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 486-18-29.

---

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

Здано до набору 01.03.2007. Підписано до друку 10.04.2007. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,98. Зам. 7-500.

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19. ЗАТ «ВІПОЛ», ДК № 15, 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

# МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

УДК 658.3(075.8)

О.В.ПОСИЛКІНА, д-р фармац. наук, проф., О.А.ЯРЕМЧУК, канд. фармац наук,  
О.В.КОЗИРЄВА, канд. економ. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

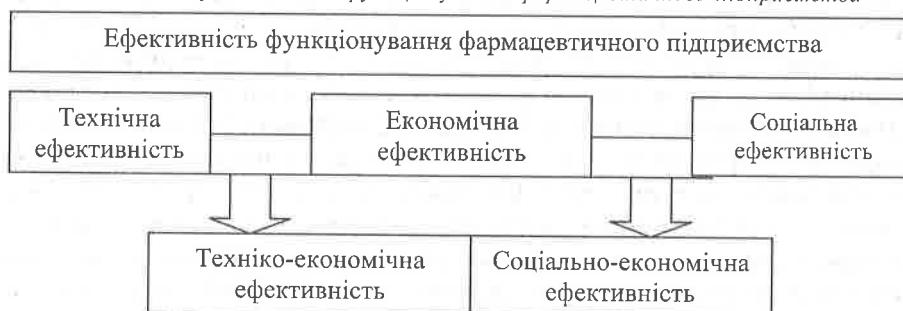
## МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

Успіх будь-якого фармацевтичного підприємства в конкурентній боротьбі значною мірою залежить від результативності та ефективності його діяльності.

Категорія ефективності — це складне ціле, яке поєднує поняття технічної, економічної та соціальної ефективності (схема 1).

Схема 1

Загальна схема ефективності функціонування фармацевтичного підприємства



В умовах ринкової економіки основним показником оцінки діяльності фармацевтичного підприємства є економічна ефективність, тому що ця категорія відображає як ринкові умови господарювання та конкурентну боротьбу, так і інтереси власника засобів виробництва, котрі завжди є пріоритетними в умовах ринку.

Однак невід'ємною частиною виробничого процесу є людський капітал.

Вкладення в нього є результатом взаємодії економічного та соціального аспекту виробництва. Цілісність такої взаємодії відображає соціально-економічна ефективність [4, 5, 9].

Економічна та соціальна ефективність — це здебільшого протилежні характеристики підприємства: економічна ефективність виражас передусім приватні інтереси власників засобів виробництва, а соціальна — суспільні інтереси, інтереси колективів підприємств. Незважаючи на різницю між ними, вони взаємопов'язані між собою і складають єдине ціле — загальну ефективність функціонування фармацевтичного підприємства. Але це лише один бік єдності економічної та соціальної ефективності. Другий полягає в тому, що економічна ефективність може бути основою зростання соціальної ефективності та результативності і навпаки. В умовах ринкових відносин взаємозв'язок між цими двома категоріями має, здебільшого, однобічний характер: підвищення економічної ефективності здійснюється переважно за рахунок зниження соціальної ефективності.

Протиріччя між економічною та соціальною ефективністю різноманітні, серед них можна виділити:

— протиріччя між рентабельністю компанії та витратами на соціальні потреби колективу;

- протиріччя між економічною ефективністю і творчим змістом праці;
- протиріччя між доходами працівників та цінами на продукцію;
- протиріччя між науково-технічним прогресом та екологічною ситуацією, які можна трактувати як протиріччя між науково-технічним прогресом та становим фізичної безпеки, властивістю до репродукції нації у повному обсязі;
- протиріччя між науково-технічним та соціальним прогресом;
- протиріччя між рівнем доходів власників та найманых працівників;
- протиріччя між соціальною безпекою громадян та економічною системою держави;
- протиріччя між економічною ефективністю підприємства та соціальною політикою, яку провадить держава;
- протиріччя між економічною системою та духовними цінностями.

Наявність протиріч між соціальною та економічною ефективністю неприпустима, оскільки вони стають перепоною для досягнення кінцевої мети виробництва — росту добробуту людей. Негативним наслідком цих протиріч на рівні підприємства є те, що вони можуть стримувати підвищення економічної ефективності виробництва.

Деякі теоретичні та практичні рекомендації щодо досягнення єдності економічної та соціальної ефективності шляхом пом'якшення протиріччя між ними в умовах сучасних ринкових відносин подано у роботах провідних дослідників в галузі економіки та соціальних відносин. Але проблеми формування механізму досягнення єдності економічної та соціальної ефективності на рівні підприємства недостатньо дослідженні як вітчизняними, так і зарубіжними науковцями [1–3, 6].

На сучасному етапі розвитку фармацевтичного виробництва економічний аспект домінує і підпорядковує собі технічний та соціальний. Техніка розвивається передусім в інтересах збільшення прибутку. В такому ж становищі опинився і соціальний аспект виробництва. Йому приділяється увага тільки як засобу збільшення прибутку.

За цих умов сутність показника соціально-економічної ефективності виробництва полягає в тому, що він відображає ступінь задоволення інтересів працівників у міру того, наскільки ці інтереси збігаються з поточною метою діяльності підприємства, тобто соціально-економічна ефективність відбуває рівень задоволення інтересів працівників у міру зростання економічної зацікавленості власників підприємства [1, 3]. У цьому і полягає соціальна несправедливість ринкових відносин. Проте на сьогоднішній день у фармації ми можемо спостерігати тенденцію посилення соціалізації економічних відносин.

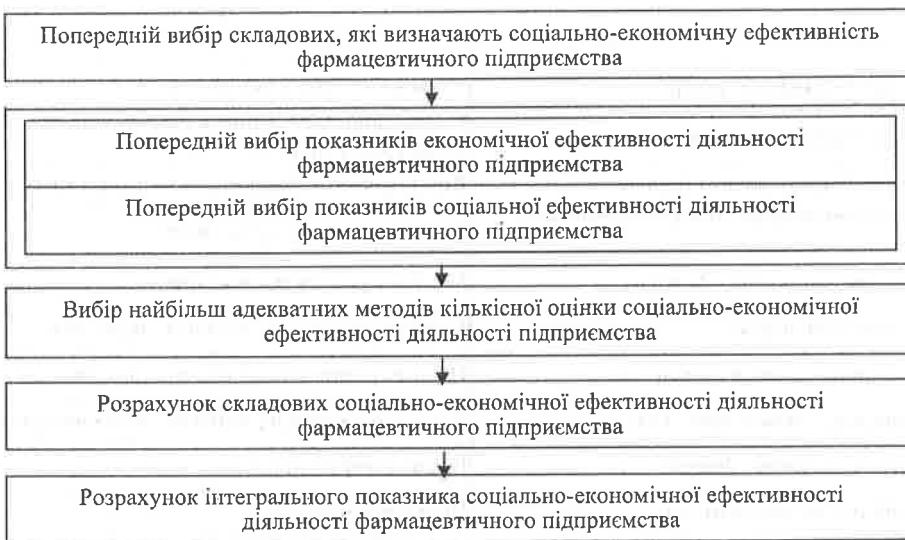
Новий об'єкт уваги менеджерів — людські ресурси — вимагає створення науково обґрунтованих методик визначення характеру дії на використання потенціалу об'єктивних та суб'єктивних чинників.

Специфічною особливістю цього виду соціальної ефективності є те, що до неї неможливо застосувати принцип «максимум результату при мінімумі витрат», тобто принцип економічної ефективності, оскільки сама по собі соціальна ефективність не реалізується, а вимагає витрат. Засобом досягнення соціального аспекту є економічні результати виробничої діяльності, система виробничих відносин і, насамперед, характер власності на засоби виробництва, а також всебічний його розвиток у даний час і в майбутньому. Таким чином, можна зробити висновок, що соціальна ефективність — це категорія, яка, з одного боку, виступає гарантам та забезпечує соціальний бік діяльності підприємства, з іншого, — безпосередньо впливає на підвищення показників економічної ефективності, що зрештою приводить до отримання більшого прибутку при раціональному використанні ресурсів підприємства.

Для оцінки соціально-економічної ефективності діяльності фармацевтичного підприємства запропоновано алгоритм, наведений на схемі 2.

**Схема 2**

*Блок-схема алгоритму розрахунку соціально-економічної ефективності фармацевтичного підприємства*



Найбільш відповідальним етапом проведення аналітичної оцінки є вибір і обґрунтування кількісних та якісних оцінок факторів, які б охоплювали різні аспекти ефективності виробництва і забезпечували його максимальну ефективність (табл. 1).

Загалом соціально-економічну ефективність (СЕЕ) фармацевтичного підприємства можна уявити як функцію, значення якої залежить від декількох змінних

$$CEE = f_0 \{E_{ek}, E_{soc}\},$$

де  $E_{ek}$  — інтегральний показник економічної ефективності діяльності фармацевтичного підприємства;

$E_{soc}$  — інтегральний показник соціальної ефективності діяльності фармацевтичного підприємства.

Розрахунок інтегральних показників соціально-економічної ефективності доцільно проводити за допомогою статистичних програм і таксономічного аналізу. Розрахунок цих показників представлено на прикладі ТОВ «ФФ «Здоров'я» у табл. 2.

Для оцінки впливу реалізації соціальних заходів на підвищення ефективності фармацевтичного виробництва нами опрацьована модель розрахунку зони єдності економічної та соціальної ефективності беззбиткових фармацевтичних підприємств

$$Y_p = \frac{K - Du \cdot [1 - Y_{cv} \cdot (1 - K) - Yv \cdot (1 - R)]}{1 - Du},$$

де  $Y_p$  — відносне збільшення прибутку підприємства;

$K$  — відносне збільшення обсягу виробленої продукції як наслідок підвищення соціальної ефективності підприємства;

$Du$  — співвідношення між витратами та ціною виробництва продукції у базовому періоді;

$Y_{cv}$  — частка у собівартості умовно-змінних витрат на засоби виробництва;

$Yv$  — частка у собівартості витрат на оплату праці робітників;

$R$  — відносне підвищення витрат виробництва на соціальні потреби робітників (підвищення соціальної ефективності підприємства).

Таблиця 1

Перелік показників соціально-економічної ефективності функціонування фармацевтичного підприємства

Показники економічної ефективності	Показники соціальної ефективності
Показник продуктивності праці	Темп росту заробітної плати
Показник фондовіддачі основних фондів	Співвідношення темпів росту заробітної плати і темпів росту прибутку
Коефіцієнт вибуття основних фондів	Втрата робочого часу через хвороби і травми
Коефіцієнт інтенсивного оновлення основних фондів	Темп росту соціальних виплат
Коефіцієнт зносу основних фондів	Коефіцієнт глибинності кадрів
Показник матеріаловіддачі	Коефіцієнт постійного складу персоналу
Показник швидкості обороту капіталу	Показник зарплатомісткості продукції
Рентабельність реалізації продукції	Частка працівників, зайнятих творчою працею
Рентабельність основних фондів	Рівень конфліктності
Рентабельність власного капіталу	Норма вільного часу
Показник фондоозброєності праці	Частка пільг непередбачених законодавством
Коефіцієнт автономії (коefіцієнт фінансової стабільності)	
Коефіцієнт інвестування	
Коефіцієнт покриття	
Коефіцієнт поточної ліквідності	
Коефіцієнт абсолютної ліквідності	

Таблиця 2

Результати розрахунків інтегрального показника соціально-економічної ефективності ТОВ «ФФ «Здоров'я»

Показники	Роки			
	2002	2003	2004	2005
Інтегральний показник економічної ефективності	0,999824	0,997739	0,963564	0,796603
Інтегральний показник соціальної ефективності	0,837965	0,962548	0,485682	0,859876
Інтегральний показник соціально-економічної діяльності	0,258121	0,201183	0,933677	0,505607

Особливість запропонованої моделі полягає в тому, що не тільки заробітна плата, але й інші соціальні доходи можуть бути стимулом для підвищення продуктивності праці. У даному контексті збільшення соціальних витрат підприємства не завжди знижує його прибуток. Соціальні витрати можуть бути чинником підвищення економічної ефективності підприємства. Економічний ефект від збільшення соціальних витрат може перевищити ці витрати, тобто зробити їх економічно обґрунтованими. Таким чином, забезпечується єдність економічної та соціальної ефективності підприємства ( $Y_p$ ). До чинників, від яких залежить зона єдності економічної та соціальної ефективності підприємства, відносяться: структура собівартості виробленої продукції, зокрема частка витрат на соціальні потреби робітників, органічна побудова капіталу, рівень рентабельності, ступінь використання виробничої потужності підприємства.

На прикладі ТОВ «ФФ «Здоров'я» проаналізована залежність між трьома основними факторами, що визначають розмір зони єдності між економічною та соціальною ефективністю функціонування фармацевтичного підприємства, а саме

чистим прибутком, соціальними витратами та часткою у собівартості умовно-змінних витрат на виробництво. Для цього побудована багатофакторна модель регресійної залежності чистого прибутку (ЧП) від розміру соціальних витрат і частки умовно-змінних витрат на виробництво у собівартості продукції

$$\text{ЧП} = -306,245 + 4,156 \cdot \text{Соціальні витрати} + 14,639 \cdot \text{Частка умовно-змінних витрат у собівартості продукції.}$$

Побудована модель є адекватною:  $t$ -критерій Стьюодента дорівнює 2,66566, 34,62677, 4,14401 відповідно для вільного члена, соціальних витрат та частки у собівартості умовно-змінних витрат на виробництво; величина коефіцієнта множинної кореляції — 0,99; коефіцієнт детермінації — 0,99; значення F-критерію вказує на значущість коефіцієнта кореляції, тому що  $2144,5 > 3,48$ .

На підставі побудованої моделі і даних, наведених у табл. 3, розраховано відносне збільшення прибутку внаслідок взаємодії соціальної та економічної ефективності виробництва.

Таблиця 3

*Результати аналізу зростання прибутку підприємства внаслідок забезпечення єдності економічної та соціальної ефективності виробництва ТОВ «ФФ «Здоров'я»*

Показники	Роки				
	2001	2002	2003	2004	2005
Співвідношення між витратами та ціною виробництва продукції у базовому періоді	0,75	0,77	0,87	0,63	0,65
Частка у собівартості умовно-змінних витрат на засоби виробництва, %	78,5	78,9	79,6	84,5	82,2
Частка у собівартості витрат на оплату праці робітників, %	0,8	0,86	1,1	2,5	3
Підвищення соціальної ефективності виробництва, %	1,1	1,5	1,9	2,3	3
Відносне збільшення прибутку підприємства при зростанні на 1 % соціальної ефективності виробництва, %	5,3	4,5	3,8	6,43	9

## Висновки

1. Доведено, що в сучасних умовах метою діяльності фармацевтичних підприємств має бути досягнення не тільки економічної, але і соціальної ефективності виробництва. Низький рівень соціальної ефективності виробництва може стати серйозною перепоною на шляху зростання економічної ефективності виробництва.

2. Побудована на прикладі ТОВ «ФФ «Здоров'я» економетрична модель доводить значущість показника соціальної ефективності у формуванні інтегрального показника ефективності фармацевтичного виробництва і підтверджує можливість одночасного зростання показників соціальної та економічної ефективності фармацевтичного виробництва.

3. Умовою єдності соціальної та економічної ефективності фармацевтичних підприємств є оптимальна структура собівартості виробленої продукції, висока органічна побудова капіталу, високий рівень рентабельності діяльності, повна завантаженість виробничих потужностей.

1. Бойко Е.В. // Економіка: проблеми теорії та практики. — 2002. — № 166. — С. 19—24.
2. Ворожейкин И.Е. Управление социальным развитием организаций: Учебник. — М.: ИНФРА-М, 2001. — 415 с.
3. Дороніна Л.А. Управління економічними та соціальними процесами. — Х.: ХДЕНУ, 2002. — 374 с.
4. Измалков А.В. Управление безопасностью социально-экономических систем и оценка его эффективности. — М.: Компания «Спутник», 2003. — 275 с.
5. Лесная И.Ф. // Економіка: проблеми теорії та практики. — 2002. — № 166. — С. 69—76.
6. Огаренко В.М., Малахова Ж.Д. Соціологія праці: Навч. посібник. — К.: Центр навчальної літератури, 2005. — 289 с.

7. Тищенко А.Н., Кизим Н.А., Догадайлло Я.В. Экономическая результативность деятельности предприятий. — Х.: ИНЖЕК, 2005. — 144 с.
8. Турило А.М., Турило А.А. // Економіка промисловості. — 2003. — № 1. — С. 16—20.
9. Турило А.М., Турило А.А. // Актуальні проблеми економіки. — 2004. — № 3. — С. 152—158.

Надійшла до редакції 02.11.2006.

*О.В.Посулкина, А.А.Яремчук, Е.В.Козирєва*

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Определена сущность понятия социально-экономическая эффективность фармацевтического производства. Обоснованы локальные показатели, характеризующие социально-экономическую эффективность деятельности фармацевтического предприятия. Предложен алгоритм оценки социально-экономической эффективности фармацевтического предприятия. Апробирована модель расчета зоны единства экономической и социальной эффективности безубыточных фармацевтических предприятий.

*O.V.Posulkina, O.A.Yaremchuk, O.V.Kozureva*

## METHODICAL APPROACHES TO THE ESTIMATION OF SOCIAL-ECONOMIC EFFECT OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

### SUMMARY

The article is dedicated to the problem question of definition essence social-economic effect. Local indicators of social-economic effect of pharmaceutical enterprises are determined. New methodical approaches to the estimation of social-economic effect of pharmaceutical enterprises are proposed. Estimation model of unity zone of social and economic effect break-even's pharmaceutical enterprises is approved.

УДК 615.28.003.12

*О.Р.ЛЕВИЦЬКА, канд. фармац. наук, доц., Б.П.ГРОМОВИК, д-р фармац. наук, проф., Г.Д.ГАСЮК, канд. фармац. наук, доц., Н.Б.ЯРКО, канд. фармац. наук, доц., Н.В.ПЕТРУШЕНКО, провізор-інтерн*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Одеський державний медичний університет*

## АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ФТОРХІНОЛОННОГО РЯДУ

**Ключові слова:** фармацевтичний ринок, маркетингові дослідження, продуктова і цінова кон'юнктура ринку, антибактеріальні засоби фторхінолонового ряду, темпи впровадження лікарських засобів, коефіцієнт ліквідності ціни

**Постановка проблеми в загальному вигляді.** В наш час національний фармацевтичний ринок знаходиться у практично рівноважному стані. Сформовано конкурентне середовище, досягнуто відносне насичення ринку лікарськими препаратами. За умов загострення конкуренції серед виробників та постачальників лікарських засобів, динамічного зовнішнього середовища, не завжди передбачуваної державної регуляторної політики, обмеженості ресурсів охорони здоров'я та невисокої купівельної спроможності населення у вигідному становищі є те фармацевтичне підприємство, яке вміє чітко визначати ринкову нішу для своїх препаратів, розробляти конкретну цінову стратегію, методи просування лікарських засобів тощо. Актуальним постає питання економічної дос-

тупності лікарських засобів до споживачів, що зумовлює важливість і необхідність організаційно-економічного обґрунтування підходів до визначення раціональних витрат на забезпечення хворих лікарськими засобами в залежності від нозології та ступеня захворювання.

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** Сучасний стан наукових досліджень можна характеризувати як цілеспрямовані комплексні та систематизовані дослідження ринку і моніторингу цін на окремі групи лікарських засобів. Зокрема, з метою пошуку оптимальних підходів, які підвищують медичну та економічну ефективність лікування цукрового діабету, було проведено дослідження асортименту антидіабетичних засобів [14], вивчено лікарське забезпечення хворих діабетом в умовах стаціонару [5], розроблено для них стандартизовані варіанти [7] та окреслено шляхи оптимізації лікарського забезпечення [1]. Вивчалася продуктова та цінова кон'юнктура вітчизняного ринку нестeroїдних протизапальних і протиревматичних лікарських засобів та попит на них [2]. Проводилось маркетингове вивчення вітчизняного ринку лікарських засобів для гастроenterологічної та оториноларингологічної практики [3, 12], препаратів групи ентеросорбентів [17], лікарських засобів для лікування хворих психічними розладами [18], гормональних контрацептивів [4, 16], деяких виробів медичного призначення [4]. Був проаналізований асортимент лікарських засобів, що застосовуються для надання невідкладної лікарської допомоги при надзвичайних ситуаціях [8], вивчений вітчизняний ринок зарубіжних препаратів [15] тощо.

**Невирішенні аспекти загальної проблеми.** На підставі зазначеного вище можна констатувати, що на сьогодні об'єктами дослідження фармацевтичного ринку виступають різні ринкові сегменти та лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп. Проте комплексне дослідження ринку антибактеріальних засобів групи фторхінолонів не проводилось. Разом з тим зростання кількості інфекційних захворювань та ріст антибіотикорезистентності мікроорганізмів зумовлює актуальність досліджень у цьому напрямку.

**Формулювання цілей статті.** Метою нашого дослідження був аналіз стану фармацевтичного ринку фторхінолонів III та IV поколінь, зокрема його продуктової та цінової кон'юнктури.

## Виклад основного матеріалу

**Об'єкти та методи дослідження.** Об'єктами дослідження були препарати респіраторних фторхінолонів III та IV поколінь (спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин). При цьому використовували метод аналізу вторинної маркетингової інформації. Як інформаційні джерела використовували Компендіуми 2004 і 2005 рр. видань [10,11], додатки «Юридичні аспекти фармації» до журналу «Провізор» за період з серпня 2004 р. до грудня 2005 р. включно, а також цінники «Еженедельника «Аптека» за 2005 р. [9].

Для кількісної характеристики динаміки арсеналу досліджуваних антибактеріальних засобів було використано показник середньомісячного темпу впровадження нових лікарських засобів [13], а для аналізу цінової кон'юнктури розраховували мінімальну, максимальну і середню оптову ціну, а також коефіцієнт ліквідності ціни [12].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення асортименту імпортних та вітчизняних антибактеріальних препаратів фторхінолонового ряду III та IV поколінь, зареєстрованих в Україні, показало, що кількість фірм та запропонованих ними препаратів постійно зростає. Так, станом на серпень 2004 р. були зареєстровані досліджувані препарати 17-ти фірм-виробників, з них — 13-ти зарубіжних фірм та 4-х вітчизняних виробників, тобто ринок похідних фторхінолонів в Україні формували, в основному, зарубіжні виробники (76,5 % фірм).

Така ж тенденція спостерігалась і у 2005 р.: провідні позиції продовжували займати зарубіжні виробники (кількість їх фірм збільшилася до 17-ти). Разом з тим помітна тенденція до збільшення (хоча і незначного) препаратів вітчизняного виробництва (п'ять виробників у 2005 р.). Серед країн — імпортерів досліджуваних лікарських засобів лідером є Індія, кількість фірм якої на фармацевтичному ринку України зростала від 8-ми у 2004 р. до 13-ти у 2005 р. За аналізовані періоди препарати фторхінолонів репрезентували два виробники Великої Британії. Німеччина у 2004 р. була представлена двома фірмами, а у 2005 р. — тільки однією. Бангладеш на українському ринку фторхінолонів за вказаній період також представляла одна фірма.

Таблиця 1

*Перелік фармацевтичних фірм, що реєстрували в Україні лікарські засоби фторхінолонів III і IV поколінь*

№	Назва фірми	Препарати, зареєстровані в Україні			
		2004 р.		2005 р.	
		кількість	%	кількість	%
<b>Зарубіжні виробники</b>					
1	«Белко Фарма», Індія	8	16,0	8	12,5
2	«Джейкросс Лімітед», Велика Британія	8	16,0	—	—
3	«Авентіс Фарма», Німеччина	6	12,0	—	—
4	«Кнісс Лабораторіез», Індія	5	10,0	5	7,8
5	«Люпін Лтд», Індія	4	8,0	6	9,4
6	«Сінмедик Лабораторіз», Індія	4	8,0	4	6,3
7	«Мілі Хелскере», Велика Британія	3	6,0	3	4,7
8	«Ранбаксі Лабораторіз Лімітед», Індія	3	6,0	5	7,8
9	«Аристофарма», Бангладеш	2	4,0	2	3,1
10	«Байєр АГ», Німеччина	2	4,0	2	3,1
11	«Каділа Хелткер», Індія	2	4,0	2	3,1
12	«Неон Антибіотикс», Індія	2	4,0	2	3,1
13	«Скан Бютек», Індія	1	2,0	1	1,6
14	«Нортон Хелскере», Велика Британія	—	—	6	9,4
15	«Санофі-Авентіс», Індія	—	—	6	9,4
16	«Маклеодс Фармасьютикалс», Індія	—	—	5	7,8
17	«Мікро Лабс Лімітед», Індія	—	—	4	6,3
18	«Туліп Лаб. Приват Лімітед», Індія	—	—	2	3,1
19	«Д-р Редді's Лабораторіз», Індія	—	—	1	1,5
	Р а з о м:	50	100,0	64	100,0
<b>Вітчизняні виробники</b>					
1	«Здоров'я»	5	50,0	5	38,4
2	«Юрія-Фарм»	3	30,0	3	23,1
3	«Київмедпрепарат»	1	10,0	—	—
4	«Львівтехнофарм»	1	10,0	2	15,4
5	«Фарма Старт»	—	—	2	15,4
6	«Артеріум»	—	—	1	7,7
	Р а з о м:	10	100,0	13	100,0

Як видно з даних, наведених у табл. 1, у 2004 р. серед лідерів на ринку України можна відзначити шість іноземних фірм, частка продукції яких становила 70 %, а саме: «Белко Фарма» та «Джейкросс Лімітед» (зареєстровано по вісім препаратів), «Авентіс Фарма» (шість назв лікарських засобів), «Кнісс Лабораторіез» (п'ять назв лікарських засобів), «Люпін Лтд» та «Сінмедик Лабораторіз» (по чотири препарати). Інші фірми зареєстрували по 1—3 препарати. У 2005 р. на перших позиціях виступала «Белко Фарма» (вісім лікарських

засобів), «Люпін Лтд», «Нортон Хелскере» та «Санофі-АVENTІС» (по шість зареєстрованих препаратів у кожної), а також «Маклеодс Фармасьютикалс» і «Кнісс Лабораторіез», які пропонували українському споживачеві по п'ять найменувань препаратів фторхінолонів III і IV поколінь.

Отже, за досліджуваний період дев'ять фірм пропонували однакову кількість препаратів, дві фірми розширили асортимент своїх лікарських засобів, ще дві фірми представляли свої препарати лише у 2004 р., а шість виробників зареєстрували свою продукцію в Україні лише у 2005 р.

За даними, наведеними в табл. 1, лідером на ринку України у 2004–2005 рр. за кількістю представлених препаратів була індійська фірма «Белко Фарма». Не продовжували реєструвати у 2005 р. досліджувані антибактеріальні засоби німецький виробник «АVENTІС Фарма», а також британська фірма «Джей-крос Лімітед». Проте арсенал фторхінолонів поповнили шість індійських постачальників.

Серед вітчизняних виробників арсенал фторхінолонів у 2004 р. представляли «Здоров'я» (п'ять найменувань), «Юрія-Фарм» (три найменування), «Київмедпрепарат» та «Львівтехнофарм» — по одному препарату. У 2005 р. загальна картина дещо змінилася: «Здоров'я» та «Юрія-Фарм» не внесли змін у продуктовий асортимент фармацевтичного ринку препаратів фторхінолонів в абсолютних показниках (хоча відносна частка їх препаратів дещо знизилась за рахунок появи препаратів нових виробників), проте «Львівтехнофарм» збільшив кількість позицій до двох, а «Фарма Старт» поповнила вітчизняний асортимент ще двома препаратами. Відзначилася і корпорація «Артеріум», вивівши на ринок України препарат під торговою назвою «Флоксіум».

Нами також проаналізовано продуктовий асортимент фторхінолонів III та IV поколінь за лікарськими формами. Встановлено, що ця група препаратів представлена трьома лікарськими формами: таблетками (83,3 % в 2004 р. та 83,1 % в 2005 р.), розчинами для інфузій (13,3 % та 14,3 % відповідно) і розчинами для ін'екцій (3,3 % та 2,6 % відповідно). Однією з переваг антибактеріальних засобів фторхінолонового ряду є наявність як інфузійних, так і пероральних лікарських форм. Це дозволяє проводити так звану ступеневу терапію: у перші дні використовувати парентеральні форми (це особливо важливо при ускладнених інфекціях), а потім, при поліпшенні стану пацієнта, переходити на пероральні форми, що значно полегшує застосування лікарських засобів хворими.

Подальші наші дослідження показали (табл. 2), що темпи впровадження лікарських засобів групи фторхінолонів III та IV поколінь істотно відрізнялися. Загальна кількість найменувань досліджуваних антибактеріальних засобів, які були зареєстровані за аналізований період, становить 29 (темп впровадження  $T_b = 3,3 \%$ ). Найвище значення даного показника характерне для препаратів гатифлоксацину ( $T_b = 13,7 \%$ ). Це можна пояснити низкою причин: добрими показниками IV фази клінічних досліджень гатифлоксацину, ростом резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних засобів, незадоволеною споживчою потребою у препаратах гатифлоксацину через високу ціну та низьку купівельну спроможність населення. За аналізований період абсолютна кількість зареє-

Таблиця 2

Оновлення ринку фторхінолонів за період з серпня 2004 р. до грудня 2005 р.

Міжнародна непатентована назва	Кількість нових препаратів	Кількість препаратів у базовому періоді	Темп впровадження ( $T_b$ ), %
«Спарфлоксацин»	1	11	0,5
«Левофлоксацин»	7	32	1,3
«Моксифлоксацин»	—	2	—
«Гатифлоксацин»	21	9	13,7
Усього:	29	52	3,3

строваних препаратів гатифлоксацину зросла щонайменше вдвічі (21 препарат у грудні 2005 р. порівняно з 9-ма препаратами у серпні 2004 р.).

Низький темп впровадження характерний для левофлоксацину (шість позицій,  $T_b = 1,3\%$ ). Незначне зростання асортименту характерне для препаратів спарфлоксацину (один препарат,  $T_b = 0,5\%$ ). За аналізований період зовсім не впроваджувалися препарати моксифлоксацину і єдиною його торговою маркою, що представлена на ринку України, є «Авелокс», який випускається німецькою фірмою «Байєр АГ» у вигляді двох лікарських форм — таблеток та інфузійного розчину.

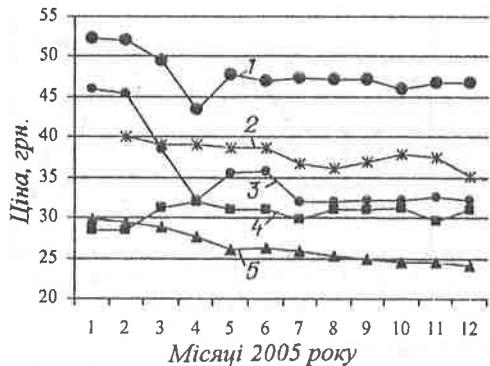
На наступному етапі дослідження нами проаналізовано цінову кон'юнктуру ринку досліджуваних антибактеріальних засобів у 2005 р. Так, препарати спарфлоксацину («Спарфлоксацин-Здоров'я», табл. в/о 400 мг, № 10; «Спарфлоксацин» фірми «Аристофарма», табл. в/о 200 мг, № 10) були запропоновані посередниками на ринок у травні та липні місяцях відповідно. З часу появи їх пропонувала постійно невелика кількість посередників (від двох до п'яти). Середня оптова ціна даних лікарських засобів мала тенденцію до зниження (від 98,11 до 94,66 грн. та від 40,92 до 39,47 грн. за упаковку відповідно). Коефіцієнт ліквідності ціни для вказаних препаратів знаходився в межах 0,01—0,11, тобто не перевищував оптимального значення для оптового сегмента внутрішнього фармацевтичного ринку.

Група левофлоксацину також відзначилася появою нових пропозицій на фармацевтичному ринку. «Левофлоксацин-Здоров'я» посередники почали пропонувати з травня 2005 р., їх кількість коливалася від трьох до шести. Коливання середньої оптової ціни носили маятникоподібний характер: від 39,16 грн. у травні, через 37,81 грн. у жовтні до 39,13 грн. у грудні 2005 р. Коефіцієнт ліквідності ціни даного лікарського засобу дещо зростав (від 0,02 у травні до 0,08 у жовтні). Листопад та грудень 2005 р. характеризуються зниженням досліджуваного коефіцієнта для «Левофлоксацину-Здоров'я». Для препаратів «Левофлоцину 250» та «Левофлоцину 500» («Фарма Старт»), які були запропоновані також у травні 2005 р., аналогічно характерні невелика кількість пропозицій (у середньому чотири) та невисокі показники і незначні коливання коефіцієнта ліквідності (від 0,02 до 0,06). Проте відмічено незначне зростання середньої оптової ціни (від 25,24 до 25,46 грн. та від 45,29 до 46,72 грн.). Позитивним є поява на фармацевтичному ринку вітчизняного препарату під назвою «Флоксіум» (корпорація «Артеріум»). Перші два місяці (вересень—жовтень 2005 р.) цей лікарський засіб пропонував один посередник, у наступні два місяці їх кількість різко зросла до 9-ти та 13-ти відповідно. Очевидно, таке збільшення кількості оптових фармацевтичних фірм, які пропонували даний лікарський засіб, спричинило зниження середньої ціни від 91,00 до 83,8 грн.

Для препаратів гатифлоксацину, що поповнили список пропозицій на оптовому фармацевтичному ринку у 2005 р., характерним є дещо більша кількість посередників. Так, «Гатиспан» («Люпін Лтд») пропонувало від 6-ти до 11-ти оптових посередників; «Гафлокс-200» та «Гафлокс-400» («Сінмедик Лабораторіз») — від 3-х до 14-ти та від 4-х до 15-ти відповідно, «Гатиджем» («Туліп Лаб. Приват Лімітед») — від 4-х до 10-ти.

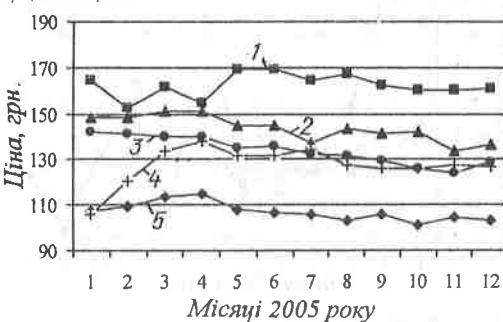
Для детальнішого аналізу нами було обрано препарати групи фторхінолонів III та IV поколінь, які постійно пропонувалися на оптовому фармацевтичному ринку України. За величиною середньої ціни однієї упаковки станом на кінець 2005 р. досліджувані лікарські засоби ми умовно поділили на чотири цінових ніші: перша — менше 50 грн., друга — від 50 до 100 грн., третя — від 100 до 200 грн., четверта — понад 200 грн.

Як видно з даних, поданих рис. 1, майже всі препарати першої цінової ніші характеризувалися зниженням величини середньої оптової ціни. Значне її зни-



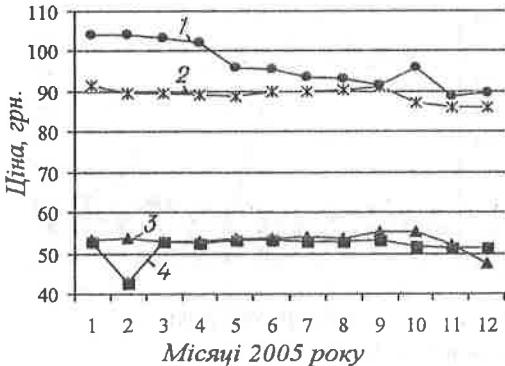
#### Перша цінова ніша:

1 – «Локсоф», «Ранбаксі», табл., в/о, 500 мг, № 5, 2 – «Зіквін», «Каділа Хелткер», табл., в/плів. об., 400 мг, № 5, 3 – «Лефлоцин», «Юрія-Фарм», р-н для інфузій 0,5 % фл. 100 мл, 4 – «Локсоф», «Ранбаксі», р-н для інфузій 500 мг фл. 100 мл, № 1, 5 – «Локсоф», «Ранбаксі», табл., в/о, 250 мг, № 5



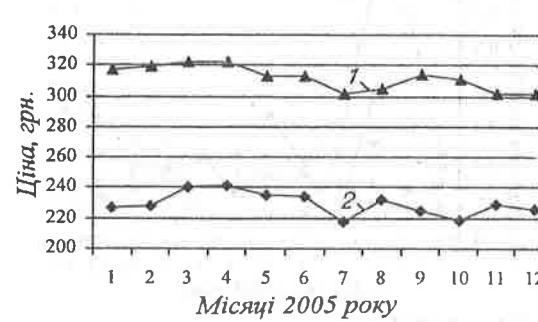
#### Третя цінова ніша:

1 – «Таванік», «Авестіс Фарма», табл., 500 мг, № 5, 2 – «Авелокс», «Байєр АГ», табл., в/о, 400 мг, № 5, 3 – «Тебріс», «Мілі Хелскер», табл., в/о, 400 мг, № 10, 4 – «Тебріс», «Мілі Хелскер», табл., в/о, 200 мг, № 20, 5 – «Таванік», «Авестіс Фарма», табл., 250 мг, № 5



#### Друга цінова ніша:

1 – «Тебріс», «Мілі Хелскер», р-н для інфузій 400 мг фл. 200 мл, № 1, 2 – «Ленофлокс», «Белко Фарма», табл., в/о, 500 мг, № 5, 3 – «Ленофлокс інфузія», «Скан Бютек», р-н для інфузій 500 мг фл. 100 мл, № 1, 4 – «Ленофлокс», «Белко Фарма», табл., в/о, 250 мг, № 5



#### Четверта цінова ніша:

1 – «Авелокс», «Байєр АГ», р-н для інфузій 400 мг фл. 250 мл, № 1, 2 – «Таванік», «Авестіс Фарма», р-н для інфузій 5 мг/мл фл. 100 мл, № 1

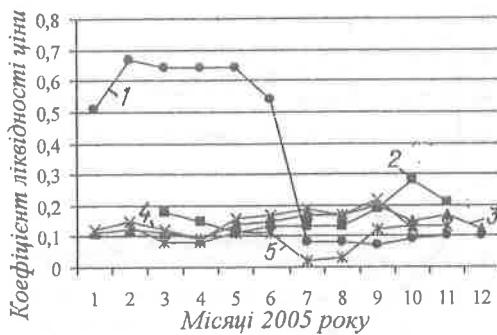
Рис. 1. Динаміка середньої оптової ціни препаратів, похідних фторхінолонів, різних цінових ніш ження (понад 10 грн. за упаковку) характерне для «Лефлоцину» («Юрія-Фарм»), а саме: від 45,99 до 32,16 грн. Разом з тим зросла ціна на інфузійний розчин «Локсоф» («Ранбаксі Лабораторіз Лімітед») з 28,55 до 31,1 грн. за флакон.

Динаміка середньої оптової ціни упаковки препаратів другої цінової ніші також свідчить про характерне її зниження. Найбільший спад ціни у даній групі відзначений для препарату «Тебріс» («Мілі Хелскер») у вигляді розчину для інфузій (ціна знизилась майже на 15 грн.).

Така ж тенденція притаманна і препаратам третьої цінової ніші. Виняток становить препарат «Тебріс» («Мілі Хелскер») у вигляді таблеток по 200 мг, значення середньої оптової ціни якого зросло більше ніж на 20 грн.

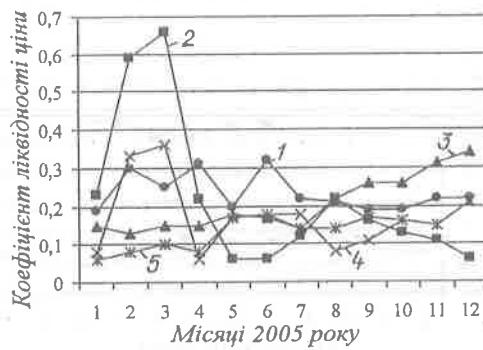
Група препаратів фторхінолонів четвертої цінової ніші є найменш численною, але, як і в попередніх групах, тут також спостерігається зниження середніх оптових цін. Це, очевидно, пов'язано зі зростанням кількості посередників, які пропонували антибактеріальні препарати фторхінолонів на фармацевтичному ринку України. Найдорожчими серед досліджуваних лікарських засобів є інфузійні розчини, які часто застосовуються при важких захворюваннях, особливо у перші дні терапії.

У подальшому нами в межах досліджуваних цінових ніш проведено детальний аналіз коефіцієнта ліквідності ціни. Як бачимо з даних, поданих на рис. 2, величина зазначеного коефіцієнта для більшості препаратів першої цінової ніші коливається навколо показника 0,16, до того ж у деяких місяцях розмах цін



*Перша цінова ніша:*

1 — «Лефлоцин», «Юрія-Фарм», р-н для інфузій 0,5 % фл. 100 мл, 2 — «Локсоф», «Ранбаксі», р-н для інфузій 500 мг фл. 100 мл, № 1, 3 — «Локсоф», «Ранбаксі», табл., в/о, 250 мг, № 5, 4 — «Локсоф», «Ранбаксі», табл., в/о, 500 мг, № 5, 5 — «Зиквін», «Каділа Хелткер», табл., в/о, 400 мг, № 5



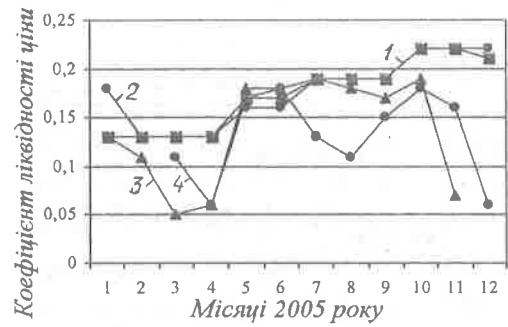
*Третя цінова ніша:*

1 — «Таванік», «Авелоніс Фарма», табл., 250 мг, № 5, 2 — «Таванік», «Авелоніс Фарма», табл., 500 мг, № 5, 3 — «Авелон», «Байєр АГ», табл., в/о, 400 мг, № 5, 4 — «Тебріс», «Мілі Хелскере», табл., в/о, 200 мг, № 20, 5 — «Тебріс», «Мілі Хелскере», табл., в/о, 400 мг, № 10

Рис. 2. Динаміка коефіцієнта ліквідності ціни препаратів, похідних фторхінолонів, різних цінових ніш

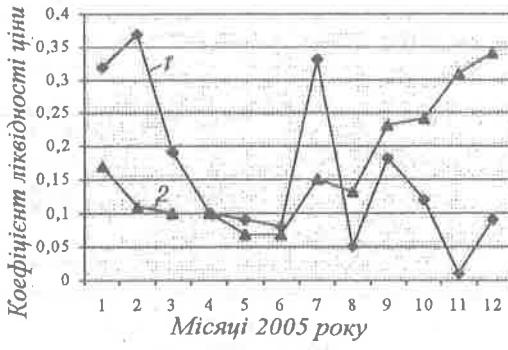
був зовсім невеликим. Різні форми випуску препарату «Локсоф» («Ранбаксі Лабораторіз Лімітед») мали такі значення коефіцієнта ліквідності ціни: розчин для інфузій — від 0,11 до 0,28, таблетки по 500 мг — від 0,09 до 0,22, таблетки по 250 мг — від 0,09 до 0,2. Для препарату «Лефлоцин» («Юрія-Фарм») у першій половині 2005 р. характерним є значне коливання цін (51—67 %). У липні 2005 р. спостерігалося різке зниження коефіцієнта до 0,08 з подальшим зниженням розмаху цін у наступні місяці до 7—10 %. Найнижчий коефіцієнт ліквідності ціни є характерним для препарату «Зиквін» («Каділа Хелткер») — від 0,02 до 0,13.

При дослідженні зазначеного вище коефіцієнта для лікарських засобів, які були віднесені до другої цінової ніші, можна відзначити коливання аналізованих величин в межах 5—22 %. Так, для «Левофлоксу» («Белко Фарма») у вигляді таблеток по 250 та 500 мг характерне незначне поступове зростання коефіцієнтів ліквідності ціни від 0,13 до 0,22. Розмах цін на «Левофлокс» («Белко Фарма») у вигляді розчину для інфузій в аналізованому періоді був у межах 5—19 %. При цьому у першому кварталі 2005 р. досліджуваний коефіцієнт поступово знижувався від 0,13 у січні до 0,05 у березні. У квітні 2005 р. для «Левофлоксу» у вигляді розчину для інфузій він становив 0,06. У наступні шість місяців спостерігалося різке його зростання до 0,18—0,19. Для листопада 2005 р. характерне різке зниження коефіцієнта ліквідності ціни до 0,07. У грудні 2005 р. «Левофлокс» у вигляді інфузійного розчину не пропонувався. Така ж ситуація характерна і для іншого інфузійного розчину з цієї групи — «Тебрісу» («Мілі Хелскере»),



*Друга цінова ніша:*

1 — «Левофлокс», «Белко Фарма», табл., в/о, 500 мг, № 5, 2 — «Левофлокс», «Белко Фарма», табл., в/о, 250 мг, № 5, 3 — «Левофлокс інфузія», «Скан Біотек», р-н для інфузій 500 мг фл. 100 мл, № 1, 4 — «Тебріс», «Мілі Хелскере», р-н для інфузій 400 мг фл. 200 мл, № 1



*Четверта цінова ніша:*

1 — «Таванік», «Авелоніс Фарма», р-н для інфузій 5 мг/мл фл. 100 мл, № 1, 2 — «Авелон», «Байєр АГ», р-н для інфузій 400 мг фл. 250 мл, № 1

коєфіцієнт ліквідності ціни якого коливався в межах від 0,06 до 0,18. При цьому з початку року спостерігалося зниження досліджуваного коєфіцієнта від 0,13 до 0,06. У травні 2005 р. відбувся досить значний його стрибок до 0,17. Майже таке ж значення коєфіцієнта було і в червні 2005 р. (0,18). Після цього у наступних двох місяцях спостерігалося зниження аналізованого показника до 0,11. Пізніше коєфіцієнт ліквідності ціни зріс і досяг максимуму — 0,18 у жовтні 2005 р. Кінець року характеризувався різким спадом цього коєфіцієнта. Тобто, підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що коливання коєфіцієнта ліквідності ціни для двох інфузійних розчинів левофлоксацину, а саме для «Левофлоксу» («Белко Фарма») та «Тебрісу» («Мілі Хелскере»), носили маятникоподібний характер.

Щодо препаратів третьої цінової ніші, то для деяких із них характерні значно вищі показники коєфіцієнта ліквідності ціни, ніж для лікарських засобів другої цінової ніші. Наприклад, для таблеток «Таванік» (по 250 мг, «Авестіс Фарма») коєфіцієнт ліквідності знаходився у межах 0,19—0,31, а зміни його до липня 2005 р. носили маятникоподібний характер. У другій половині 2005 р. спостерігалася деяка стабілізація цього коєфіцієнта (розмах цін не перевищував 19—22 %). Для того ж препарату «Таванік» у вигляді таблеток, але більшого дозування (500 мг), характерною є загальна тенденція до зниження досліджуваного коєфіцієнта від 0,23 до 0,06. Виняток становлять лютий та березень місяці 2005 р., коли аналізований показник сягав значень 0,59 і 0,66, що, ймовірно, можна пояснити появою на ринку пропозицій від посередників, які виставляли на досліджувані препарати порівняно низькі мінімальні ціни. У подальшому такі пропозиції були відсутні. Для препарату «Авелокс» (табл. 400 мг, «Байєр АГ») характерною є тенденція до зростання коєфіцієнта ліквідності ціни. Якщо варіабельність цін на початку року становила 13—15 %, то в кінці року вона зросла вже до 31—34 %. Для лікарського засобу «Тебріс» («Мілі Хелскере») у вигляді двох форм випуску, а саме: таблеток, вкритих оболонкою, по 200 та 400 мг, спостерігалося збільшення досліджуваного коєфіцієнта в межах від 0,06 до 0,21. Разом з тим у лютому—березні 2005 р. для таблетованої лікарської форми «Тебрісу» по 200 мг характерним був значний стрибок коєфіцієнта ліквідності ціни до значень 0,33 та 0,36, що можна пояснити різким підвищенням його максимальної ціни.

Група препаратів фторхінолонів четвертої цінової ніші найменш численна. Сюди відносяться «Таванік» (розділ для інфузій, «Авестіс Фарма») та «Авелокс» (розділ для інфузій, «Байєр АГ»). Розмах цін на препарат «Таванік» досить великий: значення коливаються в межах від 1 до 37 %, але спостерігається тенденція до зниження. Якщо на початку 2005 р. коєфіцієнт ліквідності сягав максимального значення 0,37, то наприкінці року він знизився до 0,09. Для іншого інфузійного розчину з IV групи — «Авелоксу» характерною є протилежна тенденція: поступове зростання варіабельності цін від 7 % (у травні та червні 2005 р.) до 34 % (у грудні 2005 р.).

## Висновки

1. Методом аналізу вторинної маркетингової інформації досліджено продуктову кон'юнктуру ринку антибактеріальних засобів групи фторхінолонів III і IV поколінь. Встановлено, що ринок зазначених препаратів формують, в основному, зарубіжні виробники з Індії, Великої Британії, Німеччини та Бангладеш (76,5 % фірм у 2004 р. та 77,3 % — у 2005 р.), причому домінуюча сукупність представлена індійськими фірмами. Лідером серед вітчизняних виробників даної групи препаратів є «Фармацевтична фірма «Здоров'я». Середньомісячні темпи впровадження нових лікарських засобів становили від 0,5 до 13,7 % для різних міжнародних непатентованих назв препаратів.

2. Вивчення цінової кон'юнктури ринку антибактеріальних засобів фторхінолонів III і IV поколінь показало зниження у 2005 р. середньомісячної оптової ціни для абсолютної більшості досліджуваних препаратів чотирьох цінових ніш. Найвищі значення коефіцієнта ліквідності ціни характерні для препаратів «Лефлоцину» (р-н для інфузій 0,5 % фл. 100 мл, «Юрія-Фарм») і «Таваніку» (табл., 500 мг, № 5, «Авентіс Фарма») — 0,67 і 0,66 відповідно. Для більшості аналізованих препаратів у досліджуваному періоді спостерігалося зниження даного показника, що має позитивний характер.

1. Бойко А.І. // Фармац. журн. — 2003. — № 1. — С. 100—104.
2. Герболка Н.Л., Гром О.Л. // Там же. — 2005. — № 3.— С. 87—92.
3. Гром О.Л., Сяптия В.Я., Гром Я.О. // Там же. — 2005. — № 3. — С. 71—75.
4. Громовик Б.П., Кухар О.О. // Там же. — 2001. — № 2. — С. 17—22.
5. Громовик Б.П., Филипенко Е.С., Семашко Е.И. // Провизор. — 2004. — № 17. — С. 7—13.
6. Громовик Б.П., Ярко Н.Б., Мельник Н.М. // Там же. — 2002. — № 23. — С. 17—22.
7. Гудзенко О.П., Толочко В.М. // Вісн. фармації. — 2005. — № 1. — С. 35—39.
8. Дмитрієвський Д.І., Юрченко Г.М. // Там же. — С. 54—56.
9. Еженедельник «Аптека». 2005. — Прайс-листи № 1; № 5; № 10; № 13; № 18; № 22; № 26; № 31; № 35; № 39; № 43; № 48.
10. Компендиум 2004 — лекарственные препараты / Под ред. В.И.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2004. — 1664 с.
11. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.И.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2005. — 1920 с.
12. Левицкая О.Р., Гром О.Л., Громовик Б.П. // Провизор. — 1998. — № 17. — С. 20—24.
13. Левицька О.Р. Маркетингове дослідження лікарських засобів для оториноларингологічної практики: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1998. — 16 с.
14. Немченко А.С., Жирова І.В. // Вісн. фармації. — 2003. — № 1. — С. 59—61.
15. Пузак Н.А., Мнушка З.Н., Колбаса Н.Н. // Провизор. — 2001. — № 1. — С. 12—13.
16. Пушак К.І., Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2005. — № 5. — С. 22—30.
17. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І., Яковенко Л.І. // Вісн. фармації. — 2002. — № 4.— С. 55—59.
18. Юрченко О.В. // Фармац. журн. — 2004. — № 6. — С. 13—18.

Надійшла до редакції 14.08.2006.

*O.R.Levitska, B.P.Hromovyk, A.D.Gasyuk, N.B.Yarko, N.V.Petroosenko*

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ  
ФТОРХИНОЛОНОВОГО РЯДА

**Ключевые слова:** фармацевтический рынок, маркетинговые исследования, продуктовая и ценовая конъюнктура рынка, антибактериальные средства фторхинолонового ряда, темпы внедрения лекарственных средств, коэффициент ликвидности цены

Методом анализа вторичной маркетинговой информации исследована продуктовая и ценовая конъюнктура рынка антибактериальных средств группы фторхинолонов III и IV поколений. Установлено, что рынок указанных препаратов формируют, в основном, зарубежные производители. Среднемесячные темпы внедрения новых лекарственных средств составили от 0,5 до 13,7 %. Показано снижение в 2005 г. среднемесячных оптовых цен для абсолютного большинства исследуемых препаратов. Также для большинства лекарственных средств отмечается снижение коэффициента ликвидности цены.

*O.R.Levytska, B.P.Hromovyk, G.D.Gasyuk, N.B.Yarko, N.V.Petroosenko*

THE ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTIBACTERIAL DRUGS FROM THE FLUOROQUINOLONE GROUP

**Key words:** the pharmaceutical market of Ukraine, marketing researches, product and price market condition, antibacterial drugs from the fluoroquinolone group, temps of drugs introduction, liquidity of price ratio

#### SUMMARY

Using the method of the secondary marketing information analysis the market situation of products and prices of antibacterial drugs from the fluoroquinolone group of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generations was examined. That the market of the indicated drugs is formed on the whole by foreign manufacturers was ascertained. The monthly average tempo of introduction of new drugs 0,5—13,7 per cent have made. Reduction of monthly average wholesale prices in 2005 for the majority of investigated drugs was shown. The decline of coefficient of price liquidity for the most of drugs was also marked.

## МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ РИНКУ СУБСТАНЦІЙ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ В УМОВАХ АПТЕКИ

**Ключові слова:** субстанції, виготовлення ліків в умовах аптеки, екстемпоральні лікарські форми

Сучасний фармацевтичний ринок швидко розвивається, про що свідчить щорічне збільшення кількості лікарських засобів. Так, кількість препаратів, зареєстрованих на вітчизняному ринку ліків, наприкінці 2005 р. (9818 найменувань) зросла в два рази порівняно з 1999 р. (5035 найменувань). У минулі часи аптечні заклади прагнули збільшити питому вагу готових лікарських засобів за рахунок внутрішньоаптечної заготовки, а нині причини стрімкого розширення номенклатури препаратів дещо інші. Проте у аптек завжди були і є клієнти, яких не обходять дані питання, адже вони потребують індивідуально виготовлених лікарських форм. Вітчизняні аптеки і тепер мають екстемпоральну рецептуру, але кількість таких закладів щороку зменшується. За часи незалежності загальна кількість аптек в Україні зросла на 40 %, а кількість аптек, що виготовляють лікарські засоби за рецептами лікарів та вимогами лікувально-профілактичних закладів, знизилася майже в п'ять разів [2, 4].

Потреба в лікарських засобах аптечного виготовлення обумовлена низкою об'єктивних та суб'єктивних факторів, зокрема:

— можливістю індивідуального підбору лікарем складу та дозування лікарського засобу з урахуванням віку, маси, супутніх захворювань пацієнта;

— невеликою тривалістю часу між призначенням, виготовленням та застосуванням препарату, а відповідно відсутністю необхідності використання консервантів для забезпечення стабільності лікарської форми і можливістю застосування препарату з обмеженим терміном придатності;

— більш низькою вартістю екстемпоральних ліків порівняно з промисловими аналогами;

— можливістю швидкого задоволення потреби в таких препаратах в екстремальних ситуаціях;

— національними традиціями вітчизняної медицини [3].

Нині в науковій літературі та у засобах масової інформації з'являється багато публікацій, спрямованих на вирішення проблеми, що склалася зі становим виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки. Ці питання також розглядаються в наукових галузевих колах, широко обговорюються на науково-практических конференціях (професори А.С.Немченко, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Р.С.Коритнюк, О.І.Гризодуб). Зокрема, велика увага приділяється якості субстанцій та задоволенню ними потреб аптечних закладів у повному обсязі, адже забезпечення якості лікарських засобів, що виготовляються в умовах аптеки за прописами лікарів, є одним з елементів Належної аптечної практики (GPP).

На сьогодні багато аптек України, незважаючи на труднощі, продовжують виготовляти екстемпоральні лікарські форми, бо працюють у цих аптеках справжні ентузіасти фармацевтичної справи, які відстоюють переваги класичної аптеки та розуміють важливість їх функціонування для певних

верств населення. Разом з тим у нинішній економічній ситуації майже всі рецептурно-виробничі відділи є збитковими і живуть за рахунок інших відділів аптек. Негативно відбувається на виробничій функції аптечних закладів відсутність низки законодавчих документів, які регламентують вимоги до виготовлення ліків в умовах аптеки, труднощі із забезпеченням аптек лікарськими субстанціями, невідповідність матеріально-технічної бази сучасним вимогам виробництва [5].

Мета нашої роботи — аналіз стану забезпечення потреб аптечних закладів України субстанціями для виготовлення лікарських форм в умовах аптеки. Актуальність даного питання для працівників практичної фармації очевидна, адже своєчасне забезпечення аптечних закладів субстанціями належної якості дозволить задовольнити попит споживачів на індивідуально виготовлені лікарські засоби. Нині якість субстанцій в Україні регламентується вимогами загальної статті «Субстанції для фармацевтичного застосування» Державної фармакопеї та відповідними монографіями. Субстанції використовуються як активно діючі речовини або допоміжні речовини при виготовленні лікарських засобів. Субстанції, що застосовуються в умовах аптеки, рівно як і в промисловості, мають бути фармакопейної якості, тобто вони виготовляються за фармакопейними технологіями та відповідають вимогам монографії ДФУ і/або АНД, затвердженої уповноваженим органом [1].

Об'єктом проведеного нами аналізу стали пропозиції фірм-постачальників, що були опубліковані в щотижневику «Аптека» та журналі «Провизор» протягом 2006 року. Представлені пропозиції мі розглянули окремо, оскільки перелік постачальників, які надають прайс-листи в зазначеных виданнях, дещо відрізняється, тобто постачальники віддають перевагу якомусь одному з видань. Слід зауважити, що практично всі пропозиції подаються без зазначення відпускної ціни — це обумовлює певні незручності при використанні інформації аптечними працівниками. Ознайомитися з повними прайс-листами окремих фірм можна на їхньому сайті в Інтернеті («Ексімед», «Вітекс», «Істок-плюс», «Завод хімічних реактивів») або зателефонувати в офіс компанії. Так, у щотижневику «Аптека» можна виділити переважну більшість пропозицій, що надходять від трьох фармацевтичних фірм: «Ексімед» (Київ), «Вітек-Фарм» (Одеса), «Істок-плюс» (Запоріжжя). Від інших постачальників (у середньому близько 16) надходить по одній, а в декількох випадках — до трьох пропозицій. Кількість постачальників, які надали свої пропозиції за період, що досліджувався, влітку зросла порівняно з січнем на 11 %, а вже восени значно зменшилася, проте така тенденція сформувалася лише за рахунок окремих поодиноких позицій, які не відіграють суттєвої ролі на ринку субстанцій для екстемпоральної рецептури. При цьому кількість пропозицій субстанцій практично не змінилася: 134 взимку та 133 субстанції протягом 2006 року, або, якщо враховувати фірму-виробника, — 207 найменувань.

На підставі аналізу прайс-листів, поданих у журналі «Провизор», можна відзначити, що більшість пропозицій надходить від «Вітек-Фарм» (Одеса), «Вітекс» (Одеса), «Заводу хімічних реактивів» (Харків). На початку року значна кількість пропозицій надходила також від «Істок-плюс» (Запоріжжя), «Кримфарма» (Сімферополь). Декілька пропозицій були представлені шістьма іншими фармацевтичними компаніями. У прайс-листі журналу представлена в середньому 120 торговельних назв субстанцій або 150 найменувань від різних фірм-виробників. Загальна картина участі фірм-постачальників у забезпеченні аптек субстанціями для виготовлення лікарських форм представлена на рис. 1.

У своїх прайс-листах постачальники пропонують аптечним закладам субстанції фармакопейної якості (зареєстровані в Україні) та незареєстровані речовини, що реалізуються з ПДВ (допоміжні речовини, дозволені для застосування у виробництві лікарських засобів, що реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах згідно з наказами МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. та № 314 від 21.06.2004 р., а також хімічні речовини для лабораторних досліджень).

Аналіз найменувань, представлених у періодичних виданнях, свідчить про те, що різні асортиментні позиції субстанцій. Так, лише у пропозиціях щотижневика «Аптека» наявні калію бромід, магнію оксид, метилурацил, мило зелене або ж у журналі «Провизор» — дібазол, мезатон та ін. Отже, аптечний заклад перш ніж сформувати номенклатуру субстанцій для виготовлення ліків має розглянути пропозиції декількох видань.

Працівники аптек прагнуть забезпечити індивідуальний підхід лікаря до пацієнта, виконуючи його рецептурний пропис. Особливо така проблема є актуальну при лікуванні дітей, а також хворих, що страждають на алергічні та дерматологічні захворювання. Через відсутність на фармацевтичному ринку багатьох субстанцій та допоміжних речовин аптеки при виготовленні лікарських форм для перорального та зовнішнього застосування вимушенні використовувати готові лікарські форми, що створює певні незручності, але на нинішньому етапі дозволено наказом МОЗ України № 361 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Змін та доповнень до Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки та наказу МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р.».

Більшість субстанцій, що пропонуються оптовими фармацевтичними фірмами, ввозяться в Україну з-за кордону. Субстанції вітчизняного виробництва становлять лише 22 %, серед зарубіжних виробників — переважають фармацевтичні компанії Німеччини, Росії, Китаю, Індії, Чехії (рис. 2).

Слід зазначити, що у зв'язку зі скороченням чисельності виробничих аптек в Україні та відповідно зменшенням номенклатури екстемпоральної рецептури у програшу опиняється хворі, що потребують ліків «ex tempore», а вітчизняні аптеки перетворяться на магазини ліків. Для збереження висококваліфікованого кадрового потенціалу та подальшої плідної діяльності виробничих аптек потрібна чітка державна політика стосовно лікарських засобів аптечного виготовлення, яка захищатиме інтереси певних верств населення та сприятиме зацікавленості суб'єктів фармацевтичної діяльності в розвитку даного сегмента фармацевтичного ринку. Лише за допомогою органів державного управління охорони здоров'я можна вирішити питання реєстрації фармацевтичних субстанцій на пільгових умовах, їх централізованої закупівлі, що дасть змогу проводити обов'язковий лабораторний контроль якості відповідно до вимог Державної фармакопеї України та інших нормативно-технічних документів. Державна підтримка у вигляді зниження податкових ставок, пільг з оплати комунальних послуг та орендної плати необхідна також для аптек з виробничою діяльністю.

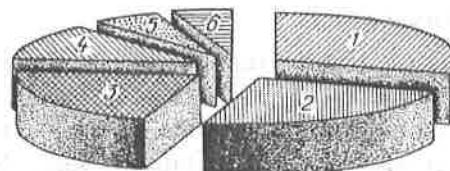


Рис. 1. Розподіл пропозицій субстанцій для виготовлення ліків в умовах аптек між постачальниками:

1 — «Ексімед», 2 — «Вітек-Фарм», 3 — «Істок-плюс»,  
4 — «Вітекс», 5 — Завод хімічних реактивів, 6 — усі інші



Рис. 2. Розподіл субстанцій, що використовуються аптеками, між країнами-виробниками:

1 — Німеччина, 2 — Україна, 3 — Китай, 4 — Росія, 5 — Індія, 6 — Чехія, 7 — Франція, 8 — Італія, 9 — Нідерланди, 10 — усі інші

## Висновки

1. На підставі аналізу опублікованих пропозицій виділено постачальників, в асортименті яких значну частку складають субстанції, що використовуються при виготовленні ліків в умовах аптеки («Ексімед» (Київ), «Вітек-Фарм» (Одеса), «Істок-плюс» (Запоріжжя), «Вітекс» (Одеса)).
2. Значна частка ринку субстанцій належить зарубіжним виробникам (близько 80 %).
3. У зв'язку з відсутністю законодавчих документів, які б сприяли розвиткові виробничої функції аптек, фармацевтичні фірми мало зацікавлені в розширенні номенклатури субстанцій і особливо субстанцій фармакопейної якості.

1. Державна фармакопея України. — Доп. I. — Х.: РІРЕГ, 2004. — С. 275—280.
2. Информационная справка о состоянии фармацевтического рынка Украины // Провизор. — 2005. — № 18. — С. 16—19.
3. Леонтьева Ф.Р., Сафиуллин Р.С., Ягудина Р.И. // Фармация. — 2004. — № 3. — С. 20—22.
4. Соболевський В.П. // Фармац. журн. — 2004. — № 5. — С. 33—38.
5. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 40—46.

Надійшла до редакції 28.11.2006.

*L.A. Гала, D.S. Волох*

## МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ РЫНКА СУБСТАНЦИЙ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ

**Ключевые слова:** субстанции, изготовление лекарств в условиях аптеки, экстремпоральные лекарственные формы

На основании анализа предложений поставщиков, представленных в специализированных изданиях, выделены фармацевтические компании, которые обеспечивают аптечные учреждения субстанциями для изготовления экстремпоральных лекарственных форм. При этом субстанции иностранного производства составляют около 80 %. Несовершенство законодательной базы Украины и отсутствие государственной поддержки производственных аптек негативно сказываются на развитии исследуемого сегмента фармацевтического рынка.

*L.O. Gala, D.S. Voloh*

## MARKETING ANALYSIS OF THE MARKET SUBSTANCES FOR MAKING UP PRESCRIPTIONS IN DRUGSTORES

**Key words:** substances, making up prescriptions in drugstores, prescription drugs

## SUMMARY

Pharmaceutical companies which provide drugstores with substances for making up prescriptions were chosen on the basis of suppliers' offers analysis. It was shown, that substances made by foreign producers forms about 80 %. Imperfection of legislative rules in Ukraine and absence of government support for production drugstores adversely affect development of investigated pharmaceutical market segment.

## МАРШРУТИЗАЦІЯ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ПРИ ВИКОНАННІ ЗАМОВЛЕНЬ ОПТОВИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ПІДПРИЄМСТВАМИ

**Ключові слова:** доставка фармацевтичної продукції, моделювання маршрутів перевезень

Раціональна, економічно і технологічно обґрунтована організація транспортного забезпечення виробничо-комерційної діяльності оптового фармацевтичного підприємства в ринкових умовах є вельми актуальним та складним завданням [2, 5, 6].

Підвищення вимог до перевезень при виконанні замовлень споживачів, зокрема стосовно збереження вантажів та своєчасності їх доставки клієнтам (аптечним закладам), практично щоденна зміна обсягів замовлень та структури клієнтів визначають важливість оперативного розв'язання питань планування та управління вантажними перевезеннями при виконанні замовлень оптовою фармацевтичною фірмою [5].

Оперативне планування транспортного обслуговування замовлень пов'язано зі значною кількістю різноманітних за походженням та змістом завдань [8, 9]. Розв'язання цих завдань спрямоване на економічно ефективне використання наявних транспортних ресурсів (як власних, так і залучених) для виконання замовлень з точки зору їх перевезень (доставки споживачам). Класифікація наявних завдань оперативного планування транспортного забезпечення виконання замовлень представлена на схемі.

Схема класифікації завдань транспортного забезпечення виконання замовлень



Серед наведених завдань важливе місце займають питання маршрутизації перевезень. Робота транспортних засобів за раціональними маршрутами спрощує оперативне планування, забезпечує регулярність перевезень, сприяє підвищенню продуктивності рухомого складу й ефективності як безпосередньо перевезень, так і логістичного обслуговування взагалі [11, 12].

Виходячи з вищевикладеного, метою даного дослідження стало вивчення доцільності використання класичних та нових методів маршрутизації перевезень вантажів фармацевтичної продукції, зокрема при обслуговуванні аптечних закладів (клієнтів) оптовими фармацевтичними посередницькими підприємствами, а також вивчення практичного застосування відповідних комп'ютерних моделей та програм.

Завдання, пов'язані з визначенням маршрутів, відносяться до класу складних комбінаторно-оптимізаційних задач, які звичайно не мають простих аналітичних розв'язань. При цьому складність необхідних обчислень експоненційно зростає при збільшенні кількості пунктів на маршрутах, що викликає застосування різноманітних евристичних алгоритмів та процедур.

Альтернативою існуючим класичним традиційним методам вирішення завдань маршрутизації є використання нейромережних моделей, котрі дозволяють при відчутному зменшенні часових витрат отримати якісні субоптимальні розв'язання. Зокрема, для рішення цієї комбінаторно-оптимізаційної задачі є доцільним використання нейронних мереж Хопфілда [4].

Розглянемо основні теоретичні принципи і можливості та відповідні формуллювання для побудови моделей та організації обчислень при розв'язанні завдань маршрутизації (комівояжера) за допомогою нейромережного підходу.

Для певної групи клієнтів (з відомими відстанями між ними) необхідно знайти найкоротший маршрут відвідування кожного з них лише один раз із поверненням до вихідної точки (місця відправлення вантажу оптовою фармацевтичною фірмою). Позначимо клієнтів, яким необхідно доставити замовлені лікарські засоби, як  $A, B, C, D, E$ . Відповідно, відстані між ними становитимуть  $L_{AB}, L_{AC}, L_{AD}, \dots, L_{BC}, L_{BD}, \dots, L_{DE}$ . Розв'язанням є упорядкована множина з  $n$ -пунктів розташування замовників. Послідовність їх відвідування можна представити матрицею  $n \times n$ , рядки якої відповідають клієнтам, а стовпці — порядку відвідування. Наприклад, в нашому випадку, матриця послідовності відвідування замовників може мати такий вигляд:

	1	2	3	4	5
A	0	0	0	0	1
B	0	1	0	0	0
C	0	0	1	0	0
D	1	0	0	0	0
E	0	0	0	1	0

(1)

У цьому разі послідовність відвідування клієнтів виражатиметься як  $D-B-C-E-A$ . Відповідно довжина маршруту становить  $L_{DB} + L_{BC} + L_{CE} + L_{EA}$ . У кожному стовпці матриці може бути лише одна одиниця, а всі інші елементи дорівнюють нулю, що відповідає відвідуванню лише одного клієнта в кожний момент часу і лише один раз. Матрицю вигляду (1) можна розглядати, як стан нейронної мережі з  $N = n^2$  нейронів. Завдання полягає у визначенні одного з маршрутів (такого, що має найменшу довжину). Стан кожного нейрона відображають два індекси, які відповідають клієнтові та номеру черги його відвідування на маршруті. Наприклад,  $D1 = 1$  показує, що клієнт  $D$  відвідується першим на маршруті.

При дослідженні стану та динаміки нейронних мереж широко застосовується аналіз на екстремум (максимум або мінімум) так званої енергетичної функції [1, 3]. Отже, головна властивість енергетичної функції полягає в тому, що у процесі зміни станів нейронної мережі ця функція зменшується і досягає певного локального мінімуму, в котрому надалі зберігає постійну енергію. Це дає

змогу розв'язувати відповідні завдання оптимізації, якщо їх представити та формалізувати як завдання мінімізації енергії (обґрунтувати та побудувати відповідну функцію енергії) [7].

Для розв'язання завдання пошуку кращого маршруту побудуємо енергетичну функцію, в якій стан з мінімальною енергією відповідає найкоротшому маршруту. В загальному випадку для завдання, що розглядається, вона має такий вигляд [10]:

$$E = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j w_{ij} Y_i Y_j - \sum_j I_j Y_j + \sum_j T_j Y_j, \quad (2)$$

де  $E$  — енергія мережі;

$w_{ij}$  — внесок сигналу від виходу  $i$ -го нейрона до входу  $j$ -го нейрона;

$Y_j$  — вихід  $j$ -го нейрона;

$I_j$  — зовнішній вхід  $j$ -го нейрона;

$T_j$  — поріг  $j$ -го нейрона.

Зміна енергії внаслідок зміни стану  $j$ -го нейрона може бути визначена як

$$\delta E = \left( \sum_{i \neq j} w_{ij} Y_i + I_j - T_j \right) \cdot \delta Y_j, \quad (3)$$

де  $\delta Y_j$  — зміна виходу  $j$ -го нейрона.

Кожному стану нейронної мережі відповідає певна величина (значення) енергії. Стійкий стан мережі має меншу енергію, ніж нестійкий. Часова еволюція мережі відповідає процесу зміни станів системи в пошуках мінімуму енергії та зупинці (стабілізація мережі) у цьому стані.

Для системи, що розглядається, функція енергії повинна задовольняти певним вимогам. Зокрема, вона має підтримувати стійкі стани у формі матриці (1), а також з усіх можливих розв'язань підтримувати ті, що відповідають найкоротшим маршрутам. Цим вимогам відповідає (при  $Y_{xj} = 0,1$ ) функція енергії такого вигляду:

$$E = \frac{A}{2} \sum_x \sum_i \sum_{j \neq i} Y_{xi} Y_{xj} + \frac{B}{2} \sum_i \sum_x \sum_{k \neq x} Y_{xi} Y_{ki} + \frac{C}{2} \left( \sum_x \sum_i Y_{xi} - n \right)^2 + \frac{D}{2} \sum_x \sum_{k \neq x} \sum_i d_{xk} Y_{xi} (Y_{k,i+1} + Y_{k,i-1}). \quad (4)$$

Перші три складові виразу (4) задовольняють першу вимогу, четверта — підтримує другу вимогу. Перша складова дорівнює нулю, якщо кожний рядок матриці містить лише одну одиницю. Друга складова дорівнює нулю, якщо кожний стовпчик матриці містить лише одну одиницю. Третя складова дорівнює нулю, якщо в матриці (1) міститься  $n$  одиниць. Таким чином, без урахування четвертої складової функція енергії мінімальна ( $E = 0$ ) в усіх станах, що можуть бути представлені матрицею (1) з лише однією одиницею в кожному стовпчику та рядку. Решта станів мають більшу енергію. Четверта складова виразу (4) підтримує найбільш короткі маршрути та чисельно дорівнює найкоротшому з них. Перетворення шляхом розкриття виразів у дужках, а також порівняння коефіцієнтів при квадратичних та лінійних складових виразу (4) та загальній формулі енергії (2) дають можливість визначити матрицю зв'язків та зовнішню взаємодію у вигляді:

$$w_{xi,kj} = -A\delta_{xk}(1-\delta_{ij}) - B\delta_{ij}(1-\delta_{xk}) - C - DL_{xk}(\delta_{j,i+1} + \delta_{j,i-1}), \quad (5)$$

де  $\delta_{ij} = 1$  якщо  $i = j$ , а в інших випадках  $\delta_{ij} = 0$ .

При цьому кожний нейрон має зміщуючий внесок  $I_{xi} = C_n$ . Перша складова в (5) визначає зв'язки нейронів у кожному рядку, друга — всередині кожного стовпчика, третя і четверта — глобальні зв'язки. Як і в (4), перші три складові визначають загальні обмеження для будь-якого завдання комівояжера і приводять мережу до кінцевого (фінального) стану у вигляді (3). Четверта

складова визначає, яке  $n!/2 \cdot n$  з можливих фінальних станів системи відповідає найкоротшому маршруту.

Наведені теоретичні обґрунтування та відповідне програмне забезпечення, що реалізує їх шляхом створення і розрахунку відповідної нейронної мережі, були застосовані для пошуку оптимальних маршрутів обслуговування клієнтів — замовників фармацевтичної продукції при доставці їм замовлень (як в межах міста Харкова, так і при міжобласних перевезеннях).

Один з побудованих маршрутів розвезення замовлень оптовою фармацевтичною фірмою на Салтівському напрямку Харкова наведений на рисунку.

Використана при розрахунках матриця відстаней між кожною парою пунктів маршруту (аптек — отримувачів замовлень) наведена в табл. 1. При цьому першим номером позначене оптове підприємство, що виконує замовлення аптек-клієнтів (№ 2—13).

Таблиця 1

*Матриця відстаней між парами пунктів на маршруті перевезень, км*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	0	9,1	8,6	8,5	9,7	11	9,8	11	10	8	9	9,9	8,7
2		0	2,1	1,3	4,9	5,1	3,5	5,8	7,1	4,9	0,1	3,6	5,9
3			0	0,8	2,8	3,2	1,6	3,8	5	2,9	2	1,7	3,9
4				0	3,6	3,8	2,3	4,6	5,8	3,7	1,2	2,4	4,7
5					0	1,6	2,6	1	2,3	1,7	4,8	2,7	2
6						0	2	2,3	3,6	3,2	5,1	2,1	3,3
7							0	3,5	4,8	2,7	3,5	0,1	3,6
8								0	1,5	2,6	5,8	3,6	2,7
9									0	2,1	7,1	4,9	2,1
10										0	4,9	2,8	1
11											0	3,6	5,9
12												0	3,7
13													0

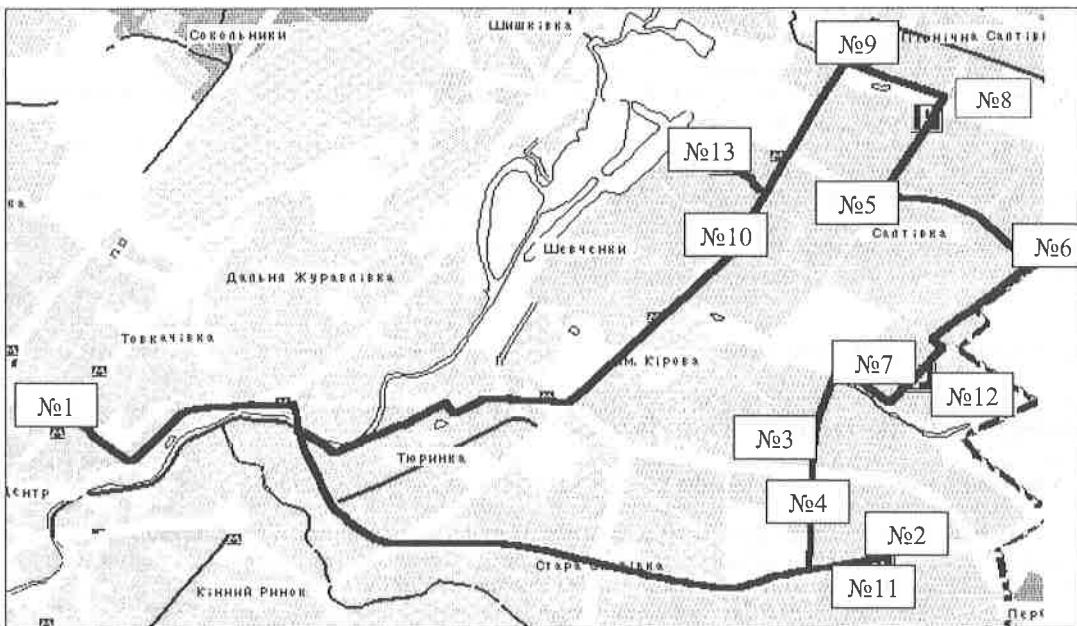
В умовах щоденної зміни структури, складу, обсягів замовлень традиційне прийняття рішень про маршрути перевезень (на підставі досвіду роботи менеджерів та водіїв автотранспорту) виявилося малоефективним. Єдиним способом оперативного вирішення задач маршрутизації є використання спеціалізованого комп'ютерного забезпечення на базі сучасних математичних методів оптимізації (лінійного програмування, спеціальних методів маршрутизації, нейромережевого підходу тощо). Зокрема, комп'ютерне обґрунтування маршрутизації дає можливість визначити мінімальні відстані між обслуговуваними пунктами та мінімальний час у дорозі. Результати її застосування для внутрішньоміського маршруту, представленого на рисунку, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

*Параметри маршруту доставки замовлень аптекам*

Довжина маршруту	Час перебування на маршруті	Порядок об'їзду аптек на маршруті
30,291 км	40 хв 29'	1 — 10 — 13 — 9 — 8 — 5 — 6 — 12 — 7 — 3 — 4 — 2 — 11 — 1

Напрямок руху (прямий або зворотний), якщо відсутні додаткові умови стосовно терміну доставки вантажу у певні аптеки, визначається шляхом додаткового розрахунку сумарної маси виконаних замовлень (вона має бути більшою) при проходженні половини маршруту за відстанню.



Розташування пунктів (аптек-замовників) на маршруті доставки фармацевтичної продукції на Салтівському напрямку міста Харкова

При аналізі отриманих маршрутів слід враховувати тимчасові обмеження на рух по тих або інших ділянках міської транспортної мережі, що входить до маршруту. Також слід мати на увазі, що фактичний час перебування на маршруті включає витрати часу на вивантаження товару.

Стосовно міжміських маршрутів необхідно враховувати, що фактично в межах населених пунктів, що входять до них, здебільшого існують декілька пунктів розвантаження (клієнтів). Тому виникає завдання комбінування таких маршрутів з внутрішньоміськими розвізними маршрутами, що є значно складнішим і потребує подальших досліджень.

Крім того, при оптимізації часу руху на практиці слід враховувати вимоги до приуття вантажу в певний пункт у визначений термін доставки, вимоги до обмеження безперервного робочого часу водіїв з точки зору безпеки руху та охорони праці тощо.

## Висновки

1. Наведено загальну класифікацію завдань транспортного забезпечення виконання замовлень, прийнятну для обслуговування замовлень з доставки фармацевтичної продукції від оптових посередників в аптечну мережу.

2. Запропоновано застосування нейромережевого підходу для моделювання завдань маршрутизації перевезень фармацевтичної продукції. Наведено математичну постановку задачі.

3. Із використанням комп’ютерної програми виконано моделювання внутрішньоміського маршруту перевезень лікарських засобів, замовлених аптечними закладами, за обраними критеріями (час руху, відстань пробігу на маршруті, урахування завантаження автомобіля, стану дорожньої мережі тощо).

1. Галушкин А.И. Теория нейронных сетей. — М.: ИПРЖР, 2000. — 415 с.
2. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2002. — № 1. — С. 8—19.
3. Гордиенко Е.К., Лукьяніца А.А. // Техн. кибернетика. — 1994. — № 5. — С. 79—91.
4. Козырев Г.И., Лоскутов А.И. // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. — 2001. — № 12. — С. 20—25.
5. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок; Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. — С. 471—473.

6. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В., Громовик Б.П. Фармацевтична логістика: Монографія / За ред. О.В.Посилкіної. — Х.: Золоті сторінки, 2004. — С. 79–88.
7. Щербаков М.А. Искусственные нейронные сети. — Пенза: ПГТУ, 1996. — 45 с.
8. Bowersox D.J., Closs D.J., Helferich O.K. Logistical Management. — New York: Macmillan Publishing Company, 1996. — 585 р.
9. Cooper J., Browne M., Peters M. European Logistics: Markets, Management and Strategy. — Cambridge: T.J.Press Ltd, 1994. — 331 р.
10. Hagan M.T., Demuth H.B., Beale M.H. Neural Network Design. — Boston: PWS Publishing, 1996. — 675 р.
11. Rutkowski K. Logistyka dystrybucji. — Warszawa: Difin, 2001. — 323 с.
12. Sarjusz-Wolski Z., Skowronek Z. Logistyka. Poradnik praktyczny. — Warszawa, 1995. — 141 с.

Надійшла до редакції 05.10.2006.

*S.A. Куценко, З.Н. Мнушко*

## МАРШРУТИЗАЦІЯ ПЕРЕВОЗОК ПРИ ВИПОЛНЕНИИ ЗАКАЗОВ ОПТОВЫМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ПРЕДПРИЯТИЯМИ

**Ключевые слова:** доставка фармацевтической продукции, моделирование маршрутов перевозок

Представлены задачи транспортного обеспечения заказов при доставке фармацевтической продукции от оптовых посредников в аптечную сеть. Предложено применение нейросетевого подхода для маршрутизации перевозок фармацевтической продукции.

Выполнено компьютерное моделирование маршрута перевозок лекарств от оптовика к аптекам по критериям минимизации времени движения и пробега на маршруте.

*S.A. Kutsenko, Z.M. Mnushko*

## DESIGN OF ROUTE FOR ORDERS TRANSPORTATIONS BY WHOLESALE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**Key words:** delivery of pharmaceutical products, design of routes of transportations

Tasks of the transport providing of orders at delivery of pharmaceutical products from wholesale mediators in a pharmacy network are represented. Application of neuronetwork's approach for design of route for transportations of pharmaceutical products is offered.

The computer design of route of transportations of medications from a wholesaler to the pharmacies on the criteria of minimization of motion time and run on a route is executed.

## ДО ПИТАННЯ ВВЕДЕННЯ СОЦIAЛЬНОЇ МОДЕЛІ МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ

УДК 338.5:336.2.027:368.06

*А.С. НЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,  
Г.Л. ПАНФІЛОВА, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет*

## МЕТОДОЛОГІЯ ФОРМУВАННЯ СТРАХОВИХ ТАРИФІВ ПРИ НАДАННІ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ ЗА УМОВ ВПРОВАДЖЕННЯ МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** обов'язкове медичне страхування, добровільне медичне страхування, страховий тариф

Організація ефективної, повноцінної і кваліфікованої медичної та фармацевтичної допомоги є пріоритетним напрямком діяльності національних систем охорони здоров'я будь-якої країни світу. В європейській політиці Всесвітньої

© А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, 2007

організації охорони здоров'я (ВООЗ) і, зокрема, в її глобальній стратегії «Здоров'я для всіх» якість медичної та фармацевтичної допомоги виділена як окреме завдання [2, 6]. Забезпечення якості цієї допомоги на рівні міжнародних стандартів та безперервне її підвищення потребує значних фінансових ресурсів. У Конституції України закріплено право кожного громадянина щодо надання йому безоплатної медичної допомоги [5]. У свою чергу, хронічне недофінансування вітчизняної системи охорони здоров'я призвело до суттєвого загострення проблеми доступності і якості медичної та фармацевтичної допомоги, що надається населенню. Міжнародний досвід функціонування національних систем охорони здоров'я свідчить, що вирішення цього питання полягає у впровадженні медичного страхування. Урядом України був представлений «Національний план дій в інтересах здоров'я народу України», названий міністром охорони здоров'я Ю.Поляченком «дорожньою картою» розвитку галузі. Цей проект пропонується для широкого обговорення і розрахований на період до 2011 р. До основних заходів (2007—2009 рр.), передбачених даним проектом, відноситься, наприклад, розробка законопроекту «Про обов'язкове державне соціальне медичне страхування», після прийняття якого планується завершити створення відповідної інфраструктури інституцій у системі соціального медичного страхування. Безумовно, цей документ є важливим кроком у вирішенні комплексу проблем національної охорони здоров'я. На нашу думку, впровадження обов'язкового та розвиток добровільного медичного страхування повинні стати пріоритетним напрямком реформування галузі у середньостратегічному перспективі. По-перше, це дозволить кардинально змінити механізми фінансування, внаслідок чого буде покладено початок вирішенню основної проблеми національної системи охорони здоров'я — дефіциту ресурсів. По-друге, наявність відповідних контролюючих структур у системі соціального медичного страхування приведе до більш раціонального та відповідального використання фінансових потоків. І, по-третє, залежність діяльності медичних та фармацевтичних працівників від кінцевого результату лікування значно підвищить ефективність медичної та фармацевтичної допомоги, що надається різним верствам населення незалежно від їх соціально-економічного статусу. У зв'язку з цим набувають актуальності дослідження, результати яких дають змогу впровадити економічно раціональну та соціально адаптовану форму медично-го та фармацевтичного забезпечення населення і відповідну модель медично-го страхування.

Як галузь страхування медичне страхування (далі МС) є історичною, соціальною та економічною категорією. В країнах з розвиненою економікою МС посідає важливе місце у структурі взаємовідносин між державою та суспільством. МС виконує всі функції, що притаманні страховій діяльності взагалі, зокрема ризикову, акумуляційну, компенсаційну, превентивну та диверсифікаційну. Зміст зазначених функцій представлено схемою 1. Для систематизації матеріалу зазначені функції МС можна розділити на основні та додаткові. Державна та приватна моделі належать згідно з механізмом формування спеціалізованих фондів до централізованих, а соціальна — до децентралізованих моделей МС.

Аналіз сучасної законодавчо-правової бази та інформаційного простору з питань функціонування різних моделей МС і ґрунтовні теоретичні та прикладні дослідження, які проводилися на кафедрі організації та економіки фармації з 1990 року (проф. А.С. Немченко з колективом авторів), дозволили зробити висновок, що для вітчизняної системи охорони здоров'я більш сприятливим є впровадження соціальної моделі МС, яка включає обов'язкову і добровільну форми страхування [3, 4, 7—9].

Одним з найважливіших соціально-економічних та фінансових регуляторів взаємовідносин між суб'єктами будь-якої моделі є страховий тариф. Нами була

Схема 1  
Функції МС та їх зміст



поставлена мета розробити сучасну методологію формування страхових тарифів, яка б базувалася на загальній теорії страхування і враховувала такі питання:

- специфіку запропонованої соціальної моделі МС, у т.ч. організаційно-економічні механізми формування страхових фондів;
- особливості МС як соціально орієнтованої форми страхової діяльності;
- сучасні міжнародні стандарти та вимоги до якості медичної та фармацевтичної допомоги, що надається населенню;
- стан розвитку страхового ринку в Україні з урахуванням регіональних особливостей;

— позитивний досвід у формуванні взаємовідносин між суб'єктами в базовій моделі національної охорони здоров'я, так звані наслідки бюджетної медицини М. Семашка, наприклад, право громадян на надання їм якісної медичної допомоги незалежно від їх соціально-економічного статусу в суспільстві.

Впровадження наведеної методології формування страхових тарифів дозволить ефективніше реалізувати основні функції МС, наслідком чого буде більш раціональне та цільове використання обмежених фінансових ресурсів охорони здоров'я і підвищення якості медичної та фармацевтичної допомоги, що надається. Слід зазначити, що в Україні відсутні ґрунтовні дослідження в цьому напрямку, тому вважаємо, що наведені нами розробки мають певне теоретичне та практичне значення.

Розрахунки страхових тарифів у соціальній моделі обов'язкового МС повинні стати основою у визначені обсягів фінансування закладів охорони здоров'я по витратах на медичне та фармацевтичне обслуговування населення.

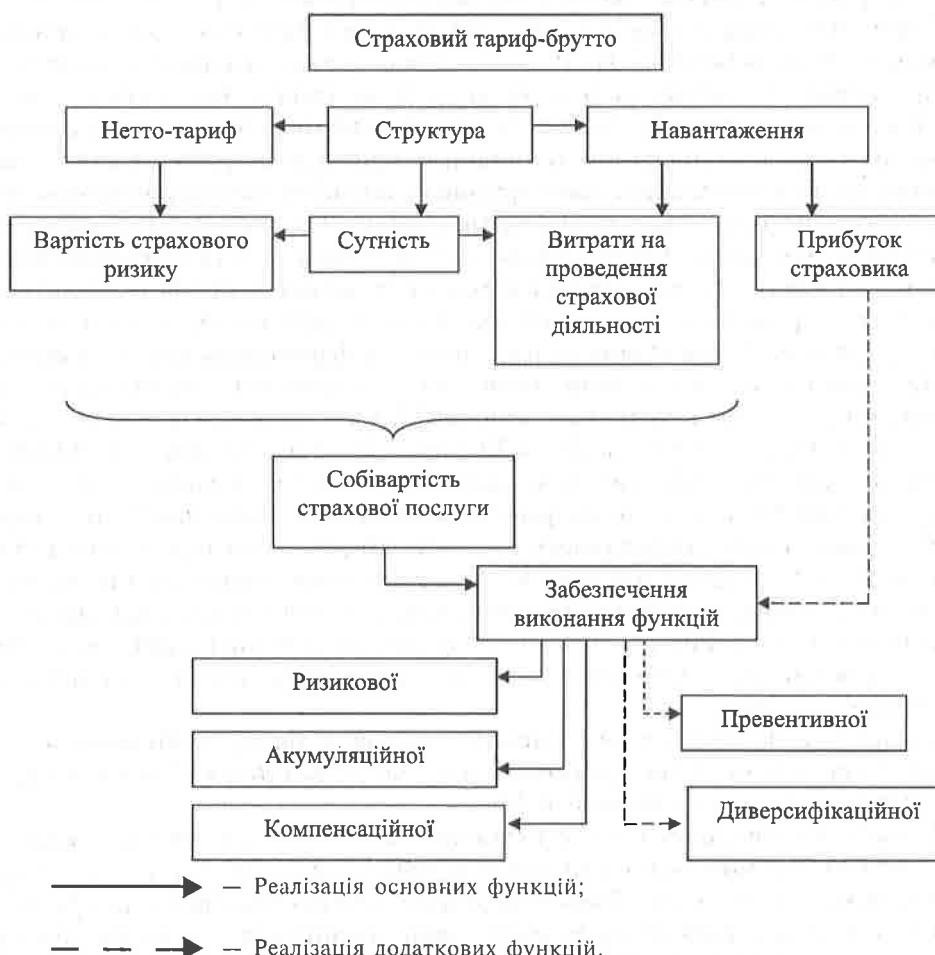
При добровільній формі МС страхові тарифи згідно з класичним визначенням формують конкурентоспроможність, фінансову надійність та платоспроможність страховика. Нижче розглянемо порядок формування страхових тарифів для обов'язкової та добровільної форми при функціонуванні соціальної моделі МС.

Страховий тариф — це ставка страхової премії з одиниці страхової суми або вартості об'єкта страхування за визначений період страхування [6]. Розрахунок страховогого тарифу проводять за умови, що страхові премії, обчислені на підставі цього тарифу, мають бути достатніми, щоб страховик міг виконати свої зобов'язання перед страховальниками та компенсувати витрати на утримання страхової організації, а також одержати прибуток від страхової діяльності, необхідний для подальшого розвитку.

Повний страховий тариф, тобто брутто-тариф, складається з двох частин: нетто-тарифу і страховогого навантаження (схема 2) [7, 10].

Схема 2

*Структура страховогого тарифу згідно з виконанням функцій МС*



Як видно зі схеми 2, нетто-тариф дає змогу реалізовувати три основні функції МС — ризикову, акумуляційну, компенсаційну, а навантаження — основні та додаткові — превентивну та диверсифікаційну функції. У класичному визначенні нетто-тариф та витрати на проведення страхової діяльності визначають собівартість страхової послуги [10].

Залежно від типу формування страхових тарифів, що використовуються в МС, виділяють страхування з:

- повним (комбінованим) тарифом;

- тарифом, що формується за участю страховика;
- тарифом з обмеженням відповідальності страховика;
- динамічним тарифом [12].

Страхування по повному (комбінованому) тарифу обумовлює сплату премії за гарантію покриття всіх витрат з амбулаторного і/або стаціонарного лікування, а також за переліком додаткових послуг.

Принцип участі страховика у формуванні страхового тарифу передбачає франшизу, залежно від якої медичні та фармацевтичні витрати компенсуються, починаючи із зазначененої у договорі суми, або при кожному випадку страхування страховик самостійно сплачує визначену страховальником частку витрат на лікування. Страховий тариф з лімітом обмеженості відповідальності дозволяє йому брати участь у компенсації витрат страховикові лише в межах суми, за яку страхована фірма має змогу сплатити премію та яка відповідає потребам застрахованої особи.

Динамічні тарифи залежать від дій ряду факторів, які обговорені в договорі та формуються під конкретний страховий ризик [12].

Страховий тариф в обов'язковому МС повинен забезпечувати фінансування медичної та фармацевтичної допомоги в межах певно визначених національних стандартів якості медичної та фармацевтичної допомоги. Зазначені стандарти, у свою чергу, повинні розроблятися з урахуванням міжнародних вимог і стандартів. У цьому разі страхова діяльність не повинна приносити прибуток страховику, в ролі якого виступатимуть державні страхові компанії як некомерційні організації. Кошти, що передбачаються на розвиток страхової діяльності в обов'язковому медичному страхуванні, повинні включатися в собівартість страхової послуги. Таким чином, брутто-тариф повинен включати лише нетто-тариф та навантаження без прибутку страховика. За типом формування тариф має бути повним (комбінованим) для одержання відповідної медичної та фармацевтичної допомоги, але в певних, необхідних для підтримання життедіяльності та якості життя межах затверджених стандартів медичних технологій, у т.ч. стандартів фармакотерапії.

Згідно з наказом МОЗ № 226 в Україні з 1998 р. передбачалося введення тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню та дітям з визначеннями якості лікувального процесу. Щорічно ці уніфіковані стандарти слід переглядати та удосконалювати. Зазначені уніфіковані стандарти містять перелік лікувальних, діагностичних заходів та стандартні схеми фармакотерапії відповідної групи хворих [5], тобто в розробці методологій страхових тарифів повинен бути використаний принцип загального підходу щодо медичної та фармацевтичної частини.

Комплексний підхід у формуванні страхових тарифів обумовить їх доступність і сприятиме більш раціональному використанню обмежених фінансових ресурсів у соціальній моделі МС.

За умов добровільного МС страховий тариф повинен формуватися за чотири типами: повний (комбінований) тариф; тариф, що формується за участю страховика; тариф, який обмежує відповідальність страховика, та динамічний тариф. Страховий тариф повинен мати класичну ринкову структуру, яка включає суму вартості ризиків, страхових витрат і прибуток страховика. Наведена структура тарифу дозволяє надавати допомогу в більшому обсязі, ніж при обов'язковій формі МС, з урахуванням потреби пацієнтів, яка знаходиться за межами встановлених стандартів та норм. Слід зазначити, що обов'язкове та добровільне МС не є конкуруючими формами обслуговування населення, вони повинні доповнювати одне одного з обов'язковим збереженням рівня якості медичної та фармацевтичної допомоги, що надається при обов'язковому МС. За бажанням страховальника може здійснюватися «накладення» двох форм МС — обов'язкового та добровільного на один і той же ризик, наприклад,

при оперативному втручанні, стоматологічній допомозі, профілактично-реабілітаційних заходах тощо. У цьому разі страхувальник може самостійно приймати рішення відносно використання джерел фінансової компенсації витрат.

Важливою складовою страхового тарифу є нетто-тариф ( $T_N$ ). Розглянемо порядок її формування в умовах обов'язкової та добровільної форми МС з урахуванням вищевикладеного. В разі обов'язкового МС складова страхового нетто-тарифу для хворих певної нозологічної групи повинна складатися з таких показників:

*Med* — вартісний показник витрат на надання амбулаторної поліклінічної, стаціонарної, у т.ч. спеціалізованої, допомоги в межах затверджених стандартів медичних технологій;

*Pharm* — вартісний показник витрат на надання фармацевтичної допомоги в межах стандартів фармакотерапії, що входять до стандартів медичних технологій;

*QL* — кількісний показник потреби в необхідній якості життя під час та після лікування, а також у соціальній реабілітації та психологічній адаптації в суспільстві.

Отже,  $T_N = Med + Pharm + QL$ .

Методологія формування нетто-тарифу як найважливішої частки брутто-тарифу, що реалізує основні функції страхової діяльності, потребує єдиного підходу до визначення змісту медичної (*Med*) та фармацевтичної (*Pharm*) частини. По-перше, витратна частка тарифу повинна відповідати загальним принципам якості: ефективності, доступності, раціональному використанню. По-друге, *Med* і *Pharm* — складові, пов'язані між собою, що мають взаємний вплив одна на одну. По-третє, медичні та фармацевтичні вартісні показники повинні розглядатись як соціально-економічні та спеціальні категорії, що будуть працювати в одному правовому та інформаційному просторі.

Показники *Med* і *Pharm* є постійними складовими для всіх хворих, а *QL* повинен включатися в нетто-тариф тільки в разі хронічних захворювань (онкологічних, цукрового діабету, розсіяного склерозу тощо); соціально небезпечних хвороб, наприклад туберкульозу, СНІДу/ВІЛу, сифілісу та при психічних розладах. Отже, складова *QL* є перемінною і знаходиться у прямо пропорційній залежності від змісту та ефективності попередніх показників.

Друга складова страхового брутто-тарифу — це витрати на проведення страхової діяльності. Такі витрати повинні розраховуватись як середньостатистичні показники з урахуванням обсягів і характеристик страхової діяльності, регіональних особливостей (рівень розвитку інфраструктури системи охорони здоров'я, середня заробітна плата, стан розвитку страхового ринку тощо). Таким чином, формула розрахунку брутто-тарифу ( $T_B$ ) матиме такий вигляд

$$T_B = T_N + S_{exp.} \cdot R,$$

де  $T_N$  — нетто-тариф за певною нозологічною групою;

$S_{exp.}$  — сума середньостатистичних витрат страховика за здійснення страхової діяльності при певному ризику;

$R$  — поправочний коефіцієнт для регіонів.

Поправочний коефіцієнт ( $R$ ) повинен визначатися на підставі даних аналізу експертної оцінки рівня розвитку страхової діяльності, макро- та мікроекономічних показників у регіоні. Наприклад, треба ранжувати всі області України на групи, розробити критерії оцінки та шкалу, за допомогою якої визначити цифрове значення коефіцієнта. Складові брутто-тарифу в обов'язковому МС представліні на схемі 3.

Добровільне МС на відміну від обов'язкового МС функціонує як ринкова структура. Тому страховим організаціям з надання послуг за програмою добровільного МС притаманні фінансова самостійність, відносна гнучкість організаційної структури, динамічна форма управління з механізмом внутрішнього аудиту діяльності тощо. Все це обумовлює ринкове наповнення страхового тарифу, який повинен формуватися за допомогою теорії вірогідності та сучас-

Схема 3

Складові брутто-тарифу при обов'язковому МС



них вимог до якості медичної та фармацевтичної допомоги за традиційним для страхування механізмом (табл.).

Перша складова тарифу — це вартість страхового ризику з урахуванням імовірності страхових подій ( $T_{Nj}$ ). Оскільки добровільне МС належить до ризикових форм діяльності, то при розрахунках треба мати на увазі середньо-квадратичне відхилення сумарного числа страхових випадків у межах певної програми добровільного МС за попередні 5–10 років

$$\delta = \sqrt{\frac{(q - \bar{q})^2}{(n-1)}},$$

де  $q$  — кількість страхових подій кожного періоду;

$\bar{q}$  — середня кількість страхових подій;

$n$  — тарифний період [7].

## Порядок визначення брутто-тарифу при добровільному МС

Назва складової страхового тарифу	Зміст і порядок формування
Нетто-тариф, $T_{NI}$	<p>Середньостатистичні витрати на одного хворого за надання медичної, фармацевтичної та додаткової допомоги в межах договору МС і протягом періоду його дії</p> $T_N = Med + Pharm + \tilde{O},$ <p>де кожна складова визначається як сума математичного очікування (<math>Q_i</math>) числа звернень у відповідні медичні заклади на одного застрахованого за <math>i</math>-м типом страхових випадків у період дії договору та вартості представлених медичних, фармацевтичних і додаткових послуг за <math>i</math>-м типом страхового випадку. Тобто формула <math>T_N</math> має вигляд</p> $T_{NI} = Q_i \cdot Med + Q_i \cdot Pharm + Q_i \cdot X$
Нетто-тариф, $T_{N2}$	<p>Математичне очікування (<math>Q_i</math>) числа звернень коригується на середньостатистичні відхилення (2<math>\sigma</math>), що забезпечує 95 % гарантії того, що витрати не вийдуть за страховий тариф. Таким чином, нетто-тариф збільшується на ризикову надбавку (<math>R</math>): <math>T_{N2} = T_{NI} + R</math> або в розгорнутому вигляді</p> $T_{N2} = (2\sigma + Q_i) \cdot Med + (2\sigma + Q_i) \cdot Pharm + Q_i \cdot X.$ <p>Ризикова надбавка використовується для основних складових нетто-тарифу, тобто медичної та фармацевтичної складової з метою формування конкурентоспроможного нетто-тарифу</p>
Брутто-тариф, $T_B$	<p>Включає витрати страховика, які можуть встановлюватись як в абсолютної сумі, так і у відсотках до брутто-ставки, а також прибуток страхової організації. Залежно від способу вираження витрат страховика формула брутто-тарифу має різний вигляд, тому представимо її більш узагальнено за допомогою коефіцієнтів</p> $T_B = T_N \cdot K_{НАВ} \cdot K_{приб}$

Зазначені коливання у структурі нетто-тарифу називаються ризиковою надбавкою. Вона забезпечує більшу фінансову надійність страховика та зміцнює його ринковий потенціал. Статистично встановлено, що одиничне середньоквадратичне відхилення ( $\sigma$ ) гарантує 68 % упевненості в тому, що витрати не вийдуть за межі тарифу; подвійне (2 $\sigma$ ) — 95 %, а потрійне (3 $\sigma$ ) — 97,9 % [7, 10]. Використане 3 $\sigma$  і вище з ризикової точки зору не обґрунтоване, тому що значно підвищується страховий тариф, внаслідок чого зменшується його конкурентоспроможність.

Наприкінці до нетто-тарифу додають навантаження, що включає витрати страховика на його прибуток від здійснення операцій на ринку страхових послуг (табл.). Коефіцієнти навантаження ( $K_{НАВ}$ ) і прибутку ( $K_{приб}$ ), включені у формулу розрахунку, мають у системі добровільного МС такі значення:  $K_{НАВ}$  від 1,1 до 1,3;  $K_{приб}$  від 1,0 до 1,05 [12]. Важливою умовою розрахунків брутто-та нетто-тарифів при добровільному МС є формування централізованої та достовірної інформаційної бази, яка на даний момент практично відсутня на вітчизняному страховому ринку.

## Висновки

1. Впровадження соціальної моделі МС в Україні є найефективнішим шляхом вирішення комплексу проблем національної охорони здоров'я, яка теж потребує кардинального реформування.

2. Держава як важлива складова соціальної моделі МС повинна створювати сприятливі умови для функціонування як обов'язкової, так і добровільної форми МС. Для цього повинна бути реформована відповідна нормативно-правова база, а також розроблені та впроваджені ефективні механізми державного регулювання страхової діяльності на макро- та мікроекономічному рівнях.

3. У майбутню діяльність по страхуванню необхідно впроваджувати єдину методологію формування страхових тарифів, яка відповідає сучасним вимогам до якості медичної та фармацевтичної допомоги, що надається населенню, а також адаптовану до реалій та сформовану на базі ґрунтовних теоретичних і прикладних досліджень.

- Базилевич В.Д., Базилевич К.С. Страхова справа. — К.: Т-во «Знання», КОО, 1998. — С. 9—29; 91—95; 163—180.
- Задачи для достижения здоровья для всех. Политика здравоохранения для Европы. — Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 1993. — 322 с.
- Закон України «Про страхування» // Урядовий кур'єр. — 1996. — 18 квітня.
- Законодавство України про страхування // Бюл. законодавства і юридичної практики України. — 1997. — № 4. — С. 46—48.
- Конституція України. — К.: Просвіта, 1996. — 80 с.
- Лехан В.М., Гук А.П. // Фармацевтична Україна. — 2004. — № 10. — С. 35—39.
- Немченко А.С., Панфілова А.Л. // Провізор. — 2001. — № 12. — С. 12—15.
- Немченко А.С., Панфілова А.Л. // Там же. — 2006. — № 10. — С. 18—23.
- Страхування в Україні (зб. нормативних актів, методичних та інформаційних матеріалів). — К.: Правові джерела, 1996. — 368 с.
- Таркуцяк А.О. Страхування: Навч. посібник. — К.: Вид-во Європ. ун-ту фінансів, інформац. систем, менеджменту і бізнесу, 1999. — С. 41—43.
- Фармацевтична енциклопедія. — К.: Моріон, 2005. — С. 495—496.
- Федорова Т.А. Основы страховой деятельности. — М.: Наука, 2000. — 130 с.
- Экономика и организация медицинского страхования. — М.: Аники, 1996. — 224 с.
- Юридичні аспекти фармації: Зб. нормативно-правових актів: У 2 т. — Х.: Мегаполіс, 2004. — С. 226—230.

Надійшла до редакції 31.10.2006.

*A.C. Немченко, A.L. Панфілова*

### МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СТРАХОВЫХ ТАРИФОВ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** обязательное медицинское страхование, добровольное медицинское страхование, страховой тариф

Оказание эффективной и качественной медицинской и фармацевтической помощи согласно требованиям ВОЗ является приоритетным направлением деятельности национальных систем здравоохранения. В условиях дефицита средств общественного здравоохранения решение вышеуказанной задачи заключается введении социальной модели медицинского страхования. Важным социально-экономическим и финансовым регулятором взаимоотношений между объектами медицинского страхования является страховой тариф.

Обязательная и добровольная форма в социальной модели медицинского страхования имеют различное общественное назначение и социально-экономическое содержание. Страховой тариф при обязательном страховании формируется с учетом стандартов медицинских технологий, в том числе стандартов фармакотерапии, а также расходов на ведение страховой деятельности. В добровольной форме медицинского страхования тариф имеет рыночный характер и формируется с помощью теории вероятности по традиционному для страхования механизму.

Экономически обоснованные тарифы при обязательном медицинском страховании позволят определять оптимальные объемы финансирования лечебно-профилактических учреждений, а при добровольной — повышать конкурентоспособность и финансовую надежность страховщиков.

*A.S. Nemchenko, H.L. Panfilova*

### THE METHODOLOGY OF INSURANCE TARIFFS FORMING AT PROVIDING OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL AID TO POPULATION IN THE CONDITIONS OF INTRODUCTION OF MEDICAL INSURANCE IN UKRAINE

**Key words:** obligatory medical insurance, voluntary medical insurance, the insurance tariff

#### SUMMARY

Accordig to WHO requirements the medical and pharmaceutical aid must beabove all things effective and high-quality. In the conditions of financial resources deficit it is impossible. Therefore the health protection of Ukraine must change an organizational structure and principle of financing. It is necessary to enter the social model of medical insurance with the obligatory and voluntarily form of activity for this purpose. Important financial and socio-economic regulator of relations between the objects of medical insurance is an insurance tariff.

Obligatory and voluntarily medical insurance have a different social economic sense. Therefore the structure of tariff at the indicated forms of medical insurance will be different. At an obligatory form a tariff includes the standards of medical practice and pharmacotherapy, and insurance charges also. At the voluntarily form an insurance tariff has market character. He is formed by a probability theory on a traditional mechanism for insurance.

The developed method of insurance tariffs forming will allow to plan the budget of hospitals at obligatory insurance, and correctly at voluntarily — to promote a competitiveness and financial reliability of insurer.

# ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

УДК 614.27

*М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,  
В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, А.А.БАБСЬКИЙ, канд. фармац. наук,  
Т.М.КРАСНЯНСЬКА, канд. фармац. наук, В.А.СЯТИНЯ, провізор,  
ЯНОШ САБО, канд. економ. наук, Т.М.ТРУБЧИК, економіст*

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

## **ЗМІНИ МОТИВАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО НАВЧАННЯ З УРАХУВАННЯМ СУЧASНИХ УМОВ І ПЕРСПЕКТИВ НА МАЙБУТНЄ**

Медична допомога, що базується на досвіді, накопиченому людством протягом тисячоріч, і на сучасних досягненнях науки і техніки, неможлива без фармацевтичної галузі, тобто без використання профілактичних і лікувальних засобів. Фармацевтична діяльність і фармацевтична освіта завжди користувалися попитом у суспільстві, тому що вони стоять на сторожі охорони здоров'я населення, продовження тривалості життя і поліпшення якості життя на всіх його етапах.

Відповідно до чинного законодавства фармацевтична діяльність в Україні може здійснюватися лише дипломованими фахівцями з вищою або середньою фармацевтичною освітою. Ця галузь стає дохідною і сприяє реалізації особистих якостей, здібностей, амбіцій, що для певної категорії людей особливо важливо.

Фармацевтична освіта в даний час набула особливої актуальності і привабливості у зв'язку з тим, що розширилася сфера діяльності фахівця-провізора. У фармацевтичній освіті повинен переслідуватися і дотримуватися принцип безперервності, що обумовлено цілою низкою факторів, до яких варто віднести мобільну законодавчу базу, номенклатуру, що швидко змінюється. З ринку зникають малоефективні препарати, з'являються нові лікарські засоби, освоюються нові ринки, які раніше в Україні не були представлені. Впроваджуються нові технології, розширюється сфера застосування препаратів, створюються нові лікарські форми вже відомих препаратів і має місце цілий ряд інших змін [2], вивчається досвід страхової фармації [1].

Однак медична допомога і надання фармацевтичних послуг не можуть обмежитися лише пропонуванням хворому лікарських засобів. Базою для цієї допомоги та послуг є співчуття й активне піклування однієї людини про іншу, яка знаходиться у скрутному стані. Таке співчуття вимагає активного втручання у справи опікуваної людини та вирішення загальних питань з урахуванням її персональних проблем.

Після утворення самостійної держави в Україні відбулися значні зміни, зокрема з'явилися підприємства з різною формою власності, у т.ч. приватною, акціонерною, колективною, комунальною тощо.

Перетворення, що мають місце в нашій країні, висувають нові вимоги до фахівців усіх галузей народного господарства, у т.ч. і до працівників фармацевтичної сфери діяльності, науки й освіти.

В умовах соціально-економічних та політичних перетворень у країні проводиться і перебудова вищої школи. Заходи щодо реорганізації фармацевтичної освіти і забезпечення впровадження новітніх технологій навчання у вузах, а також в післядипломній освіті з урахуванням вимог Сорbonської декларації

та Болонського процесу дали позитивні результати щодо поліпшення підготовки провізорів, внесли корективи у зміст навчання, забезпечуючи більш тісний зв'язок процесу навчання з виробникою і науковою діяльністю. Однак вища фармацевтична освіта та її структура в нашій країні поки що не відповідають повною мірою високим вимогам фармації, навіть найближчого майбутнього [4].

На нашу думку, зміст професійних знань повинен цілком відповідати якісним та кількісним потребам сучасного фармацевтичного ринку. Виходячи з цього, в основу концепції вищої фармацевтичної освіти необхідно включити основні положення з урахуванням таких вимог до майбутнього фахівця:

- враховувати ті вимоги, які може поставити суспільство до фахівця у перспективі;
- орієнтувати випускників на необхідність швидкого опанування нових наукових досягнень;
- опановувати нові форми господарювання в умовах ринкових взаємовідносин;
- опановувати нові суміжні професії та спеціальності (економіку, інформаційні системи, юриспруденцію, фінанси, кредит та ін.), що будуть необхідні та корисні у трудовій діяльності;
- опановувати нові форми роботи, спілкування, ведення справ, переговорів, для чого потрібні знання щодо керування колективом, свого місця у цьому колективі, а також з психології, деонтології, етики та інших дисциплін.

Фармацевтичний працівник повинен не тільки здобувати освіту і постійно підвищувати кваліфікацію, але і формувати свою особистість. Розвиток особистості — це процес, підпорядкований визначенням, цілком об'єктивним закономірностям і циклам розвитку. На формування особистості впливає чимало факторів. Варто лише відмітити, що справа кожної людини — знайти таку сферу діяльності, яка б відповідала цій великій меті — формувати і розвивати свою особистість. Розвиток особистості — це процес постійний, підпорядкований певним об'єктивним закономірностям [3].

При плануванні свого майбутнього кожна людина прагне одержати певну освіту, що дозволить їй реалізувати свої життєві плани, пов'язані з проявом себе як особистості у визначеній сфері діяльності. Раніше це питання було докладно розглянуте нами в публікації про професійне самовизначення [3].

Можливість мати аптеку у приватній власності вимагає докорінної зміни ставлення фахівця-провізора не тільки до процесу навчання і бажання одержати фармацевтичну освіту, але і до роботи. Адже в цьому випадку вся повнота відповідальності за ефективну роботу аптеки лежить на її власнику, який поруч з реалізацією свого права власника зобов'язаний нести відповідальність за весь колектив, що у нього працює. При цьому необхідно дотримуватися всіх вимог законодавчих актів та нормативно-розпорядчої документації. У приватного власника виникає необхідність добре знати і правильно інтерпретувати документацію, що регламентує діяльність аптеки, а також враховувати те, що фармацевтичний сектор системи охорони здоров'я України характеризується визначеними суспільними, політичними, управлінськими, майновими, трудовими, соціальними відносинами, які регулюються нормами Конституції України, законами, підзаконними і локальними нормативно-правовими актами.

Усе це поєднується в загальне поняття, іменоване як фармацевтичне право, що являє собою фармацевтичну та юридичну науку, яка складається із суми знань про фармацевтичне законодавство, що регулює правовідносини між лікарем, пацієнтом, провізором, контролюючим органом і державою [6—10].

Підприємницька діяльність сприяє самореалізації людини. За цих умов багато що доводиться робити по-новому, отже має місце постійний процес трансформації, тобто розвитку особистості.

Формування і розвиток особистості починається з процесу навчання і мотивації навчання. Мотивація навчання — це цілеспрямованість на окремі сторони навчальної роботи, пов'язана з внутрішнім ставленням фахівця до цієї роботи.

До видів мотивів відносяться пізнавальні та соціальні мотиви. І ті й інші можуть мати різні рівні. Так, пізнавальні мотиви мають рівні: широкі пізнавальні мотиви (орієнтація на опанування нових знань — фактів, явищ, закономірностей); учбово-пізнавальні мотиви (орієнтація на засвоєння способів здобування знань, прийомів самостійного опанування знань); мотиви самоосвіти (орієнтація на придбання додаткових знань і потім на побудову спеціальної програми самовдосконалення).

Соціальні мотиви мають рівні: широкі соціальні мотиви (борг та відповідальність, розуміння соціальної значущості навчання); вузькі соціальні або позиційні мотиви (прагнення зайняти визначену позицію у відносинах з оточенням, одержати його схвалення); мотиви соціального співробітництва (орієнтація на різні способи взаємодії з державою, суспільством, колегами).

Зазначені види та рівні мотивів проходять у своєму становленні такі етапи: актуалізацію звичайних мотивів, постановку на основі цих мотивів нових цілей, позитивне підкріплення мотиву при реалізації даних цілей, появу на цій основі нових мотивів, субпідрядність різних мотивів та побудову їхньої ієархії, появу в ряді мотивів нових якостей. За якістю мотиви можуть бути змістовними, пов'язаними з характером навчальної діяльності, та динамічними, пов'язаними з психофізіологічними особливостями того, хто проходить навчання.

Різні мотиви мають неоднаковий прояв у навчальному процесі, що залежить повною мірою від кінцевої мети, яку поставив перед собою фахівець. Мотиви виявляються по-різному залежно від того, в яких ситуаціях знаходиться фахівець. Однак не в усіх ситуаціях вони досить явно виявляються, не дуже чітко визначаються самим фахівцем та його оточенням, а іноді взагалі мотиви визначаються помилково. Інакше кажучи, повинна мати місце відповідність об'єктивних, реальних мотивів навчання кінцевій меті, можливостям, здібностям та рівню домаганьожної людини зокрема.

Об'єднати всі види мотивації може необхідність постійного підвищення рівня професійної підготовки фармацевтичних кадрів шляхом освоєння нових освітніх технологій та програм, які адекватно відображають зміни, що відбуваються у фармацевтичній галузі.

Формування мотивації повинно мати об'єктивний характер. Об'єктивність досягається не суб'єктивною думкою, а виходячи з фактів, які треба вміти одержувати за допомогою психологічних методів та методичних прийомів. При цьому слід дотримуватися ряду умов.

Методи вивчення мотивації:

- тривале (лонгітюдне) вивчення та спостереження за процесами, що відбуваються і мають тенденцію до стабілізації або до змін;
- індивідуальний, формуючий дану особу підхід до освоєння завдань підвищеної складності, пов'язаних з поглибленням або розширенням знань у даній сфері діяльності чи з придбанням інших знань, необхідних при здійсненні роботи в даній сфері. Це можуть бути знання економіки, юриспруденції, роботи з комп'ютером, Інтернет та інші джерела одержання або нагромадження інформації, оволодіння іноземними мовами і т.д.;

— вивчення реальної обстановки, ситуації з віртуальним розміщенням себе в цьому реальному житті для визначення свого подальшого життєвого і творчого шляху.

Кожний із зазначених вище методів вивчення (індивідуальний формуючий експеримент, постановка в ситуації вибору) краще втілювати у звичні форми, ті, що використовувалися багаторазово. Після одержання визначених фактів важливо їх правильно трактувати й інтерпретувати. Для цього при оцінці окремих проявів мотивації треба мати деякі точки відліку, еталони. Вони містяться в теоріях мотивації, вікових особливостях, що утворюють набір параметрів, на які можна накладати реальні факти як об'єктивного, так і суб'єктивного характеру.

Важливо побачити ці факти в комплексі, щоб не допустити помилки усереднення або «гала-ефекту» — тенденції піддаватися надмірному впливу однієї особистості на іншу. Слід також бачити не застиглі психологічні особливості, тобто не те, що вже досягнуто, а найголовніше — процес становлення мотивації, зону її найближчого розвитку.

Формувати мотивацію не означає закласти готові мотиви і мету в голову іншої людини, що може привести до маніпулювання нею, а поставити її в такі умови та ситуації розгортання активності, щоб мотиви і мета складалися та розвивалися з обліком і в контексті минулого досвіду людини, її індивідуальності, внутрішніх прагнень і адекватної оцінки нею своїх можливостей та здібностей.

Зусилля мають бути спрямовані не на встановлення меж у розвитку мотивації, а на виявлення умов та причин її подального розвитку. У цьому питанні, як і в усіх інших, повинна бути розроблена програма дій, планування її розвитку і контроль за її виконанням.

## Висновки

1. В умовах соціально-економічних та політичних перетворень у країні проводиться також перебудова вищої школи, що веде до зміни критеріїв мотивації оволодіння фармацевтичною спеціальністю.
2. Необхідно змінювати концепцію вищої фармацевтичної освіти з урахуванням нових вимог до майбутнього фахівця.
3. Найважливішим фактором є формування мотивації на основі із застосуванням методів вивчення мотивації.

1. Блавацька О.Б. // Фармац. журн., — 2003. — № 4. — С. 39—46.
2. Лагуткина Т.П., Большева С.Н. // Фармация. — 2003. — № 3. — С. 14—18.
3. Огородник В.В. // Там же. — 1992. — № 1. — С. 49—51.
4. Цуркан О.О., Цуркан Т.С. // Фармац. журн. — 2004. — № 1. — С. 57—60.
5. Черных В.П., Талочко В.М., Зайченко А.В. и др. Фармацевтическое образование в мире: Учебно-метод. пособие. — Х.: Изд-во НфаУ, 2004. — С. 91.
6. Шаповалов В., Гильтый С., Шаповалова В. и др. // Ліки України. — 2004. — № 4. — С. 83—85.
7. Шаповалов В., Данилюк О., Шаповалова В. // Там же. — 2004. — № 3. — С. 87—89.
8. Шаповалов В., Шаповалова В., Гильтый С. // Там же. — 2004. — № 11. — С. 117—119.
9. Шаповалов В., Шаповалова В., Гуторов О. и др. // Вісн. фармакології та фармації. — 2004. — № 2. — С. 58—60.
10. Шаповалов В., Шаповалова В., Гуторов О. // Там же. — 2004. — № 7. — С. 66.

Надійшла до редакції 28.11.2006.

*Н.С.Пономаренко, В.В.Огородник, А.А.Бабский, Т.Н.Краснянская,  
В.А.Сятыня, Янош Сабо, Т.Н.Трубчик*

## ИЗМЕНЕНИЯ МОТИВАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ С УЧЕТОМ СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЙ И ПЕРСПЕКТИВ НА БУДУЩЕЕ

Мотивация обучения и овладение фармацевтической специальностью в современных условиях должны проходить с учетом социально-экономических и политических преобразований в стране и мире, изменений концепции системы образования, требований к будущему специалисту, реализации личных планов человека и профессионального самоопределения как основы планирования своего будущего.

*M.S.Ponomarenko, V.V.Ogorodnik, A.A.Babskyyi, T.M.Krasnyans'ka,  
V.A.Syatynya, Yanosh Sabo, T.M.Trubchyk*

## MOTIVATION MODIFICATIONS IN PHARMACEUTICAL EDUCATION CONSIDERING CURRENT CONDITIONS AND PERSPECTIVES FOR THE FUTURE

### SUMMARY

Education motivation and mastering pharmaceutical specialty under current conditions are to correspond to socio-economic and political national and international transformations as well as education system conception changes, requirements for a future specialist, human personal plans realization and professional self-determination as a basis for planning his/her future.

УДК 615.15:37

*К.І.СМЕТАНІНА, канд. фармац. наук*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ НА ДОДИПЛОМНОМУ ТА ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ ЕТАПАХ

### ПОВІДОМЛЕННЯ II

### Впровадження елементів фармаконутриціології у навчальний процес

**Ключові слова:** фармаконутриціологія, БАД, фармація, навчання, програми навчання, викладання, інтеграція

Європейські тенденції інтеграції супроводжуються процесом формування единого наукового та освітнього простору з розробкою єдиних критеріїв та стандартів під назвою «Болонський процес», головна мета якого — консолідація науки та освіти для підвищення конкурентоспроможності європейської системи освіти у світі [6]. З огляду на це, перед системою вищої освіти України взагалі і перед фармацевтичною зокрема постає нагальна потреба її реформування.

Стратегічним завданням реформування вищої освіти стає підготовка спеціалістів, які будуть конкурентоспроможними в усіх європейських державах [3]. Відповідно до наказу МОЗ України № 148 від 22.03.2004 р. «Про заходи щодо реалізації положень Болонської декларації в системі вищої медичної та фармацевтичної освіти» [26—27] можливим є розв'язання цього завдання у фармацевтичних вузах та на фармацевтичних факультетах медичних закладів III—IV рівнів акредитації шляхом удосконалення існуючих програм навчання та інтерграції викладання окремих дисциплін.

Фармацевтична діяльність пов'язана з виконанням фахівцями багатьох відповільних і дуже конкретних функцій, тісно поєднаних зі здоров'ям та життям людини, — зокрема з пошуком, дослідженням, створенням лікарських засобів (ЛЗ) і препаратів, їхніми аналізами, стандартизацією, реєстрацією, виробництвом, контролем якості, зберіганням, інформацією, постачанням та реалізацією населенню, а також керівництвом фармацевтичними підприємствами, установами та їхніми структурними підрозділами тощо [11]. Це обумовлено вимогами сучасності та обґрунтовано обов'язковими мінімумами ВООЗ до провізора як «фахівця семи зірок» [1]. Крім того, важому частку у практичній роботі фармацевта займає профілактично-консультивна допомога хворому при відпуску лікарських засобів з аптеки, що знайшло своє відображення в Міжгалузевій комплексній програмі «Здоров'я нації» (2004 р.) [28].

На сучасному етапі для поліпшення показників якості життя набуває поширення профілактичне використання біологічно активних добавок (БАДів) — по-рівняно нових продуктів, ринок яких активно почав розвиватися в нашій країні з 1998 р. з прийняттям Закону України «Про лікарські засоби» [4]. БАДи є об'єктом дослідження і вивчення доволі розповсюдженого за кордоном, але мало вивченого в нашій країні наукового напрямку профілактичної медицини — *фармаконутриціології*, яка поєднує у собі останні досягнення таких галузей медицини:

- *дієтології* (*dietoterapii*) — науки, що займається сuto проблематикою споживання класичної їжі та її профілактично-лікувальним значенням;
- *нутриціології* — науки про збалансоване харчування з використанням мікронутрієнтів, здатних впливати на регуляцію обмінних процесів і нормалізувати функції окремих органів та систем;
- *біологічної хімії та біотехнології*, які дозволили отримувати в очищено-му вигляді біологічно і фармакологічно активні компоненти практично з будь-якого біосубстрату (мікроорганізмів, рослин, тварин);
- *фармакології*, яка розшифрувала механізм дії та особливості біотрансформації природних сполук і силами якої створені нові технології отримання їх ефективних лікарських форм [10].

Синонімічно за кордоном термін «фармаконутриціологія» заміняють на термін «мікронутрієнтологія» [8, 23–25]. *Мікронутрієнтологія* (micronutrientology) — науково-практичний напрямок оздоровчого та профілактичного значення, що інтегрує завдання вітамінології, вчення про біологічну роль мікроелементів, біологічно активних речовин (БАР) їжі, скероване на використання фізіологічного, захисного та лікувально-профілактичного впливу різних мікронутрієнтів на життєво важливі функції здорового та хворого організму. Об'єктами дослідження даного напрямку є *мікронутрієнти* (nutrient composition, micronutrients, micronutrient supplementation).

У країнах Західної Європи й Америки протягом останніх 50 років проведено чимало фундаментальних досліджень з питань використання мікронутрієнтів з профілактичною, дієтичною та лікувальною метою в різних галузях медицини. Результати таких досліджень широко представлені на сторінках Інтернету [16, 22–34].

Сьогоднішній стан становлення фармаконутриціології у фармацевтичній галузі характеризується двома особливостями: по-перше, БАД — це група препаратів, що реалізуються здебільшого через аптечну мережу без рецепта лікаря і використовуються переважно для самолікування; по-друге, ринок БАДів характеризується недосконалістю нормативно-правової бази, технічної документації, невідповідністю європейським умовам сертифікації, стандартизації тощо. Так, в Україні досі немає чіткого визначення природи і властивостей БАДів (недосконалість законодавчої дефініції БАДів, відсутність законодавчого визначення лікарських домішок до харчових продуктів як виду лікарських засобів, різні дані про властивості БАДів у різних нормативно-правових актах);

законодавчо не визначені види інгредієнтів БАДів (вітаміни, мінеральні речовини, рослинні композиції тощо) та форми виготовлення (капсули, таблетки, гранули, розчини та ін.), недостатньо чітко сформульовані умови включення компонентів до складу БАДів та не зазначені їх максимально допустимі безпечні дози; недосконалі механізми підтвердження ефективності БАДів; нечітко визначені суб'єкти та методи їх реалізації; не налагоджена система інформування споживачів про їх властивості та можливості. Тому метою нашого дослідження було на основі аналізу чинних програм до- та післядипломного навчання спеціалістів загальної фармації накреслити основні шляхи впровадження нового наукового напрямку медицини — фармаконутриціології у практичну систему фармацевтичної освіти, і, відповідно, зробити внесок з оптимізації інтеграції викладання дисциплін «аптечна технологія», «організація й управління фармацією», «фармакогнозія». Основним завданням в даному напрямку є висвітлення ролі та місця фармаконутриціології як нового напрямку профілактичної медицини.

Аналіз системи освіти у вищих фармацевтичних навчальних закладах та на фармацевтичних факультетах вищих медичних навчальних закладів освіти III—IV рівнів акредитації Росії, Білорусі, США, Канади [12, 24, 32] дозволяє зробити висновки про те, що впровадження в освітні програми на рівнях додипломного навчання тематичних курсів з дієтології, нутриціології, мікронутрієнтології у подальшому виступає серйозним інструментом опанування студентами методів профілактики негативного впливу на організм людини екзо- та ендогенних факторів ризику окремих захворювань, пониження ризику онкологічних, серцево-судинних, шлунково-кишкових, обмінних та інших видів найрозповсюдженіших захворювань не лише людей, а і тварин. Так, починаючи з 1995 р., на кафедрах нутриціології різних вузів Росії (Москви, Санкт-Петербурга, Новосибірська та ін.) активно читаються тематичні курси «Рациональное использование биологически активных добавок к пище для поддержания здоровья и при различных заболеваниях» (Московський інститут медико-соціальної реабілітології), «Рациональная нутриентология и применение биологически активных добавок к пище при различных заболеваниях» (Російський університет дружби народів), «Контроль и тестирование в биотехнологии» (Московський державний університет ім. М.В.Ломоносова), «Биологически активные добавки к пище в практике косметолога», «Биологически активные добавки к пище в практике ветеринарной медицины» та ін. У Республіці Білорусь започатковане вивчення різних аспектів практичного застосування БАДів з профілактичною, дієтичною та лікувальною метою з часу затвердження «Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь» (№ 82 від 22.11.2002 р. «Об утверждении Положения о порядке государственной гигиенической регламентации и регистрации биологически активных добавок к пище» (Національний реєстр правових актів Республіки Білорусь, 1999 р., № 87, 8/1259), яке фактично є основним законодавчим актом Білорусі в політиці впровадження БАДів на фармацевтичний ринок даної країни. У США та Канаді питання практичної дієтології, нутриціології, мікронутрієнтології, нутригеноміки викладаються в університетах Каліфорнії, Іллінойському, Арізонському, Алабамському, штату Айова, Міссурійському, Канадському інституті науки харчування і технології та ін. [23—25, 28—34].

Аналіз існуючої нормативно-правової бази використання, споживання, виготовлення БАДів за кордоном чітко обґрутовує сутність та місце БАДів в аптечному асортименті лікарських засобів: БАД — не лікарський засіб, а додаток до їжі з дієтичним, лікувально-профілактичним спектром дії.

Детальне вивчення термінологічних моментів фармаконутриціології вимагає точного розуміння місця БАДів у сучасній лікарській практиці як окремої одиниці між дієтичними та лікарськими засобами. Складність, гострота та суперечливий характер проблеми полягає у встановленні межі між біологічно активними добавками та лікарськими засобами.

В Україні, коли має місце реалізація БАДів через аптечну мережу без рецептата лікаря, а сама продукція використовується переважно з метою самолікування (що є абсолютно неприпустимим, оскільки майже 50 % аптечного асортименту БАДів (вітчизняного виробництва) не проходять стадії пре- та клінічних досліджень, що суперечить вимогам європейського законодавства); коли термін «біологічно активна добавка» заміняють на «дієтична добавка», «спеціальна харчова добавка» або «харчова добавка» (помилки у трактуванні пов’язані з неправильним перекладом з англійської та американської відповідних визначень), актуальними є завдання дослідження:

- обґрунтувати необхідність чіткого розуміння термінології БАД;
- довести необхідність чіткого розуміння місця БАДів у сучасній профілактичній медицині;
- розглянути теоретичні засади та принципи використання БАДів у практиці діетології та фармаконутриціології;
- сформулювати перспективний погляд та обґрунтувати доцільність впровадження фармаконутриціології у навчальний процес медичних (фармацевтичних) вузів;
- накреслити основні шляхи подолання низького рівня інформаційної освіченості провізорів щодо основних аспектів використання БАДа як об’екта дослідження фармаконутриціології.

Виходячи з цього, нами були опрацьовані затверджені у 1996–1998 рр. на рівні МОЗ України програми навчання у вищих фармацевтичних навчальних закладах за окремими дисциплінами — «аптечна технологія ліків», «організація та економіка фармації» тощо. Зокрема, ми враховували, що «Програма з аптечної технології ліків для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III–IV рівнів акредитації», схвалена на засіданні Науково-методичної комісії з фармації Міністерства освіти України 26 червня 1996 р. та затверджена 22 грудня 1997 р., не передбачає навчання студентів технологічним аспектам виготовлення біологічно активної продукції. У цій же програмі при висвітленні основних понять і термінів дисципліни зроблений акцент лише на суто технологічних визначеннях: «фармакологічний лікарський засіб», «лікарська речовина», «лікарська форма», «лікарський препарат». Але, враховуючи складність сучасного ставлення до БАДів, коли їх нерідко прирівнюють до категорії лікарських засобів, актуальним є завдання сучасної фармацевтичної практики: розробка термінологічної бази та чітке розмежування понять «біологічно активна добавка», «дієтична добавка», «спеціальний харчовий продукт», «косметичний препарат», «добавка для тварин» та інші, прирівняні до них, з медичними термінами: «лікарський засіб», «лікарська речовина». Чітке розуміння термінологічних моментів фармаконутриціології вимагає точного розуміння місця БАДів у сучасній практиці як окремих одиниць між дієтичними та лікарськими засобами [13].

Згідно із Законом України «Про лікарські засоби» [4] ЛЗ — це «речовини або їх суміші природного, синтетичного або біотехнологічного походження, які використовуються для профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або змін стану і функції організму. До них належать діючі речовини (субстанції), готові ЛЗ (ліки, лікарські засоби, медичні препарати), гомеопатичні засоби, засоби, що використовуються для виявлення збудників хвороб, а також для боротьби зі збудниками або паразитами, лікувальні косметичні засоби та лікувальні домішки до харчових продуктів». У той же час ст. 1 Закону України «Про якість і безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» № 2681-III від 13 вересня 2001 р. дає таке визначення БАДів: це «речовини або їх суміші, які використовуються для збагачення раціону харчування з метою надання спеціальних дієтичних або лікувально-профілактичних властивостей», які належать до категорії «спеціальних харчових продуктів» (СХП) [9]. За новою версією Закону (№ 7587-1 від 2005 р.), *біологічно активна харчова добавка*

*ка* — спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування чи харчових продуктів з метою надання їм дієтичних, оздоровчих, профілактичних властивостей для забезпечення нормальнih та відновлення порушених функцій організму людини. Продукція такого роду відпускається з аптечної мережі без рецепта лікаря, відповідно контролюється з боку медичних працівників з оцінки ефективності та безпечності їх застосування відсутній: споживач сам визначає доцільність їх використання, виходячи, головним чином, із ступеня переконливості надпису на етикетці, інших інформаційних матеріалів та реклами. З другого боку, офіційними законодавчими документами затверджено, що продукти спеціально-го дієтичного харчування є складовою дієти і не можуть застосовуватись окремо, особливо замість лікарських засобів. Тому актуальним на сьогоднішньому етапі додипломної освіти є введення базису нутриціології у вигляді основних термінів і понять до сучасної програми з аптечної технології.

На етапі вивчення допоміжних речовин, що використовуються в сучасній аптечній практиці при виготовленні лікарських форм, на рівні діючої програми подається їх класифікація та номенклатура. Розглядаються основні консерванти, пролонгатори, солюбілізатори, коригенти, барвники, ароматизатори та ін., основні вимоги до них, правила та способи введення до лікарських форм, значення в технологічному процесі. В даному ракурсі необхідно було б зробити акцент на допоміжні речовини, які в нутриціології більш відомі під назвою «харчові добавки». *Харчова добавка (ХД)* (food additives) [29] згідно з визначенням Комісії ВООЗ — це «речовина, яка не використовується в харчуванні в чистому вигляді і не є інгредієнтом харчових продуктів (незалежно від наявності в них харчової цінності), а спеціально додається до їжі в технологічних цілях (для поліпшення органолептичних та фізико-хімічних властивостей у процесі виробництва, обробки, упаковки, транспортування або зберігання харчових продуктів)» [34]. Радою ЄС розроблена раціональна система цифрової кодифікації харчових добавок з літерою «Е» (від слова Europe). Вона включена до Codex Alimentarius ФАО/ВООЗ як міжнародна цифрова система кодифікації харчових добавок. Кожній харчовій добавці присвоєно три- або чотиризначний код. Коди використовуються у поєднанні з назвами функціональних класів, а також відображають групування харчових добавок за технологічними ознаками (підкласами). Розрізняють 30 функціональних класів харчових добавок: барвники, консерванти, антиоксиданти, емульгатори, загусники, желеутворюальні речовини, стабілізатори, підсилювачі смаку, регулятори кислотності (буфери), розпушувачі, піногасники, солі — плавителі, отверджувачі, регулятори вологи, наповнювачі, гази — витискачі (для харчових продуктів в аерозольній упаковці) та ін. Перелік їх наведений у чинному наказі МОЗ України № 222 від 23.07.1996 р. «Про затвердження Санітарних правил і норм по застосуванню харчових добавок» (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ № 218 від 23.07.1998 р.). Як зазначено в додатку 1 до наказу, більшість ХД використовується в аптечній практиці під назвою «допоміжна речовина»: барвники (індигокармін, брільянтовий зелений, рибофлавін), емульгатори (твін-40, пектини, желатини), антиоксиданти (аскорбінова кислота), консерванти (лактати натрію), загусники (агар, гліцерин) тощо. Деякі з них, зокрема вугілля, кальцію карбонат, окиси та гідроокиси міді та заліза, кислоти: бензойна, лимонна, оцтова, сорбінова — натрію тетраборат, спирт етиловий тощо, належать до класу ЛЗ.

Відповідно до цього ми вважаємо за доцільне в діючій «Програмі з аптечної технології ліків для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації» (Київ, 1998 р.) передбачити вивчення класифікації та номенклатури допоміжних речовин, адже БАДи належать до парафармацевтичної продукції і, відповідно, до їх складу входять офіційно дозволені на рівні МОЗ

України харчові добавки, що, по суті, є допоміжними речовинами або готовими діючими субстанціями.

Останнім часом у клінічній та профілактичній медицині актуальними є розробка та стандартизація препаратів біологічно активних речовин рослинного, тваринного і мінерального походження, отриманих з натуральних продуктів, у т.ч. харчових, за допомогою високих технологій у концентрованому вигляді, у зручних для споживання і тривалого зберігання формах: капсулах, таблетках, драже, сухих та рідких екстрактах, чаях тощо [5]. БАДи як продукт світового рівня повинні відповідати всім вимогам, визначенім у Директивах ЄС: як продукту, наближеного до ЛЗ (65/65/ЄЄС), як косметичного засобу (76/768/ЄЄС), гармонізації правових норм обігу і реєстрації БАДів (2002/46/ЄС); документації PIC-PIC/S (Системи співпраці по фармацевтичних інспекціях); відповідати стандартам якості GAP (Good Agricultural Practices), GFCP (Good Field Collecting Practices), GLP (Good Laboratory Practices), GCP (Good Clinical Practices), GSP (Good Storage Practices); Euro Nett — Сертифікат національної та/або Міжнародної організації про відповідність виробництва БАДів стандартам ISO 9000—9002 [34].

Відповідно, суттєвою проблемою додипломного навчання є підвищення вимог до об'єктів дисципліни «фармаконутриціологія» з тим, щоб вони за рівнем якості, безпечності та ефективності, рівнем стандартів поступово наблизилися до лікарських засобів. Для цього слід поглибити знання студентів з питань технології виготовлення окремих вітамінно-мінеральних, рослинних комплексів, у т.ч. і у ветеринарній медицині.

У процесі аналізу існуючої «Програми з організації та економіки фармації для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації», схваленої на засіданні Науково-методичної комісії з фармації Міністерства освіти України 26 червня 1996 р. та затвердженої 22 грудня 1997 р. [14], ми прийшли до висновку, що і в даному плані студентам не викладаються елементарні основи з організації постачання аптечної мережі біологічно активними добавками зі складів, оптових фірм та ін. У ракурсі програми студент не вивчає умови поставки біологічно активної продукції, не оволодіває основними навичками з оформлення необхідної документації, цінової політики тощо. Навіть на рівні закладання теоретичних основ фармацевтичної інформації питання щодо форм та способів отримання інформації про даний вид фармацевтичної продукції студентам належним чином не викладається.

Також нами був проведений аналіз чинної «Програми з дисципліни «фармакогнозія» для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації», схваленої Науково-методичною комісією з фармації Міністерства освіти України [15]. Загальновідомо, що препарати рослинного походження є традиційними ЛЗ і їх використання в сучасній медицині має тенденцію збільшуватися. У плані додипломного етапу навчання даною програмою передбачено вивчення студентами основних груп біологічно активних речовин (БАР) і супутніх сполук та системи їх класифікації. Цей аспект, безперечно, є актуальним і в сучасних умовах, оскільки дозволяє проводити аналіз на вміст БАР та перевіряти якість продукції рослинного походження. На жаль, в існуючій програмі, незважаючи на розділи «ЛР та ЛРС, які застосовуються у гомеопатії та народній медицині» та «Лікарська сировина тваринного походження», не зроблений акцент на такому виді фармацевтичної продукції рослинного і тваринного походження, як БАД-парафармацевтики. Водночас у новій редакції підручника з фармакогнозії за 2000 рік [7] подається класифікація біологічно активних харчових добавок, безпосередньо — харчових добавок з лікарської рослинної сировини, при

цьому акцентується увага на безпеці та ефективності ХД. Останній момент має суттєве значення, оскільки більшості харчових добавок притаманні токсичні ефекти, негативні наслідки споживання, найлегшими з яких є алергічні реакції, дискомфорт у шлунково-кишковому тракті, а найскладнішим — канцерогенний ефект [16, 17]. Це викликає стурбованість наукових і практичних працівників, що займаються безпосереднім виготовленням, збуrom, реалізацією БАДів. Відповідно до цього, Міністерство охорони здоров'я наказом № 7 від 13 січня 2006 р. [26] затвердило гігієнічний норматив «Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини», виконання якого є обов'язковим для юридичних осіб та фізичних осіб — підприємців, які виготовляють, реалізують або використовують речовини, продукти, виробничі процеси, канцерогенні для людини, а також розробляють та впроваджують заходи щодо попередження їх шкідливої дії.

У даному аспекті позитивним є те, що впроваджений в дію 30 березня 2004 року «Галузевий стандарт вищої освіти. Освітньо-кваліфікаційна характеристика спеціаліста «клінічної фармації» [2] передбачає навчання студентів основним завданням, умінням щодо забезпечення раціонального використання біологічно активних добавок до їжі, лікувального харчування. Зокрема, ґрунтуючись на інформаційних джерелах, використовуючи сучасні напрями діетики та дієтології, випускники вищого фармацевтичного закладу повинні вміти визначати механізм дії, фармакологічні властивості та показання до застосування БАДів, надавати консультації хворим та лікарям з питань раціонального застосування БАДів до їжі з урахуванням індивідуальних особливостей споживача, даних про показання до їх застосування, надавати рекомендації щодо раціонального режиму харчування для забезпечення сприятливого фону для фармакотерапії. Даний аспект набуває актуальності в сучасних умовах, коли лише спеціаліст, що володіє навичками діетології та нутриціології, ураховуючи раціон харчування окремих пацієнтів (або навіть категорії населення), може надавати рекомендації щодо застосування продуктів спеціального призначення, в т.ч. і БАДів.

Таким чином, перед вищими медичними та фармацевтичними закладами наразі стоїть завдання створення умов для підготовки конкурентоспроможних випускників. Важливе значення у вирішенні цього завдання має інтеграція програм до- і післядипломного етапу навчання, їх спрямованість на формування у студентів практичного профілактично-нутриціологічного мислення, адаптація навчальних програм до реалій практичної фармації. Зміни в програмах навчання дозволяють підготувати студентів, що володіють навичками діетології, профілактичного використання вітамінів, макро- та мікроелементів, які здебільшого складають основу біологічно активної продукції (тобто є елементами практичної нутриціології), і, відповідно, на післядипломному етапі дадуть їм можливість підвищити професійний рівень, навчаючись азам фармаконутриціології. Практика сучасної охорони здоров'я у світі та в Україні орієнтована на науково обґрунтоване використання БАДів відповідно до теоретичних зasad фармаконутриціології, а також в законодавчому полі, яке формує закони України, ряд наказів МОЗ України, численні державні міжгалузеві програми. Тому, якщо на рівні додипломного етапу було б доцільним започаткувати викладання циклів, які висвітлюють різні питання та аспекти впровадження основ нутриціології, а також детального розгляду біологічно активних добавок з технологічних та організаційних позицій, то на рівнях післядипломної освіти просто необхідне вивчення курсу фармаконутриціології, як теоретичного базису ефективного і безпечного застосування біологічно активних добавок, поліпшення обізнаності медичних та фармацевтичних працівників у нормативно-правовому регулюванні, оскільки вирішення проблемних питань з впровадження фар-

маконутриціології в Україні насамперед пов'язано з правовим регулюванням виробництва, поширення та застосування БАДів.

## Висновки

1. Проаналізовано досвід викладання спеціальності «фармація».
  2. Доведено необхідність не просто удосконалення програм навчання, а і адаптації їх до реалій практичної фармації. Адже тільки усвідомлення потреб та реалій практичної ланки охорони здоров'я дозволить підготувати конкуренто-спроможного фахівця.
1. Арзамасцев А.П., Битерякова А.М. // Фармация. — 2002. — № 1. — С. 33–36.
2. Галузевий стандарт вищої освіти. Освітньо-кваліфікаційна характеристика спеціаліста «Клінічна фармація» // www.kiev.rada.net, www.kiev.vlasti.net
3. Журавський В.С., Згуровський М.З. Болонський процес: головні принципи входження в Європейський простір вищої освіти: Наук.-метод. видання. — К.: Політехніка, 2003. — 195 с.
4. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. // Галицькі контракти. — 1997. — № 11. — С. 38–68.
5. Закотей М. // Провизор. — 2001. — № 8. — С. 6–7.
6. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2005. — № 3. — С. 21.
7. Ковалюв В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. проф. В.М.Ковалюва. — Х.: Прапор, 2000. — С. 593–615.
8. Курашвили В. Нутрициология — практические аспекты // www.eDiet.ru
9. Наказ МОЗ України № 222 від 23.07.1996 р. «Про затвердження Санітарних правил і норм по застосуванню харчових добавок» (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ № 218 від 23.07.1998 р.).
10. Пилат Т.Л., Шарманов Т.Ш., Абдуллабенова Р.М. Основные принципы фармаконутрициологии (биологически активные добавки к пище). — Астана-Алматы-Шымкент, 2001. — 310 с.
11. Пономаренко М.С., Огородник В.В. та ін. // Фармац. журн. — 2005. — № 3. — С. 25–29.
12. Постановление МЗО Республики Беларусь № 82 от 25 ноября 2002 г. «Об утверждении Положения о порядке государственной регистрации биологически активных добавок к пище» // www.Medline.com.
13. Програма з аптечної технології ліків для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації / За заг. ред. акад. О.І.Тихонова. — К.: Освіта, 1998. — 43 с.
14. Програма з організації та економіки фармації для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації / За заг. ред. проф. Д.І.Дмитрієвського. — К.: Освіта, 1998. — 42 с.
15. Солодовніченко Н.М., Ільїна Т.В. Програма з фармакогнозії для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації. — К.: Освіта, 1998. — 38 с.
16. Трахтенберг И.С. // Провизор. — 2002. — № 9. — С. 22–23.
17. Чебаненко Н.І. // Охорона здоров'я України. — 2003. — № 1. — С. 66–69.
18. Labadarios D., Mequid M. // Nutrition. — 2004. — Vol. 20, Is. 1. — P. 2–3.
19. McAlindon T., Jacques P., Zhang Y. et al. // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P. 648.
20. Ommen B. // Nutrition. — 2004. — Vol. 20, Is. 1. — P. 4–8.
21. Shrimpton D. // Chemist and Druggist. — 2004. — 15 May. — P. 38–41.
22. Ziegel E., Filer L. Present knowledge in nutrition. — 7<sup>th</sup> ed. — Washington DC: ILSI Press, 1996. — P. 277–292.
23. www.biodobavki.org
24. www.eDiet.ru
25. www.fda.gov
26. www.kiev.rada.net
27. www.kiev.vlasti.net
28. www.Medline.com.
29. www.nutrition.ru
30. www.Pharmacy-Nutrition.usask.ca
31. www.pitanie-conf.ru
32. www.Science.health.micronutrients
33. www.ukrbad.org.ua
34. www.who.int

Надійшла до редакції 27.06.2006.

*E.I. Сметанина*

## ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ НА ДОДИПЛОМНОМ И ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ЭТАПАХ

Сообщение II

### Внедрение элементов фармаконутрициологии в учебный процесс

**Ключевые слова:** фармаконутрициология, БАД, фармация, обучение, программы обучения, преподавание, интеграция

Проанализирован опыт преподавания специальности «фармация», предложены пути интеграции и усовершенствования программ обучения на до- и последипломном этапах как одного из важнейших условий реформирования системы высшего медицинского образования путем внедрения в процесс обучения терминологической базы и основных понятий фармаконутрициологии.

*K.I. Smetanina*

## THE WAYS OF OPTIMIZATION OF PREPARATION PROVIZORS ON UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE STAGE

Report II

### The incilcation of the elements of pharmaconutriiology in the educational process

**Key words:** pharmaconutriiology, dietary supplement, pharmacy, of teaching, programme of teaching, teach, integration

#### SUMMARY

Own experience of teaching current speciality «Farmacy» is analysed. Ways of integration and improvement to offered of training programs during undergraduate and postgraduate stage, as one of the major conditions of forming the Highest Medical Education system. The basic directions and terminology of pharmaconutriiology proposal to provided from programme of teaching.

## **АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ**

УДК 615.012:658.7

*В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, проф., С.Г. УБОГОВ, ад'юнкт, магістр фармації, Т.М. БУДНІКОВА, д-р фармац. наук, проф.,  
О.П. ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук, доц.*

*Одеський державний медичний університет,  
Українська військово-медична академія*

## **ФУНКЦІОНАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ЗБЕРІГАННЯ ТА ВІДПУСКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИХ СКЛАДАХ**

**Ключові слова:** зберігання та відпуск лікарських засобів, військово-медичні склади, внутрішньоскладські процеси, складські функції (операції), логістика, оптимізація, функціонально-структурне моделювання

Важливу роль в системі забезпечення військ медичною технікою і майном відіграють медичні склади [1, 10, 19]. Згідно з визначенням, даним у керівних документах Міністерства оборони України, призначенням військово-медичних складів є приймання, зберігання та відпуск медичного майна, що надходить для постачання Збройних Сил [16, 17]. Удосконалення цих процесів дозволяє оптимізувати рух медичного майна і відповідно приводить до підвищення

ефективності функціонування системи військово- медичного постачання та зменшення загальних витрат на її організацію. Завдання гармонічної організації внутрішньоскладських процесів, а також задачу технічної, технологічної та планово-організаційної узгодженості внутрішньоскладських процесів з процесами, що проходять у системі військово- медичного постачання та національної економіки в цілому, входять у концепцію логістичного управління [1, 2–9, 12].

В одній з попередніх наших статей була представлена функціональна модель процесу приймання лікарських засобів на медичних складах, розроблена на основі одного із сучасних інструментів логістики — методології функціонально-структурного моделювання IDEF0 [3, 4, 7, 8, 11, 22, 23]. Дана методологія дозволила проаналізувати процес приймання медикаментів з точки зору функціональності системи, допомогла виявити найбільш трудомісткі та затратні функції, випадки дублювання робіт (операцій) і показала необхідність реорганізації системи документообігу на військово- медичному складі [20].

Наступним етапом після завершення процесу приймання лікарських засобів на медичному складі є зберігання. Реалізація функції тимчасового зберігання медикаментів поточного постачання означає необхідність проведення робіт по систематизації та розміщенню ліків на зберігання і забезпеченням небажаних умов зберігання. Основним завданням при організації зберігання лікарських засобів є забезпечення їх збереження в якісному та кількісному відношенні для використання за призначенням [1, 10, 13–17, 19]. При цьому особлива увага приділяється зберіганню отруйних, наркотичних, психотропних лікарських засобів та прекурсорів, лікарських препаратів з небезпечними фізико-хімічними властивостями (легкозаймисті, юкі речовини, стиснені та зріджені гази, радіоактивні речовини), а також медикаментів, що мають підвищену чутливість до впливу факторів зовнішнього середовища (температура, світло, волога, гази повітря тощо).

Функція зберігання лікарських засобів переходить у функцію їхнього відбору та відпуску (відвантаження). Операції ручного відбору та підготовки медичного майна до відпуску є на медичних складах найбільш трудомісткими і потребують застосування значної кількості робочої сили. У процесі відвантаження медикаментів з медичного складу вирішуються завдання формування і групування лікарських засобів за одержувачами, контроль якості упаковки, завантаження ліків на транспорт та їх своєчасна відправка, контроль за поверненням зворотної тари, оформлення всіх видів документації тощо [1, 10, 13–17, 19].

Метою даної роботи є виявлення найбільш трудомістких та дублюючих операцій (робіт) при організації процесу зберігання та відпуску лікарських засобів на військово- медичних складах.

## Об'єкт, методи та матеріали дослідження

Об'єктом даного дослідження є потік лікарських засобів, що проходить через систему військово- медичного складу.

Дослідження процесів зберігання та відпуску лікарських засобів на медичних складах здійснювалося за допомогою методології функціонально-структурного моделювання IDEF0, яка надала можливість представити зазначені процеси у вигляді функцій та підфункцій і наочно відобразити потоки медикаментів, інформації, складського персоналу та виробничих ресурсів, необхідних для виконання цих функцій [3, 4, 7, 8, 11, 22, 23].

Функція зберігання лікарських засобів поточного постачання є нетривалою в часі на відміну від функції утримання непорушного запасу, який зберігається протягом тривалого часу. Скорочення часу знаходження ліків на медичному складі зменшує вірогідність невикористання їх за призначенням протягом терміну придатності, приводить до прискорення надходження медикаментів до кінцевого споживача та зменшення складських запасів і відповідно — до скопів.

рочення витрат на їх утримання. Тому, виходячи з перспективи переорієнтації медичних складів з функції зберігання на функцію сортування [21], нами було проведено моделювання процесів зберігання та відпуску лікарських засобів як єдиного процесу.

Відпуск лікарських засобів з медичних складів Міністерства оборони України на сьогоднішній день здійснюється, як правило, за двома схемами:

1. Медикаменти відвантажуються з місця зберігання безпосередньо кінцевому одержувачеві (представнику військової частини або лікувального закладу). Доставка ліків до місця споживання здійснюється транспортом одержувача.

2. Медикаменти передаються з місця зберігання до місця комплектування, пакування та підготовки до відправки (експедиції), звідки вони і відвантажуються. Доставка упакованих та сформованих у вантажні одиниці ліків до місця споживання або при перерозподілі лікарських засобів до іншого медичного складу здійснюється транспортом одержувача, транспортом складу або транзитним порядком.

У нашій моделі була врахована перша та друга схеми організації відпуску лікарських засобів за умови, що доставка ліків до місця споживання здійснюється автомобільним транспортом медичного складу.

Як матеріали дослідження нами використовувалися керівні документи та посадові інструкції, що регламентують діяльність медичних складів Міністерства оборони України, штатні розклади, дані обліку і звітності щодо наявності та руху лікарських засобів на Центральному медичному складі Збройних Сил України [13–18].

## Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі дослідження було виділено чотири основні функції, що реалізуються структурними підрозділами медичного складу при організації зберігання та відпуску лікарських засобів, а саме: відповідальне зберігання ліків, відбір та відпуск ліків за нарядом, оформлення документації щодо ліків, списання ліків з регистрів складського обліку. Кожна з цих функцій була деталізована на три—четири відповідні підфункції.

На другому етапі було визначено контекст функціональної моделі процесу організації зберігання та відпуску медикаментів на медичному складі, а саме: вхідні (стрілки з лівого боку) та вихідні (стрілки з правого боку) матеріальні та інформаційні потоки; чинники, що управлюють процесом (стрілки зверху); ресурси, що витрачаються при здійсненні процесу зберігання та відпуску лікарських засобів (стрілки знизу) (схеми 1–6).

Вивчення розробленої функціональної моделі організації процесу зберігання та відпуску лікарських засобів на медичних складах Міністерства оборони України дозволило виявити дублювання деяких складських операцій.

Так, функція перевезення лікарських засобів з одного складського підрозділу в інший, яка включає такі операції, як навантаження, транспортування та вивантаження (схеми 3, 4), повторюється двічі, а саме: перший раз — при перевезенні оприбуткованих ліків із завізного складу контрольно-експертного (приймального) відділу до складу зберігання, а другий раз — при перевезенні рознаряджених ліків зі складу зберігання до складу експедиційного відділу.

Операція передачі лікарських засобів з відповідним оформленням видаткових документів також проводиться двічі: перший раз — при передачі ліків з відділу зберігання до експедиційного відділу, другий раз — при відвантаженні ліків з експедиційного відділу одержувачу (експедитору).

Передача лікарських засобів з контрольно-експертного відділу до відділу зберігання, як правило, не оформляється накладною, оскільки отримані та

оприбутковані ліки зберігаються в контрольно-експертному відділі в окремому приміщенні, яке опечатане печаткою начальника або іншої відповідальної особи відділу зберігання.

Проведення робіт з організації перевезень та передачі лікарських засобів з одного складського підрозділу в інший потребує значних витрат людино-годин та матеріально-технічних ресурсів (паливно-мастильні матеріали, пакувальні матеріали, експлуатація транспортних засобів, засобів механізації тощо).

Дослідження інформаційного потоку щодо лікарських засобів на військово- медичних складах показало, що при організації оформлення видаткової і супровідної документації та списанні медикаментів з складського обліку операції з внесення (введення) інформації щодо відпущених лікарських засобів на паперові та електронні носії проводяться шість разів (схеми 4–6): п е р ш и й р а з — фармацевтом (бухгалтером) обліково-операційного відділу при виписуванні наряду на відпуск ліків, д р у г и й р а з — провізором (фармацевтом) експедиційного відділу при оформленні пакувальних та супровідного листів на ліки, т р е т і й р а з — бухгалтером фінансово-економічного відділення, який відповідає за бухгалтерський облік усього медичного майна на складі та безпосередньо веде його синтетичний облік, при списанні відпущених ліків за меморіальними ордерами та виписуванні повідомлення про оприбуткування ліків одержувачем, ч е т в е р т і й р а з — провізором (фармацевтом) відділу зберігання при списанні відпущених ліків з карток (книг) складського обліку запасів, п' я т и й р а з — фармацевтом (бухгалтером) обліково-операційного відділу при введенні даних щодо відпущених ліків у реєстри оперативного (автоматизованого) обліку, ш о с т и й р а з — бухгалтером фінансово-економічного відділення, який безпосередньо веде аналітичний бухгалтерський облік медичного майна на складі, при списанні відпущених ліків з карток (книг) кількісно-сумового обліку.

Наявна на сьогоднішній день на центральних медичних складах програма автоматизації обліку «Медичні склади» дозволяє поєднати перший та п'ятий етапи в один.

Виконання операцій з оформлення видаткової і супровідної документації та списання відпущених ліків зі складського обліку здійснюється у чотирьох структурних підрозділах військово-медичного складу, а саме у відділах зберігання, експедиційному, фінансово-економічному та обліково-операційному.

Побудовані нами функціональні моделі процесів приймання [20], зберігання та відпуску лікарських засобів по суті є принциповою схемою технологічного процесу на військово-медичному складі, на основі якої розробляють:

- транспортно-технологічну (структурну) схему обробки лікарських засобів та іншого медичного майна, яка дозволяє побачити і критично оцінити весь ланцюг операцій від моменту прибуття транспортного засобу з товарами на медичний склад до моменту відправки вантажу одержувачеві;

- технологічну карту роботи медичного складу, яка визначає склад операцій та переходів, встановлює порядок їх виконання, містить технічні умови та вимоги, а також необхідні дані про складське обладнання;

- стандартні процедури технологічного процесу на медичному складі;
- технологічний графік роботи медичного складу;
- планування технологічних зон медичного складу;
- карти організації робочих місць персоналу медичного складу.

Структурний аналіз технологічних процесів на військово-медичному складі за допомогою вищезазначених засобів моделювання дозволить всебічно, з необхідним ступенем деталізації, розглянути наскрізний потік лікарських засобів та іншого медичного майна, побачити його сильні та слабкі сторони, зрозуміти, наскільки окремі частини складського процесу відповідають одна одній, побачити операції, яких не вистачає або вони є зайвими [1].

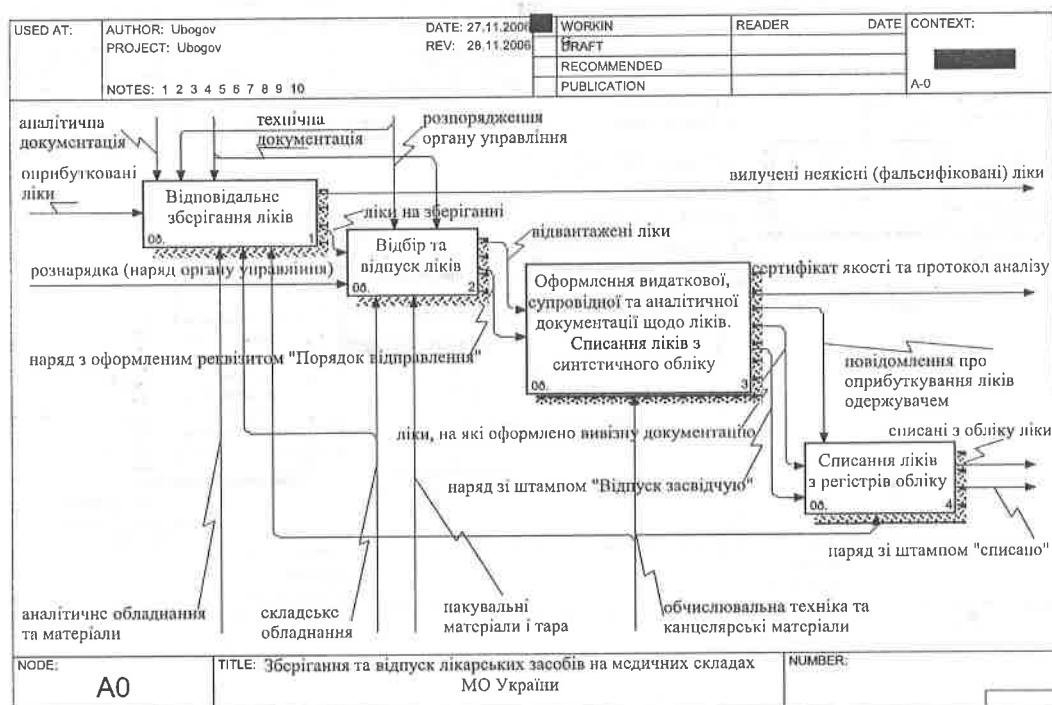
*Схема 1*

Контекстна діаграма А-0 «Зберігання та відпуск лікарських засобів на медичних складах  
Міністерства оборони України»



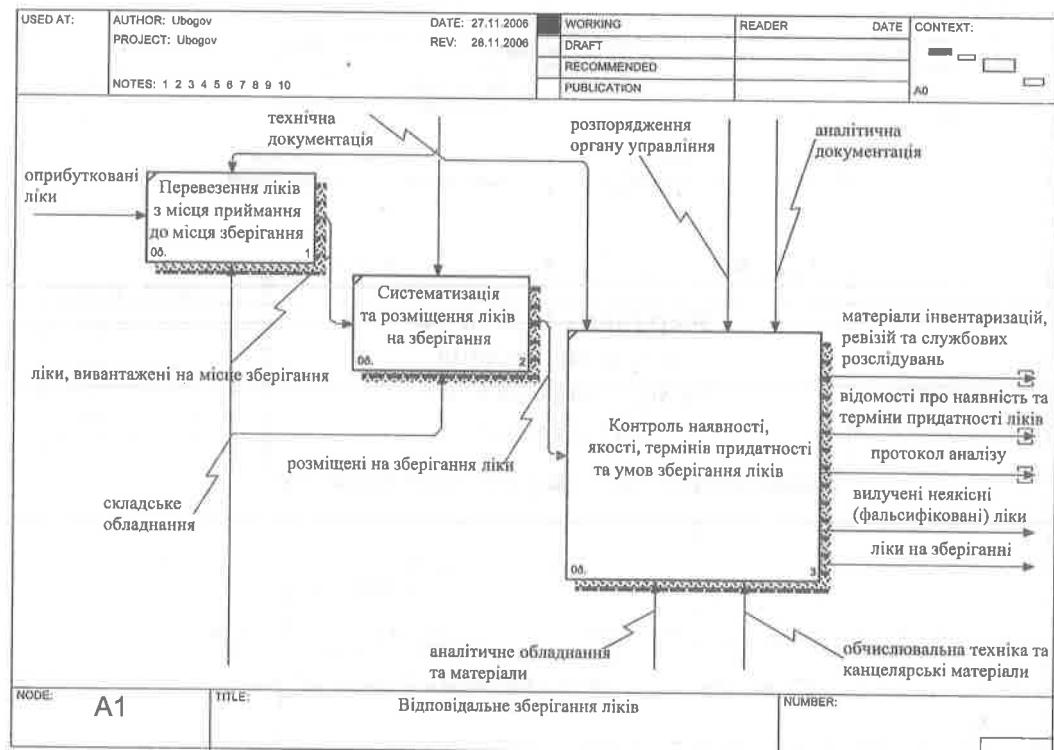
*Схема 2*

Діаграма А0. Декомпозиція блоку А-0 «Зберігання та відпуск лікарських засобів на медичних складах  
Міністерства оборони України»



*Схема 3*

*Діаграма А1. Декомпозиція блоку А0 «Відповідальне зберігання ліків»*



*Схема 4*

*Діаграма А2 «Декомпозиція блоку А0 «Відбір та відпуск ліків»*

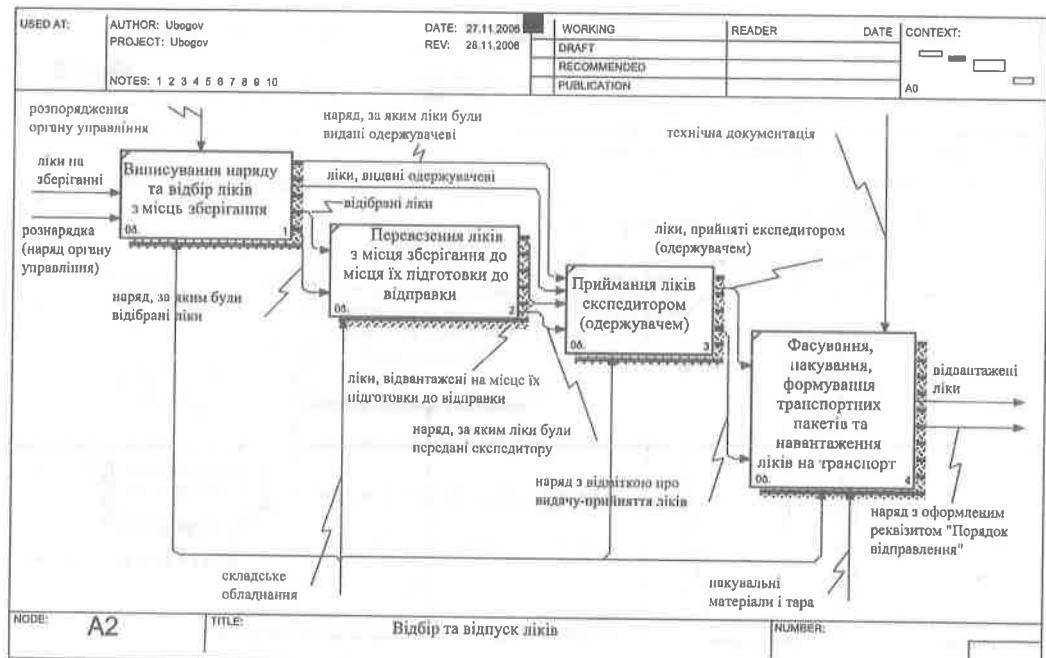


Схема 5

Діаграма А3. Декомпозиція блоку А0 «Оформлення видаткової, супровідної та аналітичної документації щодо ліків. Списання ліків з синтетичного обліку»

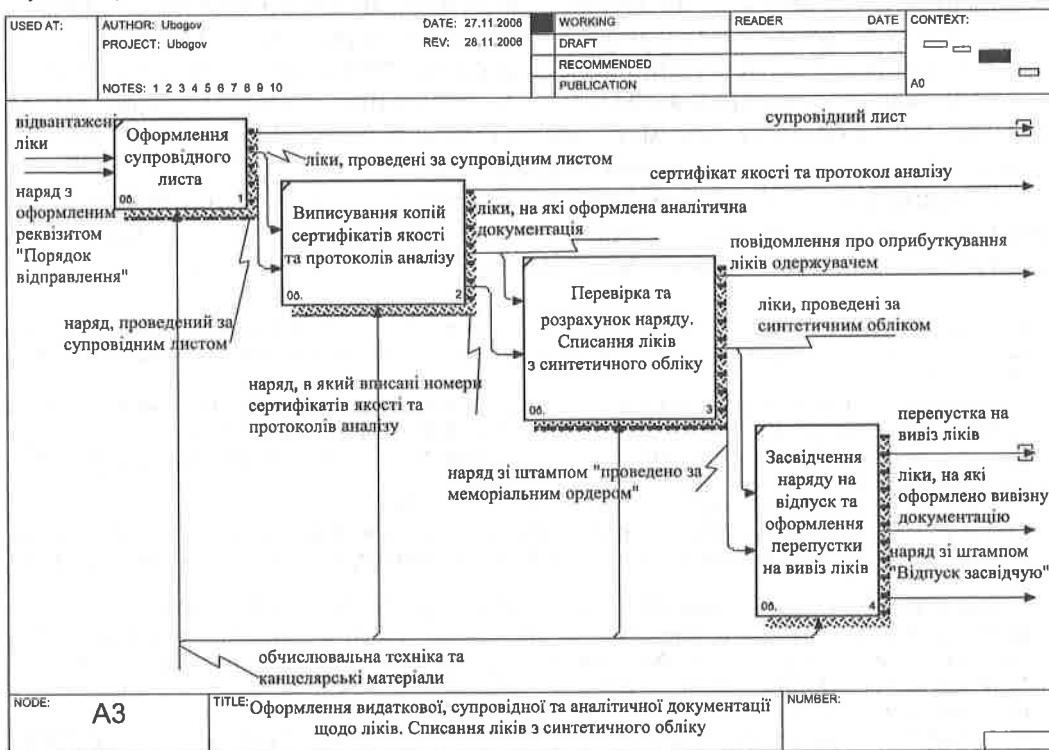
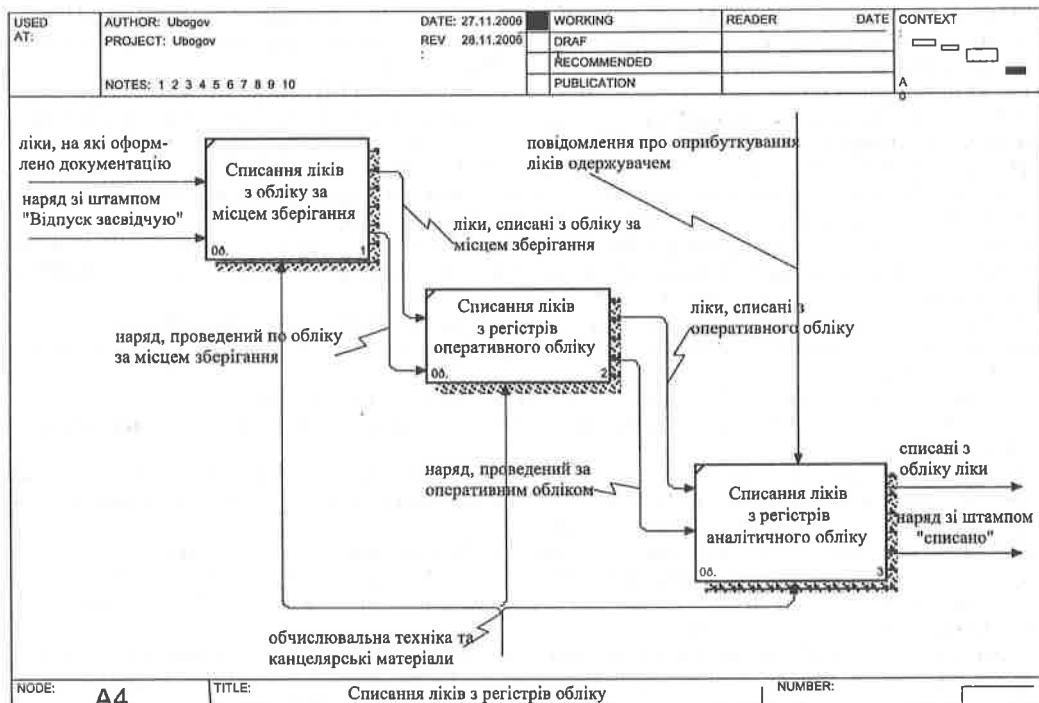


Схема 6

Діаграма А4. Декомпозиція блоку А0 «Списання ліків з регістрів обліку»



## Висновки

1. Виявлено дублювання деяких виробничих операцій при організації процесу зберігання та відпуску лікарських засобів на військово- медичному складі.
2. Облікові функції при організації процесу зберігання та відпуску лікарських засобів на військово- медичному складі є одними з найбільш трудомістких.
3. Виявлено дублювання облікових операцій при організації оформлення видаткової і супровідної документації та списанні відпущених лікарських засобів з обліку військово- медичного складу.
4. Принципова схема технологічного процесу і система організації документообігу щодо лікарських засобів та іншого медичного майна на військово- медичному складі підлягають реорганізації.

1. Гаджинский А.М. Логистика: Учебник для высших и средних специальных учебных заведений. — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К°», 2003. — 408 с.
2. Громовик Б.П. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2004. — Вип. XII, Том I. — С. 172—177.
3. Громовик Б.П. Принципи функціонального моделювання фармацевтичних підприємств: Метод. рекомендації. — Львів, 2005. — 24 с.
4. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 18—28.
5. Громовик Б.П. Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. — Х.: Вид-во НഫаУ, 2003. — С. 8—12.
6. Громовик Б.П. // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 21 (392). — С. 85—86.
7. Громовик Б.П. Теоретико-методологічні та прикладні засади логістичного управління фармацевтичними підприємствами: Автотеф. дис. ... д-ра фармац. наук. — К., 2005. — 40 с.
8. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2003. — № 5. — С. 7—17.
9. Громовик Б.П. // Провизор. — 2003. — № 17. — С. 34—38.
10. Трохимчук В.В., Сирота П.С., Гринчук І.Г. та ін. Екстремальна і військова фармація: Навчальний посібник. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 332 с.
11. Маклаков С.В. Создание информационных систем с All Fusion Modeling Suite. — М.: ДИАЛОГ-МИФИ, 2005. — 432 с.
12. Кузьмін О.Є., Громовик Б.П., Гасюк Г.Д. та ін. Менеджмент у фармації: Підручник. — Вінниця: Нова книга, 2005. — 448 с.
13. Наказ МОЗ України № 44 від 16 березня 1993 р. «Про організацію зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів і предметів медичного призначення» // Юридичні аспекти фармації. — Том II. — Х.: Мегаполіс, 2004. — 576 с.
14. Наказ начальника Головного військово- медичного управління МО України № 44 від 25 травня 1998 р. «Про затвердження Інструкції щодо поводження з наркотичними, психотропними та отруйними лікарськими засобами в Збройних Силах України». — К.: ВІПОЛ, 1998. — 48 с.
15. Приказ ЗМО СССР — начальника Тыла ВС СССР № 73 от 20 июля 1989 г. «О введении в действие Руководства по хранению медицинской техники и имущества в воинских частях и на медицинских складах СА и ВМФ». — М.: Воениздат, 1991. — 350 с.
16. Приказ ЗМО СССР — начальника Тыла ВС СССР № 103 от 29 октября 1988 г. «О введении в действие Руководства по снабжению медицинской техникой и имуществом СА и ВМФ на мирное время». — М.: Воениздат, 1989. — 80 с.
17. Приказ начальника Центрального военно-медицинского управления МО СССР от 1975 г. «О введении в действие Указаний по работе медицинских складов и депо». — М.: Воениздат, 1975. — 254 с.
18. Сирота П.С., Рибальченко М.С., Убогов С.Г. та ін. Облік медичного майна на медичних складах та депо Міністерства оборони України: Метод. вказівки. — К.: «Фірма Малого Друку», 2005. — 300 с.
19. Сирота П.С., Трохимчук В.В., Гридавов В.І. та ін. Організація забезпечення медичним майном військових частин і медичних установ в умовах надзвичайного стану: Навчальний посібник. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 320 с.
20. Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Шматенко О.П. та ін. // Фармац. журн. — 2006. — № 3. — С. 32—38.
21. Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Буднікова Т.М. та ін. // Там же. — 2006. — № 4. — С. 36—41.
22. Черемных С.В., Семенов И.О., Ручкин В.С. Структурный анализ систем: IDEF-технологии. — М.: Фінанси и статистика, 2001. — 208 с.
23. Hromovyyk B., Lesyk R. The method of modeling the business process of the pharmaceutical firms / XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego «Farmacja — tradycja i nowoczesność» (Wrocław, 22–24 września 2004): Streszczenia. — T. I. — Wrocław: Biuro Wydawniczo Reklamowe «Opal» s.c., 2004. — S. 194—195.

Надійшла до редакції 29.11.2006.

*B.V. Трохимчук, С.Г. Убогов, Т.М. Будникова, О.П. Шматенко*

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ХРАНЕНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ СКЛАДАХ

**Ключевые слова:** хранение и отпуск лекарственных средств, военно-медицинские склады, внутрискладские процессы, складские функции (операции), логистика, оптимизация, функционально-структурное моделирование

Рассмотрена проблема организации процесса хранения и отпуска лекарственных средств на медицинских складах Министерства обороны Украины. Проведено функционально-структурное моделирование процесса хранения и отпуска лекарственных средств на основе методологии IDEF0. Построенная модель позволила обнаружить наиболее трудоемкие операции на военно-медицинских складах.

*V.V. Trohimchuk, S.G. Ubogov, T.M. Budnikova, O.P. Shmatenko*

## FUNCTION MODELING OF PROCESS OF STORAGE AND VACATION OF PHARMACEUTICALS IN THE MILITARY MEDICAL WAREHOUSES

**Key words:** storage and vacation of pharmaceuticals, military medical warehouses, intradepot processes, warehouse functions (operations), logistics, optimization, function structural modelling

### SUMMARY

The problem of organization of the process of storage and vacation of pharmaceuticals in the medical warehouses of the Ministry of defense of Ukraine are surveyed. The function-structural modeling of the process of storage and vacation of pharmaceuticals is conducted on the basis of the methodology IDEF0. The built model has allowed to detect the most laborious operations in the military medical warehouses.

## ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 614.272:614.283

*В.В. ШАПОВАЛОВ (мол.), здобувач*

*СУ ГУМВС України в Харківській області,*

*Національний фармацевтичний університет*

## **СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНА ОЦІНКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У КРИМІНАЛЬНИХ ЦІЛЯХ ПРИ ВИГОТОВЛЕННІ ПСИХОТРОПНИХ РЕЧОВИН, ОБІГ ЯКИХ ОБМЕЖЕНО**

**Ключові слова:** судова фармація, психотропні речовини, обіг яких обмежено

Визначення профілю безпечності лікарського засобу (ЛЗ), що надходить до обігу на фармацевтичний ринок України, є одним з основних завдань Державного фармакологічного центру МОЗ України. В методичних рекомендаціях Державного фармакологічного центру МОЗ України «Належна аптечна практика: алгоритм віднесення лікарських засобів до категорії рецептурного відпуску» вказано, що «безпечність» (нешкідливість) ЛЗ припускає відсутність серйозних та непередбачених побічних реакцій (дій) при клінічних випробуваннях або медичному застосуванні ЛЗ у форматі критерію «користь—ризик» [3].

Отже, гарантія безпечності медичного застосування ЛЗ різних номенклатурно-правових груп є завданням першочергового значення. Вирішенню цьо-

го завдання сприятиме виконання директив ЄС, що регламентують віднесення ЛЗ до різних номенклатурно-правових груп (безрецептурних або рецептурних) на шляху адаптації українського фармацевтичного законодавства до фармацевтичного законодавства ЄС.

При встановленні профілю безпеки ЛЗ до уваги беруть дані судово-правоохранної практики із застосування ЛЗ різних номенклатурно-правових груп у кримінальних цілях, зокрема судово-фармацевтичну оцінку ЛЗ. У зв'язку з цим метою даної роботи стало проведення судово-фармацевтичного аналізу рецептурних ЛЗ, що можуть застосовуватись у кримінальних цілях при виготовленні психотропних речовин, обіг яких обмежено.

Для досягнення поставленої мети нами проведено моніторинг реєстрації правоохоронними органами (службою боротьби з незаконним обігом наркотиків – БНОН Головного управління МВС України в Харківській області) випадків вилучення з незаконного обігу психоактивних речовин, за результатами якого показано, що в середньому за добу фіксується 29 фактів правопорушень, 12 з яких припадає на первітин, 1 – на амфетамін, 3 – на трамадол, 1 – на джеф, 9 – на каннабіс, 1 – на опій (екстракт), 2 – на макову солому (рис.).



Кількість випадків незаконного обігу психоактивних речовин, зафіксованих службою БНОН

Як видно з наведеного рисунка, судово-фармацевтичний аналіз нелегального обігу психоактивних речовин свідчить про значну питому вагу первітину. Слід нагадати, що первітин (метамфетамін) входить до Таблиці II Списку № 2 Постанови Кабінету Міністрів України № 770 від 06.05.2000 року і відноситься до класифікаційно-правової групи «Психотропні речовини, обіг яких обмежено» [2].

Даний факт ускладнює та обставина, що первітин може бути отриманий в кустарних умовах нелегально із рецептурних ЛЗ, до складу яких входить прекурсор псевдофедрин.

Для всебічного з'ясування цього факту було проведено аналіз судових хіміко-фармацевтичних висновків спеціалістів та свідчень підозрюваних по кримінальних справах, які були порушені на підставі вилучення із нелегального обігу психоактивної речовини – первітину.

Аналізуючи факти, пов’язані з незаконним виготовленням у кримінальних цілях психотропної речовини, ми звернули увагу на один із компонентів, що входить до складу ЛЗ «Трайфед», тобто на псевдофедрин. Псевдофедрин відноситься до класифікаційно-правової групи прекурсорів, віднесеніх до Таблиці IV Списку № 1 «Прекурсори, обіг яких обмежено та у відношенні до яких встановлено заходи контролю» [2].

На підставі вищезазначеного становило інтерес узагальнити профіль безпеки ЛЗ «Трайфед», що надходить в обіг на фармацевтичний ринок у вигляді таблеток із вмістом псевдофедрину (0,06 г), який є симпатоміметиком, стимулятором альфа- та бета-адренорецепторів і спровокає протинабрякову дію.

Компоненти ЛЗ «Трайфед» швидко та практично повністю розчиняються у травному тракті і виводяться у вигляді матаболітів із калом; період їх напіввиведення становить від 4 до 6 годин [1].

Показаннями до медичного застосування ЛЗ «Трайфед» є симптоматичне лікування захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, риніту, включаючи алергічний та вазомоторний риніт, а також риніт при застудних захворюваннях. Серед заходів застережливого застосування ЛЗ «Трайфед» слід відмітити такі:

- таблетки не рекомендовано призначати дітям до 12 років;
- наявність підвищеної чутливості до компонентів препарату;
- важка артеріальна гіпертензія та захворювання коронарних судин;
- періоди вагітності та лактації.

Внаслідок нераціонального застосування ЛЗ «Трайфед» можуть виникати сонливість, свербіння шкіри, тахікардія, сухість у роті, носі та глотці. З обережністю ЛЗ «Трайфед» слід призначати пацієнтам із цукровим діабетом, захворюваннями серцево-судинної системи, гіпертиреоїдизмом, підвищеним внутрішньоочним тиском, гіпертрофією предстатової залози, а також із вираженими порушеннями функції печінки та нирок. ЛЗ «Трайфед» може вступати у взаємодію із антигіпертензивними препаратами, інгібіторами МАО, трициклічними антидепресантами, симпатоміметичними засобами. Можливими ефектами такої взаємодії можуть бути шлуночкова екстрасистолія, артеріальна гіпертензія, підвищена збудженість, відсутність сну, головний біль, гіпертермія, фотосенсибілізація. При передозуванні ЛЗ «Трайфед» можуть виявлятися мідріаз, тахікардія, артеріальна гіпертензія, серцева аритмія, збудження, галюцинації, нудота та блівота, гіпертонічний криз, безсоння, м'язовий тремор, зміни у психічному стані. При передозуванні ЛЗ «Трайфед» рекомендовано підтримку дихання та діяльності серцево-судинної системи. При отруєнні ЛЗ «Трайфед» слід промити шлунок, призначити активоване вугілля, а в разі виникнення судом — протисудомні препарати. Прискорити елімінацію псевдофедрину з організму можна за допомогою форсованого діурезу або проведеним діалізу [1].

Таким чином, судово-фармацевтичний аналіз свідчить про те, що ЛЗ «Трайфед» використовується деякими пацієнтами, які страждають наркоманіями, для модифікації на його основі психотропної речовини — первітину. Вищезазначене викликає необхідність, на наш погляд, перегляду номенклатурно-правової та класифікаційно-правової належності ЛЗ, що вміщують псевдофедрин і можуть використовуватися при виготовленні психотропних речовин, обіг яких обмежено.

## Висновок

Наведено судово-фармацевтичну оцінку ЛЗ, що вміщують псевдофедрин, який може бути використаний у кримінальних цілях при незаконному виготовленні психоактивної речовини — метамфетаміну (первітину), обіг якої обмежено. За незаконне виготовлення зазначеної речовини законодавством встановлена кримінальна відповідальність, передбачена статтями 305—320 Кримінального кодексу України.

1. Компендиум 2004 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.— К.: Морион, 2004. — С. 955—956.
2. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, П.В.Волошина, А.В.Стефанова и др. — Х.: Факт, 2003. — С. 454—464 с.
3. Стефанов О.В., Трахтенберг І.М., Шаповалова В.О. та ін. Належна аптечна практика: алгоритм віднесення лікарських засобів до категорії рецептурного відпуску: Метод. рекомендації. — К., 2004. — 39 с.

*B.V. Шаповалов (млад.)*

**СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КРИМИНАЛЬНЫХ ЦЕЛЯХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОБОРОТ КОТОРЫХ ОГРАНИЧЕН**

**Ключевые слова:** судебная фармация, психотропные вещества, оборот которых ограничен

Приведена судебно-фармацевтическая оценка лекарственного средства, которое может быть использовано в криминальных целях при незаконном изготовлении психоактивного вещества — метамфетамина (первитина), оборот которого ограничен.

*Valentin V. Shapovalov*

**FORENSIC & PHARMACEUTICAL EXAMINING OF MEDICINES, WHICH ARE BEING USED IN CRIMINAL GOALS DURING PRODUCTION OF PSYCHOTROPIC SUBSTANCES WITH LIMITATIONS IN TURN-OVER**

**Key words:** forensic pharmacy, psychotropic substances with limitations in turn-over

**SUMMARY**

Forensic & pharmaceutical examining of medicines, which can be used in criminal goals during illegal production of psychoactive substance with limitations in turn-over — metamphetamyne (pervitine).

## **ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ GMP У ВИРОБНИЦТВО**

УДК 65.012.23:658.512(075)

*Г.В. КОСТЮК, Я.М. ДЕРЕНСЬКА, канд. економ. наук., доц.*

*Відкрите акціонерне товариство «Фармак»,  
Національний фармацевтичний університет*

## **АКТУАЛЬНІСТЬ ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ПРОЕКТАМИ У ФАРМАЦІЇ В УМОВАХ ВПРОВАДЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ**

**Ключові слова:** проектний менеджмент, система управління проектами, процеси управління проектами

Широкомасштабна модернізація фармацевтичної галузі, активізація процесів модернізації, технічного переозброєння фармацевтичних підприємств відповідно до вимог GMP, GLP, GSP і реалізація значної кількості інвестиційних проектів обумовили необхідність розробки теоретичних зasad формування інтегрованої системи управління проектами для потреб галузі.

Практична значущість цієї проблеми пов'язана з тим, що створення ефективної системи управління проектами дозволить оптимізувати витрати у процесі розробки і реалізації проектів у фармацевтичній галузі, що, безумовно, вплине на ефективність використання ресурсів та на рівень собівартості лікарських засобів. З іншого боку, створення сучасної інтегрованої системи управління інвестиційними проектами дасть можливість гарантувати їх якість як у процесі розробки, так і в процесі реалізації, що є необхідним елементом формування сучасної системи управління якістю на фармацевтичних підприємствах.

Розвиток фармацевтичної галузі, перехід до вимог GMP, наукові розробки щодо поліпшення технологій або впровадження нових лікарських препаратів потребують постійного удосконалення методичного інструментарію процесів проектного менеджменту. окрім елементів управління проектною діяльністю мають місце в роботі таких фармацевтичних підприємств, як ВАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум», ЗАТ «ФФ «Дарниця», ЗАТ «Лекхім-Харків», НВЦ «Борщагівський ХФЗ», «ІнтерХім», але і досі одним з перспективних наукових завдань є побудова інтегрованої системи управління проектами, яка б наочно демонструвала складність зв'язків між підсистемами і процесами в ході реалізації такої складної діяльності, як розробка та реалізація інвестиційних проектів. Крім того, існує і певна невизначеність понятійного апарату щодо складу елементів системи управління проектами.

Західна школа розглядає сутність управління проектами як постійний процес реалізації проекту, мета якого — досягнення певного результату. Цей процес ураховує взаємопов'язані дії щодо управління, планування, перевірки та контролю в межах організації проекту [2]. «Процесна» концепція спрощує складну інтегровану природу управління проектами до послідовності процесів, тобто дій та процедур, пов'язаних з реалізацією функцій управління. При цьому виділяються групи процесів (ініціації, планування, виконання та контролю, аналізу, управління, завершення), які враховують основні та допоміжні підпроцеси. Концентрація такої системи на функціональних процесах у ході реалізації проекту не дозволяє виявити і чітко відокремити особливості підсистем управління проектами, кожна з яких, маючи специфічний об'єкт управління, характеризується унікальними методами та прийомами менеджменту.

Американський Інститут управління проектами в межах розробленої сертифікаційної програми (кодекс, досвід, професійні знання) управління проектами (PMBOK) сформулював функції проектного менеджменту, розділивши їх на основні (управління обсягом, витратами, часом, якістю) та додаткові (управління людськими ресурсами, комунікаціями, контрактами/постачанням, ризиком, проектною інтеграцією) [5]. Російська школа розглядає ці елементи як підсистеми загальної системи управління проектами, розширяючи їх кількість додаванням підсистем управління ресурсами, змінами, запасами. Як головні функції управління проектом виділено планування, контроль, аналіз, прийняття рішень, складання бюджету проекту, організацію здійснення, моніторинг, оцінку, звітність, експертизу, перевірку та приймання документації, бухгалтерський облік, адміністрування [3].

І.І.Мазуром, В.Д.Шапіро та Н.Г.Ольдерогге [3] запропоновано в межах принципової моделі управління проектами розглядати одиничний процес управління проектами у тривимірній системі координат: за фазами життєвого циклу проекту і за функціями та підсистемами управління проектами. Управлінські функції враховують базові види діяльності на всіх рівнях та в усіх предметних сферах реалізації проекту. Підсистеми управління проектами формуються за структурою предметних сфер та елементів управління за проектом. Управління кожною підсистемою враховує виконання майже всіх функцій. Перелічені вище функції та підсистеми здійснюються протягом усіх фаз та стадій життєвого циклу проекту.

Вітчизняні науковці [1, 4], підтримуючи викладені у програмі PMBOK діїв'ять функцій проектного менеджменту, об'єднують їх у моделі управління проектами з цілями та інструментами проектного менеджменту. Процеси управління проектами розглядаються в контексті класичного підходу (за функціями менеджменту), за циклом вирішення проблеми та за життєвим циклом проектного менеджменту і враховують визначення обсягу робіт, створення команди проекту, планування послідовності робіт, календарне планування,

планування витрат, оцінку проекту, розподіл ризику і відповідальності, зміни параметрів, лідерство.

Проведений нами аналіз джерел виявив розбіжності у переліку складових елементів системи управління проектами, ототожнення функцій та підсистем проектного менеджменту, що дозволило зробити висновок про необхідність розробки чіткої системи управління проектами у фармацевтичній галузі, яка б враховувала взаємозв'язки між процесами та підсистемами. Актуальність цієї проблеми особливо зростає в умовах необхідності стандартизації та валідації усіх процесів, пов'язаних зі створенням і виробництвом лікарських засобів.

**Постановка завдання.** Мета даного дослідження полягає в розробці складових елементів системи управління проектами з урахуванням специфіки фармацевтичного виробництва. Методами дослідження є аналіз та синтез теоретичних і методологічних основ управління проектами.

## Результати дослідження та їх обговорення

З точки зору системного підходу управління проектами розглядається як процес переходу із вхідного стану в кінцевий. Для системи управління проектами вхідним сигналом є певна мета (впровадити у процес виробництва нову технологічну лінію), вихідним — результат (реалізований проект з досягненням синергетичного ефекту). У структурі системи управління проектами виділено управлючу систему та систему, якою управляють. Управляюча система (суб'єкт управління) — це команда проекту на чолі з керівником (проектним менеджером). Нами запропоновано в межах системи, якою управляють, виділяти також основні підсистеми та підсистеми забезпечення (схема). Основні підсистеми управління проектами орієнтовані на такі об'єкти управління, як час, обсяг, якість, витрати, ресурси, ризики. Діяльність підсистем забезпечення спрямована на сприяння підвищенню ефективності функціонування основних підсистем за об'єктами: інформація, комунікація, постачання, кадри. У кожній із систем та підсистем управління проектами здійснюються певні процеси, які згідно з функціями менеджменту охоплюють процеси планування, організації, координації, мотивації та контролю реалізації проекту. Проектна інтеграція як специфічний процес управління забезпечує досягнення синергетичного ефекту взаємодії усіх елементів системи управління проектами, що сприяє більш ефективному використанню ресурсів проекту і підвищенню якості результатів його реалізації.

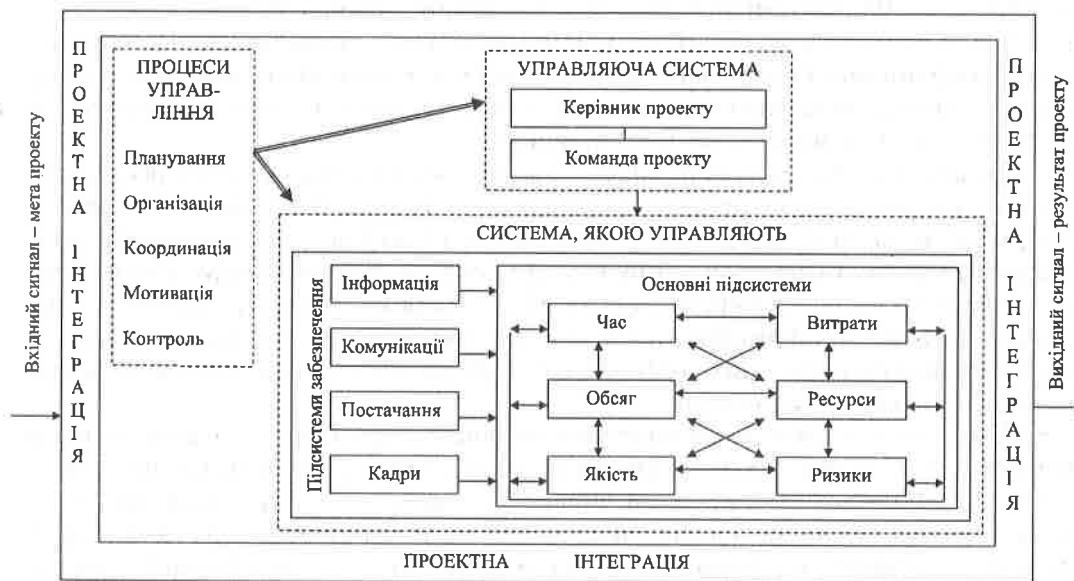
**Підсистема «Управління часом»** спрямована на забезпечення вчасного виконання як окремих робіт, так і проекту в цілому. Враховуючи соціальну значущість продукції, яку виробляє фармацевтична галузь, важко переоцінити роль і місце цієї підсистеми. В межах даної підсистеми здійснюються такі процеси управління: планування послідовності робіт, сіткове та календарне планування, організація безперервності виконання робіт проекту, координація часових параметрів за змінами інших складових, мотивація вчасності або достроковості виконання робіт членів команди проекту.

**Підсистема «Управління обсягом»** передбачає відповідність мети, завдань та засобів їх реалізації (елементів структур, інструментів). Ця підсистема включає такі процеси, як планування цілей проекту, кількості робіт та їх обсягу; організація виконання елементів робочої структури проекту в часі та просторі; складання розкладу виконання робіт; координація цільових параметрів, трудомісткості проектних робіт, часу та витрат; мотивація виконання робіт у повному обсязі; контроль повного освоєння робіт згідно з розкладом їх виконання.

**Підсистема «Управління якістю»** забезпечує виконання стандартів якості, встановлених для проекту. В умовах діючого виробництва ця підсистема повинна бути скоординована з існуючою на підприємстві системою управління

якістю. В умовах новостворюваного виробництва вона повинна розглядатись як складова системи управління якістю, що формується. В межах цієї підсистеми здійснюються такі процеси управління: планування — складання плану управління якістю, контрольного переліку, операційних визначень; організація аудиту якості; координація параметрів обсягу та якості; мотивація якісного виконання проектних робіт; контроль — проведення інспекцій, складання контрольних карт. Результатом функціонування цієї підсистеми є обґрунтування рішень щодо прийняття продукції проекту, введення змін у процеси, якщо вони не відповідають вимогам системи управління якістю фармацевтичного підприємства, та прийняття інших заходів, спрямованих на поліпшення якості проекту в цілому.

*Схема запропонованої системи управління проектами у фармацевтичній галузі*



*Підсистема «Управління витратами»* передбачає регулювання вартості проекту. Ця підсистема включає такі процеси: планування витрат (складання структури проектних витрат, календарного плану витрат, бюджетування, будування кривої розподілу бюджетів проекту в часі), організацію системи звітування за витратами, координацію фінансових потоків по роботах та днях реалізації проекту, мотивацію раціонального використання бюджетних коштів, контролю бюджетів.

*Підсистема «Управління ресурсами»* спрямована на досягнення своєчасного забезпечення, раціонального розподілу та ефективного використання проектних ресурсів. Зазначена підсистема передбачає процеси планування ресурсів (складання структури ресурсів, календарних графіків та гістограм потреби у ресурсах), організації розподілу ресурсів та формування запасів, координації обсягів ресурсів та бюджетів, мотивації економного використання обмежених ресурсів, контролю обсягів, розподілу та своєчасності використання проектних ресурсів, що в кінцевому підсумку впливає на собівартість лікарських засобів.

*Підсистема «Управління ризиками»* включає дії по виявленню, аналізу та запобіганню наслідкам негативного впливу на проект в умовах невизначеності. В межах цієї підсистеми здійснюються такі процеси управління: планування — розробка стратегії управління ризиками, прогнозування оточення, організація моніторингу соціально-економічного середовища, координація дій по реагуванню на ризикову подію часових та бюджетних параметрів проекту,

мотивація попереджувальних заходів (розробка методів відходу від ризиків, пошук надійних партнерів, гарантів); контроль дій стосовно аналізу та зниження ризиків.

*Підсистема «Управління інформацією»* передбачає формування системи звітності, банку статистичних даних щодо параметрів проекту. Підсистема здійснює такі процеси: планування та організацію процесу прийняття рішень, організацію документообігу, впровадження інформаційної логістики, мотивацію прискорення швидкості доставки інформаційних потоків з метою підтримки прийняття управлінських рішень, контроль точності, достовірності та своєчасності даних.

*Підсистема «Управління комунікаціями»* пов'язана з попередньою підсистемою. Вона передбачає управління взаємодією, проектними зв'язками, координацією дій учасників проекту, а також враховує такі процеси, як планування системи комунікацій (визначення інформаційних потреб учасників проекту), організація системи внутрішніх та зовнішніх зв'язків учасників проекту та оточення, координація та мотивація колективної роботи членів проектної команди у процесі вироблення управлінського рішення та контроль повноти врахування елементів системи проектних комунікацій.

*Підсистема «Управління постачанням»* пов'язана з управлінням ресурсами, оскільки передбачає управління закупівлями, матеріально-технічним забезпеченням. У межах цієї підсистеми здійснюються такі процеси управління: планування поставок та закупок, обґрутування оптимального розміру замовлення, організація проведення переговорів та підписання контрактів, організація доставки ресурсів, координація дій щодо своєчасності та обсягів постачання з ходом виконання проектних робіт, оптимізація розміру запасу, контроль якості, обсягів та витрат щодо запасів.

*Підсистема «Управління кадрами»* включає спрямування і координацію діяльності осіб, залучених до розробки та реалізації проекту. В межах цієї підсистеми здійснюються такі процеси управління: кадрове планування, організація ефективної діяльності колективу (організація спільної діяльності, нарад, прийняття рішень), координація функцій працівників, стимулювання персоналу, контроль психологічних аспектів.

Якщо розглядати такий елемент кадрового забезпечення, як команда проекту, тобто управляючу систему, то слід відзначити, що сьогодні на фармацевтичних підприємствах сукупність процесів управління трудовими ресурсами проекту розширяється та ускладнюється. Планування передбачає формування стратегії управління персоналом, організаційний розвиток команди, організацію діяльності команди — розвиток корпоративної культури, організацію офісу команди, координацію — формування проектної організаційної структури в межах оргструктури підприємства, призначення проектних менеджерів на ключові пости, мотивацію — формування ефективної системи мотивації, стимулювання і винагород, розвитку ділової кар'єри, контроль — сучасні підходи до управління робочим часом.

## Висновок

Запропоновано інтегровану систему управління проектами у фармацевтичній галузі, спрямовану на досягнення таких цілей:

- підвищення якості проектних рішень, їх своєчасності, оперативності та комплексності;
- збільшення оперативності управління проектом і скорочення терміну проектування та реалізації проектних рішень;
- забезпечення ефективності проекту завдяки мінімізації витрат на здійснення нововведень і максимізації результату;

— підвищення відповідальності за якість проектних рішень, що є необхідною умовою виробництва якісних лікарських засобів.

1. Батенко Л.П., Загородніх О.А., Ліщинська В.В. Управління проектами: Навчальний посібник. — К.: КНЕУ, 2003. — 231 с.
2. Бэгьюоли Ф. Управление проектом: Пер. с англ. В.Петрашек. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 208 с.
3. Мазур И.И., Шапиро В.Д., Ольдерогге Н.Г. Управление проектами: Учебное пособие / Под общей ред. И.И.Мазура. — М.: Омега-Л, 2004. — 664 с.
4. Тарасюк Г.М. Управління проектами: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. — К.: Каравела, 2004. — 344 с.
5. A Guide to the Project Management Body of Knowledge. — Project Management Institute, PMI Publishing Division, 1996.

Надійшла до редакції 30.10.2006.

*Г.В.Костюк, Я.М.Деренская*

## АКТУАЛЬНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЕКТАМИ В ФАРМАЦИИ В УСЛОВИЯХ ВНЕДРЕНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

Исследованы подходы к формированию элементов, подсистем и процессов системы управления проектами; предложена система управления проектами в фармацевтической отрасли в условиях внедрения Надлежащей Производственной Практики. Исследовано взаимное влияние отдельных процессов в рамках подсистем управления проектами.

*G.V.Kostyuk, Y.M.Derenska*

## ACTUALITY OF FORMING OF PROJECT MANAGEMENT SYSTEM AT PHARMACY IN CONDITIONS OF GOOD MANUFACTURE PRACTICE

### SUMMARY

In this article were researched approaches to forming of elements, subsystems and processes of project management system; the project management system at pharmacy was proposed in conditions of Good Manufacture Practice. In proposed system were researched interactions of individual processes at the project management system.

## ШАНОВНІ ДРУЗІ!

**Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»**

**на 2007 рік можна здійснити через:**

- ◆ Місцеві відділення зв'язку
- ◆ Редакцію журналу, тел./факс (044) 205-49-19
- ◆ АТЗТ «Самміт», тел./факс (044) 280-94-25, 280-17-42
- ◆ ТОВ НПП «Ідея», тел./факс (044) 568-57-15, 417-87-67
- ◆ ТОВ «Фірма «Періодика», тел./факс (044) 278-00-24, 278-61-65

*Редакція*

# ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.856.1.057

К.П.ШАБЕЛЬНИК, здобувач, С.І.КОВАЛЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,  
С.В.ПАВЛОВ, здобувач, І.Ф.БЕЛЄСНІЧЕВ, д-р біол. наук

Запорізький державний медичний університет

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМІДІВ (6-R-4-ОКСО-4Н-ХІАЗОЛІН-3-ІЛ)АЛКІЛ(АРИЛ) КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

### ПОВІДОМЛЕННЯ IV

#### Синтез та фізико-хімічні властивості анілідів (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойних кислот

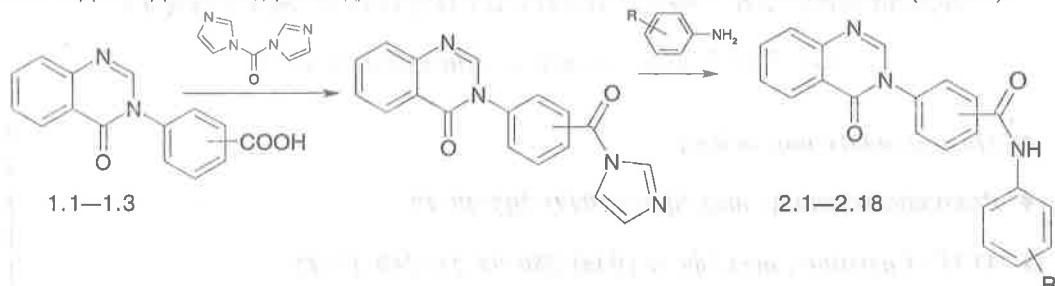
**Ключові слова:** (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойні кислоти, аніліди, фізико-хімічні властивості

Амінобензойні кислоти та їх заміщені знаходять широке застосування в медичній практиці як лікарські засоби з різnobічною фармакологічною дією [3]. Поєднання у своїй структурі декількох фармакофорів, а саме бензойної кислоти та 4(3Н)-хіазолону, синтез на основі одержаних (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойних кислот невідомих функціональних похідних, безумовно, призведе до зміни направленості та спектра біологічної дії, тим більше, що 3-R-заміщені похідні хіазолону-4 виявляють антиоксидантну, церебропротективну, протизапальну, ранозагоювальну, аналгетичну та інші види біологічної активності [4, 6–8].

Ураховуючи вищезазначене, метою даної роботи стала розробка препаративних методів синтезу невідомих анілідів (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойних кислот та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як вихідні сполуки для синтезу нами були використані (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойні кислоти (1.1–1.3), які одержані шляхом амінолізу бензо[d][1,3]-оксазин-4-ону відповідними амінобензойними кислотами у ДМФА або оцтовій кислоті [5, 9, 10]. Синтез анілідів (2.1–2.17) проведений амінолізом відповідних імідазолідів кислот аніліном та його заміщеними (схема).



Одержані аніліди кислот через відповідні хлорангіриди нам не вдалося через повну деструкцію молекули при хлоруванні. Слід відмітити, що в результаті реакції імідазоліду 2-(4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойної кислоти з заміщеними анілінами були виділені тільки відповідні дифенілсечовини (3). На нашу думку, негативний результат реакції насамперед пов'язаний з геометрією молекули та низькою електрофільністю карбоксильної групи [5, 9].

Синтезовані сполуки (2.1—2.18, табл. 1) — білі кристалічні речовини, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА, нерозчинні у воді та ефірі. Для аналізу очищені кристалізацією з метанолу — 2.15, ізопропанолу — 2.4, 2.7, 2.9, 2.12, 2.13, 2.16, 2.17, діоксану — 2.1, 2.3, 2.5, 2.8, 2.10, 2.11, 2.14, 2.18, суміші ДМФА—вода — 2.2, 2.6.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу (табл. 1), ПМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії (табл. 2).

Таблиця 1

*Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук*

Сполучка	-COOH	R	Т.пл., °C	Вихід, %*	Знайдено N, %	Емпірична формула	Вирахувано N, %
2.1	4-COOH	H	244—246	85,0	12,34	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	12,31
2.2	4-COOH	4-Cl	>300	60,0	11,15	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,18
2.3	4-COOH	3-Cl	204—206	84,3	11,15	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,18
2.4	4-COOH	3-CF <sub>3</sub>	244—246	21,3	10,31	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	10,26
2.5	4-COOH	2-OH	268—270	69,9	11,74	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	11,76
2.6	4-COOH	4-OH	290—292	73,0	11,74	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	11,76
2.7	4-COOH	2-OCH <sub>3</sub>	136—138	68,0	11,27	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	11,31
2.8	4-COOH	3-CH <sub>3</sub>	184—186	77,5	11,85	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,82
2.9	4-COOH	2-CH <sub>3</sub>	196—198	93,4	11,85	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,82
2.10	4-COOH	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	242—244	73,0	10,20	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	10,16
2.11	4-COOH	3-COOCH <sub>3</sub>	205—207	79,0	10,51	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	10,52
2.12	3-COOH	H	196—198	91,3	12,33	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	12,31
2.13	3-COOH	4-Cl	202—204	89,4	11,14	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,18
2.14	3-COOH	4-Br	224—226	95,0	10,03	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	10,00
2.15	3-COOH	3-CF <sub>3</sub>	218—221	93,6	10,24	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	10,26
2.16	3-COOH	2-OCH <sub>3</sub>	206—208	96,2	11,34	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	11,31
2.17	3-COOH	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	218—221	46,0	10,14	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	10,16
2.18	3-COOH	3-COOCH <sub>3</sub>	176—178	89,0	10,47	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	10,52

Проведення хромато-мас-спектрального дослідження синтезованих сполук в умовах «м'якої» іонізації (APCI) дозволило в кожному випадку зареєструвати високоінтенсивний та індивідуальний пік квазимолекулярного іона [MH]<sup>+</sup> (табл. 2).

Спектри ПМР анілінів (2.1—2.18) характеризуються синглетом протона амідної групи в ділянці 10,75—9,20 м.ч. (табл. 2), що однозначно підтверджує їх будову [3]. Зміщення зазначеного протона у більш сильне магнітне поле (9,75—9,20 м.ч.) для сполук 2.5, 2.7, 2.16 пояснюється вираженим дезекрануючим ефектом замісника (*o*-ефект) в анілідній (Ph-2) субституенті [2]. Ароматичні протони хіназолінової системи характеризуються сигналами, які за своєю мультиплетністю (с. H<sup>2</sup>; д. H<sup>5</sup>; т. H<sup>6</sup> та H<sup>7</sup>; д. H<sup>8</sup>) не відрізняються від вихідних кислот [5, 9], за винятком незначного хімічного зсуву синглету H<sup>2</sup> у слабі або сильні поля залежно від замісників. Сигнали протонів ароматичного замісника (Ph-1, Ph-2) анілідів 2.1—2.18 здебільшого проявляються як мультиплети і складно інтерпретуються, за винятком сполук 2.2, 2.5, 2.6, 2.10, 2.12 та 2.18. Крім того, аніліди 2.8 і 2.9 характеризуються синглетами протонів метильних груп при 2,65—2,25 м.ч, а сполука 2.7 — протоном метоксильної групи при 3,92 м.ч. Протон гідроксилу анілідів 2.5, 2.6 проявляється як синглет у слабому магнітному полі при 9,68—9,28 м.ч. У сполук 2.11, 2.18 ідентифіковані синглети протона (3,95—3,90 м.ч.) метоксильної групи, а у сполук 2.10 та 2.17 — квадруплет (4,40—4,35 м.ч.) і триплет (1,35 м.ч.) протонів етоксильної групи.

У подальшому для цілеспрямованого пошуку сполук з направленою біологічною активністю була використана комп’ютерна програма PASS C&T (Prediction of Activity for Substances: Complex and Training). Як показали результати прогнозування, аніліди (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)бензойних кислот є

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	<sup>1</sup> H ПМР-спектр, δ (ppm)		[MH] <sup>+</sup> , m/z
	ароматичні протони	інші протони	
2.1	8.42 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.23 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.13 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.91 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.79 (м., 5H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.62 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.37 (т., 2H, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2), 7.13 (т., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2)	10.40 (с., ушир. NH)	342,4
2.2	8.41 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.23 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.12 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.91 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.86 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.78 (д., H <sup>8</sup> хін.), 7.76 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.62 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.42 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2),	10.51 (с., ушир. NH)	376,4
2.3	8.42 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.25 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.13 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 8.02 (с., 1H, H <sup>2</sup> Ph-2), 7.92 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.77 (м., 4H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.63 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.43 (т., 1H, H <sup>5</sup> Ph-2), 7.2 (д., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2)	10.55 (с., ушир. NH)	376,4
2.4	8.39 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.26 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.23 (с., 1H, H <sup>2</sup> Ph-2), 8.15 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 8.08 (д., 1H, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.90 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.77 (м., 3H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.61 (м., 2H, H <sup>6</sup> хін., H <sup>5</sup> Ph-2), 7.48 (д., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2)	10.55 (с., ушир. NH)	410,4
2.5	8.45 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.25 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.15 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.90 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.77 (д., H <sup>8</sup> хін.), 7.75 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.69 (д., 1H, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.62 (т., H <sup>6</sup> хін.), 6.95 (д., 1H, H <sup>3</sup> Ph-2), 7.08 (т., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2), 6.85 (т., 1H, H <sup>5</sup> Ph-2),	9.75 (с., ушир. NH), 9.65 (с., 1H, -OH)	358,4
2.6	8.41 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.22 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.10 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.90 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.77 (д., H <sup>8</sup> хін.), 7.70 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.62 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.55 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 6.75 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2)	10.45 (с., ушир. NH), 9.28 (с., 1H, -OH)	358,4
2.7	8.42 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.24 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.13 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.93 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.75 (м., 4H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.63 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.64 (д., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2), 7.12 (д., 1H, H <sup>3</sup> Ph-2), 7.23 (т., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2), 6.98 (т., 1H, H <sup>5</sup> Ph-2),	9.65 (с., ушир. NH), 3.92 (с., 3H, -OCH <sub>3</sub> )	372,4
2.8	8.41 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.22 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.11 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.91 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.75 (д., H <sup>8</sup> хін.), 7.73 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.60 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.63 (м., 2H, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.24 (т., 1H, H <sup>5</sup> Ph-2), 6.94 (д., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2)	10.65 (с., ушир. NH), 2.65 (с., 3H, -CH <sub>3</sub> )	356,4
2.9	8.42 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.24 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.17 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.92 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.77 (м., 3H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.63 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.30 (м., 4H, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>4</sup> Ph-2, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2)	10.05 (с., ушир. NH), 2.25 (с., 3H, -CH <sub>3</sub> )	356,4
2.10	8.38 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.22 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.12 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 8.01-7.94 (м., 4H, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.89 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.78 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.76 (д., H <sup>8</sup> хін.), 7.62 (т., H <sup>6</sup> хін.)	10.75 (с., ушир. NH), 4.35 (кв., 2H, -CH <sub>2</sub> -), 1.35 (т., 3H, -CH <sub>3</sub> )	414,0
2.11	8.42 (с., H <sup>2</sup> хін.), 7.54 (т., H <sup>6</sup> хін.), 8.20 (м., 5H, H <sup>3</sup> хін., H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>4</sup> Ph-2), 7.82 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.72 (д., H <sup>8</sup> хін.), 7.69 (д., 1H, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.41 (т., 1H, H <sup>5</sup> Ph-2), 7.63 (д., 2H, H <sup>3</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1)	10.44 (с., ушир. NH), 3.90 (с., 3H, -COOCH <sub>3</sub> )	400,0
2.12	8.44 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.25 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.14 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.92 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.78 (м., 5H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>4</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.64 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.37 (т., 2H, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2), 7.12 (т., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2)	10.30 (с., ушир. NH)	342,4
2.13	8.45 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.25 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.12 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.64 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.92 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.77 (м., 5H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>4</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.44 (м., 2H, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2)	10.45 (с., ушир. NH)	376,0
2.14	8.32 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.25 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.12 (д., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.75 (м., 6H, H <sup>7</sup> хін., H <sup>8</sup> хін., H <sup>4</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.55 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.42 (м., 2H, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2)	10.25 (с., ушир. NH)	418,0
2.15	8.32 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.25 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.14 (м., 4H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.82 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.72 (м., 3H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>4</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.57 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.48 (т., 1H, H <sup>5</sup> Ph-2), 7.33 (д., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2)	10.45 (с., ушир. NH)	410,0
2.16	8.37 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.25 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.07 (м., 3H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.81 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.70 (м., 3H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>4</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.55 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.10 (т., 1H, H <sup>4</sup> Ph-2), 6.95 (м., 2H, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2)	9.20 (с., ушир. NH), 3.92 (с., 3H, -OCH <sub>3</sub> )	372,4
2.17	8.46 (с., H <sup>2</sup> хін.), 8.26 (д., H <sup>5</sup> хін.), 8.15 (м., 2H, H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1), 7.96 (м., 5H, H <sup>7</sup> хін., H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>3</sup> Ph-2, H <sup>5</sup> Ph-2, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.80 (м., 3H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>4</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1), 7.65 (т., H <sup>6</sup> хін.)	10.60 (с., ушир. NH), 4.40 (кв., 2H, -CH <sub>2</sub> -), 1.35 (т., 3H, -CH <sub>3</sub> )	414,4
2.18	8.25 (м., 6H, H <sup>2</sup> хін., H <sup>3</sup> хін., H <sup>2</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-1, H <sup>2</sup> Ph-2, H <sup>4</sup> Ph-2), 7.75 (м., 4H, H <sup>8</sup> хін., H <sup>4</sup> Ph-1, H <sup>5</sup> Ph-1, H <sup>6</sup> Ph-2), 7.55 (т., H <sup>6</sup> хін.), 7.81 (т., H <sup>7</sup> хін.), 7.42 (т., 1H, H <sup>5</sup> Ph-2)	10.35 (с., ушир. NH), 3.95 (с., 3H, -COOCH <sub>3</sub> )	400,4

перспективними у плані пошуку сполук з протизапальною, протиішемічною, антигіпоксичною, антиамнестичною, ноотропною, протираковою та іншими видами активності. Дослідження в даному напрямку тривають.

## Експериментальна хімічна частина

Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) згідно з вимогами ДФУ [1]. ПМР спектри знімалися на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Mercury 400 (400 МГц), розчинник — ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуваним ( $\pm 0,3\%$ ). Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, хроматографічна колонка — Eclipse XDB-C18 2,1 м  $\times$  30 мм (р/н 973700-932), спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

(4-Оксо-4Н-хіазолін-3-іл)-бензойні кислоти (1.1—1.3) синтезовані за відомою методикою з константами, які відповідають літературним даним [5, 9, 10].

Аніліди (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)-бензойних кислот (сполуки 2.1—2.18, табл. 1). До розчину 0,01 моль (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)-бензойних кислот (1.2, 1.3) у 20 мл безводного діоксану або ДМФА додають 1,93 г (0,012 моль) N,N-карбодіімідазолу і нагрівають на водяній бані 60 хв з хлоркальцієвою трубкою (для запобігання контакту з вологою повітря). До утворених N-імідазолідів кислот додають 0,01 моль відповідного аміну (анілін, етиловий ефір *n*-амінобензойної, метиловий ефір *m*-амінобензойної кислот, *o*-, *m*-толуїдин, *n*-гідроксіанілін, *o*-анізидин, *m*-, *n*-хлоранілін, *m*-(трифторметил)анілін); суміш кип'ятять протягом 4—4,5 год, охолоджують, вливають у холодну воду, підкислюють хлористоводневою кислотою до pH 4—5, осад відфільтровують та сушать.

*N,N'-Ди-(4-етоксикарбонілфеніл)сечовина* (сполука 3). До розчину 1,07 г (0,004 моль) 2-(4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)-бензойної кислоти (1.1) в 15 мл безводного діоксану додають 0,9 г (0,0055 моль) N,N-карбодіімідазолу і нагрівають на водяній бані 60 хв з хлоркальцієвою трубкою (для запобігання контакту з вологою повітря). До утвореного N-імідазоліду кислоти додають 0,66 г (0,004 моль) етилового ефіру *n*-амінобензойної кислоти. Суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують, вливають у холодну воду, підкислюють хлористоводневою кислотою до pH 4—5, осад відфільтровують та сушать. Кристалізують з діоксану.

Сполука 3 — біла кристалічна речовина, розчинна у спиртах, діоксані, ДМФА, нерозчинна у воді та ефірі. Для аналізу очищена кристалізацією з діоксану. Т. пл. — 204—206 °C, емпірична формула — C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Знайдено N, %: 7, 84.

Вираховано N, %: 7, 86.

ЯМР H<sup>1</sup>: 8.95 (с., 2H, NH), 7.89 (д., 4H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup> Ph), 7.52 (д., 4H, H<sup>3</sup>, H<sup>6</sup> Ph.), 4,43 (с., 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,45 (т., 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Прогноз біологічної активності з використанням комп’ютерної програми PASS C&T (Prediction of Activity for Substances: Complex and Training) проведений в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України (старший науковий співробітник, д-р хім. наук С.М. Ярмолюк).

## Висновки

1. Розроблено препаративні методи синтезу анілідів (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)-бензойних кислот та досліджено їх фізико-хімічні властивості. Одержані аніліди 2-(4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойної кислоти не вдалося через низьку електрофільність карбоксильної групи та геометрію молекули.

2. Будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, ІЧ-, ПМР-спектрами, а індивідуальність — хромато-мас-спектрометрично.

3. Синтезовані сполуки є перспективними у плані пошуку речовин з протизапальною, протиішемічною, антигіпоксичною, антиамнестичною, ноотропною, протираковою та іншими видами активності.

1. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 531 с.
2. Казиця Л.А., Куплетська И.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Высш. шк., 1971. — 264 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Новая волна, 2002. — Т. 1. — 539 с.; Т. 2. — 590 с.
4. Синяк Р.С. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиназолина: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1989. — 41 с.
5. Шабельник К.П., Коваленко С.І., Колісниченко І.П. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.— Запоріжжя, 2006. — Вип. XV. — С. 24—29.
6. Khan A., Sakseha R.K. // Pharmazie. — 1988. — Vol. 43, № 12. — P. 864—865.
7. Mohamed G.A., Ammar G.A., El-Sharief A.M. et al. // Prac. Indian Nat. Sci. acad. A. — 1989. — Vol. 55, № 1. — P. 87—95.
8. Mohamed G.A., Aziza Mohsen A.E., Salama F.M. et al. // J. Serb. Chem. Soc. — 1992. — Vol. 57, № 10. — P. 629—632.
9. Suesse M., Johne S. // J. Prakt. Chem. — 1984. — Vol. 326, № 6. — P. 1027—1033.
10. Suke M., Johns S. // Z. Chem. — 1985. — Bd. 25, № 8. — S. 286—287

Надійшла до редакції 24.10.2006.

*К.П.Шабельник, С.И.Коваленко, С.В.Павлов, И.Ф.Беленичев*

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
АМИДОВ (6-R-4-ОКСО-4Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ)-  
АЛКИЛ(АРИЛ)КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Сообщение IV

Синтез и физико-химические свойства анилидов (4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)бензойных кислот

**Ключевые слова:** (4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)бензойные кислоты, анилиды, физико-химические свойства

Разработаны препаративные методы синтеза анилидов (4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-бензойных кислот и изучены их физико-химические свойства. Получить анилиды 2-(4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)бензойной кислоты не удалось из-за низкой электрофильности карбоксильной группы и геометрии молекулы. Строение синтезированных соединений подтверждено элементным анализом, ИК-, ПМР-спектрами, а индивидуальность — хромато-масс-спектрометрически. Синтезированные соединения являются перспективными в плане поиска веществ с противовоспалительной, противоишемической, антигипоксической, антиамнестической, ноотропной, противораковой и другими видами активности.

*K.P.Shabelnyk, S.I.Kovalenko, S.V.Pavlov, I.F.Belenichev*

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL  
PROPERTIES OF (6-R-4-OXO-4H-QUINAZOLINE-3-  
YL)ALKYL(ARYL)CARBONIC ACIDS AMIDES

Report IV

Synthesis and physico-chemical properties of anilides (4-oxo-4H-quinazoline-3-yl)benzoic acids

**Key words:** (4-oxo-4H-quinazoline-3-yl)benzoic acids, anilides, physico-chemical properties

SUMMARY

Methods of synthesis (4-oxo-4H-quinazoline-3-yl)benzoic acid amides are developed and their physico-chemical properties are investigated. The attempt obtain (4-oxo-4H-quinazoline-3-yl)benzoic acid amides failed, due to low electrophilic properties of carboxylic group and geometry of a molecule. The structure of the synthesized compounds is confirmed by the element analysis, IR-, <sup>1</sup>H NMR-spectra, their individuality — by LC/MS. The synthesized compounds are perspective for search of substances with antiinflammatory, antiischemic, antihypoxant, antiamnestic, nootropic, anticancer and other kinds of activity.

Л.Г.МІШИНА, здобувач, Н.А.БЕЗПАЛЮК, провізор-інтерн,  
І.І.ГЕРАЩЕНКО, д-р фармац. наук, О.Л.ГАБЧАК, аспірант

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова,  
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,  
Інститут хімії поверхні НАН України

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ В СИСТЕМІ ВИСОКОДИСПЕРСНИЙ КРЕМНЕЗЕМ—БЛОК—ЛЕВОМІЦЕТИН У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Більше як 15-річний досвід застосування вітчизняного сорбенту «Силікс» підтверджив його високу лікувальну ефективність і виявив певні переваги порівняно з іншими препаратами сорбційної дії [4]. Як відомо, силікс (високодисперсний кремнезем, ВДК) для ентеросорбції застосовують у вигляді суспензії, яку виготовляють *ex tempore*, а для лікування гнійних ран — у вигляді порошку. Планується створення нових лікарських форм силіксу — суспензії «Аквасил» загального використання і комплексної суспензії «Офтасил» для місцевого застосування в офтальмологічній практиці.

Під час розробки комплексних лікарських препаратів, що являють собою механічні поєднання інгредієнтів, великого значення набуває питання, яким чином взаємодіють інгредієнти між собою у складі лікарської форми, а також при її контакті з біофазою (рановим ексудатом, вмістом шлунка і т.п.). Знання про таку взаємодію дозволяють передбачити специфічну активність кожного інгредієнта, їхній можливий антагонізм або синергізм і в результаті створити оптимальний склад препарату [3].

Для фізико-хімічного дослідження нами була обрана комплексна суспензія «Офтасил», яка, крім силіксу, додатково містить 0,25 % левоміцетину і 5 % глюкози. Композиція має дезінтоксикаційний ефект завдяки білоксорбційним властивостям ВДК та антимікробну дію і призначена для інстиляції в око. Ізотонування суспензії досягається введенням 5 % глюкози, оскільки встановлено, що електроліти: хлорид натрію і буферні системи на основі солей — викликають коагуляцію суспензії ВДК.

Отже, метою даної роботи було вивчення фізико-хімічної взаємодії компонентів лікарської суспензії силіксу між собою, а також з розчином білка як моделлю біологічної рідини. Завданнями дослідження було вивчення:

- адсорбції левоміцетину на силіксі;
- адсорбції білка на силіксі;
- впливу левоміцетину на адсорбцію білка;
- впливу глюкози на адсорбційні властивості силіксу;
- можливості комплексоутворення між білком та левоміцетином під час адсорбції.

### Експериментальна частина

У ході дослідження використовували високодисперсний кремнезем — силікс (ЗАТ «Біофарма», Київ), левоміцетин (виробництва Китаю), очищені білкові препарати: желатину, яечний альбумін та альбумін людський — і глюкозу (фармакопейний препарат).

**Методика вивчення адсорбційних властивостей.** Для визначення сорбційної здатності ВДК застосовували метод побудови ізотермі адсорбції. Для вивчення адсорбції левоміцетину використовували порошкоподібний сорбент, для

білка — 4 % мікрогетерогенну суспензію ВДК, виготовлену шляхом механохімічної активації у кульовому млині [6].

До наважок сорбенту по 40 мг (або до 1 мл 4 % суспензії) у пробірках додавали однакові об'єми вихідних розчинів досліджуваної речовини із зростаючою концентрацією. Одержані суміші помірно перемішували на апараті для струшування протягом 30 хв, потім центрифугували 20 хв при 3000 об/хв і в центрифугаті спектрофотометрично визначали рівноважну концентрацію речовини. Для визначення білка використовували біуретовий реагент, концентрацію левоміцетину визначали прямим спектрофотометричним методом, вимірюючи оптичну густину при довжині хвилі 278 нм. Перед вимірюванням  $D_{278}$  розчини левоміцетину розводили водою таким чином, щоб потрапити в діапазон оптичних густин від 0,2 до 0,9. Оптичну густину вимірювали на приладі Specord-M40 (Німеччина). Величину адсорбції  $\Gamma$  визначали як відношення різниці між вихідною  $C_0$  і рівноважною  $C_p$  концентраціями до маси наважки, після чого будували графік ізотерми адсорбції — залежність  $\Gamma$  від  $C_p$ .

**Вивчення адсорбції левоміцетину на силіксі.** Для дослідження був виготовлений ряд розчинів левоміцетину з вихідною концентрацією в межах 0,04—0,24 %, що не перевищує концентрацію 0,25 % у відомій лікарській формі «очні краплі». Було виконано три серії дослідів. На основі узагальнених експериментальних даних була побудована ізотерма адсорбції левоміцетину на ВДК (рис. 1).

Як видно з рис. 1, одержана ізотерма адсорбції наближається до лінійної залежності, а адсорбція левоміцетину з розчинів, що мають терапевтичну концентрацію, не перевищує 7 мг/г. Автори [7], які виконали подібне дослідження, повідомили, що одержали експериментальні дані, які не набагато відрізняються від наших: максимальні значення адсорбції становлять 11—12 мг/г. Але вони віднесли концентраційну залежність адсорбції до ізотерми Ленгмюрівського типу. Виходячи з рівняння ізотерми Ленгмюра, ними було одержано значення граничної адсорбції  $2,84 \cdot 10^{-4}$  моль/г (92 мг/г). На нашу думку, це значення є теоретичним, оскільки в реальних умовах величина адсорбції може бути обмеженою малою розчинністю левоміцетину.

Виходячи з власних експериментальних даних та геометрії молекули левоміцетину, ми розрахували щільність заповнення молекулами левоміцетину поверхні ВДК при адсорбції з розчину з найбільшою вихідною концентрацією — 0,24 %. Розмір ділянки ( $S$ ), що припадає в адсорбційному шарі на одну молекулу левоміцетину, встановлюють за формулою

$$S = \frac{S_{num} \cdot M}{\Gamma \cdot N_A},$$

де  $S_{num}$  — питома поверхня ВДК,  $270—300 \text{ m}^2/\text{g}$ ;

$M$  — молярна маса левоміцетину,  $323 \text{ g/mol}$ ;

$\Gamma$  — величина адсорбції,  $7 \text{ mg/g}$ ;

$N_A$  — число Авогадро,  $6,02 \cdot 10^{23} \text{ моль}^{-1}$ .

За розрахунком  $S$  становить близько  $22 \text{ nm}^2$ .

Молекулу левоміцетину можна уявити як витягнутий еліпсоїд (рис. 2), довжина якого  $\sim 1,2 \text{ nm}$  і діаметр  $\sim 0,5 \text{ nm}$  (квантово-хімічний розрахунок геометрії

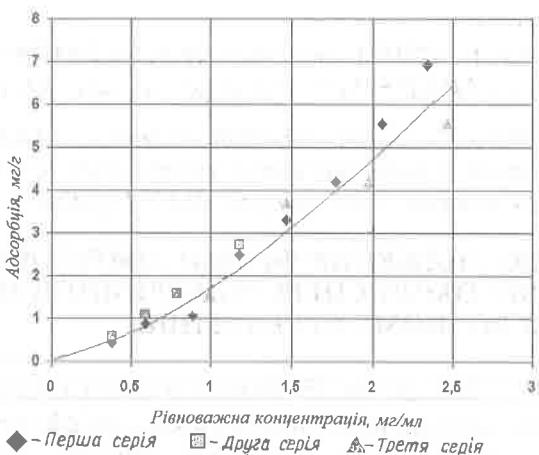


Рис. 1. Ізотерма адсорбції левоміцетину на ВДК

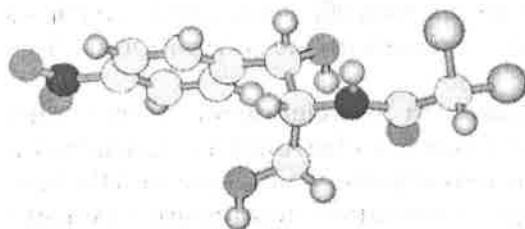


Рис. 2. Просторова модель молекули левоміцетину

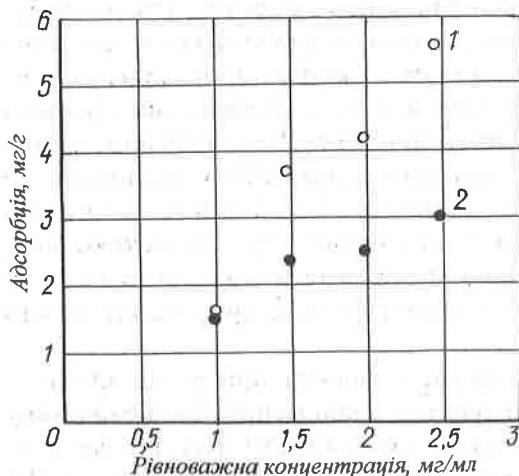


Рис. 3. Вплив глюкози на адсорбцію левоміцетину на ВДК:

ряд 1 — адсорбція левоміцетину однокомпонентною суспензією ВДК;  
ряд 2 — адсорбція левоміцетину в присутності 5 % глюкози

пензії з глюкозою і без неї збільшується із зростанням концентрації левоміцетину і при  $C_p = 2,5$  мг/мл майже в два рази.

**Вивчення адсорбції білка на силіксі. Вплив на адсорбцію білка левоміцетину та глюкози.** Дослідження виконували методом побудови ізотермі адсорбції, як наведено вище. Для побудови ізотермі готовили ряд розчинів желатини в діапазоні концентрацій 0,3—1,0 %.

На рис. 4 наведені результати вивчення білоксорбційних властивостей однокомпонентної суспензії силіксу, а також суспензій, що додатково містять 0,25 % левоміцетину або/та 5 % глюкози.

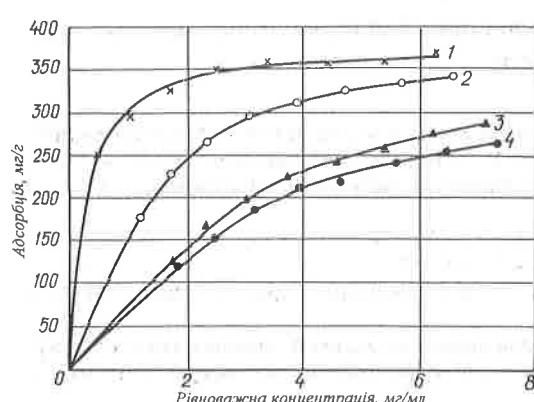


Рис. 4. Ізотерми адсорбції желатини суспензіями ВДК різного складу:

ряд 1 — 4 % суспензія ВДК без добавок; ряд 2 — суспензія з левоміцетином; ряд 3 — суспензія з глюкозою; ряд 4 — суспензія з левоміцетином та глюкозою

молекули левоміцетину виконували напівемпіричним методом PM3 за допомогою програми HyperChem). Отже, при найбільш імовірному горизонтальному розташуванні молекула левоміцетину займе площу

$S_o = 0,5 \cdot 1,2 \sim 0,6 \text{ нм}^2$ . Ступінь заповнення поверхні ВДК становитьime  $S/S \sim 0,03$  (або близько 3 %).

**Вплив глюкози на адсорбцію левоміцетину.** Спочатку досліджували вплив глюкози на спектр поглинання розчину левоміцетину. Було встановлено, що в УФ-ділянці в діапазоні концентрацій 0,02—0,1 % глюкоза не має значного оптичного поглинання, а тому не заважатиме прямому спектрофотометричному визначеню левоміцетину.

Результати порівняльного вивчення адсорбції левоміцетину з водного розчину і 5 % розчину глюкози наведені на рис. 3.

Як видно з рис. 3, введення глюкози зменшує адсорбцію левоміцетину, причому розбіжність між величинами адсорбції у зразках суспензії з глюкозою і без неї збільшується із зростанням концентрації левоміцетину і при  $C_p = 2,5$  мг/мл майже в два рази.

**Вивчення адсорбції білка на силіксі. Вплив на адсорбцію білка левоміцетину та глюкози.** Дослідження виконували методом побудови ізотерми адсорбції, як наведено вище. Для побудови ізотермі готовили ряд розчинів желатини в діапазоні концентрацій 0,3—1,0 %.

На рис. 4 наведені результати вивчення білоксорбційних властивостей однокомпонентної суспензії силіксу, а також суспензій, що додатково містять 0,25 % левоміцетину або/та 5 % глюкози.

Як видно з представлених даних, введення до складу суспензії левоміцетину дещо знижує білоксорбційну активність ВДК, у той час як введення глюкози знижує її досить помітно. Відповідні значення граничної адсорбції для желатини становлять  $\sim 360$  мг/г і  $\sim 280$  мг/г. Характерно, що багатокомпонентна суспензія, яка містить разом левоміцетин і глюкозу, практично повторює адсорбційні властивості суспензії ВДК з глюкозою. Пояснити зменшення адсорбції білка у присутності левоміцетину можна, мабуть, конкурентною адсорбцією цих речовин. У випадку глюкози очевидного пояснення зменшенню адсорбції

білка немає. Відомо, що введення солей-електролітів збільшує адсорбцію білка на ВДК. Мабуть неелектроліт — глюкоза — за схожим механізмом чинить протилежний ефект.

**Вивчення комплексоутворення між білком та левоміцептином.** З наведених вище даних щодо адсорбції випливає, що білок (желатина) та левоміцептин сорбуються на поверхні ВДК роздільно за конкурентним механізмом. Підтвердженням цього механізму був експеримент з вивчення можливості комплексоутворення між левоміцептином та білком у водному розчині. Нами на прикладі трьох білків — желатини, ячного альбуміну і сироваткового альбуміну людини — показано, що в широкому діапазоні довжин хвиль оптична густина розчину білка з левоміцептином становила арифметичну суму оптичних густин окремо взятих розчинів цих речовин, тобто левоміцептин в умовах експерименту не утворює комплексів з цими білками. Для альбуміну людини це є несподіваним, оскільки відомо, що саме даний білок відповідає за зв'язування і транспорт ліків у крові. Так, за даними [2], білки плазми крові зв'язують 60—80 % левоміцептину (45—50 % за даними [1]), що потрапляє у кровообіг. Очевидно, відсутність комплексоутворення в модельній системі можна пояснити тим, що у плазмі *in vivo* є додаткові фактори, відповідальні за зв'язування левоміцептину.

Загалом результати виконаного дослідження свідчать про те, що силікс у складі багатокомпонентної лікарської суспензії має дещо меншу білоксорбційну активність, але все одно її абсолютно значення (блізько 280 мг/г для желатини) цілком достатнє для забезпечення детоксикуючого ефекту (згідно з АНД на силікс його білоксорбційна активність має бути не менше 220 мг/г). Виходячи з параметрів адсорбції левоміцептину, можна стверджувати, що його депонування силіксом буде незначним, тобто не слід очікувати виразного пролонгування антимікробної дії. Можна лише додати, що в мікробіологічних дослідженнях, які виконувалися нами раніше, було встановлено, що силікс і глюкоза не погіршують антимікробні властивості левоміцептину [5].

## Висновки

1. Вивчено фізико-хімічну взаємодію компонентів лікарської суспензії на основі високодисперсного кремнезему між собою, а також з білком.
2. Встановлено незначні величини адсорбції і щільноті заповнення поверхні високодисперсного кремнезему левоміцептином.
3. Суспензія характеризується високою сорбцією білка, левоміцептин і глюкоза певною мірою знижують цей показник.

1. Белоусов Ю.Б., Мусеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей: 2-е изд., исп. и доп. — М.: Универсум Паблишинг, 1997. — 530 с.
2. Біловол О.М., Возіанов О.Ф., Латогуз І.К. та ін. Клінічна фармакологія. Підручник. — У 2 т. — К.: Здоров'я, 2005. — Т.2. — 684 с.
3. Геращенко І.І. // Фармац. журн. — 1997. — № 3. — С. 72—74.
4. Геращенко І.І. // Провізор. — 2005. — № 9. — С. 22—23.
5. Мішина Л.Г., Геращенко І.І., Осолодченко Т.П. та ін. // Фармац. журн. — 2006. — № 1. — С. 74—78.
6. Пат. № 52744 Україна. Спосіб одержання лікарської форми на основі аморфного високодисперсного діоксиду кремнію / О.О. Чуйко, М.Б. Луцюк, Є.П. Воронін та співавтори (Україна). — Опубл. 15.01.03., Бюл. № 1.
7. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І., Грицан Л.Д. // Вісн. фармації. — 2003. — № 4(36). — С. 68—70.

Надійшла до редакції 06.09.2006.

*Л.Г.Мишина, Н.А.Безпалюк, И.И.Геращенко, А.Л.Габчак*

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО ВЗАЙМОДЕЙСТВИЯ  
В СИСТЕМЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНЫЙ КРЕМНЕЗЕМ—БЕЛОК—ЛЕВОМИЦЕТИН  
В ВОДНОЙ СРЕДЕ**

Изучено физико-химическое взаимодействие компонентов лекарственной суспензии высокодисперсного кремнезема (силикса) между собой, а также с белком. На примере желатина показано, что присутствие в суспензии левомицетина и глюкозы несколько снижает белоксорбирующую активность силикса, хотя ее значение остается значительно выше нормативного показателя. Исходя из данных по адсорбции, сделан вывод о незначительном депонировании левомицетина поверхностью силикса. Из-за отсутствия комплексообразования между левомицетином и белком в растворе их адсорбция на силиксе предположительно происходит раздельно.

*L.G.Mishina, N.A.Bezpalyuk, I.I.Gerashchenko, O.L.Gabchak*

**STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL INTERACTION BETWEEN HIGHLY DISPERSED SILICA,  
PROTEINS AND LEVOMYCETIN (CHLORAMPHENICOL) IN WATER MEDIUM**

**SUMMARY**

A physico-chemical interaction between the components of medicinal suspension based on Silics and proteins has been studied. In the case of gelatin it has been shown that chloramphenicol and glucose to some extent decreased a protein adsorptive ability, although this adsorptive ability remained very high compared to normal index. On the base of results of adsorption measurements a conclusion about of insignificant accumulation of chloramphenicol by the silica surface has been made. Since chloramphenicol and proteins do not form a complex in water medium we suppose that these substances adsorb on the Silics separately.

УДК 615.07:54.06:577.175.522:543.42

*М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., П.Л.МИРОНЮК, аспірант*

*Національний фармацевтичний університет*

**ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АДРЕНАЛІНУ ГІДРОТАРТРАТУ  
В РОЗЧИНІ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ**

L-Адреналін (Epinephrinum) — гормон, який утворюється в мозковій речовині надниркових залоз. За хімічною будовою L-адреналін — L-1-(3,4-діоксифеніл)-2-метиламіноетанол. Він обертає площину поляризації світла ліворуч і є сильним відновником. Його продукують у вигляді гідротартрату: порошку-субстанції, 0,18 % розчину для ін'єкцій та 0,1 % розчину гідрохлориду для зовнішнього застосування в медичній практиці тощо [8].

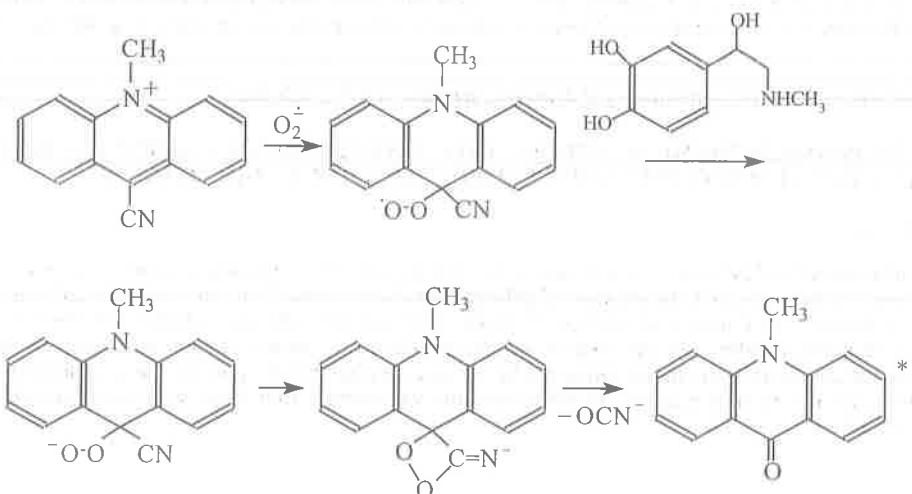
Для кількісного визначення адреналіну в лікарських формах застосовують потенціометричне титрування [3, 9], методи рідинної хроматографії [15], спектрофотометрії [4], флуориметрії [16], вольтамперометрії [10], спектрополяриметрії [12], хемілюмінесцентний аналіз [2, 11] тощо [1, 13].

Важливим завданням сучасного фармацевтичного аналізу є опрацювання нових, більш досконалих методик кількісного визначення лікарських речовин за допомогою високочутливих та селективнодіючих аналітичних реагентів. На нашу думку, таким реагентом є солі акридинію, зокрема нітрат 9-циано-10-метилакридинію (ЦМА). Цей реагент характеризується високою реакційною здатністю щодо нуклеофілів.

Як об'єкт даного дослідження нами був обраний адреналін гідротартрат у вигляді субстанції та 0,18 % розчину для ін'єкцій — відомий адреноміметичний засіб. Метою даної роботи є опрацювання нової експресної та високочутливої методики хемілюмінесцентного визначення адреналіну за реакцією з ЦМА.

Відомо, що ЦМА специфічно реагує з нуклеофілами-відновниками у присутності в розчині оксигену з утворенням проміжної сполуки — діоксетану ЦМА, який розпадається з утворенням молекули *N*-метилакрилону у збудженному стані. Релаксація збудженої молекули *N*-метилакрилону в основний стан супроводжується вилученням кванту світла [5].

Схема перетворень, яка приводить до утворення емітера ХЛ, наведена нижче (супероксидний аніон-радикал оксигену утворюється як проміжний продукт в первинній стадії реакції окиснення оксигеном адреналіну до його хінонового дегідропохідного).



Опрацьовано високочутливу хемілюмінесценчу методику кількісного визначення адреналіну в розчині для ін'єкцій «Адреналіну гідротартрат, 0,18 % розчин» («Здоров'я», Харків), яка ґрунтуються на взаємодії адреналіну з ЦМА в лужному середовищі (0,25 моль/л ідкого калію) у присутності розчиненого оксигену та реєстрації виникаючої при цьому хемілюмінесценції фотоелектрометричним методом [7].

### Експериментальна частина

Для досліджень використовували субстанцію адреналіну гідротартрату, яка відповідала вимогам аналітичної нормативної документації (АНД). Розчин робочого стандартного зразка (РСЗ) адреналіну гідротартрату, який містить 1,8 мг/мл основної речовини, виготовляли із субстанції об'ємно-ваговим методом.

Для виготовлення робочих розчинів РСЗ із вмістом основної речовини 9 мкг/мл та 18 мкг/мл відповідно 0,50 та 1,00 мл одержаного розчину переносили в мірні колби на 100 мл і доводили об'єм двічі дистильованою водою до позначки при 20 °C.

Для побудови градуювального графіка використовували розчин РСЗ концентрації  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Наважку 0,16665 г адреналіну гідротартрату розчиняли у двічі дистильованій воді в мірній колбі на 100 мл. 10,00 мл одержаного розчину переносили у мірну колбу на 1 л і доводили об'єм до позначки двічі дистильованою водою при 20 °C.

Нітрат 9-ціано-10-метилакридинію одержували за методикою [14]. Його розчини виготовляли об'ємно-ваговим методом на  $10^{-3}$  моль/л розчині нітратної кислоти. У роботі використовували концентровані розчини гідроксиду калію без карбонатів [16].

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на хемілюмінометрі з чутливістю  $0,43 \cdot 10^7$  (фото)/(4π)/поділка з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0,5 та швидкодіючим потенціометром у від-

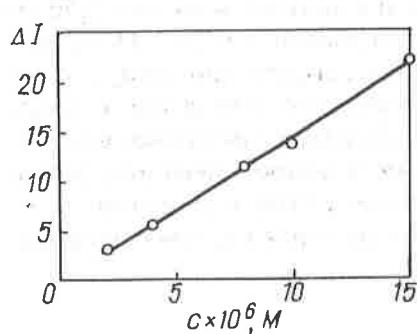
носних одиницях (мВ). Хемілюмінесценцію вимірювали у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл.

#### Методика кількісного визначення адреналіну гідротартрату у субстанції.

Близько 0,175—0,185 г (точна наважка) субстанції адреналіну гідротартрату розчиняли у двічі дистильованій воді в мірній колбі на 100 мл, доводили об'єм двічі дистильованою водою до позначки і ретельно перемішували. 0,50 (або 1,00) мл одержаного розчину адреналіну гідротартрату переносили в мірну колбу на 100 мл, доводили об'єм до позначки двічі дистильованою водою при 20 °C і ретельно перемішували. У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносили 2,50 мл 1 моль/л розчину гідроксиду калію, 6,0 мл двічі дистильованої води та 1,00 мл одержаного розчину субстанції адреналіну гідротартрату, ретельно перемішували і переносили у світлонепроникну камеру фотометра, відкривали шторку і за допомогою піпеткового дозатора вливали 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л розчину ЦМА. Реєстрували максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводили досліди, в яких замість випробовуваного розчину використовували розчин РСЗ, а також двічі дистильовану воду відповідно. Розраховували різницю між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з випробуваними розчинами та розчинами РСЗ адреналіну гідротартрату, та значенням максимальної інтенсивності світіння, одержаного в досліді з двічі дистильованою водою відповідно.

При побудові градуювального графіка у кварцову кювету послідовно вносили 2,50 мл 1 моль/л розчину гідроксиду калію замість розчину проби від 0,50 до 5,00 мл розчину РСЗ адреналіну гідротартрату концентрацією  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  $(9,50 - x)$  мл двічі дистильованої води (де  $x$  — сумарний об'єм гідроксиду калію та розчину робочого стандартного зразка, мл), ретельно перемішували і переносили у світлонепроникну камеру фотометра, відкривали шторку і за допомогою піпеткового дозатора вливали 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л розчину ЦМА. Реєстрували величину максимальної інтенсивності світіння. Паралельно проводили дослід, в якому замість розчину РСЗ використовували двічі дистильовану воду відповідно. Розраховували різницю між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчинами РСЗ адреналіну гідротартрату, та значенням максимальної інтенсивності світіння, одержаного в досліді з двічі дистильованою водою відповідно.

Будували градуювальний графік і методом найменших квадратів розраховували рівняння залежності різниці максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції у дослідах зі стандартом та дослідом із двічі дистильованою водою від концентрації адреналіну. Рівняння графіка мало вигляд  $\Delta I = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot c - 0,3$  ( $r = 0,998$ ) (c — концентрація, моль/л) (рис.). Вміст адреналіну гідротартрату в субстанції може бути розрахований за формулою



Градуювальний графік для визначення адреналіну методом хемілюмінесценції за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію:  
 $c$  (ЦМА) =  $2,5 \cdot 10^{-5}$  моль/л;  $c$  (КОН) = 1 моль/л

$$w = \frac{\Delta I \cdot C_0 \cdot 100 \cdot 100\%}{\Delta I_0 \cdot m_n},$$

де  $\Delta I$  — різниця значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчином проби та двічі дистильованою водою, відн. од;

$C_0$  — концентрація розчину РСЗ адреналіну гідротартрату (1,8 мг/мл);

$\Delta I_0$  — різниця максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчинами РСЗ адреналіну гідротартрату та двічі дистильованою водою відповідно, відн. од;

$m_n$  — наважка, г.

Результати визначення вмісту основної речовини у субстанції адреналіну гідротартрату наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення адреналіну гідротартрату за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридинію ( $P=0,95$ ,  $n=7$ )

Введено адреналіну гідротартрату, г/мл	Знайдено адреналіну гідротартрату, г/мл	Метрологічні характеристики
0,00090	0,00085	$\bar{X} = 0,00090$ (100,2 %)
0,00090	0,00090	$S = \pm 3,73 \cdot 10^{-5}$
0,00090	0,00093	$S\bar{x} = \pm 1,41 \cdot 10^{-5}$
0,00090	0,00086	$\Delta\bar{x} = \pm 3,45 \cdot 10^{-5}$
0,00090	0,00093	$S_r = \pm 4,1 \%, \delta = 0 \%$
0,00090	0,00087	
0,00090	0,00094	
0,00180	0,00170	$\bar{X} = 0,00176$ (98,0 %)
0,00180	0,00180	$S = \pm 7,48 \cdot 10^{-5}$
0,00180	0,00190	$S\bar{x} = \pm 2,83 \cdot 10^{-5}$
0,00180	0,00170	$\Delta\bar{x} = \pm 6,93 \cdot 10^{-5}$
0,00180	0,00175	$S_r = \pm 4,2 \%, \delta = -2,2 \%$
0,00180	0,00180	
0,00180	0,00170	

Як видно з даних, наведених у табл. 1, при визначенні 90–180 мкг/мл адреналіну гідротартрату методом порівняння з розчином РСЗ відносне стандартне відхилення становить 3,2–4,4 %. Нижня межа визначуваних концентрацій  $c_n = 1 \cdot 10^{-6}$  М. Результати визначення адреналіну гідротартрату в 0,18 % розчині для ін'екцій наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати хемілюмінесцентного визначення адреналіну гідротартрату в 0,18 % розчині для ін'екцій за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридинію ( $P = 0,95$ ,  $n = 7$ )

Вміст адреналіну гідротартрату, г/мл	Знайдено		Метрологічні характеристики
	г/мл	%	
0,0018*	0,00173	96,3	$\bar{X} = 0,00178$ (98,8 %)
	0,00181	100,0	$S = \pm 5,78 \cdot 10^{-5}$
	0,00187	103,9	$S\bar{x} = \pm 2,19 \cdot 10^{-5}$
	0,00174	96,7	$\Delta\bar{x} = \pm 5,36 \cdot 10^{-5}$
	0,00175	97,2	$S_r = \pm 3,25 \%$
	0,00183	101,7	$\delta = -1,1 \%$
	0,00172	95,6	

\* Встановлено за даними чинної фармакопейної методики.

Методика визначення адреналіну в 0,18 % розчині для ін'екцій. 1,00 мл 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату переносили в мірну колбу на 100 мл, доводили об'єм двічі дистильованою водою до позначки при +20 °C і ретельно перемішували. У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносили 2,50 мл 1 моль/л розчину гідроксиду калію, 6,0 мл двічі дистильованої води, 1,00 мл розчину проби, ретельно перемішували і переносили у світлонепроникну камеру фотометра, відкривали шторку і за допомогою піпеткового дозатора вливали 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М розчину ЦМА. Реєстрували максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводили досліди, в яких замість випробуваного розчину використовували розчин РСЗ та двічі дистильовану воду відповідно.

Вміст адреналіну гідротартрату в розчині для ін'екцій ( $w$ , г/мл) розраховують за формулою

$$w = \frac{\Delta I \cdot C_0 \cdot 100}{\Delta I_0},$$

де  $\Delta I$  – різниця значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з випробуваним розчином та двічі дистильованою водою, відн. од;

$C_0$  — концентрація розчину РСЗ адреналіну гідротартрату, 0,000018 г/мл;  
 $\Delta I_0$  — різниця максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчинами РСЗ адреналіну гідротартрату та двічі дистильованою водою, відн. од.

## Висновок

Опрацьовано новий хемілюмінесцентний метод кількісного визначення адреналіну гідротартрату в субстанції та 0,18 % розчині для ін'єкцій за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридинію. При визначенні 90—180 мкг/мл адреналіну гідротартрату  $s_r = 3,2\text{--}4,4 \%$ . Нижня межа визначуваних концентрацій  $c_h = 1 \cdot 10^{-6}$  М.

1. Афхами А., Хатами Х.А. // Журн. аналит. химии. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 157—160.
2. Блајсеевський М.Є., Бондаренко Н.Ю. // Журн. органіч. та фармац. хімії. — 2005. — Т. 3, № 3. — С. 79—82.
3. Блајсеевський М.Є., Томаровська Т.О., Кабачний В.І. // Вісн. фармації. — 1998. — № 1. — С. 56—59.
4. Блајсеевський М.Є., Томаровська Т.О. // Фізіологіч. активні речовини. — 2001. — № 2. — С. 37—40.
5. Гута А.М., Пацай І.О., Мідяний С.В. // Праці І Західноукраїнського симпозіуму з адсорбції та хроматографії. — Львів, 1997. — С. 70—71.
6. Лайтінен Г.А., Харріс В.Е. Химический анализ : Пер. с англ./ Под ред. Ю.А.Клячко. — 2-е изд., перераб. — М.: Хімія, 1979. — 624 с.
7. Створення, виробництво, стандартизація, фармацеекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. — 564 с.
8. Федюкович Н.И. Справочник по лекарственным препаратам. — Минск: Интерпресс, 2002. — 560 с.
9. Шведене Н.В., Бердникова Л.П., Пахмутова Е.В. и др. // Вестн. МГУ. Сер. 2. — 1999. — Т. 40, № 4. — С. 237—240.
10. Эрдогду Г. // Журн. аналит. химии. — 2002. — Т. 57, № 7. — С. 741—744.
11. Calokerinos A.C., Deftereos N.T., Efstatithion C.E. // Anal. Proc. — 1992. — Vol. 29, № 8. — P. 339.
12. Davidson A.D. // J. Pharm. Pharmacol. — 1979. — Vol. 31, № 3. — P. 77—82.
13. Fotopoulos Maria, Kristiansen Jesper, Nielsen Jeanet Logsted et al. // Talanta. — 1999. — Vol. 50, № 2. — P. 367—379.
14. Kaufmann A., Albertini A. // Berichte. — 1909. — B. 42. — S. 2002—2005.
15. Mallols J.M.S., Camamas R.M.V., Ramisramos G. // Chromatographia. — 1994. — Vol. 38, № 7. — P. 1461—1463.
16. Teng Chonglun, Zhur Yan, Jinghe Yang // Anal. Chem. — 2000. — Vol. 28, № 3. — P. 293—295.

Надійшла до редакції 17.07.2006.

*Н.Е.Блајсеевский, П.Л.Миронюк*

## ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТА В РАСТВОРЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Исследована хемилюминесценция нитрата 9-циано-10-метилакридиния в щелочной среде в присутствии адреналина. Разработаны методики и показана возможность количественного определения адреналина гидротартрата в субстанции и в инъекционном растворе. Относительное стандартное отклонение не превышает 4,2 %.

*M.Ye.Blazhеevskiy, P.L.Mironuk*

## CHEMILUMINECSENT DETERMINATION OF ADRENALINE HYDROTARTRATE IN INJECTION SOLUTION

### SUMMARY

Chemiluminescent reaction of 9-cyano-10-methyacridinium nitrate with adrenaline hydrotartrate in alkali medium has been investigated. Possibility has been shown and methods of quantitative determination of in substance and injection solution was developed. Relative standard deviation does not more 4,2 % (90—180 mkg/ml). Lower limit of determination  $1 \cdot 10^{-6}$  mol/l.

Ю.І.БІДНИЧЕНКО, канд. фармац. наук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИДІЛЕННЯ ПЕПТИДНИХ ГРИБНИХ ТОКСИНІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАДИЦІЙНИХ МЕТОДІВ ІЗОЛЮВАННЯ

Харчові отруєння грибами все ще залишаються невирішеною проблемою судово-хімічного аналізу. Причиною смертельних отруень грибами у переважній більшості випадків є вживання в їжу блідої поганки (*Amanita phalloides*). Отруєння цим грибом діагностуються за клінічною картиною. Проте всі існуючі методи лабораторної діагностики отруень блідою поганкою обмежуються вивченням лише тканин гриба як джерела отруєння, але не органів і тканин трупа для виявлення в них токсинів отруйних грибів — фалоїдину та аманітину [1, 4]. Такий стан речей пов’язаний, на нашу думку, з тим, що до цього часу не розроблені методи ізоляції грибних отрут з об’єктів судово-хімічного дослідження і, насамперед, із внутрішніх органів трупів. У вивченій нами літературі описаний лише метод виділення цих токсинів із плодових тіл грибів [10].

Вибір способу ізоляції токсичних речовин з об’єктів біологічного походження зумовлений багатьма факторами, взаємний вплив яких може часом дуже ускладнити завдання. Насамперед, таким фактором є характер та сила зв’язку молекули токсичної речовини з відповідним рецептором. У нашому випадку пептидні токсини блідої поганки практично необоротно зв’язуються із білком F-актином клітинної стінки (мембрани) гепатоцитів. Константа дисоціації утвореного комплексу дорівнює  $3,6 \cdot 10^{-8}$  М [2].

З другого боку, ці токсичні речовини є біциклічними гепта- та октапептидами з молекулярною масою близько 900 в.о. Через велику полярність та компактність молекули аманітини та фалоїдини добре розчиняються у полярних розчинниках: воді, метанолі, диметилсульфоксиді, диметилформаміді — і слабо розчиняються в етанолі та вищих спиртах. Не розчиняються токсини блідої поганки в малополярних органічних розчинниках: хлороформі, діетиловому ефірі, толуолі [8, 9], якими традиційно проводять екстракцію токсикологічно-важливих речовин із витяжок з біологічного матеріалу. Такі фізичні та хімічні властивості досліджуваних сполук дозволили нам зробити припущення про можливість використання полярних розчинників для ізоляції отруйних речовин із біологічного матеріалу.

Виходячи з вищевикладеного, метою даної роботи стало дослідження ефективності виділення токсинів блідої поганки з біологічних рідин за допомогою різних ізоляючих рідин. Об’єктом дослідження була печінка осіб, які загинули внаслідок механічних травм та в анамнезі яких не вказувалось про вживання ними терапевтичних засобів (лікарських препаратів).

Для вивчення впливу природи розчинника нами були використані вода та етанол, а для вивчення впливу природи кислоти — щавлевая та сірчана кислоти.

Таким чином, для виділення досліджуваних речовин із внутрішніх органів трупів було застосовано традиційні для речовин з подібними хімічними властивостями методи виділення, які застосовуються в судово-хімічних лабораторіях: метод Стасс—Отто — метод настоювання біологічного матеріалу зі спиртом, підкисленим щавлевою кислотою [3], метод О.О.Васильєвої — метод настоювання біологічного матеріалу з водою, підкисленою щавлевою кислотою [3], та метод В.П.Крамаренка — метод настоювання біологічного матеріалу з водою, підкисленою сірчаною кислотою [3].

У своїх дослідженнях для моделювання отруєння блідою поганкою та для визначення ефективності методів ізоляції ми як стандарти використали  $\alpha$ -аманітин та  $\beta$ -аманітин. У типовому зразку блідої поганки приблизно в однакових кількостях присутні нейтральний токсин  $\alpha$ -аманітин та кислий  $\beta$ -аманітин. Разом вони становлять понад 90 % вмісту аматоксинів поряд з більш ліпофільним  $\gamma$ -аманітином, вміст якого не перевищує 10 % [6]. Решта представників (членів) родини аматоксинів мають менше значення для отруєння людини. Вони або присутні у слідових кількостях, як аманін та  $\epsilon$ -аманітин, або є нетоксичними для тварин (наприклад, аманулін, аманулінова кислота і проаманулін). Останній вважається прекурсором (попередником) молекули токсичних пептидів [7].

З цих стандартних речовин  $\alpha$ -аманітину та  $\beta$ -аманітину виготовлялися розчини з концентрацією 100 мкг/мл кожний, які і використовувалися в наших подальших дослідженнях.

До 100 г подрібнених внутрішніх органів додавали стандартні розчини  $\alpha$ - і  $\beta$ -аманітинів у таких кількостях, щоб вміст зазначених токсинів у пробах становив 10, 50 і 100 мкг. Затруєні таким чином проби залишали на добу при періодичному перемішуванні. Через добу штучно затруєні проби біологічного матеріалу подрібнювали в гомогенізаторі, переносили в конічні колби об'ємом 500 мл і заливали відповідною ізоляючою рідину таким чином, щоб рівень рідини був на 1 см вище твердих частинок.

Зразки біологічного матеріалу настоювали протягом двох годин при періодичному перемішуванні. Контроль pH проводили за допомогою універсального індикаторного папірця. Подальші операції обробки цих зразків та виділення з них досліджуваних речовин із застосуванням традиційних методів проводили згідно з описаними в літературі методиками [3].

Після проведення всіх передбачених відповідними методиками операцій ізоляції аматоксинів та очищення витяжок з біологічного матеріалу ми одержували кінцеві екстракти (витяжки), які випарювали до невеликого залишкового об'єму в роторному випарнику, а потім сушили насухо у струмені теплого повітря. Сухі залишки розчиняли у 5 мл ацетонітрилу або метанолу (рідкої фази, яка використовувалась при проведенні хроматографічного аналізу як елюент) і використовували для кількісного визначення  $\alpha$ -аманітину та  $\beta$ -аманітину в них.

Кількісне визначення  $\alpha$ -аманітину та  $\beta$ -аманітину проводили за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії за методикою, описаною нами раніше [5]. З цією метою за допомогою мікрошприца відбирали по 10 мкл розчинів сухих залишків в елюенті і вводили в дозатор хроматографа.

Дослідження витяжок проводили на рідинному хроматографі Perkin-Elmer Series 3B, а хроматографічне розділення — на колонці розміром 250 × 4 мм (внутрішній діаметр), заповнені сорбентом Zorbax ODS (Du Pont, USA) з розміром частинок 10 мкм. Було застосовано мобільну фазу складу: ацетонітир — 0,01 моль/л ацетатний буферний розчин (pH 5,0), яка подавалася зі швидкістю 1 мл/хв. Температура колонки — 25 °C.

Виявлення компонентів витяжок з біологічного матеріалу проводили за допомогою УФ-детектора при довжинах хвиль 283 та 303 нм (відповідно до максимумів поглинання досліджуваних речовин). Розрахунок кількості аматоксинів здійснювали за попередньо побудованим калібрувальним графіком. Первинні стандартні розчини  $\alpha$ -аманітину (Sigma, Germany) та  $\beta$ -аманітину (одержаного самостійно за методикою, описаною в літературі [2]) з концентрацією 100 мкг/мл виготовляли шляхом розчинення 10 мг відповідної речовини у 100 мл метанолу.

Для побудови калібрувального графіка з первинних стандартних розчинів були виготовлені робочі стандартні розчини  $\alpha$ -аманітину та  $\beta$ -аманітину в елюєнті різних концентрацій. Робочі стандартні розчини вводили п'ятикратно по 10 мкл. Калібрувальний графік будували в межах від 0,05 до 5,0 мкг відповідного токсина у пробі.

Ефективність виділення  $\alpha$ -аманітину та  $\beta$ -аманітину із штучно затруєног біологічного матеріалу за допомогою застосованих нами класичних методів ізолявання становить: за методом Стасс—Отто — 24,5—26,2 %, за методом О.О.Васильєвої — 8,7—10,1 % та за методом В.П.Крамаренка — 13,8—15,4 %.

## Висновки

1. Пептидні токсини блідої поганки внаслідок високої полярності молекул міцно з'язуються з білками організму людини.
2. Для руйнування досить сильного зв'язку між молекулами токсичної речовини та білком-рецептором слід використовувати як найактивніші мінеральні кислоти: сірчану, соляну — на противагу менш активним органічним кислотам — тартратній (винній) або оксалатній (щавлевій).
3. Ізолявання пептидних токсинів слід проводити спиртом або іншим органічним розчинником, який має більшу спорідненість з досліджуваними речовинами і зміщується з водою.

1. Бойчук Р.Б. // Лаб. дело. — 1991. — № 7. — С. 4—6.
2. Виланд Т., Фаульштих Х. // Итоги и перспективы развития биоорганической химии и молекулярной биологии. — М.: Наука, 1978. — С. 96—110.
3. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища школа, 1995. — С. 192—195.
4. Красовская Е.А., Гурочкин Ю.Д., Сергеев С.Н. // Суд.-мед. экспертиза. — 1990. — № 2. — С. 30—32.
5. Bidnychenko Yu. // American laboratory. — 2000. — Vol. 32, № 9. — P. 14.
6. Faulstich H., Kirchner K., Derenizzi M. // Toxicon. — 1988. — Vol. 26. — P. 491—499.
7. Wieland T. Peptides of Poisonous Amanita Mushrooms. — N.-Y.: Springer Verlag, 1986.
8. Wieland T., Faulstich H. Handbook of Natural Toxins. — Vol. 1. Plant and Fungal Toxins. / Eds. R.F.Keeler and A.T.Tu. — N.-Y.: Marcel Dekker, 1983. — P. 585—563.
9. Wieland T. and Faulstich H. // Experimentia. — 1991. — Vol. 47. — P. 1186—1193.
10. Yocom R.R. // Biochemistry. — 1978. — Vol. 17, № 18. — P. 3786—3789.

Надійшла до редакції 04.10.2006.

Ю.И.Бидниченко

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ ГРИБНЫХ ТОКСИНОВ С ПОМОЩЬЮ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ

Исследовалась эффективность выделения пептидных токсинов бледной поганки из биологического материала с помощью традиционных методов, применяемых в судебно-химических лабораториях. Эффективность выделения  $\alpha$ -аманитина и  $\beta$ -аманитина из искусственно затравленного биологического материала с помощью примененных нами классических методов изолирования составляет: по методу Стасс—Отто — 24,5—26,2 %, по методу А.А.Васильевой — 8,7—10,1 %, по методу В.Ф.Крамаренко — 13,8—15,4 %.

Yu.I.Bidnychenko

## COMPARISON OF ISOLATION EFFICACY OF MUSHROOM PEPTIDE TOXINS BY TRADITIONAL METHODS

### SUMMARY

Was explored an efficiency of *Amanita phalloides* peptide toxins isolation from biological material by traditional methods using in forensic-chemical laboratories. Efficiency of  $\alpha$ - and  $\beta$ -amanitins isolation from artificially poisoned biological material by applied classic methods are: Stass—Otto's method — 24,5—26,2 %, Vasiljeva's method — 8,7—10,1 % and Kramarenko's method — 13,8—15,4 % respectively.

Н.С.ЯСНА, аспірант

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

## УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ КОЛОНОК ДЛЯ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ РОЗДІЛЕННЯ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ РЕЧОВИН\*

Однією з важливих проблем в аналізі лікарських засобів з використанням сучасних інструментальних методів є зменшення його собівартості [2]. Це ж відноситься і до найсучаснішого фармакопейного методу аналізу лікарських засобів — високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Недоліками цього методу є обмежена сфера застосування колонок і невеликий термін їх придатності та служби. Ці колонки часто виходять з ладу при використанні забруднених зразків лікарських засобів [3]. Середня кількість циклів для однієї колонки на прикладі колонки «Нуклеосил-18» становить 180—200 циклів [1]. Після цього тиск значно збільшується і колонка забивається білковими та іншими високомолекулярними речовинами. В найсучасніших хроматографах та відповідних колонках передбачена можливість промивання колонки шляхом пропускання розчинника у зворотному напрямку. Такі колонки здатні витримувати тиск до 20 МПа в обох напрямках, але і коштують вони значно дорожче. У звичайних хроматографах найчастіше використовують недорогі колонки для зворотнофазової хроматографії класу «Нуклеосил».

Носій в таких колонках також фіксований, але значний тиск у зворотному напрямку колонка витримати не може. У звичайних хроматографах класу «Міліхром» не передбачена можливість зворотного току рідини для промивання колонки, але є можливість поміняти місцями вхід та вихід колонки. Таким чином, зберігається теоретична можливість подовження служби колонок. Відновлена (промита) колонка здатна працювати ще 50—70 циклів, але після цього зворотне промивання вже не здатне відновлювати її властивості. Відновленню заважають високомолекулярні речовини, сорбовані на носії (білки, полісахариди, полінуклеотиди та продукти їх окиснення) [5]. У більшості хроматографів для зворотного промивання використовують фосфатний буфер або ацетонітрил. Але ні перший, ні другий не здатні вимивати з колонки білки, полісахариди та полінуклеотиди [7]. При такому зворотному промиванні з колонки здатні вимиватися виключно невеличкі за розмірами механічні домішки — нерозчинні речовини.

Метою дослідження було удосконалення методу регенерації колонки «Нуклеосил-18» та колонок, аналогічних за класом, для подовження терміну їх служби без втрати якості розділення шляхом використання для регенерації 0,1 % розчину ферментів трипсину, папаїну, амілази та нуклеази.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була колонка «Нуклеосил-18», яку встановлювали до хроматографа «Міліхром-4». Параметри розділення: 2 мПа, 1,5 мл/хв у прямому напрямку та 0,5 мПа, 0,5 мл/хв у зворотному напрямку при регенерації колонки. В дослідженні використовували трипсин, папаїн, амілазу та нуклеазу.

\*Приносимо подяку начальнику відділу експертизи матеріалів, речовин, виробів та медико-біологічної експертизи Науково-дослідного експертно-криміналістичного центру УМВС України в Харківській області Н.М.Косьміній за надану допомогу у проведенні досліджень (обладнання та реактиви).

зу виробництва «Fluka» з умовною активністю по 200 FIP-Е /г кожного ферменту (суміш ферментів призначена для стандартизації білків у гель-електрофорезі та являє собою ліофілізований порошок). Як об'єкт для розділення використовували гідролізат овальбуміну (ГО) «Fluka», інтерлейкін-2 (ІЛ) (Ронколейкін, Росія), гідролізат бичачого сироваткового альбуміну (БСА) «Fluka». Ефективність розділення базувалася на відтворюваності еталонної хроматограми та наявності смуг поглинання високомолекулярних фракцій (на початку хроматограми та в перших елюатах). В разі забруднення колонки високомолекулярні фракції перших елюатів зовсім зникали та повністю сорбувалися на колонці, а інші смуги зливалися. Відповідно цей цикл розділення вважали останнім.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, забруднення та псування хроматографічних колонок пов'язано з утворенням плівок та кон'югатів високомолекулярних речовин [4]. Утворення таких плівок перешкоджає нормальній сорбції речовин, які розділяються [8]. Серед високомолекулярних речовин, які заважають розділенню досліджуваних речовин, перше місце займають білки. Вони здатні полімеризуватися з утворенням малорозчинних плівок та закупорювати колонки. Інколи термін експлуатації колонок при використанні для аналізу біоматеріалів (крові, сечі, слизу та ін.) зменшується вдвічі [6]. Як правило, виробники колонок вказують декілька термінів придатності — окрім для біоматеріалів і окремо для чистих сумішей. Використання градієнтів при зворотнофазовій ВЕРХ ще більше псує колонки. Особливо це видно при розділенні білків. При збільшенні концентрації органічного розчинника в колонці до 40—50 % білки просто денатируються прямо в колонці з утворенням нерозчинної плівки. Подальша спроба вимити з колонки такі денатуровані білки не приводить до поліпшення розділення. Нами запропоновано для відновлення колонок використовувати суміш гідролітичних ферментів, якою заповнюють забруднену колонку та залишають на добу при кімнатній температурі. Через добу протеолітичні ферменти не тільки гідролізують денатуровані білки та білкову плівку, а й гідролізуються самі. Останній факт є вельми важливим з точки зору очищення колонки від самих ферментів. Це є актуальним для сорбентів з високою сорбційною ємністю: нуклеосилів та інших градієнтних силікагелів. На рис. 1 наведена діаграма залежності між кількістю циклів експлуатації колонки «Нуклеосил-18» і типом розділених речовин.

Як видно з рис. 1, найшвидше колонка забруднювалася при розділенні високомолекулярного білка — «Інтерлейкіну-2». Суміші пептидів ГО та БСА менше забивали колонку, хоча до сotого циклу більшість смуг зливалася. Контроль — папаверин — фактично не забруднював колонку і термін її служби не відрізнявся від паспортних даних. На рис. 2 представлено діаграму залежності між типом речовин, що розділялися, та кількістю циклів колонки до забруднення при використанні ферментативної регенерації (один раз на 20 циклів).

Як видно з рис. 2, терміни придатності колонок при використанні ферментативної регенерації збільшилися майже до максимуму (до 124 циклів для біопроб при 128 циклах для органічних безводних речовин). Використання колонки для зворотнофазової хрома-

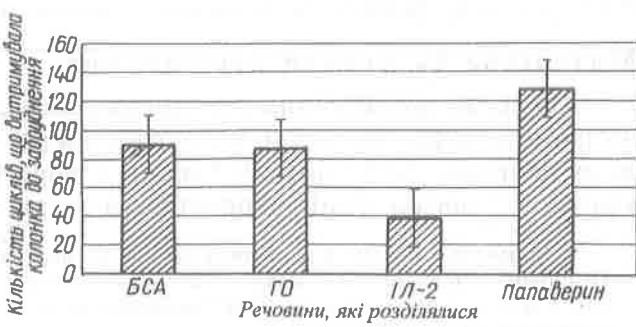


Рис. 1. Діаграма залежності між типом речовин, що розділялися, та кількістю циклів колонки до забруднення

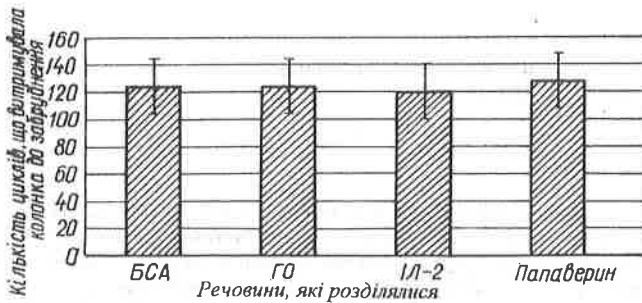


Рис. 2. Діаграма залежності між типом речовин, що розділяються, та кількістю циклів колонок до забруднення при використанні ферментативної регенерації

тографії відносно високомолекулярного білка — «Інтерлейкіну-2» зменшувало час її експлуатації до 120 циклів, що на 8 циклів менше контролю. Незважаючи на це, використання ферментативної регенерації здатне збільшувати терміни експлуатації колонок майже втричі (з 38 циклів для ІЛ-2 до 120 циклів при використанні регенерації).

## Висновки

1. Використання суміші ферментів для регенерації зворотнофазових силікагелевих колонок дозволяє втрічі збільшити термін їх експлуатації без змін якості розділення.

2. Незважаючи на збільшення терміну експлуатації колонок для ВЕРХ при використанні ферментативної регенерації колонок, термін експлуатації колонки, яка використовувалася при розділенні білків, достовірно менший контролю. Це свідчить про наявність фракцій високомолекулярних речовин, стійких до використаних ферментів.

3. Методику ферментативної регенерації силікагелевих градієнтних колонок можна рекомендувати для використання при аналізі біологічних проб, які містять велику кількість білків та інших високомолекулярних речовин. Це дозволить значно скоротити витрати на придбання нових колонок.

1. Byrnes M.E. // Methods Mol. Biol. — 1994. — Vol. 36. — P. 37–52.
2. Farid N.A., Atkins L.M., Becker G.W. et al. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 1989. — Vol. 7, № 2. — P. 185–188.
3. Glidden P.F., Goldberg D.B., Hellebrant C.M. // Ibid. — 2002. — Vol. 28, № 2. — P. 295–302.
4. Massolini G., De Lorenzi E., Lloyd D.K. et al. // J. Chromatogr B. Biomed. Sci. Appl. — 1998. — Vol. 712, № 1–2. — P. 83–94.
5. Nikolin B., Imamovic B., Medanhodzic-Vuk S. et al. // Bosn J. Basic. Med. Sci. — 2004. — Vol. 4, № 2. — P. 5–9.
6. Pearlman R., Nguyen T. // J. Pharm. Pharmacol. — 1992. — Vol. 44, Suppl 1. — P. 178–185.
7. Regnier F.E. // Methods in Enzymology (C.H.W. Hirs and Serge N. Timasheff, eds.) — 1983. — Vol. 91. — P. 1, P. 137–190.
8. Stanley E.R., Guilbert L.J. // J. Immunol. Methods. — 1981. — Vol. 42. — P. 253–284.

Надійшла до редакції 28.09.2006.

*H.C. Ясная*

## УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЛОНКОК ДЛЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЕЩЕСТВ

Представлены результаты исследования эффективности ферментативной регенерации колонок класса «Нуклеосил». Показано, что использование смеси ферментов для регенерации обратнофазовых силикагелевых колонок способно втрое увеличить срок эксплуатации колонок без изменения качества разделения. Несмотря на увеличение срока эксплуатации колонок для ВЭЖХ при использовании ферментативной регенерации колонок, срок эксплуатации колонки, которая использовалась при разделении белков, достоверно меньше контроля. Это свидетельствует о наличии фракций белков или других веществ, стойких к гидролизующему действию использованных ферментов. Методику ферментативной регенерации силикагелевых градиентных колонок можно рекомендовать для использования при анализе биологических проб, которые содержат большое количество белков и других высокомолекулярных веществ. Это позволит значительно сократить затраты на приобретение новых колонок.

IMPROVEMENT OF THE HPLC-COLUMN REGENERATIONS METHODS,  
WHICH CAN BE USED FOR SEPARATION OF THE HIGH –  
MOLECULAR WEIGHT SUBSTANCES

SUMMARY

In the article are presented results of the study to efficiency of enzymatic regenerations of HPLC column by «Nukleosil» class. It is shown that use mixture of enzymes for regeneration reverse-phase silicagel column capable threefold to enlarge the column's usages period without change of separation quality. In spite of increase the period to usages HPLC-column when use enzymatic regenerations, period of the column usages, which was used at separation of proteins realistically checking less. This is indicative of presence proteins fraction or other substances, resistance to hydrolysis action of used enzymes. The methods of the HPLC-silicagel column enzymatic regenerations possible to recommend for use for analysis of the biological tests, which contains the big amount a proteins and other high-molecular weight material. Using of enzymatic regeneration of HPLC-column will allow decreasing of analysis cost vastly.

УДК 615.332:547.963.1

В.О.АНТОНЮК, канд. фармац. наук

Інститут біології клітини НАН України

e-mail: antonyuk@meduniv.lviv.ua

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ХЕДЕРАСАПОНІНУ З ЛЕКТИНАМИ

**Ключові слова:** лектини, диглікозиди, хедерасапонін, взаємодія

У попередній роботі нами досліджувалась взаємодія глікозидного антибіотика ристоміцину сульфату з лектинами та деякими білками нелектинової природи. Через наявність трьох олігосахаридних ланцюгів ристоміцин здатний осаджувати D-глюкозо- та D-галактозоспецифічні лектини, що було нами використано для очищення лектину з насіння гледичії. З іншого боку, реакція осадження лектинами може бути використана для ідентифікації ристоміцину сульфату. В той же час ристоміцин за своєю принциповою будовою нічим не відрізняється від рослинних глікозидів, у яких є декілька олігосахаридних ланцюгів, що приєднані до різних місць аглікону. Відомо, що глікозиди з двома залишками моносахаридів можуть мати дві різні структури: два залишки моносахаридів можуть бути з'єднані між собою в ланцюг і приєднані в одному місці до аглікону, тоді їх називають біозидами, або два вуглеводи можуть бути приєднані до молекули аглікону в різних положеннях, тоді вони мають назву диглікозиди або бідесмозиди. Диференціація таких структур здійснюється складними хімічними методами, які включають гідроліз, метилування одержаних цукрів та аналіз одержаних похідних газорідинною хроматографією. В той же час при взаємодії з диглікозидами лектини здатні їх осаджувати, а при взаємодії з аналогічними ізомерними біозидами осадження не спостерігається. В залежності від вуглеводної специфічності лектинів і тих або інших вуглеводів у складі диглікозидів така реакція може бути більш або менш селективною.

Для перевірки цього припущення ми вирішили дослідити реакцію взаємодії лектинів з глікозидами, що містять два олігосахаридних ланцюги. Попередньо ми перевірили, як взаємодіють лектини з вуглеводами, які часто присутні в рослинних глікозидах, оскільки в літературі були відсутні систематичні дані про взаємодію лектинів з цими вуглеводами. Одержані результати свідчать, що накраще показати таку взаємодію на прикладі диглікозидів, у яких термінальними вуглеводами є  $\alpha$ - та  $\beta$ -D-галактоза або  $\alpha$ -L-рамноза. Одним з найдоступ-

ніших диглікозидів такого плану згідно з даними літератури є хедерасапонін С з листків плюща звичайного [6]. Цей глікозид, очевидно, ідентичний хедера-колхізиду D, виділеному з плюща колхідського, пастухозиду А, виділеному з листків плюща Пастухова, та калопанакс-сапоніну В, виділеному з кори коренів калопанаксу семилопатевого [4–6]. Хедерасапонін С є пентаозидом хедерагеніну, в якого у 3-му та 28-му положенні хедерагеніну приєднані відповідно дисахарид і трисахарид, які містять L-арабінозу та L-рамнозу і дві D-глюкози та L-рамнозу. Обидва цукрові ланцюги закінчуються L-рамнозою, тому такий диглікозид повинен осаджувати лектини, які взаємодіють з L-рамнозою. До таких лектинів належать аглютинін рицини (RCA-120), лектин сої (SBA) та карагани деревоподібної (CABL-2).

## Експериментальна частина

**Очищення хедерасапоніну.** Повітряно-суху надземну частину (листки та стебла) плюща звичайного (*Hedera helix* L.) подрібнювали до часточок діаметром 1 мм і екстрагували хлороформом в апараті Соксклета для звільнення від ліпофільних речовин. Після цього сировину висушували і екстрагували метанолом в апараті Соксклета. Метанол відганяли на водяній бані і залишок досушували в широкій фарфоровій чащі при +50 °C у сушильній шафі. Сухий залишок розчиняли в гарячій дистильованій воді. Одержаній розчин освітляли центрифугуванням, знову висушували в сушильній шафі, розчиняли в суміші ізопропанол—вода (1:1), після чого розділяли хроматографією на силікагелі у цій самій системі. Використовували колонку заввишки 25 см і діаметром 1,8 см, на яку наносили 2 мл розчину очищеної суми сапонінів. У цих умовах suma сапонінів розділялась на дві фракції, хедерасапонін С містився в першій з них. Цю фракцію висушували, розчиняли в дистильованій воді до 10 % концентрації і наносили на колонку сефадексу G-25. Вихід диглікозиду з колонки контролювали за преципітацією 3 % розчину лектину сої.

Для аналізу речовини, яка з водних розчинів осаджує лектин сої, проводили її кислотний гідроліз. Для цього 100 мг речовини розчиняли в 10 мл 7 % розчину сірчаної кислоти і ставили на 6 год при +100 °C у термостат. Після нейтралізації та концентрування гідролізату шляхом упарювання залишок аналізували на наявність вуглеводів методом хроматографії на папері в системі ацетон (7)—n-бутанол (2)—вода (1) та проявленні сумішшю 1 % розчину перманганату калію з 2 % розчином карбонату натрію [5].

Для виконання реакції преципітації очищеного хедерасапоніну з лектинами у мікропробірку до 0,05 мл 1 % розчину лектину додавали 0,05 мл 3 % розчину хедерасапоніну. Обидва розчини готовили на забуференому фізіологічному розчині (ЗФР), pH 7,4. Розчини перемішували і залишали при кімнатній температурі на 30 хв, після чого неозброєним оком або за допомогою лупи спостерігали утворення осаду або помутніння розчину. Важливою передумовою спостереження реакції преципітації є чистота початкових розчинів і відсутність у них осадів та мутності. Тому перед проведенням реакції мутні розчини освітляли фільтруванням або центрифугуванням.

Для виконання реакції пригнічення преципітації вуглеводами спочатку методом двократних розведеній готовили таку мінімальну концентрацію лектинів, яка протягом 30 хв давала видиму неозброєним оком преципітацію з 3 % розчином хедерасапоніну. Для цього в серію з 4-х—10-ти мікропробірок вносили по 0,05 мл ЗФР, після чого у першу пробірку вносили рівний об'єм 1 % розчину лектину, перемішували, половину розчину переносили в наступну пробірку і так робили до кінця ряду. Далі до кожної пробірки додавали рівний об'єм 3 % розчину хедерасапоніну, перемішували і залишали на 30 хв при кімнатній температурі, після чого відмічали останню пробірку, в якій чітко фіксували ут-

ворення осаду чи появу муті неозброєним оком або використовуючи лупу. Розчини лектинів з цією визначеною концентрацією використовували для постановки реакції пригнічення преципітації вуглеводами між конкретним лектином та хедерасапоніном.

За допомогою ступінчастого розведення вуглеводу визначали його мінімальну концентрацію, яка повністю пригнічувала преципітацію між 3 % розчином хедерасапоніну та мінімальною преципітуючою концентрацією лектину, що служить характеристикою ступеня афінності вуглеводу до лектину.

Дослідження реакції гемаглютинації та пригнічення гемаглютинації проводили за раніше описаним методом [4].

Лектини, використані в роботі, були виготовлені за раніше описаними методами [1].

### Результати дослідження та їх обговорення

Речовина, яка осаджує лектин сої з водних розчинів, являє собою жовто-зелений кристалічний порошок, який гемолізує еритроцити та спінює водні розчини. Ця речовина дуже добре розчинна у воді та метанолі і значно гірше в н-бутанолі. Після кислотного гідролізу, нейтралізації та концентрування гідролізату методом хроматографії на папері виявляється D-глюкоза, L-арабіноза та L-рамноза. При гель-хроматографії на сефадексі G-25 речовина йде попереду інших сапонінових глікозидів, що свідчить про те, що її молекулярна маса євищою. Сукупність таких ознак дозволяє припустити, що цією речовиною може бути описаний в літературі хедерасапонін С [2, 3, 6]. Із 100 г сухої сировини було одержано 1,01 г хедерасапоніну С, що становить 10 % від суми водорозчинних сапонінів.

На відміну від взаємодії білків з ристоміцину сульфатом взаємодія білків нелектинової природи з хедерасапоніном виявилася слабшою. 3 % розчин очищеного хедерасапоніну взаємодіяв лише з яєчним лізоцимом (мінімальна концентрація яєчного лізоциму, при якій спостерігався помітний неозброєним оком осад з 3 % розчином хедерасапоніну, становила 0,06 %). Інші випробувані білки або глікопротеїни (1 % розчини  $\alpha_2$ -макроглобуліну, трансферину, сироваткового альбуміну бика, Ig G людини, суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ -глобулінів сироватки крові людини, яєчного альбуміну, муцину підщелепної залози вівці,  $\alpha$ -глікопротеїну, орозомукоїду, овомукоїду, тиреоглобуліну бика) з 3 % розчином хедерасапоніну осаду, помітного за 30 хв після змішування, не давали.

При дослідженні взаємодії з лектинами (табл. 1) було виявлено, що хедерасапонін найкраще преципітує лектин сої (SBA), дещо слабше — лектин рицини (RCA-120), кори карагани деревоподібної (CABA-2), насіння щириці хвостатої (ACA) та еритроаглютинін з насіння квасолі. Не спостерігалося преципітації з лектинами, специфічними до вуглеводів групи D-манози, N-ацетил-D-глюкозаміну та L-фукози (табл. 1). Взаємодія хедерасапоніну з лектинами

Таблиця 1

Результати вивчення взаємодії хедерасапоніну С з лектинами

Лектин	Мінімальна концентрація лектину, що дає видимий осад з 3 % розчином сапоніну, %
RHA-E	0,125
CABA-2	0,125
RCA-120	0,06
SBA	0,015
ACA	0,25

П р и м і т к а . В таблицю не внесені лектини, з 1 % розчинами яких за цих умов не спостерігалось утворення осадів. До них належать лектини кори золотого дощу звичайного, бузини чорної, насіння гороху, сочевиці, горошку посівного, арахісу, кореневища купини багатоквіткової, кропиви, конканавалін А, джакалін, аглютинін зародків пшениці, лектин виноградного сличника, лектин білоцвіту весняного.

сої, рицини та карагани була прогнозованаю, адже всі ці лектини взаємодіють з L-рамнозою. Лектини, які належать до групи D-галактозо-специфічних, але не взаємодіють з L-рамнозою (арахісу, бузини чорної, виноградного слимака), не осаджувались хедерасапоніном.

Як показано нами на прикладі лектинів сої та рицини (табл. 2), ця взаємодія є специфічною: вуглеводи, які взаємодіють з даними лектинами, пригнічують преципітацію між хедерасапоніном та лектинами. Фактично вуглеводи, які пригнічують преципітацію, характеризують вуглеводну специфічність лектинів. Ця специфічність, визначена методом пригнічення преципітації між хедерасапоніном та лектином, збігається з результатами, одержаними за допомогою реакції пригнічення аглютинації еритроцитів вуглеводами.

Таблиця 2

*Результати вивчення пригнічення преципітації лектинів сої та рицини хедерасапоніном С*

Вуглевод	Мінімальна концентрація вуглеводів, що пригнічує преципітацію	
	RCA-120	SBA
α-метил-D-галактопіранозид	12,5	6,25
β-метил-D-галактопіранозид	6,25	6,25
L-фукоза	—	—
L-рамноза	12,5	50
D-галактоза	12,5	6,25
4-нітрофеніл-β-D-глюкозамін	10	—
Лактоза	0,39	25
D-глюкоза	—	—
Тураноза	—	—
N-ацетил-D-галактозамін	—	0,78
N-ацетил-D-глюкозамін	—	—
D-маноза	—	—
α-метил-D-манозопіранозид	—	—

Лектини, які осаджували хедерасапонін з водних розчинів, не преципітували інші сапоніни плюща, які містять один олігосахаридний ланцюг. Отже, реакція преципітації лектинами може бути використана в ряді випадків для виявлення диглікозидів або диференціації їх від ізомерних біозидів. Постановка такої реакції є дуже простою у виконанні і не потребує складного обладнання. Зрозуміло, що вона має лише допоміжний характер і певні обмеження.

Більш широке використання подібної реакції у фітохімічному аналізі стримує відсутність лектинів вузької вуглеводної специфічності до багатьох вуглеводів, які присутні в рослинних глікозидах. Такі лектини можуть бути присутні в живих організмах, але для їх виявлення потрібно застосовувати методи, нетрадиційні на сьогодні для лектинологів.

Для ширшого використання цієї реакції з аналітичною метою необхідно подальше дослідження можливого впливу аглікону на взаємодію між диглікозидами і лектинами, впливу розміру і розміщення олігосахаридних ланцюгів при агліконі та деяких інших чинників.

## Висновки

- На прикладі хедерасапоніну С досліджено реакцію осадження диглікозидів лектинами. Показано, що у випадках взаємодії хедерасапоніну С з лектинами сої та рицини вона носить специфічний характер і здатна пригнічуватись відповідними вуглеводами.
- Реакція преципітації лектинами у ряді випадків може бути використана у фітохімічному аналізі для попередньої диференціації диглікозидів від ізомерних біозидів.

1. Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела. — Львів: Кварт, 2005. — 554 с.
2. Деканосидзе Г.Е., Кемертелидзе Э.П. // Химия природ. соединений. — 1980. — № 2. — С. 259.
3. Деканосидзе Г.Е., Пхеидзе Т.А., Горовиц Т.Т. и др. // Там же. — 1970. — № 4. — С. 484—485.
4. Луцик М.Д., Панасюк Е.Н., Антонюк В.А. и др. Методы исследования углеводной специфичности лектинов: Метод. рекомендации. — Львів, 1983. — 20 с.
5. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М.Хайса, К.Мацека. — М.: Изд-во ИН, 1962. — 852 с.
6. Bruneton J. Pharmacognosy Phytochemistry Medicinal Plants. — 2<sup>nd</sup> edit. — Londers—Paris—New York, 1999. — 1120 р.

Надійшла до редакції 28.12.2006.

*B.A. Антонюк*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАЙМОДЕЙСТВИЯ ХЕДЕРАСАПОНИНА С ЛЕКТИНАМИ

**Ключевые слова:** лектины, дигликозиды, хедерасапонин, взаимодействие

На примере хедерасапонина С исследована реакция осаждения дигликозидов лектинами. Показано, что в случае взаимодействия хедерасапонина С с лектинами сои и клещевины она носит специфический характер и может ингибироваться соответствующими углеводами. Эта реакция может быть использована в фитохимическом анализе для предварительной дифференциации дигликозидов от изомерных биозидов.

*V.O. Antonyuk*

## INVESTIGATION OF INTERACTION OF HEDEROSAPONIN C WITH LECTINS

**Key words:** lectins, diglycosides, hederasaponin C, interaction

### SUMMARY

Using as an example hederasaponin C, reaction of precipitation of diglycosides by lectins has been investigated. We observed, that in the case of interaction of hederasaponin C with Soybean lectin and Castor beans agglutinin, the interaction is specific and may be inhibited by corresponding carbohydrates. This reaction can be used in phytochemical analysis for preliminary differentiation of diglycosides from isomeric biosides.

УДК 615.28+579.861

*Р.В. КУЦІК, канд. мед. наук, доц., Р.М. МІЗЮК,  
Л.М. КУРОВЕЦЬ, канд. мед. наук, доц.*

*Івано-Франківський державний медичний університет*

## ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ РОСЛИН РОДУ КЕРМЕК (*LIMONIUM SPP.*)

**Ключові слова:** лікарські рослини, кермек, антибактеріальна активність, метицилінрезистентні стафілококи, грамнегативні бактерії, синергізм протимікробної дії

Рослини роду Кермек (*Limonium spp.*) — галофіти поширені переважно у степовій та напівпустинній кліматичних зонах Євроазіатського континенту, у Північній Африці, у Присередземномор'ї, на узбережжі Тихого океану. На території України росте 12 видів роду Кермек [1], більшість з яких зустрічається у степових чагарниках, на сухих солонцях по берегах морів і соляних озер. Населенням степової зони, Причорномор'я та Криму в народній медицині застосовуються кермек Мейєра (*Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze) (синонім *Statice meyeri* Boiss.), близький до нього кермек широколистий (*L. platyphyllum* Lincz.) (синоніми *L. latifolium* (Smith) O.Kuntze, *Statice latifolia* Smith), а також кермек південнобузький (*L. hypanicum* Klok. (синонім *L. gmelini* (Willd.) O. Kuntze ssp.

*hypanicum* (Klok.) Soó). Їх корені використовують як замінники змійовика (*Polygonum bistorta* L.), калгана (*Potentilla erecta* (L.) Hampe) і родовика (*Sanguisorba officinalis* L.), які рідко трапляються у посушливих місцевостях.

Завдяки кровоспинним, в'язучим та протизапальним властивостям народна медицина вважає відвар коренів кермеку добрим засобом для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (гастритів з підвищеною кислотністю, шигельозів, ентероколітів), геморою, гінекологічних захворювань, внутрішніх кровотеч, фарингітів, малярії. Місцеві аплікації відварів та настоїв коренів кермеку застосовують для загоювання ран, лікування екземи і стоматитів.

Кермеки є неофіциальними лікарськими рослинами, недостатньо вивченими у фітохімічному та фармакологічному відношенні. Відомо, що в їх коренях містяться 9–19 % дубильних речовин (катехіни, елагова та галова кислоти), фенолкарбонові кислоти, барвники. У квітках знайдено антоціани (ціанідин, дельфінідин), в листках — flavonovі глікозиди (похідні кверцетину, мірицетину). Наукові фармакологічні дослідження рослин роду Кермек були розпочаті зовсім недавно — на рубежі ХХ і ХХІ століть. Вивчення кермеків флори України не проводилося взагалі.

Серед кермеків експериментально підтверджено лише антибактеріальну активність кермеку аксилярного (*Limonium axillare*), який росте на Аравійському півострові та в Єгипті [8]. Неочищений бутанольний екстракт надземної частини цієї рослини пригнічує ріст *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *S. aureus*, *Candida albicans* і *Aspergillus flavus*, але його ефективні за дією концентрації є досить низькими (МБцК > 2000 мкг/мл). Протимікробні властивості коренів кермеку аксилярного не досліджувались. Із листя даної рослини виділено флавоноловий глікозид — 3-O-β-D-сорбозид мірицетину, який виявляє помірну протипухлину активність — пригнічує розвиток імплантованої тваринам асцитної карциноми Ерліха [6].

В азіатських видах кермеку: к. китайському (*L. sinense* (Girard) Ktze.) і к. чотирикутному (*L. tetragonum*), які застосовуються у східній народній медицині, виявлено гідролізабельні таніни з вираженими противірусними властивостями — (-)-епігалокатехін-3-O-галат і самарангенін В, або (4β→8, 2'->3''-O)-галоїлепігалокатехін [7, 9]. Крім противірусної дії, біологічно активні речовини кермеку китайського володіють гепатопротекторними і антиblastомними властивостями [4]. Водний екстракт коренів японського виду кермеку (*L. wrightii* O. Kunze) виявляє виражені антирадикальні властивості [10].

Таким чином, надзвичайно коротка (4–5-річна) історія фармакологічного дослідження рослин роду Кермек увінчалася виявленням цінних лікувальних властивостей їх біологічно активних речовин. У зв'язку з цим метою проведеного дослідження стало вивчення протимікробної активності кермеку Мейєра (*L. meyeri* (Boiss.) O. Kuntze) і кермеку південнобузького (*L. hypanicum* Klok.) відносно сучасних поліантибіотикорезистентних штамів умовно-патогенних бактерій, які відіграють важливу роль у виникненні гнійно-септических захворювань людини.

## Матеріали та методи дослідження

**Методи одержання екстрактів.** Для дослідження використано екстракти коренів та надземної частини (стебел та суцвіть, листків) кермеку Мейєра та кермеку південнобузького. Рослинну сировину заготовляли на узбережжі Чорного моря в Одеській області. Ідентифікацію рослин здійснювали за комплексом морфологічних властивостей, які оцінювали макро- і мікроскопічно [1]. Висушену подрібнену сировину екстрагували 40 і 90 % етанолом відповідно до вимог Державної фармакопеї при кімнатній температурі упродовж двох тижнів (співвідношення сировина—екстрагент 1:10). Для остаточного одержання екстрактів відфільтровували нерозчинний залишок і чистим розчинником доводили об'єм до початкового рівня.

Ацетонові екстракти коренів рослин отримували методом вичерпної екстракції чистим ацетоном 20,0 г подрібненої сировини в апараті Соксклета. Водно-ацетонові екстракти отримували шляхом безперервної екстракції 70 % ацетоном в колбі із зворотним холодильником. Одержані екстракти концентрували шляхом випарювання на водяній бані до 1/10 об'єму і висушували при кімнатній температурі.

**Характеристика використаних мікробних культур.** Як тест-культури для поглибленої оцінки антибактеріальної активності отриманих екстрактів використано колекційні штами стафілокока *S. aureus* 209-P (ATCC 6538P) і синьогнійної палічки *Pseudomonas aeruginosa* «Тераков» з колекції ДІСК ім. Л.О. Тарасевича (Москва), а також клінічні штами умовно-патогенних бактерій: стафілококів (49 штамів), ентеробактерій (15 шт.) та псевдомонад (6 шт.) — з різними профілями антибіотикорезистентності. Клінічні штами мікроорганізмів ідентифікували на основі морфологічних, культуральних властивостей та біохімічних мікротестів за допомогою наборів «STAPHYtest 16», «ENTEROTest 24» і «NEFERMENTtest» (Lachema, Чехія). Чутливість культур до антибіотиків визначали методом паперових дисків. У 14-и використаних для тестування штамів *S. aureus* і 18-и штамів коагулазонегативних стафілококів методом латекс-аглютинації (SlideX® MRSA Detection, bioMerieux, Франція) підтверджено класичний механізм метицилінрезистентності — продукцію кодованого геном *mesA* пеніцилін-зв'язуючого білка PBP2'.

**Методи вивчення протимікробної активності.** Скринінгове дослідження протимікробної активності виконано методом дифузії в агар. У поживному агарі в чашках Петрі робили ямки діаметром 4 мм. Після засівання поверхні агару тест-культурами мікроорганізмів і підсушування чашок у терmostаті в ямки вносили по 20 мкл рідких екстрактів. При дослідженні сухих екстрактів використовували їх розчини концентрації 5 мг/мл в суміші спирт—ДМСО (1:1). Після інкубації у терmostаті упродовж доби за допомогою лупи з окуляромікрометром оцінювали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів навколо ямок.

Бактерицидні концентрації екстрактів вивчали методом серійних розведень в агарі. Виготовляли ряди двократних серійних розведень водно-етанольних екстрактів в агарі, починаючи із співвідношення 1:8 (як показали попередні дослідження, в такому розведенні вже не проявляється протимікробна дія використаних розчинників). Для дослідження активності висушених екстрактів готовували їх робочі розчини концентрації 20 мг/мл в суміші спирт—ДМСО (1:1), а далі — ряд двократних серійних розведень. По 1 мл розчинів відповідного розведення змішували з 9 мл розплавленого поживного агару і заливали в чашки Петрі, отримуючи таким чином культуральні середовища з концентраціями екстракту від 2 мг/мл і нижче.

За допомогою штампа-реплікатора на кожну чашку висівали по 25 штамів досліджуваних мікроорганізмів [2]. Для посіву використовували стандартизовані за оптичною густиною ( $1 \cdot 10^7$  КУО/мл) суспензії добових тест-культур. Ріст мікроорганізмів оцінювали двічі — після інкубації чашок у терmostаті при 37 °C протягом двох (для визначення мінімальної бактерицидної концентрації — МБcК) та чотирьох діб (для визначення мінімальної бактерицидної концентрації — МБцК). Враховували макроскопічні ознаки росту культур, а також наявність мікроколоній при дослідженні під лупою. Для порівняння активності екстрактів вираховували величину МБцК<sub>90</sub> — мінімальну концентрацію, яка викликала повне пригнічення росту 90 % тест-штамів.

Вивчення впливу екстрактів на динаміку росту бактеріальних культур проводили на рідкому поживному середовищі. Із добової культури тест-штамів за оптичним стандартом мутності готовували суспензію, якою засівали МПБ таким чином, щоб кінцева концентрація мікроорганізмів становила  $10^5$  КУО/мл. Засіяний бульйон розливали у бактеріологічні пробірки по 10 мл. У дослідні пробірки вносили по 250 мкл етанольного екстракту коренів рослин у різних розведеннях і 250 мкл ДМСО. В контрольні пробірки вносили аналогічні кількості етанолу і ДМСО. Пробірки інкубували в терmostаті в аеробних умовах при

постійному перемішуванні середовища. Перед початком інкубації, а також після 2, 4, 6, 10, 12, 24 і 30 годин росту проводили забір аліквот об'ємом 100 мкл для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів. Відіbraneні аліквоти змішували з 900 мкл стерильного фізіологічного розчину. При відсутності макроскопічних ознак росту по 1 мл проб додавали до 9 мл розплавленого та остудженого агару і заливали чашки Петрі. При наявності помутніння середовища проводили додаткові 10-кратні розведення досліджуваних аліквот. Після двох діб інкубації при 37 °C підраховували кількість колоній на чашках і виконували перерахунок на 1 мл середовища культивування. Одержані результати використовували для побудови кривих росту мікробних культур.

Вивчення синергізму дії біологічно активних речовин екстрактів кермеку з антибіотиками відносно *S. aureus* проводилося за розробленою нами оригінальною методикою. Попередньо різні об'єми екстрактів (20, 10 і 5 мкл) наносили на пластинки із силікагелем для тонкошарової хроматографії «Силуфол». Після підсушування їх заливали розплавленим і остудженим поживним агаром з антибіотиком у концентрації 1/2 МПК, попередньо свіжо засіяною тест-культурою — поліантбиотикорезистентним клінічним штамом *S. aureus* «Кунда» в кінцевій концентрації 10<sup>7</sup> КУО/мл. Посіви інкубували в термостаті при 37 °C упродовж доби. Для візуалізації росту культури агар обробляли 1 % водним розчином 1,3,5-трифенілтетразолію хлориду і повторно інкубували в термостаті упродовж 2 год. Реєстрували розміри зон затримки росту мікроорганізмів над плямами екстрактів. Контрольні дослідження виконано з використанням поживного середовища без антибіотиків.

## Результати дослідження та їх обговорення

Попередні скринінгові дослідження протимікробної активності екстрактів кермеку Мейера та кермеку південнобузького були виконані з використанням розробленої нами мікromодифікації методу дифузії в агар, яка характеризується високою чутливістю і забезпечує можливість надійної диференціації високоактивних рослинних екстрактів від екстрактів з низькою і сумнівною активністю [3]. Їх результати показали, що на відміну від коренів екстракти надземних органів кермеків не володіють помітними протимікробними властивостями (табл. 1). Крім того, екстракти коренів кермеку Мейера та кермеку південнобузького виявили фунгістатичну активність відносно дріжджеподібних грибів роду *Candida* (діаметри зон часткового пригнічення росту — 6,1—9,4 мм).

Методом двократних серійних розведень в агарі встановлено МБЦК та МБсК 90 % водно-етанольних екстрактів коренів (у перерахунку на сухий залишок екстрагованих речовин). Колекційний штам *S. aureus* 209-P (ATCC 6538-P) характеризується високою чутливістю до екстрактів коренів обох видів рослин (МБЦК ≤ 62,5 мкг/мл). Результати тестування 49 клінічних штамів стафілококів з різним рівнем антибіотикорезистентності наведено в табл. 2.

У цілому чутливі до антибіотиків штами *S. aureus* і коагулазонегативних стафілококів проявляють дещо вищу чутливість до активних компонентів коренів кермеків, ніж відповідні метицилінрезистентні штами. Бактеріостатична дія екстрактів коренів кермеку Мейера та кермеку південнобузького відносно більшості клінічних ізолятів стафілококів виявляється при концентрації екстрагованих речовин 125 мкг/мл та 156,25 мкг/мл відповідно.

Сучасні клінічні штами умовно-патогенних грамнегативних бактерій характеризуються нижчою чутливістю до водно-етанольних екстрактів коренів кермеку Мейера та кермеку південнобузького, ніж стафілококи (табл. 3). Виняток становить лише колекційний штам *Ps. aeruginosa* «Тераков», що є високочутливим до екстрактів коренів обох видів рослин (МБЦК ≤ 62,5 мкг/мл).

Бактеріостатична дія екстрактів коренів кермеку Мейера відносно більшості клінічних ізолятів проявляється при концентрації екстрагованих речовин 500 мкг/мл, а кермеку південнобузького — при 312,5 мкг/мл.

Таблиця 1

Результати порівняльного аналізу протимікробної активності 90 % водно-етанольних екстрактів коренів та надземної частини кермеку Мейєра та кермеку південнобузького

Штами	Діаметр зон пригнічення росту, мм					
	кермек Мейєра			кермек південнобузький		
	корені	листя	стебла і суцвіття	корені	листя	стебла і суцвіття
Колекційні штами						
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	6,24±0,22*	4,25±0,19	4,62±0,40	6,09±0,26*	4,26±0,20	—
<i>Ps. aeruginosa</i> -Тераков	4,67±0,11	5,50±0,18*	—	4,83±0,28*	—	—
Клінічні ізоляти						
<i>S. aureus</i> MR	6,11±0,21*	4,92±0,26	4,51±0,25	5,67±0,12	4,26±0,09	4,29±0,07
<i>S. epidermidis</i> MR	6,42±0,36*	4,56±0,10	4,50±0,14	6,23±0,30*	5,05±0,17	4,89±0,14
<i>S. epidermidis</i> MS	7,48±0,41*	4,95±0,27	5,46±0,41	5,11±0,37	5,31±0,41	4,90±0,14
<i>S. haemolyticus</i> MR	5,31±0,13	4,78±0,22	4,79±0,28	5,13±0,12	4,71±0,27	4,29±0,07
<i>S. hominis</i> MS	5,53±0,16	4,67±0,33	5,00±0,58	5,04±0,17	4,74±0,09	4,88±0,14
<i>S. cohnii</i> ssp. <i>cohnii</i> MR	8,67±0,88*	4,41±0,11	4,60±0,13	5,29±0,24	4,71±0,23	5,26±0,28
<i>E. coli</i> R	5,13±0,13*	—	4,38±0,24	5,38±0,24*	5,25±0,32*	—
<i>E. coli</i> S	5,47±0,13*	5,24±0,30*	4,58±0,15	5,53±0,22*	4,67±0,17	4,62±0,17
<i>Ent. aerogenes</i> R	5,40±0,24*	4,31±0,16	4,94±0,35	4,56±0,22	—	—
<i>Ent. aerogenes</i> S	4,63±0,13	5,75±0,14*	—	4,50±0,20	—	—
<i>Ent. cloaceae</i> R	4,28±0,24	—	—	—	—	5,00±0,20*
<i>Ent. gergoviae</i> S	5,50±0,29*	5,75±0,32*	5,38±0,24*	—	—	—
<i>Citr. diversus</i> R	5,33±0,14*	4,30±0,09	4,49±0,10	5,83±0,18*	4,24±0,09	—
<i>Citr. freundii</i> S	5,50±0,20*	—	4,25±0,14	5,75±0,32*	—	4,58±0,15
<i>Citr. freundii</i> R	5,65±0,24*	4,25±0,25	4,75±0,14	5,88±0,31*	4,63±0,13	4,88±0,13
<i>Kl. ozaenae</i> S	5,63±0,24*	4,88±0,43	4,50±0,20	5,75±0,32*	4,88±0,24	4,75±0,14
<i>Kl. pneumoniae</i> R	5,31±0,14*	4,58±0,23	5,19±0,17*	5,56±0,15*	4,52±0,12	5,06±0,12*
<i>Kl. pneumoniae</i> S	5,46±0,11*	5,13±0,30*	4,86±0,18	5,92±0,19*	4,83±0,14	4,67±0,17
<i>Ps. aeruginosa</i> R	4,38±0,16	5,11±0,45	—	4,49±0,18	—	4,58±0,17
<i>Ps. aeruginosa</i> S	—	—	4,33±0,17	—	—	—
<i>Burkh. cepacia</i> R	—	—	—	—	—	—

П р и м і т к а . В контрольних дослідженнях з 90 % етанолом зони пригнічення росту *S. aureus* — 4,3±0,27 мм, коагулазонегативних стафілококів — 4,4 ± 0,09 мм, ентеробактерій — 4,33 ± 0,06 мм, псевдомонад — 4,32 ± 0,07 мм.

У м о в н і позначення: S — антибіотикочутливі штами, R — поліантібіотикорезистентні штами; MS — метицилінчутливі штами стафілококів, MR — метицилінрезистентні штами стафілококів.

\* $p < 0,05$  порівняно з контролем (90 % етанол).

Клінічні штами псевдомонад у цілому чутливіші до біологічно активних сполук коренів обох досліджуваних видів кермеку, ніж ентеробактерії. Серед останніх найнижчим рівнем чутливості характеризуються штами *E. coli* i *Enterobacter* spp., що є одними з основних представників нормального мікробіоценозу товстого кишечника.

Одержані в ході виконаного дослідження результати свідчать про приблизно однакову активність екстрактів відносно антибіотикочутливих і поліантібіотикорезистентних клінічних штамів грамнегативних бактерій. У той же час простежується нерізко виражена тенденція, що у штамів стафілококів чутливість до біологічно активних сполук коренів кермеку зворотним чином пов'язана з їх метицилінрезистентністю.

Для з'ясування характеру протимікробної дії біологічно активних сполук екстрактів коренів кермеку Мейєра та кермеку південнобузького виконано спостереження за динамікою росту мікробних культур. Можна констатувати бактерицидний характер дії екстракту коренів кермеку Мейєра на стафілококи.

На рис. 1 представлено динаміку росту колекційного штаму *S. aureus* 209-R (ATCC 6538-P) та ізольованого нами у 2002 р. від пацієнта з хронічним остеоміелітом метицилінрезистентного (МесА+) штаму *S. aureus* «Кунда», який володіє

Таблиця 2

Результати вивчення впливу 90 % водно-етанольних екстрактів коренів кермеку Мейєра та кермеку південнобузького на ріст клінічних штамів стафілококів з різним рівнем метицилінрезистентності

Клінічні ізоляти	Кількість штамів	Кермек Мейєра				Кермек південнобузький			
		1:8*	1:16	1:32	1:64	1:8	1:16	1:32	1:64
		2000**	1000	500	250	1250	625	312,5	156,25
<i>S. aureus</i> MS	8	8†/100††	8/100	7/87,5	1/1,25	8/100	8/100	4/50	1/12,5
<i>S. aureus</i> MR	14	14/100	14/100	9/64,3	1/7,1	14/100	13/92,9	7/50	1/7,1
<i>S. epidermidis</i> MS	4	4†	4	4	0	4	4	3	0
<i>S. epidermidis</i> MR	4	4	4	3	1	4	4	3	0
<i>S. haemolyticus</i> MS	3	3	3	3	0	3	3	3	0
<i>S. haemolyticus</i> MR	9	9	9	9	0	9	8	7	0
<i>S. hominis</i> MS	1	1	1	1	1	1	1	1	0
<i>S. hominis</i> MR	3	3	3	3	0	3	3	2	0
<i>S. cohnii</i> ssp. <i>cohnii</i> MR	1	1	1	1	0	1	1	1	0
<i>S. sciuri</i> MR	1	1	1	1	0	1	0	0	0
<i>S. saprophyticus</i> MS	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Усього:									
<i>S. aureus</i>	22	22/100	22/100	17/77,3	2/9,1	22/100	20/90,9	11/50	2/9,1
Коагулазонегативні стафілококи	27	27/100	27/100	26/96,3	3/11,1	27/100	25/92,6	21/77,8	1/3,7
MR штами	32	32/100	32/100	26/81,3	2/6,3	32/100	29/90,6	20/62,5	1/3,1
MS штами	17	17/100	17/100	17/100	3/17,6	17/100	16/94,1	12/70,6	2/11,8

\*Розведення водно-етанольних екстрактів.

\*\*Концентрація екстрагованих речовин, мкг/мл.

† Кількість штамів, ріст яких повністю пригнічується.

†† Відсоток штамів, ріст яких повністю пригнічується.

Таблиця 3

Результати вивчення впливу 90 % водно-етанольних екстрактів коренів кермеку Мейєра і кермеку південнобузького на ріст клінічних штамів грамнегативних бактерій з різними профілями антибіотикорезистентності

Клінічні ізоляти	Кількість штамів	Кермек Мейєра				Кермек південнобузький			
		1:8*	1:16	1:32	1:64	1:8	1:16	1:32	1:64
		2000**	1000	500	250	1250	625	312,5	156,25
<i>E. coli</i> R	1	1†	1	0	0	1	1	0	0
<i>E. coli</i> S	2	2	2	0	0	2	2	0	0
<i>Ent. gergoviae</i> S	1	1	1	0	0	1	1	1	0
<i>Ent. aerogenes</i> R	2	2	1	0	0	2	2	0	0
<i>Ent. cloaceae</i> R	1	1	1	1	0	1	1	1	0
<i>Citr. diversus</i> R	2	2	1	1	0	2	2	1	0
<i>Prov. rettgeri</i> R	1	1	1	1	0	1	1	1	0
<i>Kl. pneumoniae</i> R	2	2	2	0	0	2	2	1	0
<i>Kl. pneumoniae</i> S	3	3	3	1	0	3	3	1	0
<i>Ps. aeruginosa</i> R	4	4	4	3	0	4	4	4	0
<i>Ps. aeruginosa</i> S	1	1	1	1	0	1	1	1	0
<i>Burkh. cepacia</i> R	1	1	1	1	0	1	1	1	0
Усього:									
R штами	14	14†/100††	12/85,7	7/50	0	14/100	14/100	9/64,3	0
S штами	7	7/100	7/100	2/28,6	0	7/100	7/100	3/42,9	0

\*Розведення водно-етанольних екстрактів.

\*\*Концентрація екстрагованих речовин, мкг/мл.

† Кількість штамів, ріст яких повністю пригнічується.

†† Відсоток штамів, ріст яких повністю пригнічується.

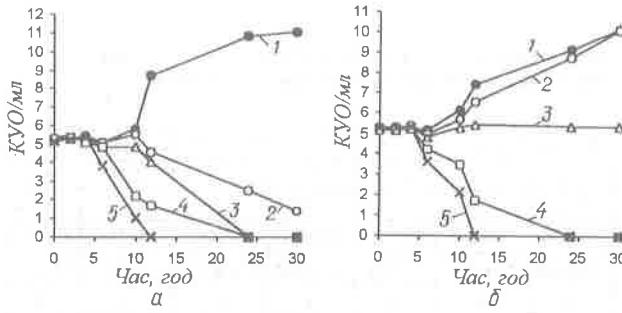


Рис. 1. Криві росту штамів *S. aureus* різного походження: а — метицилінчутливого (МесА) колекційного штаму 209-Р (ATCC 6538-Р) і б — метицилінрезистентного (МесА<sup>+</sup>) клінічного штаму «Кунда» під впливом етанольного екстракту коренів кермеку Мейера:

1 — контроль, 2 — 62,5 мкг/мл, 3 — 125 мкг/мл, 4 — 250 мкг/мл, 5 — 500 мкг/мл

гався повний бактерицидний ефект упродовж 24 год, а в концентрації 62,5 мкг/мл відсоток виживання мікробних клітин через 30 год інкубації не перевищував 0,01 %. Стосовно метицилінрезистентного штаму бактерицидний ефект мав місце лише при концентраціях екстрагованих речовин 250—500 мкг/мл. При концентрації 125 мкг/мл спостерігалося повне пригнічення росту культури, але чисельність мікробної популяції зберігалася на вихідному рівні упродовж усього періоду спостереження (30 год). Схожі закономірності виявлено при вивчені етанольного екстракту коренів кермеку південнобузького (дані не представлено).

Відносно поліантибіотикорезистентного штаму синьогнійної палички *Ps. aeruginosa* «Вольман» (з високим рівнем резистентності до цефалоспоринів, карбапенемів, аміноглікозидів, фторхінолонів та інших препаратів) екстракти коренів кермеку Мейера та кермеку південнобузького діють бактеріостатично (рис. 2). При цьому екстракт кермеку Мейера мав однакову активність в усьому досліджуваному діапазоні концентрацій (250—1000 мкг/мл), а екстракт кермеку південнобузького — лише в концентраціях 500 і 1000 мкг/мл. Отримані дані добре узгоджуються з результатами, отриманими за допомогою методу серійних розведенів в агарі.

Штам *E. coli* 14-03, що відрізняється чутливістю до цефалоспоринів і карбапенемів (профіль резистентності Cro<sup>R</sup>Cpm<sup>R</sup>Im<sup>R</sup>Gen<sup>R</sup>Ery<sup>R</sup>Dox<sup>R</sup>Chl<sup>R</sup>Cip<sup>R</sup>), є значно менш чутливим до екстрактів коренів обох видів кермеку в концентраціях ≤ 1000 мкг/мл (рис. 3).

Аналіз кривих росту штаму *E. coli* 14-03 вказує на незначне пригнічення росту культури обома екстрактами, особливо коренів кермеку південнобузького, в часовому інтервалі від 4-ої до 10-ої годин інкубації, але вже на 12-у годину спостереження кількість життезадатних мікробних клітин у дослідних і контролюному зразках стає практично однаковою.

Наведені результати дозволяють зробити припущення, що етанольний екстракт коренів кермеку може володіти здатністю ліквідувати дизбіотичні явища при гострих кишкових інфекціях та хронічних захворюваннях гастроінтестинального тракту. Це питання, безумовно, потребує додаткових досліджень. На наш погляд, першочергову увагу слід звернути на вивчення можли-

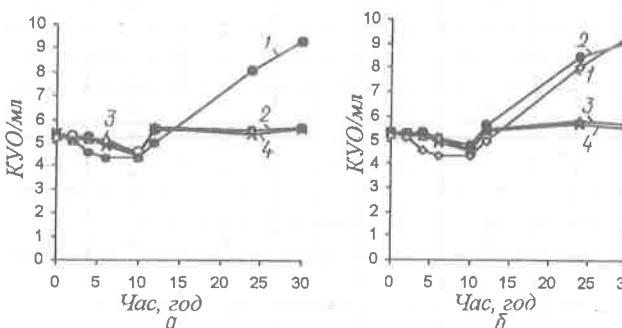


Рис. 2. Криві росту *Ps. aeruginosa*, штам «Вольман» (Cro<sup>R</sup>Cpm<sup>R</sup>Im<sup>R</sup>Gen<sup>R</sup>Ery<sup>R</sup>Dox<sup>R</sup>Chl<sup>R</sup>Cip<sup>R</sup>) під впливом етанольних екстрактів коренів: а — кермеку Мейера, б — кермеку південнобузького:

1 — контроль, 2 — 250 мкг/мл, 3 — 500 мкг/мл, 4 — 1000 мкг/мл

вості його використання при дизбактеріозах кишечника стафілококової та псевдомонадної етіології.

Для оптимізації технології одержання протимікробних речовин коренів кермеків нами одержано ацетонові та водно-ацетонові екстракти (перший — методом вичерпного екстрагування в апараті Соксклета, другий — за допомогою апарату безперервної екстракції із зворотним ходильником). З водно-ацетонових екстрактів виділено етилацетатну та водну фракції. Вивчення протимікробної активності одержаних описаними способами екстрактів свідчить, що оптимальною є екстракція чистим ацетоном. Одержані ацетонові екстракти на відміну від 90 % водно-етанольних виявляють значно вищу активність відносно стафілококів і ряду грамнегативних бактерій, включаючи поліантбиотикорезистентні штами. Бактерицидні концентрації ацетонових екстрактів коренів кермеку Меєра в більшості випадків істотно не відрізняються (табл. 4).

Аналогічним рівнем протимікробної активності характеризуються етилацетатні фракції 70 % водно-ацетонових екстрактів коренів обох досліджених видів кермеку. Водні фракції зазначених екстрактів мають слабкі протимікробні властивості (МБцК відносно більшості штамів  $\geq 1000$  мкг/мл).

Таким чином, результати проведених досліджень екстрактів коренів кермеку Меєра та кермеку південнобузького свідчать про їх помітну протимікробну активність відносно стафілококів, псевдомонад та деяких ентеробактерій. Разом з тим ефективно діючі концентрації екстрактів перебувають у діапазоні, що на 1–2 порядки поступається діапазону дії класичних антибіотиків мікробного

Таблиця 4

МБцК ацетонових екстрактів коренів кермеку Меєра та кермеку південнобузького відносно клінічних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій

Штами	МБцК <sub>90</sub> , мкг/мл	
	кермек Меєра	кермек південнобузький
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	250	250
MRSS	250	250
MRSA	250	250
CNS-MS	250	250
CNS-MR	250	250
<i>Enterococcus faecalis</i>	2000	2000
<i>E. coli</i>	500	500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	500	500
<i>Citrobacter diversus</i>	2000	1000
<i>Enterobacter cloacae</i>	500	500
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1000	250
<i>Enterobacter gergoviae</i>	500	250
<i>Providencia rettgeri</i>	500	500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	250
<i>Burkholderia cepacia</i>	250	250

П р и м і т к а. MSSA — метицилінчутливі *S. aureus*; MRSA — метицилінрезистентні *S. aureus*; CNS-MS — метицилінчутливі коагулазонегативні стафілококи; CNS-MR — метицилінрезистентні коагулазонегативні стафілококи.

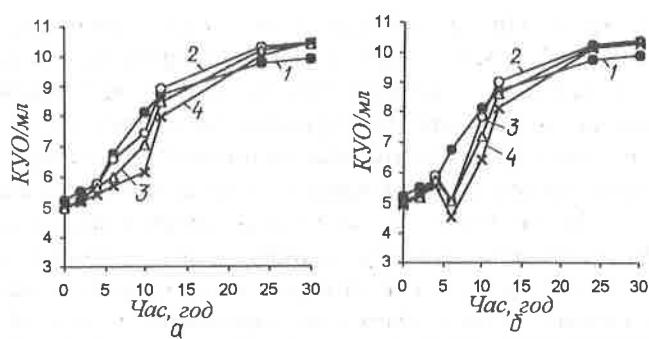


Рис. 3. Криві росту *E. coli*, штам 14-03 (*Cro<sup>S</sup>Cpm<sup>S</sup>Im<sup>S</sup>Gen<sup>R</sup> Ery<sup>R</sup>Dox<sup>R</sup>Chl<sup>R</sup>Cip<sup>R</sup>*) під впливом етанольних екстрактів коренів: а — кермеку Меєра, б — кермеку південнобузького: 1 — контроль, 2 — 250 мкг/мл, 3 — 500 мкг/мл, 4 — 1000 мкг/мл

синтезу. Це не дозволяє сподіватися, що навіть у далекій перспективі засоби з коренів кермеку стануть альтернативою антибіотикам або синтетичним хіміотерапевтичним препаратам. Викладені міркування спонукали нас дослідити питання про можливість існування синергізму їх протимікробної дії. Як тест-культури використано метицилінрезистентний *S. aureus*, штам «Кунда», який має також високий рівень резистентності до цiproфлоксацину та еритроміцину.

Встановлено, що екстракти коренів обох досліджених видів кермеку виразно потенціюють активність оксациліну відносно метицилінрезистентного штаму *S. aureus* (рис. 4а). Над плямами, що містять по 20 мкл екстрактів обох досліджуваних видів кермеку на середовищі із суббактеріостатичною концентрацією оксациліну, формувалися чіткі зони повної відсутності росту мікроорганізмів діаметрами  $12,97 \pm 0,28$  мм та  $11,77 \pm 0,29$  мм відповідно. Про дозозалежний характер синергічного впливу біологічно активних сполук екстрактів свідчить пропорційне зменшення цих зон (над плямами з 10 мкл екстрактів — відповідно  $10,08 \pm 0,51$  мм і  $9,37 \pm 0,30$  мм, з 5 мкл —  $8,13 \pm 0,25$  мм і  $8,07 \pm 0,31$  мм). У контрольному посіві відзначено інтенсивний ріст тест-штаму на середовищі із 100 мкг/мл оксациліну над усіма без винятку досліджуваними екстрактами (рис. 4б). Значно меншою мірою знижувався рівень резистентності *S. aureus* до оксациліну під впливом екстрактів надземних органів (листків, стебел та суцвіття) кермеку південнобузького. Над відповідними плямами формувалися зони часткового пригнічення росту культури з нечіткими краями. Надземні органи кермеку Мейера у цьому відношенні не активні.

Екстракти надземних органів — листків, а особливо стебел та суцвіття кермеку південнобузького — відновлюють чутливість тест-штаму *S. aureus* «Кунда» до цiproфлоксацину в концентрації 6,25 мкг/мл. Діаметр зони відсутності росту в останньому випадку становив  $14,03 \pm 0,84$  мм (при дозі екстракту 20 мкл). Виконані нами раніше дослідження механізму високої резистентності штаму *S. aureus* «Кунда» до цiproфлоксацину (МПК 25 мкг/мл) свідчать, що вона забезпечується головним чином функціонуванням протонної ефлюксної помпи NorA. Адже протимікробна концентрація цiproфлоксацину відносно даного штаму у присутності специфічного інгібітора вказаної помпи [10] резерпіну

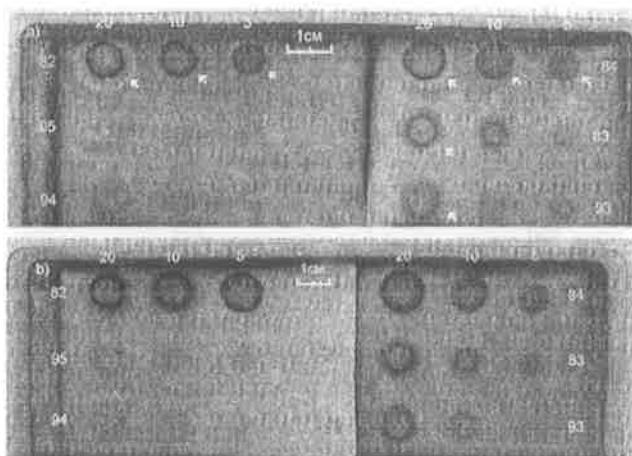


Рис. 4. Відновлення чутливості до оксациліну у метицилінрезистентного (*MecA<sup>+</sup>*) клінічного штаму *S. aureus* «Кунда» під впливом етанольних екстрактів різних органів кермеку (20, 10 і 5 мкл): а — середовище з оксациліном (1/2 МПК — 100 мкг/мл), б — середовище без оксациліну.

Умовні позначення екстрактів: кермек Мейера: коренів (82), листків (95), стебел та суцвіття (94); кермек південнобузький: коренів (84), листків (83), стебел та суцвіття (93).

(20 мкг/мл) знижується у 16 разів і досягає 1,56 мкг/мл — концентрації, яка може бути реально досягнута в клінічних умовах. Таким чином, можна прийти до висновку, що в надземній частині (особливо у стеблах та суцвіттях) кермеку південнобузького присутній інгібітор ефлюксного механізму резистентності стафілококів до фторхінолонів та інших катіонних сполук — мембральної протонної помпи NorA.

Разом з тим жоден із досліджених екстрактів не забезпечував відновлення чутливості тест-штаму *S. aureus* до еритроміцину.

Виконані нами дослідження свідчать про перспективність подальшого мікробіо-

логічного, фітохімічного та фармакологічного вивчення рослин роду Кермек флори України.

## Висновки

1. Етанольні екстракти коренів кермеку Мейєра (*Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze) та кермеку південнобузького (*Limonium hypanicum* Klok.) вивляють помірну протимікробну активність відносно стафілококів, псевдомонад та умовно-патогенних ентеробактерій, включаючи поліантибіотикорезистентні клінічні штами.

2. Біологічно активні сполуки екстрактів володіють бактерицидною дією відносно стафілококів, бактеріостатичною — відносно грамнегативних бактерій та фунгістатичною — відносно дріжджеподібних грибів роду *Candida*.

3. Найефективнішим методом одержання протимікробних сполук коренів кермеку є екстракція ацетоном.

4. Кермек Мейєра та кермек південнобузький є джерелом природних сполук з новим видом фармакологічної активності — модифікаторів резистентності бактерій до класичних антибіотиків. Вони здатні елімінувати детермінанти резистентності стафілококів до β-лактамних антибіотиків та фторхінолонів.

1. Доброчаєва Д.Н., Котов М.И., Прокудин Ю.Н. и др. Определитель высших растений Украины. — К.: Наук. думка, 1987. — 548 с.
2. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Минск: Высш. шк., 1995. — 367 с.
3. Куцик Р.В. // Галицький лік. вісн. — 2004. — Т. 11, № 4. — С. 44–48.
4. Chaung S.S., Lin C.C., Lin J. et al. // Phytother. Res. — 2003. — Vol. 17, № 7. — P. 784–791.
5. Gibbons S., Moser E., Kaatz G.W. // Planta Med. — 2004. — Vol. 70, № 12. — P. 1240–1242.
6. Kandil F.E., Ahmed K.M., Hussieny H.A. et al. // Arch. Pharm. (Weinheim). — 2000. — Vol. 333, № 8. — P. 275–277.
7. Kuo Y.C., Lin L.C., Tsai W.J. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 9. — P. 2854–2864.
8. Mahasneh A.M. // Phytother. Res. — 2002. — Vol. 16, № 8. — P. 751–753.
9. Min B.S., Kim Y.H., Tomiyama M. et al. // Phytother. Res. — 2001. — Vol. 15, № 6. — P. 481–486.
10. Yamashiro S., Noguchi K., Matsuzaki T. // Pharmacology. — 2003. — Vol. 67, № 3. — P. 128–135.

Надійшла до редакції 18.09.2006.

P.B.Куцык, Р.М.Мизюк, Л.М.Куровець

## ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА РАСТЕНИЙ РОДА КЕРМЕК (LIMONIUM SPP.)

**Ключевые слова:** лекарственные растения, кермек, антибактериальная активность, метициллинрезистентные стафилококки, грамотрицательные бактерии, синергизм противомикробного действия

Установлена умеренная противомикробная активность экстрактов кермека Мейєра (*Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze) и кермека южнобугского (*Limonium hypanicum* Klok.), произрастающих в Причерноморском регионе. Экстракти корней кермека значительно более активны относительно различных бактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* по сравнению с экстрактами надземной части. Ацетоновый экстракт и этилацетатная фракция 70 % водно-ацетонового экстракта проявляют активность относительно метициллинрезистентных и метициллинчувствительных клинических изолятов *S. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков с MIC<sub>90</sub> 250 мкг/мл. MIC этих экстрактов относительно грамотрицательных бактерий варьирует от 250 (для *P. aeruginosa*) до 1000 мкг/мл (для условно-патогенных энтеробактерий). Биологически активные компоненты экстрактов корней кермека действуют бактерицидно относительно стафилококков, бактериостатически относительно грамотрицательных бактерий и фунгистатически относительно дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Кермек Мейєра и кермек южнобугский являются источником природных соединений с новым видом фармакологической активности — модификаторов резистентности бактерий к классическим антибиотикам. Установлена их способность элиминировать детерминанты резистентности стафилококков к β-лактамным антибиотикам и фторхинолонам.

R.V.Kutsyk, R.M.Miziuk, L.M.Kurovets

ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF LIMONIUM  
(SEA LAVENDER) SPECIES

**Key words:** medicinal plants, sea lavender, antibacterial activity, methicillin resistant staphylococci, gram-negative bacteria, synergy of antimicrobial activity

SUMMARY

A moderate antibacterial activity of sea lavender species growing in the Black Sea area, *Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze, and *Limonium hypanicum* Klok., was revealed. The sea lavender root extracts are much more active against various bacteria and *Candida* yeasts comparing with the aerial parts extracts. Acetone root extracts and ethyl acetate fractions of 70 % aqueous-acetone<sup>“</sup> extracts showed antibiotic activity against methicillin resistant and sensitive clinical isolates of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci with MIC<sub>90</sub> 250 mg/ml. For the gram-negative bacteria MICs of these extracts ranged from 250 (for *Ps. aeruginosa*) to 1,000 mg/ml (for opportunistic enterobacteria). The active components of sea lavender root extracts are bactericidal against staphylococci, bacteriostatic against Gram-negative bacteria and fungistatic against *Candida* spp. *Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze and *Limonium hypanicum* Klok. are the natural source of resistance modifying agents. Their capacity to eliminate β-lactams and fluoroquinolones resistance determinants of *S. aureus* was discovered.

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ

УДК 615.322:616.5:615.454.1

Т.Г.ЯРНИХ, д-р фармац. наук, проф.,  
Н.В.ХОХЛЕНКОВА, канд. фармац. наук, доц., О.А.ГОРОВА

Національний фармацевтичний університет

### ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

**Ключові слова:** фітопрепарати, атопічний дерматит, м'які лікарські форми

У структурі дерматологічної патології важливе місце займають неінфекційні захворювання, переважно невстановленої етіології. Накопичені відомості про ці захворювання свідчать про генетичну природу більшості з них та важому роль змінених факторів навколошнього середовища в їх частоті та підвищенні ступеня тяжкості. Серед захворювань шкіри перше місце займають алергодерматози [8].

З кожним роком зростає розповсюдженість такого захворювання, як атопічний дерматит (АД). АД — це мультифакторне захворювання шкіри з аномальною спрямованістю імунної відповіді, частіше на генетичному фоні. Серед причин виникнення даної патології нераціональне, надмірне харчування дітей, безконтрольне використання антибіотиків та інших лікарських засобів, недостатня увага до профілактичних щеплень та ін. У сучасних умовах можлива поява нових факторів, провокуючих розвиток АД, тому це захворювання являє собою велику соціальну та економічну проблему [1].

Проблема АД набуває все більшого медико-соціального значення, тому що розповсюдженість патології постійно зростає, складаючи в різних країнах світу від 6 до 25 % від усіх дерматологічних захворювань. Збільшилась частота тяжких форм АД з розширенням площин ураження шкіри та кількість хворих з безперервно рецидивуючим перебігом, стійким до традиційної терапії [6, 7].

На сьогоднішній день терапія АД складається з системної та місцевої. Місцева терапія проводиться залежно від клінічної форми та стадії захворювання. У гострій стадії застосовують примочки з дезінфікуючими розчинами (розчини калію перманганату, фурациліну, анілінові барвники). Після зняття кірки застосовують м'які пасті з дьюгтем (2–5 %), нафталанською нафтою (2–33 %) та ін. [4, 8, 9].

При важкому перебігу захворювання і для зняття свербіння шкіри та висипів при АД широко застосовуються глюококортикостероїди — ГКС (креми та мазі, які мають виражений протизапальний ефект). Дітям їх призначають короткими курсами з поступовим зниженням дози. Зовнішнє застосування ГКС ґрунтуються на їх протизапальній, імуносупресивній, антиалергічній дії. Проте потрібно пам'ятати про можливість побічних явищ при довготривалому застосуванні стероїдних препаратів (атрофія шкіри, гіпертрихоз, стероїдні акне, вторинна піодермія, порушення пігментації). На шкірі обличчя та шиї довго використовувати ГКС не рекомендується. Виняток становлять нефторвмісні препарати останнього покоління («Елоком», «Локоїд», «Адвантан»), які можна застосовувати більш тривалий час [4, 8, 9].

При наявності грибкового компонента достатньо ефективні місцеві препарати з протигрибковою дією: «Тербінафін», «Нафтифін», «Міконазол», комбіновані мазі та креми, які містять ГКС та протигрибковий препарат «Німафукорт»; при ускладненні АД вторинною інфекцією застосовують мазі з антибіотиками широкого спектра дії [8, 9].

Фармакотерапія АД доволі ефективна, але часто при лікуванні дітей, а також хворих з ендокринними порушеннями, нирковою недостатністю, патологією печінки та незбалансованим обміном речовин застосування її небажане і тоді найкращим методом лікування є фітотерапія. Перевагами фітотерапії є відсутність виражених побічних явищ та можливість довготривалого застосування, що дуже важливо при лікуванні хронічних дерматитів, коли загострення хвороби носить сезонний характер, а схильність до неї зберігається протягом усього року [2].

Метою нашої роботи стало вивчення асортименту фітопрепаратів для лікування АД і теоретичне обґрунтування доцільності створення нової м'якої лікарської форми на основі рослинної сировини.

Фітотерапія алергічних станів шкіри проводиться в декількох напрямках: антигістамінному та протизапальному, усуненні свербіння, інтоксикації та седативному [2, 10]. Нижче наведені лікарські збори і трави для фітотерапії АД, які застосовуються в народній медицині (табл. 1–3).

Протягом останніх десятиліть помітною є тенденція до збільшення попиту населення на засоби рослинного походження. Так, за даними ВООЗ, майже 80 % з більше ніж 4 млрд. людей, проживаючих у всьому світі, в рамках системи первинної медико-санітарної допомоги користуються, головним чином, традиційними лікарськими засобами рослинного походження [3, 12].

Проте слід відмітити, що часто хворі проводять заготовлю лікарської рослинної сировини та складають фітокомпозиції самостійно. При цьому виникає ризик контакту з рослинами, частини та плоди яких можуть викликати алергічні реакції. Основними алергізуючими компонентами, що виділяються з рослин, є фурокумарини, які мають властивості контактних сенсиблізаторів та можуть спричинювати перехресну сенсиблізацію. Серед таких рослин арніка, рута запашна, спаржа, кукурудза, хміль, льон, тютюн та ін. [2].

Щоб запобігти небажаним наслідкам від фітотерапії, лікування потрібно починати з низьких доз та коротких курсів (7–14 днів) однією лікарською рослиною. При відсутності побічних реакцій на кожний додатковий компонент можна складати бажану композицію. При фітотерапії також можливі звикан-

Таблиця 1

Протизапальні та антигістамінні лікарські збори, які застосовують для лікування АД

Склад	Застосування
Трави вероніки 10 г, трави фіалки триколірної 10 г, трави череди 10 г	Приготувати напар у літрі води та приймати внутрішньо по 0,5 стакана 5–6 разів на день
Коріння солодки 10 г, коріння лопуха 15 г, коріння кульбаби 15 г, коріння мильнянки 30 г, коріння марени красильної 30 г	Одну столову ложку суміші залити стаканом окропу і варити 15 хв. Приймати відвар внутрішньо по 1–2 стакани вранці
Листя кропиви дводомної 25 г, листя шавлії 25 г, листя берези 25 г	Готовувати настій з однієї столової ложки суміші на стакан окропу. Приймати відвар внутрішньо по стакану двічі на день
Кори крушини 10 г, коріння солодки 10 г, трави фіалки триколірної 40 г, листя горіха грецького 40 г	Одну столову ложку суміші варити у 3-х стаканах води до отримання 2-х стаканів відвару. Приймати внутрішньо по 0,5 стакана чотири рази на день
Листя горіха грецького 10 г, трави маренки запашної 40 г, квіток липи 50 г	Готовувати настій з двох чайних ложок суміші на стакан окропу. Приймати по 1–2 стакани на день
Квіток волошки синьої 5 г, квіток нагідок 5 г, плодів ялівцю 5 г, кори крушини 5 г, квіток бузини чорної 10 г, листя кропиви дводомної 10 г, трави хвоща польового 10 г, листя берези 5 г	Готовувати настій з 3-х столових ложок суміші на 0,5 л окропу. Приймати по 0,5 стакана чотири рази на день
Суцвіття котячих лапок 10 г	Готовувати настій у стакані окропу. Приймати внутрішньо по одній столовій ложці щогодини протягом дня
Трави вербени 10 г, квіток ромашки 5 г, пелюстків троянди 10 г, кори дуба 10 г, листя шавлії 5 г, трави хвоща польового 10 г	Готовувати напар в 0,5 л води. Застосовувати зовнішньо у вигляді протирань

Таблиця 2

Лікарські збори, які використовують проти свербіння шкіри при лікуванні АД

Склад	Застосування
Коріння вовчуга повзучого 20 г	Готовувати відвар в 0,5 л води. Приймати внутрішньо по 0,5 стакана на день
Трави вероніки лікарської 5 г	Готовувати настій у стакані окропу. Приймати внутрішньо протягом дня
Трави чебрецю повзучого 20 г	Готовувати настій або відвар у стакані води. Приймати внутрішньо по одній столовій ложці тричі на день
Соку вероніки лікарської 250 г, спирту 90 % 500 г, перуанського бальзаму 10 г	Готовувати настоянку з 250 г соку та 250 г спирту протягом 10 днів, профільтрувати, додати 250 г спирту, профільтрувати і додати 10 г бальзаму. Застосовувати зовнішньо
Кошиків гринделії розчепіреної 10 г	Готовувати настій у стакані окропу, розвести кип'яченою водою 1:3. Застосовувати зовнішньо у вигляді компресу
Трави ефедри двоколосої 20 г	Уварити в 3-х стаканах води до отримання 2-х стаканів відвару. Приймати внутрішньо по столовій ложці 2–3 рази на день. Готовувати відвар у 2-х стаканах води протягом 5 хв. Застосовувати зовнішньо у вигляді обтирань
Трави перестріча гайового	Готовувати настій 3-х столових ложок у літрі води протягом 2-х годин. Застосовувати зовнішньо у вигляді обтирань
Листя підбілу 20 г, листя кропиви дводомної 20 г	Готовувати відвар у літрі води. Приймати внутрішньо по 0,5 стакана чотири рази на день
Трави свербіжниці польової	Готовувати настій 2-х столових ложок трави на 400 мл окропу. Приймати внутрішньо по 0,5 стакана чотири рази на день.

Таблиця 3

Детоксикуючі та седативні лікарські збори, які використовують для лікування АД

Склад	Застосування
Трави звіробою 40 г, трави споришу 20 г, коренів дикого цикорію 30 г, суцвіт'я цмину піщаного 40 г, кори крушини 30 г, квіток ромашки 10 г, квіток первоцвіту 10 г	Готувати настій у літрі води протягом 10—12 год, кип'ятити на слабому вогні 5—7 хв. Приймати внутрішньо протягом дня
Листя кропиви дводомної 10 г, листя кульбаби 10 г, квіток терну звичайного 10 г	Готувати настій у стакані окропу. Приймати внутрішньо по 0,5 стакана чотири рази на день
Кореневища пирію повзучого 20 г	Готувати відвар або настій в 1,5 стакана води. Приймати внутрішньо по 1—2 стакани на день
Листя чорниці 50 г, лушпиння квасолі звичайної 50 г, листя м'яти перцевої 50 г, коріння лопуха 20 г	Готувати настій з 2-х столових ложок збору в 0,5 л окропу протягом 30 хв. Приймати внутрішньо по стакану тричі на день
Коріння лопуха 25 г, коріння пирію 20 г, трави череди 20 г, трави фіалки триколірної 30 г, трави вероніка лікарської 20 г	Готувати відвар з 40 г суміші в літрі води протягом 15 хв. Приймати внутрішньо по стакану тричі на день
Трави хвоща польового 40 г, лушпиння квасолі звичайної 20 г, вівсяній соломи 20 г, трави звіробою 40 г, трави споришу 20 г, квіток бузини 30 г, квіток волошки 30 г	4 столові ложки суміші заливають літром сирої води на ніч, а вранці кип'ятити на слабому вогні протягом 7—10 хв. Випивати за день у п'ять прийомів — стакан вранці, решту за чотири прийоми через годину після їжі
Шишок хмеля 10 г, листя м'яти перцевої 10 г, коріння валеріани 20 г, квіток ромашки 20 г, листя мелісси 20 г, кори крушини 20 г	Готувати відвар із столової ложки суміші на стакан води. Приймати внутрішньо 1—2 стакани на день. Застосовувати зовнішньо як ванни
Трави маренки запашної 20 г, трави чебрецю повзучого і трави кропиви собачої по 20 г, трави багна болотяного 15 г	Готувати настій з 1-ої чайної ложки на стакан води. Приймати внутрішньо протягом дня
Листя бобівника трилистого 30 г, листя м'яти перцевої 30 г, коріння валеріани 30 г	Готувати настій з 1-ої столової ложки на стакан води. Приймати внутрішньо як чай

ня та синдром відміни, тому не рекомендується застосовувати один збір більше місяця [2, 11].

Безумовно, фітопрепарати не можуть повністю замінити терапію фарма-кологічними синтетичними препаратами, але з урахуванням етіології АД та індивідуального підходу до лікування хворого актуальним є створення комбінованої мазі з використанням лікарської рослинної сировини. Таким засобом може бути емульсійна мазь, компонентами якої є трава череди, олія ромашки та каратолін. Нижче розглянемо кожний компонент цієї мазі окремо.

До складу трави череди, яку часто застосовують у медицині, входять ефірне масло, дубильні речовини, полісахариди, флавоноїди (глікозиди лютеоліну та бутину, аурон, сульфуретин), кумарини, гіркоти, слиз, вітамін С, каротин, мікроелементи (залізо, хром, мідь, алюміній та марганець).

Рослини роду череди мають виражені протизапальні, антиалергічні та імуномодулювальні властивості. Експериментально підтверджена здатність свіжого листя та масляних екстрактів трави череди до загоювання ран. Частково це пов'язано з вираженими антисептичними та протизапальними властивостями рослини. Крім того, біологічно активні сполуки трави череди здатні поліпшувати регенераторні процеси. В основі протизапальної та антиалергічної дії екстрактів трави череди лежать антиоксидантні властивості біологічно активних речовин, а також їх здатність уповільнювати синтез та вивільнення медіаторів запалення. В експерименті екстракти трави череди зменшують клінічні прояви анафілатичного шоку, уповільнюють розвиток пасивної анафілаксії шкіри (феномена Артюса). Важливим аспектом протизапальної та антиалергічної дії препаратів череди також є їх здатність блокувати синтез простагландинів [5].

Препарати трави череди використовують зовнішньо при різноманітних захворюваннях шкіри, у т.ч. і АД. Проте вони також знайшли застосування і як діуретичні та жовчогінні засоби при внутрішньому вживанні [5, 11].

Ромашка визнана офіциальною лікарською рослиною у 26 країнах світу. Вона відноситься до найбільш м'яко діючих, але дуже ефективних лікарських рослин. Відвар ромашки призначають навіть дітям грудного віку.

Лікарські властивості ромашки доведені експериментально та підтвердженні у клінічних умовах. Хамазулен та продукти його редукції — постазулен та бессоболол — діють протизапально; холін — рослинна гормональна речовина, попереджає ожиріння печінки та надмірне відкладення мінеральних солей. Ефірні масла ромашки нормалізують функцію центральної нервової системи, посилюють рефлекторну діяльність організму, поліпшують дихання, розширюють судини мозку. Гліказиди активують травлення та жовчовиділення, а також блокують М-холінореактивні системи, розслаблюють гладку мускулатуру та знімають спазми органів черевної порожнини.

Ромашкова олія, або азулен, пригнічує виділення ендогенного гістаміну, стимулює ретикулоендотеліальну систему, активує фагоцитарні властивості лімфоцитів, з чим і пов'язана виражена антиалергічна та протизапальна дія при АД.

Вітчизняні спеціалісти відмічають, що завдяки антисептичним, протизапальним та спазмолітичним властивостям ромашка стимулює процеси регенерації тканин при дерматитах та виразках шкіри [2,11].

Каратолін є масляним екстрактом з м'якоті плодів шипшини. Містить також токоферол, ненасичені жирні кислоти та інші речовини. Застосовують його зовнішньо при лікуванні трофічних виразок, екзем, атрофічних змін слизових покривів, АД [11].

Таким чином, усі три компоненти мають протизапальні та протиалергічні властивості, а їх комбінація у вигляді м'якої лікарської форми (МЛФ) може бути використана при лікуванні АД. Найприйнятнішою основою запропонованої МЛФ є емульсійна, яка забезпечує рівномірний розподіл, вивільнення лікарських компонентів та їх високу біологічну доступність.

## Висновки

1. Місцева терапія АД проводиться в залежності від клінічної форми та стадії захворювання. Найбільш часто використовують ГКС, протигрибкові речовини та антибіотики, проте останнім часом усе більше уваги приділяється фітокорекції.

2. Доведено доцільність створення комбінованої мазі з використанням трави череди, олії ромашки та каратоліну на емульсійній основі для місцевої терапії АД.

1. Болотная Л. // Косметология и ароматерапия. — 2006. — № 2. — С. 30—35.
2. Гладкова Л.В., Белоброва Н.В., Логвинова Н.П. // Провизор. — 1999. — № 12.
3. Громовик Б.П., Юрченко Е.В., Павличко С.С. и др. // Там же. — 2000. — № 14. — С. 14—16.
4. Денисов И.Н., Топчий Н.В. // Эксперим. и клин. дерматокосметология. — 2004. — № 2. — С. 2—5.
5. Зузук Б.М., Куцук Р.В. // Провизор. — 2006. — № 22. — С. 39 — 45.
6. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. — М.: БУК, Лтд., 1998. — 300 с.
7. Смирнова Г.И. // Фармац. вестн. — 2002. — № 10. — С. 6—10.
8. Суворова К.Н. // РМЖ. — 1998. — № 6. — С. 363—367.
9. Феденко А.С. // Consilium meddicum. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 176—183.
10. Феденко А.С. // Лечачий врач. — 2003. — № 3. — С. 36—41.
11. Ягодка В.С. Фитотерапия в дерматологии и косметике. — К.: Здоров'я, 1987. — С. 120.
12. Brubn J.G. // Acta Pharm/ Nord. — 1989. — Vol. 1, № 3. — Р. 117—130.

*T.G.Ярных, N.V.Хохленкова, O.A.Горовая*

## ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

**Ключевые слова:** фитопрепараты, атопический дерматит, мягкие лекарственные формы

Местная терапия атопического дерматита проводится в зависимости от клинической формы и стадии заболевания. Наиболее часто используют глюкокортикоиды, противогрибковые вещества и антибиотики, тем не менее в последнее время все больше внимания уделяется фитокоррекции. Доказана целесообразность создания комбинированной мази с использованием травы череды, масла ромашки и каротолина на эмульсионной основе для местной терапии атопического дерматита.

*T.G.Yarnykh, N.V.Khokhlenkova, O.A.Gorova*

## APPLICATION OF FITOPREPARATS IN THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

**Key words:** fitopreparats, atopic dermatitis, soft medicinal forms

### SUMMARY

Local therapy of atopic dermatitis is conducted depending on a clinical form and stage of disease. Most often use glyukokortikosteroids, antigribkovie matters and antibiotics, nevertheless lately the all more of attention are taken fitokorrektts. Expedience of creation of the combined ointment with the use of grass of train is proved, butters of chamomile and karatolini on an emulsive basis for local therapy of atopic dermatitis.

## НЕКРОЛОГ

УДК 614.4:92(Головкін)

### ПАМ'ЯТІ ВЯЧЕСЛАВА ОЛЕКСАНДРОВИЧА ГОЛОВКІНА

8 березня 2007 р., передчасно, після підступної хвороби, у розквіті творчих сил пішов з життя наш колега, товариш і друг, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету ВЯЧЕСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ ГОЛОВКІН.

Вячеслав Олександрович був справжнім громадянином і патріотом України, високообдарованою людиною глибокої порядності та моральної чистоти, талановитим вченим, педагогом, людиною високої культури та ерудиції, надзвичайно доброзичливою, толерантною, чутливою до потреб людей, які його оточували.

В.О.Головкін народився 6 травня 1939 р. у місті Вязьмі Смоленської області. Закінчивши у 1956 р. середню школу в смт Олександрій Рівненської області, Вячеслав Олександрович вступив на фармацевтичний факультет Львівського медичного інституту (ЛМІ). Це був усвідомлений ним вибір спеціальності, в якій він досяг найвищих висот.

Після закінчення вузу В.О.Головкін деякий час працював на провізорських посадах в аптеках міста Рівне. У 1963 р. його було зараховано до аспірантури на кафедру технології ліків ЛМІ. Після успішного захисту в 1966 р. кандидатської дисертації Вячеслава Олександровича призначили асистентом цієї кафедри.



У 1971 р. В.О.Головкін успішно захистив докторську дисертацію, а в 1973 р. на конкурсній основі його було запрошене на посаду завідувача кафедрою технології ліків Запорізького медичного інституту. У 1983 р. В.О.Головкіну присвоїли звання професора.

Вячеслав Олександрович Головкін завідував кафедрою технології ліків Запорізького медичного інституту (згодом університету) протягом 34-х років. Для нього це був надзвичайно результативний період роботи, коли яскраво розкрився його талант як науковця та педагога. Його лекції були цікавими, приваблювали студентів і запам'ятувалися ними на все професійне життя. Він завжди користувався повагою своїх колег і фармацевтичної спільноти в Україні та за її межами. Завдяки активному сприянню В.О.Головкіна на очолюваній ним кафедрі в 1975 р. було відкрито аспірантуру і створено одну з найвідоміших в СРСР, а згодом в СНД наукову школу, де було започатковано нові наукові напрямки з оптимізації технології м'яких лікарських форм, удосконалення складу і створення лікарських засобів різної фармакологічної дії. Разом з учнями ним був розроблений ряд оригінальних лікарських засобів, у т.ч. офтальмологічні плівки «Ніпрутел», плівки «Апілак», мазь «Мебетизол», букальні плівки з вінпоцетином, супозиторії для терапії захворювань сечостатевої системи, бальзам-настойка «Вітагрен», близько 70-ти парафармацевтичних засобів — кремів, гелів, супозиторіїв, понад 300 магістральних прописів різної терапевтичної спрямованості. Вячеслав Олександрович був ініціатором створення і беззмінним керівником з 1992 р. унікального для системи вузів МОЗ України Сертифікаційного центру парфюмерно-косметичних товарів і товарів побутової хімії Держспоживстандарту України, що сприяло поліпшенню контролю якості даної продукції.

В.О.Головкін успішно поєднував навчально-методичну роботу з науковими дослідженнями. Він — автор понад 300 наукових робіт, 43 авторських свідоцтв та патентів, 5 монографій. Його досягнення щодо розвитку медицини були відзначенні срібною медаллю ім. І.Павлова Російською Академією природничих наук. За період наукової роботи в Запорізькому державному медичному університеті В.О.Головкін підготував трьох докторів фармацевтичних наук, одного доктора медичних наук та 23 кандидатів фармацевтичних та медичних наук.

Поряд з невтомною енергією та ентузіазмом, які він віддавав педагогічній та науковій роботі, Вячеслав Олександрович завжди знаходив час і душевні сили для своєї сім'ї. Разом з дружиною Лідією Василівною вони виростили двох прекрасних синів — Анатолія та Володимира. Він щиро, як до доњок, ставився до своїх невісток та надзвичайно любив своїх онуків.

Ми глибоко сумуємо з приводу того, що пішов з життя Вячеслав Олександрович Головкін — яскрава, талановита, працелюбна людина, яка жила для того, щоб навчати людей щирості та любові до близького, вмінню зберігати порядність та чесність в усіх ситуаціях та відданості обраній справі.

Ми вдячні Вячеславу Олександровичу за все, чому він навчив нас, і завжди будемо пам'ятати вродливу, добру, шляхетну, душевно щедру, інтелігентну людину, видатного вченого, з яким нам поталанило працювати, спілкуватися і товаришувати.

*Ректори Запорізького державного медичного університету Ю.М.КОЛЕСНИК,  
Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького  
Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ,  
КОЛЕГИ ТА УЧНІ,*

*Д Р У З І: Володимир БОРИЩУК, Дмитро ВОЛОХ, Богдан ГРОМОВИК,  
Тарас ГРОШОВИЙ, Тимофій КАЛИНЮК, Микола ПОНOMARENKO,  
Михайло СЯТИНЯ, Віктор ТРОХИМЧУК, Олександр ЦУРКАН*