

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ**



**MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY**

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

**ХАРКІВ
2016**

ISSN 2519-2655

УДК 615.1

С 89

Редакційна колегія:

академік НАН України Черних В.П., проф. Гладух Є.В.,
проф. Стрельников Л.С., проф. Половко Н.П., доц. Манський О.А.,
доц. Калюжна О.С., доц. Шпичак О.С.

С 89 Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології :
збірник наукових праць. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 764 с.
ISSN 2519-2655

Збірник містить матеріали V Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (18 листопада 2016 р.).

Розглянуто теоретичні та практичні аспекти розробки, виробництва, контролю якості, стандартизації та реалізації лікарських засобів на сучасному етапі.

Для широкого кола магістрантів, аспірантів, докторантів, співробітників фармацевтичних та біотехнологічних підприємств, фармацевтичних фірм, викладачів вищих навчальних закладів.

Редколегія не завжди поділяє погляди авторів статей

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей

Матеріали подаються мовою оригіналу

ISSN 2519-2655

УДК 615.1

©НФаУ, 2016

OCCURRENCE OF *tonB* GENE AND ITS RESTRICTION ENDONUCLEASE ANALYSIS IN NASOPHARYNGEAL ISOLATES OF *Haemophilus influenzae* FROM LARYNGOLOGICAL PATIENTS

Andrzejczuk. S.¹, Kosikowska U.¹, Chwiejczak E.², Malm A.¹

¹Department of Pharmaceutical Microbiology with Laboratory for Microbiological Diagnostics, Medical University of Lublin, Chodzki Str. 1, 20-093 Lublin, Poland;

²Students Scientific Association at the Department of Pharmaceutical Microbiology with Laboratory for Microbiological Diagnostics, Medical University of Lublin, Poland

Introduction. Bacteria have many different mechanisms of iron uptake including small molecules called siderophores secreted outside the cells and chelating iron from surrounding or specific proteins ExbBD and TonB on outer membrane and playing a role as a receptors binding an iron from e.g.: hemoglobin, haptoglobin, transferrin or lactoferrin. In Gram-negative microorganisms iron is transported through outer membrane and then *via* the periplasm and the inner membrane, what requires an energy flow. TonB protein, being an energy-transducing protein for iron uptake, is a distinct part of a complex composed of three proteins ExbB-ExbD-TonB. TonB protein is placed in the inner membrane and extends along the periplasm. Other proteins are located only in the inner membrane. Due to the presence of TonB protein both membranes (outer and inner) are connected together and allow the energy flow required to iron transport [1,2,4,5].

H. influenzae is a part of human respiratory microbiota and also an important pathogen especially for younger children. It is believed that the ability to growth and pathogenicity of *H. influenzae* is generally associated with the requirement for iron from external sources. Literature data indicated that in *H. influenzae* as well as in *E. coli* an uptake and transport of iron is strongly dependent on the TonB protein [2,3,5]. Furthermore, inactivation of *tonB* gene in *H. influenzae* serotype b (Hib) caused a lack of capability to iron uptake, transport and use of this element for life processes, including an ability to involve infections. In consequence, bacteria became avirulent [5].

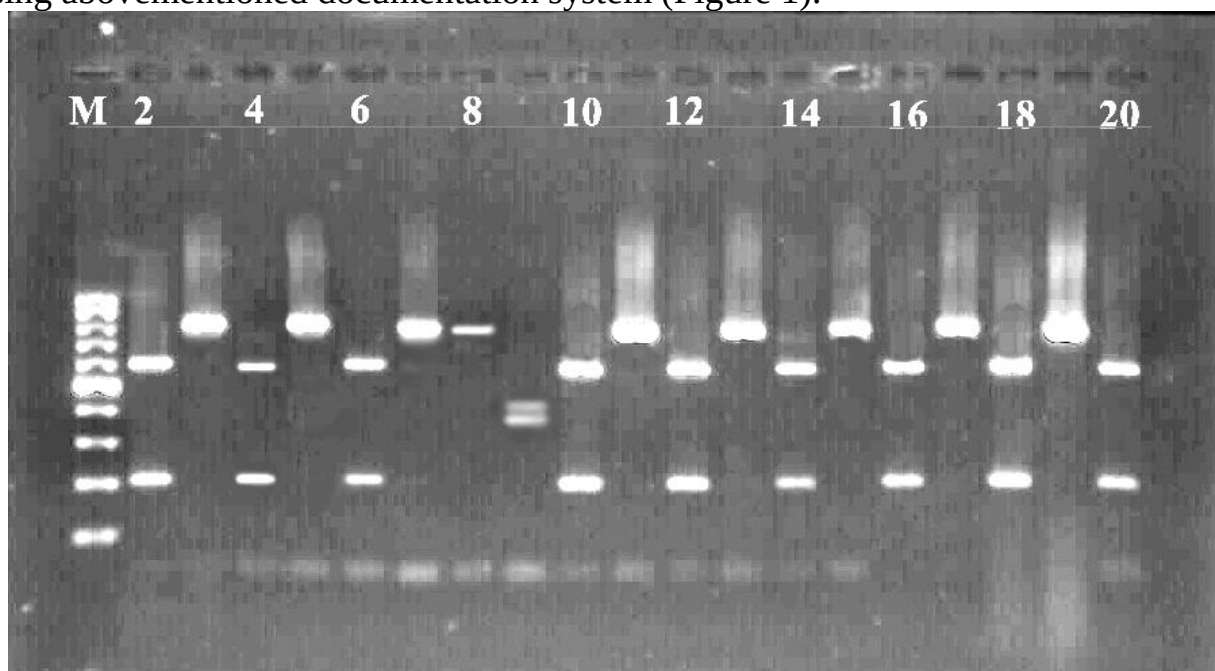
The aim of the study. The aim of this study was to analyze the prevalence of *tonB* gene in nasopharyngeal *H. influenzae* isolates collected from children with recurrent respiratory tract infections who underwent adenoidectomy. Additionally, a molecular typing on the basis of a restriction endonuclease digestion of the *tonB*-positive strains was performed and a structural similarity of DNA patterns was assessed.

Methods of research. The study included 37 isolates of *H. influenzae* selected from children aged 2-5 years old with recurrent respiratory tract infections who underwent adenoidectomy, as previously described [3]. The isolates were obtained from nasopharyngeal swabs. Additionally, the reference strain of *Haemophilus influenzae* ATCC 10211 from the American Type Culture Collection (ATCC) was used.

Identification of haemophili were performed using the API NH microtest

(BioMérieux, France). The *tonB* gene (~813 bp) was identified in a classic PCR reaction using a specific Ton1 (5'-GCAAGCACACAAGTGCAGCTAA-3') and Ton2 (5'-GCCGCCTTATCTAAACTTTCATCG-3') primers [4]. PCR amplification 25 µL reaction mixture included: REDTag® Ready Mix™ PCR Reaction Mix (Sigma Aldrich, Germany), 20 µM of each primer, 1 µL of genomic DNA and nuclease-free water (Sigma Aldrich, USA). Amplification was performed using the T20 Personal thermocycler (Biometra, Germany) and carried out for 34 cycles consisting of: denaturation at 94°C for 1 min, annealing for 1 min at 48°C and primer extension at 72°C for 1 min. Products were detected by electrophoresis on a 1.5% agarose gels (Sigma Aldrich, Germany) with ethidium bromide (1 mg/mL) in 0.5x Tris-borate-EDTA buffer at 120 V for 1.5 h. Gels were observed under UV light, photographed and documented using the Quantum Vilber-Gel-documentation tool (Vilber Lourmat, Germany).

All DNA probes with detected *tonB* gene were treated with the two FastDigest enzymes *Xho*I and *Bgl*II (ThermoFisher Scientific, USA). A restriction analysis was performed according to Matar et al. [4] and 30 µL reaction mixture was prepared in accordance with enzymes manufacturer's instructions. The obtained restricted fragments were separated by electrophoresis on 2% agarose gels at 120 V for 2 h. As described above, gels were observed under UV light, photographed and documented using abovementioned documentation system (Figure 1).



Abbreviations: M – 100 bp DNA ladder; lane 2 – PCR product of *H. influenzae* ATCC 10211 digested with *Xho*I; lane 3 – PCR product of *H. influenzae* ATCC 10211 uncut by *Bgl*II; lanes 5, 7, 11, 13, 15, 17, 19 – PCR products uncut by *Bgl*II; lanes 4, 6, 10, 12, 14, 16, 18, 20 – PCR products digested with *Xho*I; lane 8 – PCR product uncut by *Xho*I; lane 9 – PCR product digested with *Bgl*II

Figure 1. *Xho*I and *Bgl*II restriction endonuclease digestion results of PCR products of *tonB* gene (~813 bp) in nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* strains isolated from children with recurrent respiratory infections who underwent adenoidectomy.

Main results. According to our results, among 37 nasopharyngeal *H. influenzae* isolates from children with recurrent respiratory infections who underwent adenoidectomy the occurrence of *tonB* gene as revealed by PCR product ~813 bp was observed in 33/37 (89%) of isolates.

Analysis of restriction enzyme digestion of DNA fragments with detected *tonB* gene in *H. influenzae* strains are summarized in Table 1. A digestion with the endonuclease *XhoI* showed that PCR products obtained from 32/37 (86%) of strains and the reference strain *H. influenzae* ATCC 10211 were cut by this enzyme into two fragments of ~204 and ~609 bp. In case of a reaction with the *BglII* enzyme, PCR products from 15/37 (41%) strains were cut into two fragments of ~388 and ~425 bp.

On the basis of the results of PCR products digestion involving *XhoI* and *BglII* endonucleases, a four possible restriction patterns were defined: I (X^+B^+) – PCR products cut by both *XhoI* and *BglII*, II (X^+B^-) – PCR products digested only with *XhoI*, III (X^-B^-) – uncut PCR products and IV (X^-B^+) – PCR products digested only with *BglII*. The obtained results showed that most isolates were characterized by the II restriction pattern – 18/37 (49%), followed by the I pattern with 14/37 (38%) representatives.

Conclusions. The high prevalence of *tonB* gene among nasopharyngeal *H. influenzae* isolates in children with recurrent respiratory infections who underwent adenoidectomy suggests its importance not only as a virulence factor responsible for pathogenicity and invasive infections but also for facilitating bacteria survival in a human body and colonization by them of e.g. nasopharynx.

Table 1. Restriction patterns of PCR products of *tonB* gene (~813 bp) after digestion with *XhoI* and *BglII* in nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* strains isolated from children with recurrent respiratory infections who underwent adenoidectomy.

Restriction pattern	<i>XhoI</i>			<i>BglII</i>		
	Fragment length (bp)	No. of products		Fragment length (bp)	No. of products	
		digested	uncut		digested	uncut
I (X^+B^+)	~204, ~609	14	-	~388, ~425	14	-
II (X^+B^-)		18	-		-	18
III (X^-B^-)		-	-		-	-
IV (X^-B^+)		-	1		1	-

X^+ – PCR products digested with *XhoI*, B^+ – PCR products digested with *BglII*, X^- – PCR products uncut by *XhoI*, B^- – PCR products uncut by *BglII*

References

1. Choby JE, Skaar EP. Heme synthesis and acquisition in bacterial pathogens. *Journal of Molecular Biology*. 2016;428(17):3408-3428.
2. Jarosik GP, Sanders JD, Cope LD, Muller-Eberhard U, Hansen EJ. A functional *tonB* gene is required for both utilization of heme and virulence expression by *Haemophilus influenzae* type b. *Infection and Immunity*. 1994;62(6):2470-2477.
3. Kosikowska U, Korona-Główniak I, Niedzielski A, Malm A. Nasopharyngeal and adenoid colonization by *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in children undergoing adenoidectomy and the ability of

bacterial isolates to biofilm production. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(18):e799.

4. Matar GM, Chahwan R, Fuleihan N, Uwaydah M, Hadi U. PCR-based detection, restriction endonuclease analysis, and transcription of *tonB* in *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* isolates obtained from children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001;8(2):221-224.

5. Morton DJ, Hempel RJ, Seale TW, Whitby PW, Stull TL. A functional *tonB* gene is required for both virulence and competitive fitness in a chinchilla model of *Haemophilus influenzae* otitis media. *BMC Research Notes*. 2012;5:327.

THE PREVALENCE OF THE SELECTED GENES RESPONSIBLE FOR BIOFILM FORMATION IN *Candida glabrata* ISOLATED FROM THE ORAL CAVITY IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Biernasiuk A., Sternik M., Malm A.

Department of Pharmaceutical Microbiology with Diagnostic Microbiology Unit,
Medical University, Lublin, Poland

Introduction. The yeasts belonging to *Candida* spp., including *C. albicans* and other species, known as non-*albicans Candida* spp., are commensal organisms that can be isolated from the oral cavity, upper respiratory tract as well as from vagina in healthy people. These yeasts are classified also as opportunistic pathogens, which can cause candidiasis – endogenous infections from superficial to seriously deep-seated mycoses under predisposing conditions [1,2]. However, following the widespread and increased use of immunosuppressive therapy together with broad-spectrum antimycotic therapy, the frequency of mucosal and systemic infections caused by *C. glabrata* has increased significantly [1,2,3]. This yeast is often the second or third most common cause of candidiasis after *C. albicans*. Infections caused by *C. glabrata* are difficult to treat and are often resistant to many azole antifungal agents, especially fluconazole [2,3]. Currently, there are few recognized virulence factors of *C. glabrata*. One of them is the biofilm formation. These yeasts can develop this structure on several surfaces such as oral, urinary and vaginal epithelia or central venous catheters, dental prostheses and other indwelling devices. The biofilms are extremely resistant to antifungal drugs and are a source of reinfections [2]. Biofilm formation by yeasts is a complex process regulated by several genes. Among them, *EPA6* and *AWP2* encode adhesins or cell wall proteins of *C. glabrata*. In turn, *ACT1* gene is responsible for encoding the structural protein actin or *YAK1* encodes a protein kinase [1].

The aim of the study. The aim of the study was to estimate the prevalence of the selected genes responsible for biofilm formation: *ACT1*, *AWP2*, *EPA6* and *YAK1* in *C. glabrata* strains isolated from the oral cavity in patients with immune disorders.

Methods of research. Totally, 50 strains of *C. glabrata* isolated from patients with immunosuppression, e.g. with cancer, chronic hepatitis C, diabetes mellitus and elderly people aged of 65 years old or older were included in the study. The Ethical Committee of the Medical University of Lublin approved the study protocol (No. KE-0254/75/2011). Moreover, the reference strain of *C. glabrata* ATTC 90030 belonging to the American Type Culture Collection was used as a control microorganism. To assess the incidence of the genes involved in biofilm formation by *C. glabrata*, the isolates were grown overnight in Sabouraud Dextrose bulion (SDB) medium. The DNA from the strains was prepared using Genomic Mini AX YEAST (SPIN) (A&A Biotechnology, Poland), according to the manufacturer's procedure. PCR method was performed with *ACT1*, *AWP2*, *EPA6* and *YAK1* primers (Genomed S.A. Poland) (see Tab. 1).

PCR reactions were carried out in the thermocycler and amplification conditions were as following: initial denaturation at 95 °C for 5 min and 48 cycles of

denaturation at 95 °C for 10 s, followed by primer annealing at 56 °C for 30 s and elongation at 72 °C for 30 s. Final extended elongation at 72 °C have lasted 5 min. The polymerase chain reaction was performed in 0.5 ml microcentrifuge tubes in a 15- μ l final reaction mixture containing 50-200 ng of *C. glabrata* DNA as template, 7.5 μ l of REDtag Ready MixTM PCR Mix (Sigma-Aldrich, USA), 5.9 μ l of distilled water and 0.3 μ l of each 20 μ M primer. For each experiment, the size of DNA fragments amplified by PCR were determined by direct comparison with the DNA marker – 100 bp Ladder Plus (Fermentas, Lithuania). Control samples without template DNA were included in each run and reproducibility was checked for each reaction. The PCR products were separated using electrophoresis in agarose gels (1.5%) at 120 mV for approximately 60 min at room temperature in TBE buffer (Tris Borate Electrophoretic Buffer, 89 mM Tris/HCl, 89 mM boric acid, 2.5 mM EDTA, 0.01% ethidium bromide pH 8.0) (Sigma-Aldrich, USA). Reaction products were detected and visualized with UV light.

Table 1. Primers used for detection by PCR of the selected genes responsible for biofilm formation in *C. glabrata*.

Gene	Sequence primers
<i>ACT1f</i> <i>ACT1r</i>	5'- ACCAACTGGGATGACATGGA-3' 5'- TCATTGGAGCCTCGGTCAAC-3'
<i>AWP2f</i> <i>AWP2r</i>	5'-GCGGTTGCAGATTGGTAATGG-3' 5'-TAGGATAAGAACAGACGACGGGTG-3'
<i>EPA6f</i> <i>EPA6r</i>	5'- GGATGGACGGACCCTACTGA-3' 5'- GCTGCATCCCAACATGGATTC-3'
<i>YAK1f</i> <i>YAK1r</i>	5'- GCATGGTTCAGCGTCCAATC-3' 5'- CGGTACGTTCTGGGGTCATAG-3'

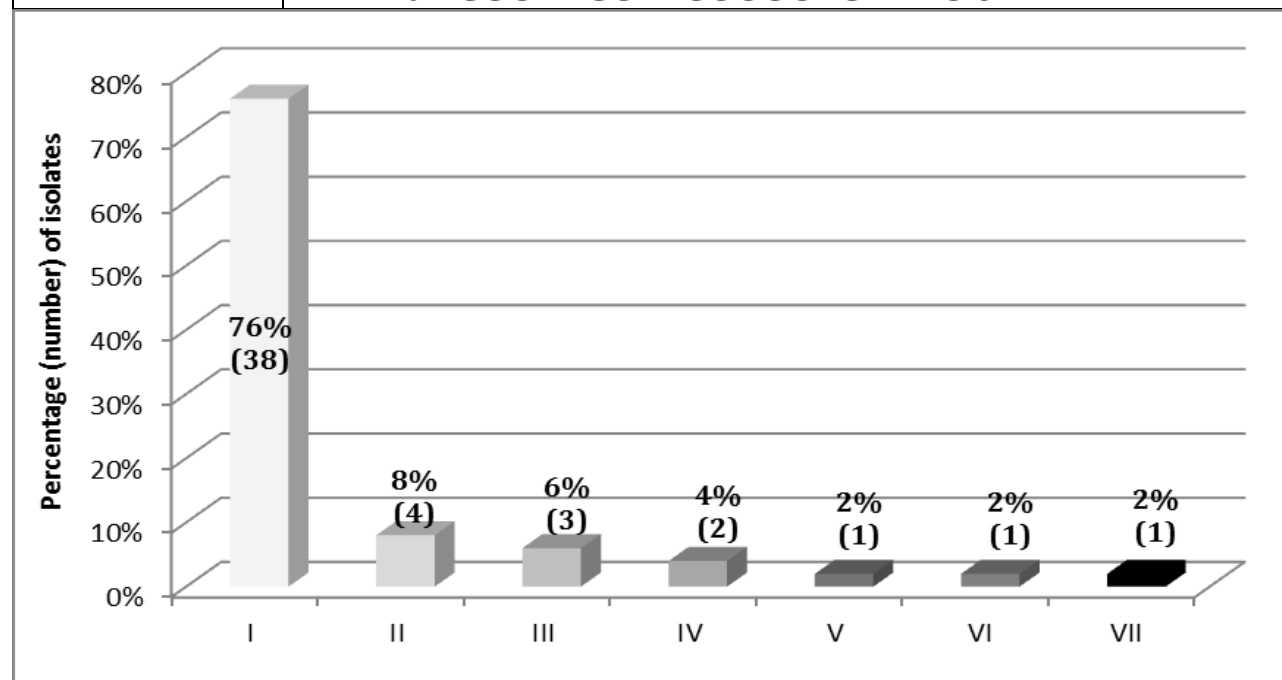


Figure 1. The prevalence of types of combination genes in *C. glabrata* isolated from the oral cavity. Explanations: I – the presence of all studied genes: *ACT1*, *AWP2*, *EPA6*, *YAK1*; II – *ACT1*, *AWP2*, *EPA6*; III – *AWP2*, *EPA6*; IV – *EPA6*, *YAK1*; V – *ACT1*, *AWP2*, *YAK1*; VI – *AWP2*, *YAK1*; VII – *YAK1*.

Main results. Using the PCR reaction, products of the studied genes involved in biofilm formation in *C. glabrata* were detected with the prevalence depending on the strain. Seven gene combinations were defined. Type I, which included all of the tested genes was found in the majority – 76 % of isolates. Other types were detected to occur with lower frequency (2 – 8 %) (see Fig. 1). In the case of the *C. glabrata* ATTC 90030, the presence of type I was found.

The most frequently detected genes, were *AWP2* and *EPA6*, which occurred with similar incidence – 94 % isolates. The remaining genes, namely *ACT1* and *YAK1*, were found also to occur with high frequency – 86 %.

Conclusions. The high prevalence of genes involved in biofilm formation in *C. glabrata* isolated from the oral cavity in immunocompromised patients suggests that these genes may be regarded as an important factor responsible for colonization of human body by *C. glabrata* as well as its pathogenicity.

References

1. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H., Sandai D., Than L.T.L.: *In vitro* modulation of probiotic bacteria on the biofilm of *Candida glabrata*. *Anaerobe* 2015, 34: 132-138.
2. Riera M., Mogensen E., d'Enfert Ch., Janbon G.: New regulators of biofilm development in *Candida glabrata*. *Res. Microbiol.* 2012, 163 (4): 297-307.
3. Rodrigues C.F., Silva S., Henriques M.: *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *Eur. J. Clin. Microbial. Infect. Dis.* 2014, 33 (5): 673-688.

ABC-ANALYSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PHARMACOTHERAPY

Gerasymova O.O., Tzhatirani Riyameke

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Introduction. Rheumatoid arthritis is the serious autoimmune disease. It is caused by high rates disability and mortality of patients, reducing their quality of life and significant financial costs for treatment [2,3]. Conducting rational pharmacotherapy of the disease and optimization of its costs are relevant and determine the conduct of the clinical and economic evaluation of rheumatoid arthritis pharmacotherapy.

The purpose of this study is to evaluate the structure of medicinal preparations costs for the treatment of patients with rheumatoid arthritis in one of health care institutions in Kharkov.

Methods of research. Supplementary clinical and economic method: ABC-analysis [1]. Research lasted for 2015.

The main results. According to the 84 disease histories of patients with rheumatoid arthritis aged from 39 to 62 years (30 men and 54 women) 37 trade names (TN) of medicines (20 international non-patent names (INN)) from 13 pharmacological groups have been determined. Correlation of Ukrainian and foreign drugs is 1:2.7.

The division TN of medications into the ABC-groups was the following, group A – 9 medications with 79.46 % of costs from the total costs sum on all researched medications; group B – 11 medications (15.16 % of costs), group C – 17 medications (5.38 % of costs). The leader of ABC-rating according to TN became a immunosuppressant “Methotrexate” (“Ebewe Pharma”, tabl. 2.5 mg № 50) which is 22.92 % of total sum costs.

The most expensive pharmacological groups – immunosuppressants (38.74 % of costs, 2 INN, 2 TN) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (24.51% of costs, 2 INN, 6 TN).

Conclusion. The results of this carried out ABC-analysis can be the basis to improve the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis in the mentioned health care institution.

References

1. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко та ін. – Х.: Стиль-Издат, 2013. – 36 с.
2. Florian MP Meier, Marc Frerix, Walter Hermann & Ulf Müller-Ladner. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis // Immunotherapy. – 2013. – № 5(9). – P. 955-974.
3. Klimes J., Vocolka M., Sedova L. et al. Medical and Productivity Costs of Rheumatoid Arthritis in The Czech Republic: Cost-of-Illness Study Based on Disease Severity // Value in Health. Regional Issues – 2014. – № 4C. – P.75 – 81.

***Lactobacillus* SPP. COLONIZING ORAL CAVITY IN UKRAINIAN PEOPLE
– SPECIES DISTRIBUTION AND POTENTIAL PROBIOTIC PROPERTIES**

**Grzegorz A.¹, Samborski D.², Pitura K.³, Korona-Glowniak I.¹, Wolanska E.²,
Hendzel B.², Bachanek T.², Szybinski V.⁴, Zimenkowsky A.⁴, Malm A.¹**

¹Department of Pharmaceutical Microbiology with Diagnostic Microbiology Unit,
Medical University, Lublin, Poland

²Department of Conservative Dentistry with Endodontics, Medical University,
Lublin, Poland

³Department of Cultivation and Fertilization of Horticultural Plants,
University of Life Science, Lublin, Poland

⁴Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. Lactobacilli are widely distributed in nature, being an important part of human microbiota in gastrointestinal tract or female genital tract as well as oral cavity [4]. These bacteria are involved in the maintenance of oral health and at the same time some of them may be etiological agents of several disorders within oral cavity [1, 3].

The aim of the study. The aim of the study was to determine the prevalence of oral *Lactobacillus* spp. in Ukrainian people together with the species distribution among lactobacilli and the determination of their ability to synthesize hydrogen peroxide and the assessment of the bacterial cell surface hydrophobicity.

Methods of research. The study included 28 people of both sexes, including 15 children ranging in age from 12 to 15 years and 13 adults over the age of 60 years living around Lake Szacki Ukraine. From each person swab from the interdental spaces was obtained and placed in transport medium. Next, the samples were immediately streaked on Rogosa agar (Oxoid, United Kingdom) and were incubated under anaerobic conditions by Genbag anaer and Genbox anaer (bioMérieux, France) at 37°C for 48 h. After that isolates were identified based on phenotype: colony morphology, Gram staining, catalase production and fermentation patterns using API 50 CH microtest (bioMérieux, France).

For H₂O₂ detection, each isolated strain was plated on MRS agar containing 0.25 mg/ml 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) (Sigma-Aldrich, USA) and 0.1 mg/ml of horseradish peroxidase (Sigma-Aldrich, USA) and incubated for 48 h at 37°C under anaerobic conditions. Colonies showing a blue colour were defined as hydrogen peroxide positive. According to the intensity of the colour, intense blue was scored as strongly positive (+++), blue was positive (++), and light blue was weakly positive (+) and unchanged colour was scored as negative (-).

Cell surface hydrophobicity was determined by the Salt Aggregation Test (SAT) [2]. Bacterial cell suspensions were mixed with equal volumes of ammonium sulfate of various molarities (0.1; 0.2; 0.4; 1.0; 1.2; 1.4; 1.8; 3.2 mol/l). The formation of cell aggregates was observed after 1 min by visual reading. Strains were divided into three groups: aggregating in the salt concentration of 0.1-1.0 M – with a strongly hydrophobic surface, at the salt concentration of 1.2-1.6 M – with a hydrophobic

surface and at the salt concentration >1.8 M – hydrophilic or non-aggregating.

Main results. Totally, 40 isolates being Gram-positive, catalase-negative and non spore-forming rods were obtained. Among these isolates, 10 species of *Lactobacillus* spp. were identified by biochemical tests such as *L. paracasei* – 11 (27.5 %), *L. fermentum* – 10 (25.0 %), *L. coprophilus* – 6 (15.0 %), *L. plantarum* – 5 (12.5 %) and *L. curvatus* – 3 (7.5 %). Only single strains were identified as *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. brevis*, *L. delbruecki* and *L. rhamnosus*. Among lactobacilli isolated from children the most frequently identified species were *L. fermentum* (45.0 %), *L. paracasei* (15.0 %) and *L. plantarum* (15.0 %), while among those from adults – *L. paracasei* (40.0 %) and *L. coprophilus* (25.0 %), respectively (see Table 1). As presented in Table 2, 12 (60 %) *Lactobacillus* spp. strains possessing the ability to produce H_2O_2 were isolated from children and 12 (60 %) of them from adults. The cell-surface hydrophobicity of all strains tested is shown in Table 3; among 40 strains – 28 (70.0 %) had strong hydrophobic, 2 (5 %) - hydrophobic, while 10 (25.0 %) characterized by hydrophilic properties.

Table 1

The prevalence of oral *Lactobacillus* spp. isolated from children and adults

Microorganism	Number of strains (percentage)		
	Children (n=20)	Adults (n=20)	Total (n=40)
<i>L. fermentum</i>	9 (45)	1 (5)	10 (25)
<i>L. paracasei</i>	3 (15)	8 (40)	11 (27.5)
<i>L. plantarum</i>	3 (15)	2 (10)	5 (12.5)
<i>L. curvatus</i>	2 (10)	1 (5)	3 (7.5)
<i>L. coprophilus</i>	1 (5)	5 (25)	6 (15)
<i>L. lactis</i>	1 (5)	–	1 (2.5)
<i>L. salivarius</i>	1 (5)	–	1 (2.5)
<i>L. brevis</i>	–	1 (5)	1 (2.5)
<i>L. delbruecki</i>	–	1 (5)	1 (2.5)
<i>L. rhamnosus</i>	–	1(5)	1(2.5)

Table 2

The ability to produce hydrogen peroxide by oral *Lactobacillus* spp. isolated from children and adults

H_2O_2 production	Number of strains (percentage)		
	Children (n=20)	Adults (n=20)	Total (n=40)
Strong positive (+++)	2 (10)	8 (40)	10 (25)
Positive (++)	2 (10)	–	2 (5)
Weak positive (+)	8 (40)	4 (20)	12 (30)
Negative(-)	8 (40)	8(40)	16 (40)

Table 3

Cell surface hydrophobicity of oral *Lactobacillus* spp. isolated from children and adults

Hydrophobicity	Number of strains (percentage)		
	Children (n=20)	Adults (n=20)	Total (n=40)
Strong hydrophobic	17 (85)	11 (55)	28 (70)
Hydrophobic	–	2 (10)	2 (5)
Hydrophilic	3 (15)	7 (35)	10 (25)

Conclusions. The presented preliminary data suggest the age-dependent distribution of oral *Lactobacillus* spp. The high contribution of the H₂O₂-producing lactobacilli deserves an attention. The obtained data should be taken into account in the aspect of composition of probiotic products used for maintenance of ecological balance within oral cavity.

References

1. Caufield P. W., Li Y., Dasanayake A., Saxena D.: Diversity of lactobacilli in the oral cavities of young women with dental caries. *Caries Res.* 2007; 41(1): 2-8.
2. Jonsson P., Wadström T.: Cell surface hydrophobicity of *Staphylococcus aureus* measured by the salt aggregation test (SAT). *Curr. Microbiol.* 1984; 10(4): 203-209.
3. Nase L., Hatakka K., Savilahti E., Saxelin M., Ponka A., Poussa T., Meurman J. H.: Effect of long term consumption of a probiotic bacterium *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001; 35: 412-420.
4. Samaranayake L.: *Essential Microbiology for Dentistry*. 2012 Elsevier; 4th edition; 129.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF *Lactobacillus rhamnosus***Grzegorz A.¹, Jach M.E.², Malm A.¹**¹Department of Pharmaceutical Microbiology with Diagnostic Microbiology Unit,
Medical University, Lublin, Poland²Department of Molecular Biology, The John Paul II Catholic University,
Lublin, Poland

Introduction. The human gastrointestinal microbiota, particularly strains of the genus *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, play an important role in the homeostasis. Many strains of *Lactobacillus rhamnosus* are used as dietary supplements, food additives and probiotic medicinal products, e.g. commercial *L. rhamnosus* E/N, *L. rhamnosus* Oxy and *L. rhamnosus* Pen strains. These strains were originated from gastrointestinal tract (GIT). In a randomized, double-blind, placebo-controlled study, these strains used together more effectively reduced the risk of any diarrhoea in children under going antimicrobial therapy for common infectious diseases [3].

The aim of the study. The aim of the study was compare the antimicrobial activity of the supernatants obtained from the cultures of commercial probiotic strains *L. rhamnosus* E/N, Oxy and Pen as well as the reference strain *L. rhamnosus* ATCC 53103 against several GIT pathogens.

Methods of research. Bacterial species. In this study the following well-defined probiotic strains were used: *Lactobacillus rhamnosus* E/N, *Lactobacillus rhamnosus* Oxy and *Lactobacillus rhamnosus* Pen, being components of medicinal probiotic product (Lakcid®Biomed-Lublin; Poland) and the reference strain *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103. Bacterial species representing GIT pathogens belonged to American Type Culture Collection (ATCC): *Escherichia coli* ATCC 3521, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Proteus mirabilis* ATCC 12453, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Clostridium difficile* ATCC 43593, *Campylobacter jejuni* ATCC 33291, *Helicobacter pylori* ATCC 43504. Additionally, *Enterobacter cloacae* from the National Medicines Institute and clinical strain of *Shigella sonnei* were used.

Preparation of cell-free supernatant from lactobacilli strains. Lactobacilli strains were grown on MRS agar (BTL; Poland) at 37 °C for 48 h. Then, the following media were used prepared on the basis of MRS medium (Oxoid, United Kingdom): MRS1 (commercial MRS medium, pH 6.8), MRS2 (MRS medium with 17g/l of sodium acetate, pH 6.8) and MRS3 (MRS medium without sodium acetate, pH 6.8). Cell-free supernatants were obtained by centrifuging the culture at 10000 rpm for 10 minutes and then filtration through 0.22 µm filters (Chromafil CA-20/25S, Macharey-Nagel; Germany). All supernatants were stored at 4 °C.

Antagonistic activity of cell-free supernatants. The *in vitro* antagonistic activity were determined by the broth microdilution method in 96-well microtitre plates according to Walasek et al. [4], allowing for estimation of MIC (minimum inhibitory concentration) and MBC (minimum bactericidal concentration). First, stock solution (50% v/v) of the tested supernatants were prepared in double-concentrated Mueller

Hinton broth (MHB) or MHB with 5% sheep blood, depending on the GIT pathogen tested. Then, serial twofold dilution of these supernatants in the same media were made in order to obtain final concentrations of samples, ranging from 1.5 %-25 % v/v. MHB and MHB with 5% sheep blood with inoculum of bacteria were used as growth control media. MHB and MHB with 5 % sheep blood containing the supernatants were used as negative control. All experiments were performed at least in triplicate. Protein quantification in cell-free supernatants. Protein was determined by Bradford protein assay using MRS broth as control [1]. Determination of lactic acid concentration and pH in cell-free supernatants. D,L lactic acid was determined according to pharmacopeal method [2], while pH was detected by PH-meter (Mettler-Toledo).

Main results. As presented in Table 1, *L. rhamnosus* E/N, Oxy and Pen strains produced lactic acid during the fermentation processes using glucose as carbon source. The content of lactic acid in all cell-free supernatants was comparable, being 9.0-9.7 g/L, while protein content was very low - below 0.1 mg/mL; pH of the supernatants ranged from 3.4-4.5.

Table 1

pH, protein and lactic acid content of cell-free supernatants of *Lactobacillus rhamnosus* E/N, Oxy, Pen strains and *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 93103

Media/strain		pH (mean±SD)	Content	
			Protein [mg/mL] (mean±SD)	Lactic acid [g/L] (mean±SD)
MRS1	E/N	3.8 ± 0.02	0.03 ± 0.03	9.4 ± 0.06
	Oxy	3.8 ± 0.00	0.04 ± 0.04	9.5 ± 0.00
	Pen	3.9 ± 0.00	0.01 ± 0.01	9.0 ± 0.64
	ATCC	3.8 ± 0.01	0.03 ± 0.03	9.5 ± 0.00
MRS2	E/N	4.4 ± 0.07	0.0 ± 0.00	9.7 ± 0.32
	Oxy	4.5 ± 0.03	0.05 ± 0.05	9.5 ± 0.00
	Pen	4.4 ± 0.03	0.10 ± 0.08	9.5 ± 0.06
	ATCC	4.4 ± 0.04	0.13 ± 0.13	9.5 ± 0.00
MRS3	E/N	3.5 ± 0.04	0.0 ± 0.00	9.5 ± 0.00
	Oxy	3.5 ± 0.12	0.05 ± 0.05	9.5 ± 0.06
	Pen	3.7 ± 0.04	0.0 ± 0.00	9.6 ± 0.13
	ATCC	3.4 ± 0.06	0.0 ± 0.00	9.5 ± 0.06

SD-standard deviation

All cell-free supernatants showed antimicrobial activity against the growth of GIT pathogens. The highest antagonistic activity (MIC=3%) was found in case of MRS1 (E/N, Oxy, Pen, ATCC against *C. difficile* and *H. pylori*), MRS2 (E/N, Oxy, Pen, ATCC against *C. difficile*; E/N, Oxy, ATCC against *C. jejuni*; E/N, Oxy, Pen against *H. pylori*) and MRS3 (E/N, Oxy, Pen, ATCC against *C. difficile*). Very good antagonistic activity (MIC=6%) showed MRS1 (E/N, Oxy, Pen, ATCC against *C. jejuni*), MRS2 (E/N, Oxy, Pen, ATCC against *S. sonnei*; Oxy against *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*; Pen against *C. jejuni*; ATCC against *H. pylori*) and MRS3

(E/N, Oxy, Pen, ATCC against *H. pylori*).

The low MBC/MIC ratios (2 and 4) suggest that cell-free supernatants behaved as bactericidal agents against GIT pathogens (except of *S. sonnei*) (see Table 2).

Table 2. MIC [%] and MBC [%] and MBC/MIC values of cell-free supernatants against GIT pathogens

Microorganisms	MIC;MBC (MBC/MIC)											
	MRS1				MRS2				MRS3			
	E/N	Oxy	Pen	ATCC	E/N	Oxy	Pen	ATCC	E/N	Oxy	Pen	ATCC
<i>Escherichia coli</i> ATCC*3521	12;50 (4)	12;50 (4)	12;50 0 (4)	12;50 (4)	12;50 (4)	12;50 (4)	12;50 (4)	12;50 (4)	12;50 (2)	12;50 (2)	12;50 (2)	12;50 (2)
<i>Shigella sonnei</i> CS**	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;5 0 (4)	12;25 (2)	6;50 (8)	6;50 (8)	6;50 (8)	6;50 (8)	25;50 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	12;25 (2)
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	12;25 (2)
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	6;25 (4)	12;25 (2)	12;25 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	12;25 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	6;25 (4)	12;25 (2)	12;25 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	12;25 (2)
<i>Enterobacter cloacae</i> NIL***	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;2 5 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	6;25 (4)	12;25 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	25;50 (2)	25;50 (2)	12;25 (2)
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 43593	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)
<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33291	6;12 (2)	6;12 (2)	6;12 (2)	6;12 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	6;12 (2)	3;6 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	12;25 (2)	6;12 (2)
<i>Helicobacter pylori</i> ATCC 43504	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	3;6 (2)	6;12 (2)	6;12 (2)	6;12 (2)	6;12 (2)	6;12 (2)

*ATCC - American Type Culture Collection, **CS - clinical strain, ***NIL - National Medicines Institut

Conclusions. Antagonistic activities of cell-free supernatants from *L. rhamnosus* E/N, Oxy and Pen strains against GIT pathogens is assumed due to synthesis of antimicrobial metabolites like lactic acid lowering the pH but rather is not dependent on protein components like bacteriocins. Activity against *H. pylori* and *C. difficile* deserves a particular attention.

References

1. Bradford M. M.: Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976; 72: 248-254.
2. European Pharmacopoeia 8.0 (2011), Lactic acid Monography 01/2008:0458.
3. Ruszczyński M., Radzikowski A., Szajewska H.: Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. Aliment. Pharm. Therap. 2008; 28: 154-161.
4. Walasek M., Grzegorzczak A., Malm A., Skalicka-Woźniak K.: Bioactivity-guided isolation of antimicrobial coumarins from *Heracleum mantegazzianum* Sommier & Levier (Apiaceae) fruits by high-performance counter-current chromatography. Food Chemistry. 2015; 186(1): 133-138.

ROLE OF A RENAL PHARMACIST IN THE TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Hudz N.I.¹, Korytniuk R.S.²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of postgraduate education, Ukraine

Literature data state that clinical pharmacist interventions improved management of anemia, blood pressure, and lipids, and calcium and phosphate parameters at treatment of the patients suffering from chronic kidney disease (CKD). Controlled trials involving such patients showed that activities of renal pharmacists reduced hospital admissions, length of hospital stay, and incidence of end-stage renal disease (ESRD) or death [5]. But there are countries in which none of the haemodialysis (HD) centers have benefitted from clinical pharmacy services. The participation of clinical pharmacist at HD centre improved the control of CKD complications, including bone metabolism, anaemia and dyslipidaemia, compared to the previously adopted system of physician-only management of complications [1].

The purpose of this publication is to present very briefly the main possible functions of renal pharmacists.

Results. Collette B. Raymond and coauthors and Simin Dashti-Khavidaki and coauthors state that among core activities of a renal pharmacist are review of laboratory test results and medication, performance of medication reconciliation, attending multidisciplinary patient care rounds. Reviewing laboratory test results and medication include performance of these functions for all patients who admit in hospital, who are discharged from hospital, and who start HD or peritoneal dialysis. Attending multidisciplinary patient care rounds envisages the participation in discussions about patients, identification admitted patients for discharge medication reconciliation [1, 5].

To our mind, reviewing laboratory test results and medication is very important. The first, it gives possibility to choose the most appropriate solution for dialysis procedure for a certain patient. The composition of a dialysis solution should meet the special needs of a patient [2-4]. Secondly, it is very important to choose optimal dosing for phosphate binders and calcitriol reviewing results of laboratory tests and medications. Non-optimal dosing of calcium-phosphate binders and calcitriol can induce low or high concentration of calcium in the blood. Hyperphosphatemia and high level of calcium contribute to the substantial increase in cardiovascular event in patients suffering from CKD [1]. Finally, reviewing medication by a renal pharmacist can also play a major role in managing adverse reactions, drug interactions and in providing optimal dosing medicinal products. There is disturbance of pharmacokinetics of medicinal products in patients suffering from CKD. This disturbance is manifested with the increase of concentration of a drug substance or its metabolites in the blood, decrease its elimination from organism, decrease excretion with urine. Expression of these manifestations depends on the stage of CKD and character of elimination of a drug product. At CKD some medicinal products have increased dialysis clearance because of their dialysability. A

renal pharmacist using special knowledge can optimize pharmacotherapy by adjusting the dose of a medicinal product on the base of mass of patient, clearance of creatinine, glomerular filtration rate (GFR), and pharmacokinetics parameters of the medicinal products including its dialysability [1].

Conclusions. To sum up, there are a lot of functions of a renal pharmacist. We believe that if these functions were implemented in Ukrainian hospitals it could improve management of CKD.

Coauthor N. Hudz is grateful to the Agency Visegrad Fund for providing a scholarship for the research as this publication was created during the contracted research project (51600967).

References

1. Dashti-Khavidaki, S., Khalili H., Shahverdi S at al. The role of clinical pharmacy services in achieving treatment targets in Iranian haemodialysis patients. Singapore Med. J. 2012; 53(9): 599-603. Access mode: <http://www.sma.org.sg/UploadedImg/files/SMJ/5309/5309a7.pdf>.
2. Kar Neng lai. A practical manual of RENAL MEDICINE. Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2009.
3. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Guideline 9 / Dialysate calcium concentrations.- American Journal of Kidney Diseases. – 2003. – Vol. 42, № 4, Suppl. 3. – S99-S102
4. Peritoneal dialysis solutions / Nephrology Dialysis Transplantation. – 2005. – 20 [Suppl 9]: ix16-ix20. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: // http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/suppl_9/ix16.full.pdf+html
5. Raymond C., Wazny L., Sood A. Standards of clinical practice for renal pharmacists 2013; vol. 66, №.6: 369-374. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867564/pdf/cjhp-66-369.pdf>

ANALITICAL PROCEDURE OF THE DETERMINATION OF 5-HYDROXYMETHYLPHURFURAL IN SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS

Hudz N.I.¹, Korzeniowska K.², Filipiska A.M.¹, Wieczorek P.P.²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²University of Opole, Faculty of Chemistry, Pl. Kopernika 11, 45-040 Opole, Poland

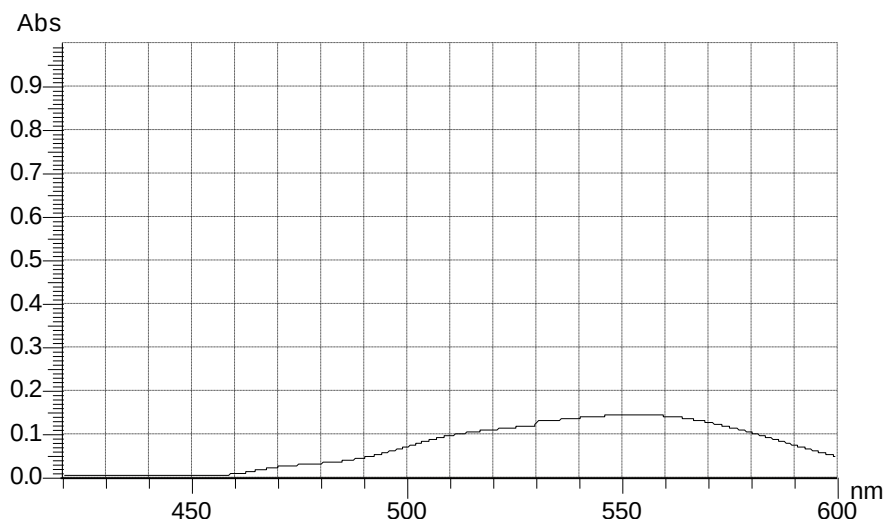
Introduction. According to the European Pharmacopeia, 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) is measured in solutions for peritoneal dialysis (PD) by colorimetric method (Winkler's method) [3]. Essence of this method consists in the reaction of 5-HMF with barbituric acid and *p*-toluidine and giving a red compound which is determined by colorimetric method at 550 nm after allowing the reaction mixture to stand for the certain time [2]. However, the Pharmacopeia does not provide the preparation of blank, procedures of preparations of reagents, their expiry dates, etc. [3]. In addition to it, some publications give the time of standing up to 5 minutes [2].

The purpose of this study was to elaborate conditions of the Pharmacopeia analytical procedure of measuring concentration 5-HMF in solutions for PD.

Methodology and results. On the ground of the literature data [1-4] and own research the conditions of the analytical procedure of measuring concentration 5-HMF in solutions for PD with concentration of lactate ions 35 mmol/l and glucose monohydrate 2,5 % ml have been established. The solution (1,1 ml) for PD was put into each of two 10 ml flasks a and b. Then, 5 ml of 100 g/L solution of *p*-toluidine *R* in 2-propanol *R* containing 10% V/V of glacial acetic acid *R* was placed into each flask. The contents of each flask were mixed. Afterwards, the purified water (1 ml) was added to flask b (blank), whilst 1 ml of 5 g/l solution of barbituric acid *R* was added to flask a (test solution) and mixed. The contents of the flasks were transferred into spectrophotometer cells with optical paths of 1 cm. The absorbance of the test solution within 4 minutes was determined, beginning with 1 minute and 45 seconds the measurements of absorbance were carried out every thirty seconds. The highest absorption which was reached within 4 minutes was recorded. For identification of the red complex, the spectrum of the test solution was determined at approximately 2 minutes and 30 seconds using flask b as the blank.

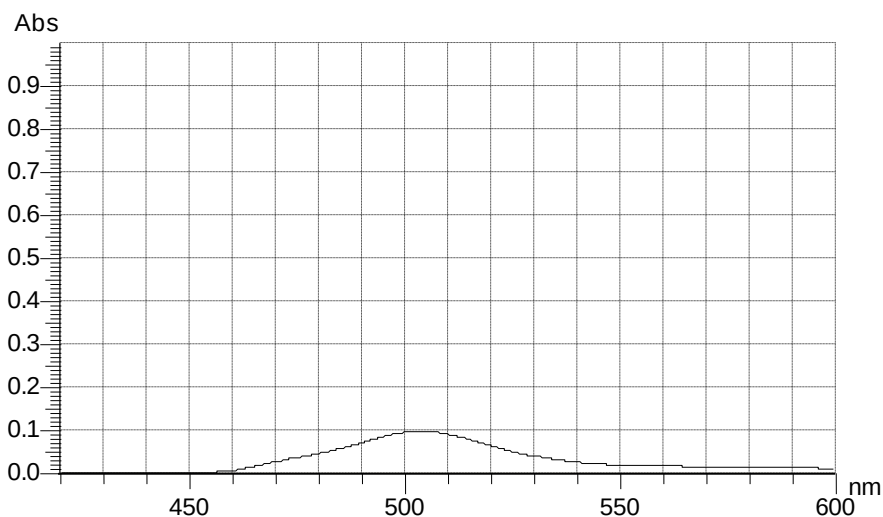
It was shown that results' repeatability of 5-HMF determination is not good as relative standard deviations of the average result ($RSD_{\bar{x}}$) for three solutions are in the following range 4,9-25,28% at $\bar{X}_1=1,55$ mg/L, $\bar{X}_2=2,31$ mg/L, and $\bar{X}_3=2,32$ mg/L. These results, at some part, are agreed with the results of the determination of HMF in honey: contents of 5-HMF in honey samples lower than 1.0 mg·kg⁻¹ could not be reliably detected using the well-accepted colorimetric toluidine-barbituric acid method [1]. M. Zappala and coauthors also state about the low precision of the Winkler's method ($RSD_{\bar{x}}=7,7-11,3$ %) [4].

Besides, the spectra of complex *p*-toluidine and barbituric acid with 5-HMF of external standard and the solution for PD were measured.



Graph. 1. Spectrum of complex of 5-HMF of external standard (7,01 mg/L) with *p*-toluidine and barbituric acid ($\lambda_{\max}=553,4$, $A=0,144$).

The exact concentration of 5-HMF in the external standard was established with the direct spectrophotometric method using the molar absorptivity of HMF at 284 nm (16830) [5, 6]. It was confirmed that HMF has a maximum absorption at the wavelength of 284 nm in a water medium. The absorptions of HMF at 284 nm follow Beer's law very well in the range of concentrations 1,97-9,85 mg/L.



Graph. 2. Spectrum of complex of 5-HMF of the solution (pH 6,44, glucose 2,5 %) with *p*-toluidine and barbituric acid ($\lambda_{\max}=504$, $A=0,097$).

It was also established that the absorbance of this complex was significantly reduced in short time. Therefore, it may be the result of such a large dispersion of results and may affect the measurement inaccuracy.

Conclusions. Further studies are needed to establish factors influencing the repeatability of the results of determination of 5-HMF in solutions for PD. Due to the carcinogenicity of *p*-toluidine reported in a lot of publications [1, 4], new less toxic method for determination of this compound in PD should be also developed.

References

1. Determination of 5-Hydroxymethylfurfural after Winkler and by the HPLC Method for Authentication of Honey / K. Kukurová, J. Karovičová, G. Greif, et al. // Chem. Pap. – 2006.-60(3). – p. 186-191. Available at: https://www.researchgate.net/publication/227043930_Determination_of_5-hydroxymethylfurfural_after_Winkler_and_by_the_HPLC_method_for_authentication_of_honey.
2. Commission regulation (EEC) No 000/90 of 17 September 1990 determining Community methods for the analysis of wines. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1473101694644&uri=CELEX:31990R2676>.
3. European Pharmacopeia 8.0. Available at: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>.
4. Methods for the determination of HMF in honey: A comparison / M. Zappala, B. Fallico, E. Arena, A. Verzera // Food Control. – 2005. – 16. – P. 273-277. Available at: [file:///C:/Users/home/Downloads/Methods_for_the_determination_of_HMF_in_honey_A_co%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/home/Downloads/Methods_for_the_determination_of_HMF_in_honey_A_co%20(1).pdf).
5. Polydextrose. Available at: <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/1896-1898%20Polydextrose.pdf>.
6. Temperature: the single most important factor for degradation of glucose fluids during storage / Kjellstrand P., Erixon M., Wieslander A. et al // Perit. Dial. Int. – 2004. – №4.-P.385-391. Available at: <http://www.pdiconnect.com/content/24/4/385.long>.

**TUMOR NECROSIS FACTOR – THE BIOTECHNOLOGICAL ASPECTS
OF THE PRODUCTION IN RECOMBINANT STRAINS OF *Escherichia coli*****Kharchenko E., Skrotska O.I.**

National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

Introduction. A rapid development of biotechnology in the pharmaceutical industry contributes to the creation of new recombinant drugs and their intensive introduction into clinical practice. According to WHO, in 2020 oncopathology will rank first among the diseases. Now, cancer causes more than 15% of all deaths, therefore it is an actual to provide the affordable and accessible anticancer drugs, including produced in recombinant organisms tumor necrosis factor (TNF).

TNF is an extracellular protein, a pro-inflammatory cytokine that is synthesized by monocytes and macrophages. It affects lipid metabolism, coagulation, insulin functioning endothelium resistance, stimulates interleukin production (IL-1, IL-6, IL-8), interferon-gamma production, activates leukocytes and is one of the important factors in defense against intracellular parasites and viruses [1].

The biological effects of TNF depend upon its concentration. At low concentrations it acts in place of the induction as para- and autocrine regulator of autoimmune reactions in response to injury or infection. It is the main stimulator of neutrophils and endothelial cells and for their subsequent adhesion and migration of leukocytes, endothelial and fibroblast proliferation during wound healing. The average concentrations of TNF-alpha, getting into the blood, acts as a hormone producing pyrogenic effect, stimulates the production of phagocytes, increases blood clotting, reduces appetite, and is an important factor of cachexia development in such chronic diseases as tuberculosis and cancer [2].

The aim of the study. Do a review of literary sources in order to analyze data on the possibilities of producing recombinant cytokine – tumor necrosis factor with biotechnological method by culturing *Escherichia coli*.

Main results. The first generation of purified preparations of TNF-alpha was obtained thanks to the cultivation of immunocompetent cells of animals or humans by stimulating TNF production with bacterial lipopolysaccharide. But, receiving TNF in this way is a time-consuming, besides producer cells do not provide a high product yield, and it is difficult to talk about the safety of the product considering the possible allergenicity or contamination by the infectious agents of donor material. [3]

The next generation of TNF- α drugs became the products derived from recombinant producers. Technology for producing a recombinant TNF-alpha is based on the transfer of DNA fragments encoding the desired protein into the bacterial recipient cell [3].

Among these producers there is the *Pichia pastoris* GTS115/pTNF 6-5 yeast strain, in which the periodic cultivation TNF level is 32% of the soluble proteins [4]. Also there are used the mammalian expression systems such as Chinese hamster ovary cells (CHO), for the production of recombinant proteins. Cultures of eukaryotic cells have the advantage: the produced TNF proteins are often have the biologically active trimmer form. The disadvantage is in a low productivity of the CHO cells and

relatively long period of culturing, which makes the process more expensive [5].

The most widely used producers of recombinant tumor necrosis factor are *Escherichia coli* cells (table). Considering the data shown in the table, we can make a preliminary conclusion that the most productive strains are *E. coli* BL21 (DE3) pTNF5 and *E. coli* C600/pBV-TRAIL, which produce the largest amounts of TNF (in milligrams per liter of culture broth) 70 and 1600, respectively.

In comparing the producers should be noted that the cultivation of the strain *E. coli* C600/pBV-TRAIL shows the amount of synthesized TNF almost in 23 times more than the cultivation of *E. coli* BL21 (DE3) pTNF5 strain. Also, the strain *E. coli* C600/pBV-TRAIL has an advantage in regard of induction of synthesis of the target protein, induction is carried by the temperature increase to 42 °C in the culture medium, unlike the strain *E. coli* BL21 (DE3) pTNF5 which requires the introduction of expensive inducer IPTG.

Table

The synthesis of TNF by recombinant strains of *E. coli*

Producer	Cultivation time (h) / TNF concentration (mg/l)	Biosynthesis process features
<i>E. coli</i> BL21(DE3) pTNF5	8 / 70	The temperature of culturing is 30 °C, the target protein synthesis inducer (isopropyl-β-D-1-thiogalactopyranoside, IPTG) is added in the beginning of the culturing process [6].
<i>E. coli</i> BL21(DE3) hTNF-pET11	11,5 / 50	The temperature of culturing is 37 °C, the induction of the desired product is caused by the introduction of IPTG in the medium upon reaching the desired value of the optical density (0.7–0.8) of the culture medium. [7].
<i>E. coli</i> BL21(DE3)p LysS	16 / 28	The temperature of culturing is 30 °C, the desired product synthesis is induced by addition of IPTG to the culture liquid upon reaching the desired value of the optical density of the culture medium [8].
<i>E. coli</i> C600/pBV-TRAIL	30 / 1600	The temperature of culturing is 30 °C, after 26 h of cultivation the temperature is raised to 42 °C to induce target protein synthesis. Used the dual-stage zinc ions feeding strategy: culturing starts with a concentration of Zn ion source ($\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) at 0.5 g/l and on the 26 h is brought an additional 2.3 g/l of a source of zinc cations and culturing was continued for 4 h [9].

It should be noted that an important factor determining the high yield of recombinant TNF by culturing the strain of *E. coli* C600/pBV-TRAIL is the feeding ions Zn^{2+} introduction to the culture medium. Adding of the zinc ions to the culture medium increases the production of soluble TNF and increases the amount of tumor

necrosis factor in the inclusion bodies. This can be attributed to the specific effect of ions on the TNF protein structure – stabilize of its homotrimeric shape.

Conclusions. Thus, the use of recombinant *E. coli* cells in TNF production has the following advantages: relatively high productivity, a shorter exposure time during the cultivation and relatively economic profitability.

References

1. Shmelyov V.A. REFNOT. Rekombinantnyj faktor nekroza opuxolej – Timozin- α 1, preparat s nizkoj sistemnoj toksichnost'yu dlya lecheniya onkologicheskix zabolevanij. – M.: Refnot-Farm, 2010. – 92 p.
2. Grivennikov S. I., Greten F. R., Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer // Elsevier Inc. – 2010. – Vol. 140. – P. 883-899.
3. Pechenov S.E., Tikhonov R.V., Shingarova L.N. et al. Methods for preparation of recombinant cytokine proteins V. mutant analogues of human interferon- γ with higher stability and activity // Protein Expression and Purification. – 2002 – Vol 24 – P. 173-180.
4. Pat. USA № 5,002,876 East production of human tumor necrosis factor / Kotikanyadan S., Motohiro F., Rica H. – Publ. 26.03.1991.
5. Demain A.L., Vaishnav P. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms // Biotech. Advances. – 2009 – Vol 27 – P. 297-306.
6. Surovceva E.V., Kuznecova T.V., Xomenkova V.G., Domagatskij S.P., Shevelev A.B. Novyj shtamm-producent faktora nekroza opuxolej cheloveka na osnove *E. coli* // Bioorgan. xim. – 2005. – № 5. – P. 474-481.
7. Curnis F., Corti A. Production and Characterization of Recombinant Human and Murine TNF // Methods in Molec. Med. – 2004 – Vol. 98. – P. 9-22.
8. Cooke S.P., Pedley R.B., Boden R. et al. In vivo tumor delivery of a recombinant single-chain Fv::tumor necrosis factor-alpha fusion [correction of factor: a fusion] protein // Bioconjug. Chem. – 2002. – Vol. 13. – P. 7-15.
9. Ai-You Sun, Ya-Ling Shen, Ji-Cheng Yin et al. Improvement of expression level and bioactivity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (Apo2L/TRAIL) by a novel zinc ion feeding strategy // Biotech. Lett. – 2006. – Vol. 28. – P. 1215-1219.

CURRENT METHODS OF PHYTOTHERAPEUTIC TREATMENT OF SOME UROGENITAL SYSTEM PATHOLOGIES FOR MILITARY MAN

Kuchmistov V.O.

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Introduction. Not only high-quality medical care, but also specialized rehabilitation using therapeutic possibilities of alternative medicine is needed in order to maintain the health and longevity of professional soldiers. Phytotherapy is the oldest branch of medicine and integral part of rehabilitation medicine. Medical plants favorably differ from other drugs by the presence of trace elements, vitamins, essential oils and nutrients that allow prolonged courses of treatment. Herbal products have wide range of therapeutic and regulatory actions.

Studies conducted by the Research Institute On Military Medicine (Irpın, Kiev region) showed that due to the combined effect of adverse factors (combat wounds, psycho-emotional overload, physical stress, poor sanitary conditions, dangerous infections) a significant number of military man regardless of age and sex, annually faced with a serious medical problem - infection of urogenital tracts [2]. This is an inflammatory disease caused by infectious microorganisms and has a recurrent course with possible development of serious complications.

The aim of the study. Conducted literature review allowed to summarize data for using phytotherapy during rehabilitation among military man.

Research method – systemic observation.

Main results. Urogenital tracts play a significant role in maintaining fluid and salt balance of the body, the production of certain hormones (for example, erythropoietin) and release of some toxic substances from the body. Not only general condition, but in some cases (i.e. acute renal failure) person's life depends on it.

The term «cystitis» (from the Greek κύστις - «bubble») in urological practice used to refer symptomatic urinary infection, inflammation of the mucous membrane of the urinary bladder, its incorrect functioning, change sediment and urine color. The disease is accompanied by acute pain in the abdomen, pain and frequent urination. Sometimes there is a general intoxication (nausea, vomiting, fever).

In 85% of the causative agent of bladder inflammation is colon bacillus (*E. coli*). Said disease is extremely unpleasant and uncomfortable. Almost every other woman at least once in her life faced this infection. However, men are sometimes prone to protracted and even severe flow of the disease (in case of untimely treatment of prostate disease). If the causes of cystitis are not eliminated, it returns again and again, developing chronic process. In cases of severe inflammation antibiotics are recommended to be taken along with herbal remedies to enhance the effect. However, long-term treatment of chronic cystitis with antibacterial drugs can significantly lower the natural defenses [1]. The main areas of phytotherapy treatment of cystitis are:

- increasing the amount of urine produced during a day (plants with diuretic effect);
- the use of plant substances which cause bactericidal effect - *Infusa folia* and *cormi Uvae-ursi* (*Arctostaphylos uvae-ursi*, *botanical families* - *b.f.* - *Ericaceae*),

Herba Polygoni avicularis (Polygonum aviculare, b.f. Polygonaceae), Herba Equiseti arvensis (Equisetum arvense, b.f. Equisetaceae), Herba Chelidonii (Chelidonium majus, b.f. Papaveraceae), Fructus or Succus Oxycocci (Oxycoccus quadripetalus, b.f. Ericaceae), Folia Vitis-idaee (Vaccinium vitis-idaea, b.f. Ericaceae);

- correction of metabolic and immune system [1,4].

For example, *Arctostaphylos uva-ursi* is one of the plants which are actively used in both non-traditional and official medicine. Arbutin glycosides from the folia of plant has a strong diuretic and antiseptic effects; flavonoids destroy pathogens, bacteria and viruses; ursulova acid - has anti-inflammatory and antibacterial properties. This medical plant is an excellent diuretic, has astringent properties, relieves muscle tension and has a strong antimicrobial, anti-inflammatory, disinfectant, and enveloping analgetic effect [3]. Infusions and decoctions made from *Arctostaphylos uva-ursi* quickly remove all kinds of inflammation. Diuretic properties of this plant eliminate edema, various pathologies of the genitourinary system (cystitis, prostatitis, urethritis). It is very useful for kidneys (pyelocystitis, pyelitis, pyelonephritis), its use contributes to the rapid recovery of kidneys and their better functioning.

Before brewing leaves of *Folia Uvae-ursi* should be crushed and sieved through a sieve or colander (particle size should be 5 mm). Then 1 cup of boiling water should be added to 1 tablespoon of leaves, kept in a boiling water bath for 15 minutes, strained through cheesecloth and cooled. Drink warm, after shaking for uniform distribution of sediment. The best duration of treatment - 7-10 days, maximum - 2 weeks. Further use can lead to tanning processes of the mucous membrane of the intestines and other unwanted side effects. Contraindications: pyelonephritis, glomerulonephritis [5]. Cold infusion of this plant recommended by Bulgarian phytotherapists is as efficient as brew and have no inherent contraindications: tannins are practically not extractable by cold water [3].

In case of acute cystitis quick and effective assistance can be given using this product: 1 tablespoon of *Herba Equiseti arvensis* and as much honey brew in 1 cup of boiling water. Withstand on low heat, not allowing to boil for 15 minutes, wrap, wait for 30 minutes, strain and drink often in small portions [5].

For chronic urinary tract infections phytotherapists recommend monotherapy in several ways, watching individual reaction. For example, designate during the first week infusion of the *Herba Chelidonii*, second week – *Flores Robiniae pseudoacaciae* (*Robinia pseudoacacia*, b.f. Fabaceae), third – *Folia Betulae* (*Betula pendula*, b.f. Betulaceae), forth – *Folia Salviae* (*Salvia officinalis* b.f. Lamiaceae) etc. The next step was the use of medicinal herbs, which showed the highest reaction. Given the need for immunomodulating effects, *Herba Millefolii* (*Achillea millefolium*, b.f. Asteraceae) or *Flores Chamomillae* (*Chamomilla recutita*, b.f. Asteraceae) were often used as a basis. Almost mandatory components of the mixture were *Folia Ribis nigri* (*Ribes nigrum*, b.f. Grossulariaceae) and *Flores Robiniae pseudoacaciae* [3].

Apart from the above plants, effective therapeutic effect in pathology have provided the following: Infusa of *radices Taraxaci* (*Taraxacum officinale*, b.f. Asteraceae), *Fructus Oxycoccus quadripetalus*, *Fructus Foeniculi* (*Foeniculum vulgare*, b.f. Apiaceae), *Flores Sambuci nigrae* (*Sambucus nigra*, b.f. Caprifoliaceae),

Radices Petroselini (*Petroselinum crispum*, b.f. Apiaceae), etc. [1,4]. Incidentally, the State Pharmacopoeia of Ukraine doesn't contain a description of the last plant, but it is widely used in non-traditional medicine.

The current pharmaceutical market contains a wide range of industrially manufactured herbal based drugs - «Canephron H» (Bionorica SE), «Phytolysin» (Herbapol), «Phytolysinum plus» (Farmak), «Cystone» (Himalaya). Their high therapeutic effects during cystitis treatment were repeatedly proven. For example, the drug «Canephron H» mildly affects the urinary tract and kidneys; provides antispasmodic, anti-inflammatory, diuretic and antibacterial properties. Thanks to its components - Extractum radices Levisticae (*Levisticum officinale*, b.f. Apiaceae), Herba Centaurii (*Centaurium erythraea*, b.f. Gentianaceae) and Folium Rosmarini (*Rosmarinus officinalis*, b.f. Lamiaceae) - it improves blood supply of the urinary tract, provides diuretic effect, reduces pain during urination. However, medical plants used only as a supplement to the main drug treatment.

Improperly cured cystitis, as the disease, can significantly damage the quality of life and lower productivity of a person. In addition, the cystitis can develop into a more serious disease - pyelonephritis, if the inflammation spreads. So nobody should neglect the timely and correct treatment of cystitis, compliance with hygiene and prophylaxis of urological diseases.

Conclusion. Data for 19 medical plants in a variety of dosage forms (species, decoctum, hot and cold infusum, fructus, baccae, succus) was consolidated for use in modern urological practice. Correlation between the chemical composition of herbs (in 12 b.f.) and their pharmacotherapeutic effect was described.

Based on the review analysis, main directions of care during acute and chronic cystitis were developed. Feasibility of phytotherapy was proved, especially in the early stages of the genitourinary system illness, delayed and chronic processes. This indicates good perspectives for phytotherapy in modern medicine.

According to the authors, it is important to study the combination of non-traditional treatments such as homeopathic and phytotherapeutic, to identify the most effective ones, that could be recommended for military man treatment.

References

1. Костюк, А.Л. Военная фитотерапия (Целебная сила растений) [Текст]: учебное пособие / А.Л. Костюк, А.И. Чирков. – М. : Воениздат, 2002. – 279 с.
2. Кухленко О.С., Корольов В.В., Пономаренко Н.О. Актуальні питання медичного забезпечення українських миротворчих контингентів // Військова медицина України. – 2001. - №2, Т.1. – С. 139-143.
3. Кучмістова О.Ф., Шматенко О.П., Кучмістов В.О., Дроздова А.О. Фармакогнозія. Гомеопатія. Фітотерапія: навчальний посібник. – К.: «МП Леся», 2016. - С. 373-376.
4. Кучмістова, О.Ф. Вивчення особливостей проведення фітореабілітації українських миротворчих контингентів [Текст] / О.Ф. Кучмістова, В.В. Шматенко // Військова медицина України т.13, №1, 2013. – С.47-54.
5. Технологія лікарських засобів у польових умовах [Текст]: навчальний посібник / О.П. Шматенко, П.С. Сирота, О.Ф. Кучмістова, В.С. Гульпа та ін. - К. : УВМА, 2013. – 316 с.

INVESTIGATION OF DISEASE AND THE SPREAD OF AIDS IN ZAMBIA AND MEDICAL SUPPORT OF THE PATIENTS

Nemchenko A.S., Podkolzina M.V.

National pharmaceutical university, Kharkiv, Ukraine

Introduction. In 2013, over 54,000 adults and 12,000 children became newly infected with HIV in Zambia. At its height, HIV prevalence in Zambia was 14.5%, and as of 2013 is still high at 12.5 %.

Purpose of the study. Investigation of disease and the spread of AIDS in Zambia and medical support of the patients.

Methods of research. Historical, biographical, statistical.

The main results. Determined that one in every eight people in the country are living with HIV, and life expectancy is just 58.1 years. However, this is a considerable increase from the 2012 life expectancy of 49.4 years, partly thanks to improved access to antiretroviral treatment.

In the last 10 years, Zambia has seen an increase in the number of organisations providing HIV testing and counselling, and referral to centres providing continuum of care including the management of opportunistic infections and antiretroviral therapy (ART). In Zambia, ART is initiated in patients according to the Zambian National HIV Treatment Guidelines. The recommended adult protocols include first, second and most recently, third line regimens. At the Livingstone General Hospital, third line therapy is not yet available and all patients move to Lusaka's University Teaching Hospital. It is important to note that in the Zambian ART care system, health care staff and ART centres are accredited by the Health Professional Council prior to offering HIV care. This accreditation process involves training of health personnel in standardised ART care protocols as well as inspection of health facilities to ensure they meet minimum standards for ART care. However, due to high turnover of trained staff, situations exist where health personnel that are not well versed in ART care provide the service, hence lowering the quality of care.

Conclusions. Antiretroviral therapy, is primarily provided through the public health sector, but the treatment of AIDS unavailable third line drugs. The priority strategy for ART is to ensure universal access to treatment, care and support. However despite progress in increasing access to HIV treatment in the country, system and structural challenges in delivery of ART services still exist and include human resource constraints.

References

1. Central Statistics Office (2012) Population Summary Report.
2. National HIV/AIDS/STI/TB Council (Zambia) (2009-2015) National Strategy for the Prevention of HIV and STIs.
3. National HIV/AIDS/STI/TB Council (Zambia) (2011) Report of the 2011 National HIV Prevention Convention 15th-17th November 2011.
4. Cohen, M.S., Chen, Y.Q., et al. (2011) Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. New England Journal of Medicine, 365, 493-505.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GRANULES WITH CORNSILK EXTRACT AND NATURAL ZEOLITE

Rybachuk V.D.

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Introduction. Some herbalists say that Cornsilk is best used when fresh, but it is also available in dried and extracted forms. Cornsilk is a completely safe herb to use in large or frequent doses when needed. It can confidently be taken by pregnant or breastfeeding women and can be used with benefit by the young or old. Cornsilk extract has strong choleretic effect. Cornsilk can be used to help alleviate symptoms that go along with the following conditions: bedwetting, cystitis, prostatitis, urinary tract infections, kidney stones, gout and hyperglycemia. It's also a natural source of vitamin K and potassium [2]. But for us is interesting its ability to treat many gall bladder dysfunction, such as cholecystitis. It is known that one of the functions of bile is the elimination of toxins. Thus bile helps to cleanse not only the liver but also blood. Toxins getting with the bile into the intestine must be withdrawn from the body. To do this, it is advisable to combine the drugs of cholagogue action and enterosorbents. In our research we propose to combine two components Cornsilk extract and Natural Zeolite.

Zeolites are microporous crystalline solids with well-defined structures. Generally they contain silicon, aluminium and oxygen in their framework and cations, water and/or other molecules within their pores. Many occur naturally as minerals, and are extensively mined in many parts of the world. Because of their unique porous properties, zeolites are used in a variety of applications with a global market of several million tonnes per annum. In the western world, major uses are in petrochemical cracking, ion-exchange (water softening and purification), and in the separation and removal of gases and solvents. Other applications are in agriculture, animal husbandry, construction and medicine. They are often also referred to as molecular sieves. Large amounts of research have been done on all the possible benefits of detoxing with Zeolite and studies show that they appear to balance pH within the body, reduce allergies, act as antioxidants, and aid liver function. Zeolites also appear to help with digestion and, most importantly, they may also help remove toxic metals from the body [3].

One natural Zeolite, Clinoptilolite, was discovered to assist in removing toxic metal toxins through urination without depleting the body's store of essential electrolytes [3]. These studies are extremely encouraging, because they suggest Zeolites can help with alleviating accumulated toxic metals.

The benefits of Zeolite have been known in the medical community for many years. They have been used for blood purification, Zeolites supplements have been used to detox the body of lead and also known to fight diarrhea and harmful organisms[3].

Such new combination will help to eliminate from the body toxins together with heavy metals and radionuclides.

Objective. To develop composition and technology of granules with Cornsilk

extract and Natural Zeolite.

Methods of investigation: The test objects were granules of natural zeolite together with the Cornsilk extract obtained by wet granulation using 5%, 7% and 10% of corn and potato starch pastes.

Fractional composition of the granules was determined using a standard set of sieves with a hole diameter 2.0; 1.0; 0.5 and 0.25 mm [1]. Friability of granules was determined using friability tester Pharma Test PTF 10E / ER, Germany. To determine the bulk density of the pellets we used instrument Pharma Test PTF PT-TD200, Germany [1].

Results. First we measured properties of granules based on the mix of zeolite and cornsilk extract in the ratio 2:1. We obtained granules by wet granulation using different binders. As binders we used corn starch and potato starch in the concentrations 5%, 7% and 10% each. Dried granules analysed on a special standard set of sieves with mesh sizes 2, 1, 0.5, 0.25 mm. Obtained results in percentage are shown in table 1.

Table 1

Particle size distribution of granules

Binder	Diameter, mm				
	≤0,25	0,5-0,25	1,0-0,5	2,0-1,0	≥2
	%	%	%	%	%
5% potato starch	9.5	5	55	30	0.5
7% potato starch	0.3	0.5	1	97.2	1.5
10% potato starch	0	0	1.5	97.5	1
5% corn starch	17.46	4.9	33.6	43.24	0.8
7% corn starch	0.78	0.3	2.32	95.23	1.37
10% corn starch	0.1	0.18	0.5	91.52	7.7

n=5; P=95%

From the experimental data we can see, that increasing of binder concentration leads to increasing of granule size. But the best results of homogeneity in size shows granules obtained after adding 7% of corn starch paste and 7% and 10% potato starch pastes. Pastes with less concentration give many small particles after granulation. Last fact proves that concentrations of corn starch paste and potato starch paste less than 7% are not acceptable for this composition.

The next step of our investigation was to study rheological properties of prepared granules. The obtained results are shown in table 2.

Also we carried out a comparative study of the influence of binder type and concentration on flowability of granules. The obtained results showed that flowability changes with changing concentration of binder. The slowest were granules wetted by 5% pastes and the fastest – by 10% pastes (table 3).

The last experiment was to study disintegration time of granules. The best results showed granules wetted by 7% potato starch paste.

The values of Hausner's ratio differ. The best results shown granules made with 7% and 10% pastes. The same was for the Carr's index.

Taking into account all above mentioned we choose as a binder for

granulation 7% potato starch paste. And we propose to include in technological flowchart the folow stages: preparation of raw materials, mixing of components and wet granulation, drying of granules, dry granulation and packing.

Table 2

Rheological properties of granules

Binder	Hausner's ratio	Carr's Index
5% potato starch	1.25	20
7% potato starch	1.15	13
10% potato starch	1.16	14
5% corn starch	1.23	20
7% corn starch	1.17	15
10% corn starch	1.09	10

n=5; P=95%

Table 3

Flowability properties of granules

Substance	Flowability, g/sec
5% potato starch	5.4
7% potato starch	9.5
10% potato starch	11.2
5% corn starch	3.5
7% corn starch	8.7
10% corn starch	9.6

n=5; P=95%

Summary. 1. The composition and technology of granules with Cornsilk extract and Natural Zeolite was developed.

2. The influence of different types of binders on technological characteristics of granules was studied and it was determined that potato starch in concentration 7% is the optimal for maiking granules with natural zeolite and Cornsilk extract.

3. The obtained resultes may by ussful for further development of solid dosage forms with natural zeolite and herbal extracts.

References

1. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2001. – С. 160–164;
2. Brown, D. Scientists have high hopes for corn genome / D. Brown // The Washington Post. – 2009. – N39. – P.88-92;
3. Grace, W. R. Zeolite Structure / W. R. Grace // Enriching Lives Everywhere. – 2010. – N42. – P. 36-40.

**ANTIDEPRESSANT EFFECT OF PAROXETINE POTENTIATED BY
IFENPRODIL IN THE FORCED SWIM TEST IN MICE***Serefko A., Wośko S., Szopa A., Świąder K., Poleszak E.*

Chair and Department of Applied Pharmacy, Medical University of Lublin, Poland

Introduction. According to the World Health Organization (WHO), depression is one of the four most severe health problems in the world and its prevalence still increases. Being a recurrent and chronic condition, depression if left untreated may lead to serious medical consequences, including death. Pre-clinical and clinical studies suggest that the development of depression is associated with an impaired metabolism of the biogenic amines (i.e., noradrenaline, dopamine, and serotonin), as well as disturbed function of adrenergic and serotonergic neurons in the central nervous system. Due to the complex pathogenesis, this mental disease is very difficult to treat. Clinical manifestation of depression, co-existing diseases, drug safety (side effects, toxicity, drug interactions), and its pharmacokinetic properties influence the choice of a therapeutic agent [3,5]. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), such as fluvoxamine, citalopram, sertraline, and paroxetine belong to the most frequently prescribed antidepressant drugs. Their mechanism of action involves the inhibition of serotonin reuptake through desensitization of the 5HT_{1a} autoreceptors [2].

However, all known antidepressants exert their therapeutic action 3-4 weeks after first administration and they are effective in only 60-70% of patients. The introduced therapy should be continued up to 6-9 months after relief of symptoms and it is often accompanied by adverse reactions [1]. Therefore, there is a dire need for the development of new drugs and/or new treatment strategies. The scientists aim at finding both novel active substances and safer and more effective combinations of the well-known agents. Much interest has been paid to the NMDA receptor ligands which possess strong antidepressant potential and enhance antidepressant activity of the conventional drugs [5].

The aim of the study. In view of the above, the main objective of our study was to evaluate the influence of ifenprodil (one of the NMDA receptor ligands that blocks the polyamine binding site) on the antidepressant activity of paroxetine (a model SSRI). Paroxetine, is prescribed to treat depression (also in elderly patients), panic disorders with or without agoraphobia, generalized anxiety disorder and social anxiety disorder.

Methods of research.

Animals. The experiments were carried out on male Albino Swiss mice (20-30 g). The animals were kept on a 12-h day/night cycle with free access to food and water. All experimental procedures were approved by the Ethical Committee of the Medical University of Lublin.

Drug administration. Ifenprodil (Sigma) and paroxetine (Sigma) were administered intraperitoneally (i.p.) 60 min before the behavioural test. Control animals received i.p. injections of saline (vehicle). All solutions were administered in a volume of 10 ml/kg.

Forced Swim Test (FST). The studies were carried out on mice according to the method of Porsolt et al. [5]. Mice were placed individually into glass cylinders (height 25 cm, diameter 10 cm) containing 10 cm of water, maintained at 23–25°C. The animals were left in the cylinder for 6 min. After the first 2 min the total duration of immobility was measured during a 4-min test with a summing stopwatch. The mouse was considered immobile if it remained floating passively in the water, performing slow motion in order to keep head above the water.

Spontaneous locomotor activity measurement. In order to avoid the risk of obtaining the false positive/negative results in the FST caused by a possible influence of ifenprodil and paroxetine on locomotion of animals, the spontaneous locomotor activity was measured using an animal activity meter Opto-Varimex-4 Auto-Track (Columbus Instruments, USA). The spontaneous locomotor activity was evaluated between the 2nd and the 6th minute of the test, which corresponded with the time interval analyzed in the FST. The results obtained in this test were presented as a distance (in cm) travelled by a mouse.

Statistical analysis. The obtained data were evaluated by the one-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Student-Newman-Keuls *post hoc* test. All results are presented as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM); $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Main results. As presented in Fig. 1, the pretreatment of mice with sub-active dose of ifenprodil (10 mg/kg) potentiated the anti-immobility effect of paroxetine given also in a sub-effective dose (0.25 mg/kg). The one-way ANOVA indicated significant differences between the tested groups: $F(3,30) = 5.409$, $p = 0.0043$. Neither ifenprodil nor paroxetine given alone disturbed animal's locomotion. Similar results were obtained for the tested combination (Table 1). One-way ANOVA did not revealed significant differences between the tested groups: $F(3,28) = 1.154$, $p = 0.3448$.

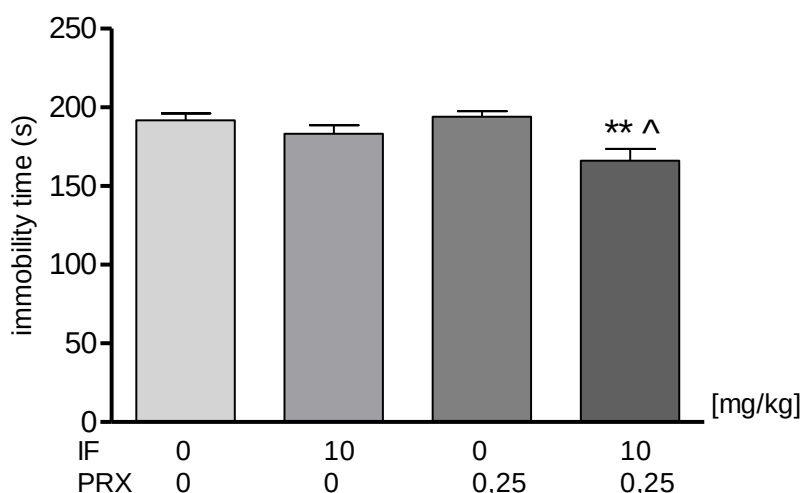


Figure 1. The effects of joint administration of ifenprodil (IF) and paroxetine (PRX) on the immobility time in the forced swim test in mice. Ifenprodil, paroxetine, and saline were administrated intraperitoneally 60 min before the test. The values represent means $\pm$ SEM ($n = 8-9$ mice per group). ** $p < 0.01$ versus paroxetine, ^ $p < 0.05$ versus ifenprodil (Student-Newman-Keuls *post hoc* test).

Table 1

The effect of joint administration of ifenprodil and paroxetine on the spontaneous locomotor activity in mice.

Compound	Dose [mg/kg]	Distance (cm)
Saline	–	169.1 ± 13.94
Ifenprodil (IF)	10	199.1 ± 26.92
Paroxetine (PRX)	0.25	213.1 ± 10.98
IF+ PRX	10 + 0.25	212.1 ± 20.48

Ifenprodil, paroxetine and saline were administered intraperitoneally 60 min before the test. The values represent means ± SEM (n = 8 mice per group).

Conclusions. Our preliminary outcomes confirm that modulation of the glutamatergic system may influence the antidepressant activity of the SSRIs.

References

1. Donoghue J, Hylan TR (2001) Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *Br J Psychiatry Suppl* 42:9-17.
2. Hirschfeld RM (1999) Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 60:326-335.
3. Murray CJ, Lopez AD (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498-1504.
4. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M (1977) Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 229:327-336.
5. Skolnick P, Popik P, Trullas R (2009) Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci* 30:563-569.

**EXTRACTION OF PLANT SECONDARY METABOLITES FROM
CENTRAL ASIAN FLORA USING AN ENVIRONMENTALLY FRIENDLY
TECHNOLOGY**

***Sharopov Farukh S.^{1,2,3}, Valiev Abdujabbor Kh.¹, Gulmurodov Isomiddin S.¹,
Sumar Salim², Wink Michael³***

¹Department of pharmaceutical technology of Avicenna Tajik State Medical
University, Rudaki Ave. 139, 734003, Dushanbe, Tajikistan

²University of Central Asia, Toktogul Str. 138, Bishkek, 720001, Kyrgyzstan

³Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, Heidelberg University,
Im Neuenheimer Feld 364, Heidelberg, Germany

The extraction of phytochemicals traditionally relies on organic solvents which can be harmful for human health. This requirement often poses a barrier to markets in food and pharmaceutical industries. In this proposal we offer a solution to this problem by exchanging solvent extraction with supercritical fluid extraction (SFE) using carbon dioxide. SFE is considered to be an eco-friendly, pollution free and non-toxic method. SFE offers an interesting possibility for the extraction of CO₂-soluble plant secondary metabolites from Central Asian medicinal plants which could be used in food and pharmaceutical products.

Central Asia is a home for a large number of plant species which are able to synthesise and accumulate valuable secondary metabolites (PSM) [1]. Secondary metabolism in Asian plants is stimulated by a wide variety of environmental conditions beginning with hot deserts and ending with ice covered mountains. The plant biodiversity of the region provides new species of medicinal plants and valuable natural products for the food and pharmaceutical industry of Central Asia as well as other regions of the world. PSM are used in wide variety of commercial products such as detergents, soaps, toilet products, cosmetics, pharmaceuticals, perfumes, food and drink products, insecticides and other biological pesticides. It is fact PSM can help to prevent the development and progression of many diseases including cancer, diabetes, cardio-vascular and metabolic syndrome. Therefore, the market demand of PSM grows very fast.

Traditionally, PSM are extracted by employing various solvents. The most often used solvents are water, hydrocarbons (hexane, pentane), halogen derivatives (dichloromethane, chloroform), alcohols (methanol, ethanol), organic acids and their derivatives (formic and acetic acid, ethyl acetate, acetonitrile) and etc. The use of organic solvents in products employed in food and pharmaceutical processes is an acute problem because residues of organic solvents in final food and pharmaceutical products can harm human health.

Fortunately, new innovative modern methods such as supercritical fluid extraction (SFE), microwave-assisted extraction (MAE), membrane extraction and solid phase extraction have been developed which can reduce or avoid organic solvents. Among these methods, SFE using carbon dioxide has a great potential for the extraction of phytochemicals which are used in food and pharmaceuticals. For example it is already been used for the extraction of fatty acids, cholesterol, vitamin

E, caffeine and etc [2]. SFE is an eco-friendly, pollution free and non-toxic method in which a supercritical CO₂ is used as solvent. The behaviour of carbon dioxide at supercritical condition is dual (it is neither gas nor liquid; it diffuses like gas and it solves as a liquid) which is very suitable for the extraction of many PSM.

There are several advantages of SFE technology: first, carbon dioxide is colourless, tasteless, odourless, non-toxic, non-explosive and available with high purity and low cost; secondly, it is a low temperature process in a non-oxidative carbon dioxide atmosphere that does not affect oxidation and heat sensitive ingredients; thirdly, SFE is a fast process and finally, it has been approved by Food and Drug Administration (FDA) and World Health Organization (WHO) for use in food and pharmaceutical operations.

Essential oils (EO) are important for cosmetics, fragrances and pharmaceuticals. Traditionally EO are produced by hydrodistillation by using Clevenger and Likens-Nickerson type apparatus. Practical advantages of these techniques are that they are inexpensive, easy to construct and suitable for field operation. However, the SFE method has important advantages over the hydrodistillation.

The essential oils of following plant species from Tajikistan have been obtained by hydrodistillation: *Anethum graveolens*, *Coriandrum sativum*, *Ferula clematidifolia*, *Ferula foetida*, *Foeniculum vulgare*, *Galagania fragrantissima* (Apiaceae), *Achillea filipendulina*, *Artemisia absinthium*, *Artemisia annua*, *Artemisia rutifolia*, *Artemisia scoparia*, *Inula helenium*, *Polychrysum tadshikorum*, *Tanacetum vulgare*, *Tanacetum parthenium*, (Asteraceae), *Hypericum perforatum*, *Hypericum scabrum* (Clusiaceae), *Hyssopus seravschanicus*, *Melissa officinalis*, *Mentha longifolia*, *Origanum tyttanthum*, *Ocimum basilicum*, *Salvia sclarea*, *Ziziphora clinopodioides* (Lamiaceae). Results of our research on the chemical composition and biological activity of EO from plants growing in Tajikistan have indicated that some of these species (for example *Origanum tyttanthum*, *Mentha longifolia*, *Ferula foetida*, *Galagania fragrantissima*) are good candidates as antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and anti-cancer drugs [1].

Despite of the advantage of hydrodistillation, the extraction of oxidation- and heat-sensitive PSM from Central Asian medicinal plants can gain from supercritical technology. Production of extracts from sea-buckthorn, rose hip, pumpkin seed, grape kernel, almond, walnut, origanum, sweet basil, sage, mint and etc. is effective with the SFE method. SFE technology will not only be economically and ecologically profitable, but can also generate good social benefit for the region by creating new jobs. In conclusion, a great opportunity exists in Central Asian countries for the production of PSM by SFE as ingredients for food and pharmaceutical products.

Reference

1. Sharopov F.S., Phytochemistry and bioactivities of selected plant species with volatile secondary metabolites. 2015, Ruperto-Carola University of Heidelberg. p. 140.
2. Herrero M., Cifuentes A., Ibañez E. Sub- and supercritical fluid extraction of functional ingredients from different natural sources: Plants, food-by-products, algae and microalgae: A review. Food Chemistry 2006; 98:136–148.

QUANTITATIVE AND QUALITATIVE EVALUATION OF PROBIOTIC PRODUCTS AS DIETARY SUPPLEMENTS

Siwiec R.J., Korona-Głowniak I., Szymańska A., Wróbel A., Malm A.

Department of Pharmaceutical Microbiology with
Laboratory for Microbiological Diagnostics,
Medical University of Lublin, Poland

Introduction. In 2001, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO) redefined probiotics as live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host [1]. The commercial probiotic products are available on the market mainly as functional food and dietary supplements. The most common probiotic strains present in dietary supplements belong to *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, and *Lactococcus* species which are used as both mixture or single isolates. Studies performed in order to assess the quality of commercially available dietary supplements containing probiotics have shown some objections to the composition and the viability of probiotic strains present in these products. Thus, reliable knowledge about exact composition of species and quantity of living microorganisms present in probiotic products is very relevant and essential for improvement of the labelling and quality assurance procedures for dietary supplements containing probiotics.

The aim of the study. Quantitative and qualitative evaluation of 8 probiotic products available on Polish market as dietary supplements.

Methods of research. A total of 8 probiotic products were selected from Polish market for this study. Each of 7 capsules and 1 chewing gum of previously mentioned products were dissolved in 10 ml of physiological salt dilution. Logarithmic dilutions series were prepared until reaching 10^{-8} dilutions, according to Koch's method. Next, 100 µl of each dilution of each product was spread onto MRS (de Man, Rogosa and Sharpe) and Schaedler agar plates, incubated for 48 hours at 35°C in anaerobic conditions (Genbox anaer, Biomérieux). Afterwards, bacterial colony forming units (CFU) were counted and those morphologically different (from each product) were streaked onto media plates and once more incubated. Then, microscopic observation was performed using Gram staining.

Bacterial DNA from every strain was extracted from pure 48-hour cultures with the use of the Genomic Mini Bacteria AX Spin according to manufacturer's recommendations (A&A Biotechnology). DNA from every sample was used in multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) which assigned them to one of four groups. Samples from groups II, III and IV were used in next PCR assay which allowed to assign them to species, both PCR reactions were performed with the use of primers and conditions described previously [3]. Samples not assigned to any of the groups were used in PCR reactions determining affiliation to *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, method described before [4], also *Lactobacillus casei* and *Streptococcus thermophilus*, primers and conditions described previously [5,2]. PCR was performed

with the use of the REDTaq ReadyMix PCR Reaction Mix (Sigma-Aldrich), followed by electrophoresis in 1,5% agarose gel.

Main results. 62,5% of studied probiotic products had lower amount of CFU of probiotic bacteria than declared by manufacturer (one order of magnitude at least). In 3 out of 8 probiotic products we achieved the same order of magnitude of cultured bacteria as declared by manufacturers (products 1, 5 and 8) (Table 1). 37,5% of products had lower number of detected bacterial species. One product in this study contained strain not mentioned by the manufacturer (Table 2). The differences in number of cultured bacteria on MRS in relation to Schaedler agar in tested products were observed (Table 1).

Table 1

Comparison of CFU values declared by manufacturer and CFU values determined in the study in 8 probiotic products available on Polish market.

Product	Number of bacteria [CFU/capsule/gum]		
	declared by manufacturer	cultured on MRS agar plates	cultured on Schaedler agar plates
1	$5,0 \cdot 10^9$	$1,8 \cdot 10^9$	$2,6 \cdot 10^9$
2	$4 \cdot 10^8$	$7,4 \cdot 10^5$	$1,8 \cdot 10^7$
3	$4 \cdot 10^9$	$3,8 \cdot 10^4$	$1,2 \cdot 10^5$
4	$4,5 \cdot 10^9$	$5,2 \cdot 10^6$	$4 \cdot 10^7$
5	$6 \cdot 10^9$	$1,7 \cdot 10^9$	$2,1 \cdot 10^9$
6	$6 \cdot 10^9$	$2,2 \cdot 10^8$	$1,7 \cdot 10^8$
7	$1,6 \cdot 10^9$	$4,9 \cdot 10^7$	$7,2 \cdot 10^8$
8	$1 \cdot 10^8$	$2,8 \cdot 10^8$	$5,2 \cdot 10^8$

Table 2

Comparison of species composition according to manufacturer's data and detected in the study in 8 probiotic products available on Polish market.

Product	Species of probiotic bacteria	
	declared by manufacturer	identified by PCR
1	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. plantarum</i> <i>B. lactis</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. plantarum</i> <i>B. lactis</i>
2	<i>L. casei</i>	<i>L. casei</i>
3	<i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> <i>L. casei ssp. rhamnosus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i>
4	<i>L. acidophilus</i> <i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>Streptococcus termophilus</i> <i>B. bifidum</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>Streptococcus termophilus</i>

	<i>L. casei</i> <i>L. plantarum</i>	
5	<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. rhamnosus</i>
6	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. gasseri</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. gasseri</i>
7	<i>L. acidophilus</i> <i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>B. lactis</i>	<i>L. acidophilus</i> <i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>B. lactis</i>
8	<i>L. reuteri Protectis</i>	<i>L. reuteri</i>

Conclusions. A need of quantitative analysis of viable microorganisms to be delivered with probiotic products in order to achieve the best clinical efficacy is necessity. Also accurate description of microbial strains present in the probiotic products is essential for health implications and safety of probiotics.

References

1. FAO/WHO Report (2001). Health and Nutritional Properties Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001.
2. Lick, S., Keller, M., Bockelmann, W., and Heller, K.J. (1996). Rapid identification of *Streptococcus thermophilus* by primer-specific PCR amplification based on its *lacZ* gene. System. Appl. Microbiol. 19, 74–77.
3. Song Y, Kato N, Liu C, Matsumiya Y, Kato H, Watanabe K. Rapid identification of 11 human intestinal *Lactobacillus* species by multiplex PCR assays using group- and species-specific primers derived from the 16S-23S rRNA intergenic spacer region and its flanking 23S rRNA. FEMS Microbiol Lett. 2000;187(2), 167–73.
4. Takahiro Matsuki, Koichi Watanabe, and Ryuichiro Tanaka. Genus- and species-specific PCR primers for the detection and identification of bifidobacteria. Curr. Issues Intest. Microbiol., 4 (2003), 61–69
5. Ward, L. J., and M. J. Timmins. 1999. Differentiation of *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* and *Lactobacillus rhamnosus* by polymerase chain reaction. Lett. Appl. Microbiol. 29, 90–92.

PROBIOTICS WITH TANNASE ACTIVITY**Starovoitova S.**

National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

Introduction. Vegetable food is the main source of tannins - biologically active phytonutrients. Tannins present in various plants used as foodstuffs and feedstuffs. Tannins, on the one hand good for health because of their chemopreventive activity against carcinogenesis and mutagenesis, on the other hand - they may be involved in cancer formation, or antinutritive hepatotoxic activity. Tannins are known as antinutrients - they reduce the efficiency of the conversion by the body absorption of nutrients into new substances. The properties of tannins are directly dependent on their molecular weight.

Although tannins are toxic to a variety of organisms, some microorganisms are resistant to the action of tannins and have the ability to degrade them to oligomeric tannins and other useful derivatives, such as pyrogallol or gallic acid. Tannase - tannin acyl hydrolase (EC 3.1.1.20), catalyzes the hydrolysis of the galloyl ester bond of tannins. Tannase belongs to the superfamily of esterases. Despite the extensive interest and long history of the study of tannase, there is surprisingly little knowledge about the enzyme at the molecular level, which has become one of the critical factors that limit the large-scale application of tannase. Only bacterial tannase analyzed at the genetic level. Only biochemistry and structure of *Lactobacillus plantarum* tannase, most often occurring during the fermentation of plant materials with a high content of tannins, were characterized.

The microflora of the gastrointestinal tract (GIT) of a person has a profound influence on the transformation of food into metabolites that can affect human health [3-5]. Thus, the high specific activity of bacteria, particularly tannin-metabolising activity can be regarded as one of the criteria for the selection of probiotic strains for further use in the pharmaceutical industry.

The aim of the study. Do a review of modern literary sources in order to analyze data on the possibilities using tannin-metabolising activity of probiotic microorganisms for creation probiotics with new therapeutic properties.

Main results. Tannins are naturally occurring polyphenolic compounds with varying molecular weights that occur naturally in the plant kingdom. These phenolic compounds differ from others by having the ability to precipitate proteins from solutions. In the plant kingdom, these tannins are found in leaves, bark, and wood. Tannins are considered to be plants' secondary metabolic products because they play no direct role in plant metabolism. After lignin, tannins are the second most abundant group of plant phenolics. One of the major characteristics of tannins is their ability to form strong complexes with protein and other macromolecules such as starch, cellulose, and minerals. They possess a certain range of biological properties that provide defense mechanisms of plants against pests and diseases caused by bacteria and viruses. Tannins inhibit the growth of a number of microorganisms and are resistant to microbial action [3, 4]. It is widely accepted that tannins are divided into four major groups: gallotannins, ellagitannins, condensed tannins, and complex

tannins.

From the ancient time tannin rich plant extracts (tea) have been used as traditional medicine in China and Japan, to prevent diarrhea, diuretics, inflammation, septic, hemorrhage and cancer. Tannin phenolics are also efficient chelators for metal ions, that's why they can be used in the treatment of poisoning caused by heavy metals. Tannin and flavonoid compounds are found to be most effective inhibitors of HIV-1.

Increased amounts of tannic acid in soil have several detrimental effects like plant vegetation, cropping systems and low production yield. Side by side, tannin also causes various nutritional and processing problems like protein indigestibility, inhibition of enzymatic reactions and essential microbial processes such as those necessary for beer brewing. Thus high concentrations of tannin depress voluntary feed intake, digestive efficiency and animal productivity. In addition, dietary tannins have been implicated in the development of some forms of cancer.

However, reception of adequate amounts of the correct type tannin is beneficial to human health due to their effects on metabolic enzymes, immunomodulation, and other functions [1-5].

Many products of anaerobic decomposition of tannins produced in the gastrointestinal tract, may also form compounds with useful effects for human health, such as propionic or phenylacetic acids [4, 5]. These compounds have anti-inflammatory effect when absorbed in the gastrointestinal tract, and have a wide range antimicrobial effect by inhibiting the development of pathogenic microorganisms.

Tannins have a range of effects on various organisms - from toxic effects on animals to growth inhibition of microorganisms. Some microbes are, however, resistant to tannins and have developed various mechanisms and pathways for tannin degradation in their natural habitat.

Microbial degradation of condensed tannins is, however, less documented than that of gallotannins in both aerobic and anaerobic environments.

Despite antimicrobial properties of tannins, many fungi, bacteria and yeasts are stable enough to tannins and able to grow and develop in their presence. The mechanisms by which microorganisms are resistant include modification, degradation, dissociation tannin-substrate complexes, inactivation of tannins by the binding capacity, etc. [1].

Fungi, yeasts and some aerobic bacteria are usually best suited for the degradation of tannins but also anaerobic degradation occurs, e.g., in the gastrointestinal tract. Each group of microorganisms has the specific properties of tannins in the process of decomposition. Thus, yeast, showing activity against gallotannins and unable to degrade tannins macromolecular compound. Bacteria have the ability to degrade gallotannins and ellagitannis. Fungi, may decompose tannins all types [1].

It is known that tannins metabolism involves a number of enzymes, but is the main enzyme tannase. In nature, this enzyme can be of animal, plant and microbial origin. Most importantly, the tannase is of microbial origin [3].

The tannase structure and properties depend of: producer, cultivation

conditions, etc. [3].

Since tannase has practical significance, especially in the pharmaceutical industry, an important issue is its safety in relation to the human body, as well as the status of tannase producer as GRAS microorganisms group (Generally Recognized as Safe). It is known a limited number of issues about tannase safety, however, recent studies have demonstrated the safety of tannase produced by bacteria of the genus *Lactobacillus*. The microorganisms in the human gastrointestinal tract have a profound influence on the transformation of food into metabolites which can impact human health.

The first report on the ability of certain strains of bacteria used tannic acid as a source of carbon nutrition, appeared in the early 1980s. Since then it has been allocated more than 60 strains of bacteria – producers tannase: namely bacteria of the genera *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Pentococcus* some other [1-5] (table), however, only some of them can be used for commercial production. There are several methods for screening of bacteria producing tannase.

Table

Bacteria producers tannase

Bacteria producers	Reference
<i>Bacillus plumilus</i>	Deschamps et al. (1983)
<i>Bacillus polymyxa</i>	Deschamps et al. (1983)
<i>Corynebacterium sp.</i>	Deschamps et al. (1983)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Deschamps et al. (1983)
<i>Pseudomonas solanaceum</i>	Deschamps et al. (1983)
<i>Citrobacter freundii</i>	Kumar et al. (1999)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Osawa et al. (2000)
<i>Lactobacillus paraplantarum</i>	Osawa et al. (2000)
<i>Lactobacillus pentosus</i>	Osawa et al. (2000)
<i>Bacillus lichiniiformis</i>	Mondal et al. (2000)
<i>Bacillus cereus</i>	Mondal et al. (2001)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Ayed and Hamdi (2002)
<i>Lactobacillus paraplantarum</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Lactobacillus pentosus</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Lactobacillus animalis</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Lactobacillus murinus</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Lactobacillus faecalis</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Lactobacillus acidilactici</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Lactobacillus pentosaceus</i>	Nishitani et al. (2004)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Goel et al. (2005)
<i>Lactobacillus sp. ASR-S1</i>	Sabu et al. (2006)
<i>Pentococcus entosaceus</i>	Guzman-Lopez et al. (2009)
<i>Lactobacillus buchneri</i>	Guzman-Lopez et al. (2009)
<i>Lactobacillus hilgardii</i>	Guzman-Lopez et al. (2009)
<i>Weissella confusa</i>	Guzman-Lopez et al. (2009)

<i>Bacillus thurangienses</i> BN2	Belur et al. (2009)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Selwal et al. (2010)
<i>Serratia ficaria</i>	Belur et al. (2010)
<i>Serratia marcescens</i>	Belur et al. (2010)
<i>Microbacterium terregens</i>	Belur et al. (2010)
<i>Providencia rettgeri</i>	Belur et al. (2010)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Matoba et al. (2013)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Ren et al. (2013)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Jimenez et al. (2014)
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Jimenez et al. (2014)
<i>Roseburia intestinalis</i> XB6B4	de Felipe et al. (2014)
<i>Streptococcus gallolyticus</i> ATCC 3143	de Felipe et al. (2014)
<i>Streptococcus gallolyticus</i> ATCC BAA-2069	de Felipe et al. (2014)
<i>Streptococcus gallolyticus</i> UCN34	de Felipe et al. (2014)
<i>Fusobacterium nucleatum subsp. vincentii</i>	de Felipe et al. (2014)
<i>Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum</i> ATCC 25586	de Felipe et al. (2014)
<i>Fusobacterium nucleatum subsp. animalis</i>	de Felipe et al. (2014)
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> D7S-1	de Felipe et al. (2014)
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> D11S-1	de Felipe et al. (2014)
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	de Felipe et al. (2014)
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> ANH9381	de Felipe et al. (2014)
<i>Slackia heliotrinireducens</i>	de Felipe et al. (2014)
<i>Lactobacillus plantarum</i> CIR1	Aguilar-Zarate et al. (2014)
<i>Lactobacillus paraplantarum</i> NSO120	Ueda et al. (2014)
<i>Lactobacillus pentosus</i> 21A-3	Ueda et al. (2014)
<i>Lactobacillus plantarum</i> ATCC 14917	Ueda et al. (2014)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Esteban Torres et al. (2015)
<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 15313	Ahrén et al. (2015)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Tahmourespour et al. (2016)

According to a visual method (qualitative reaction), when treated with alkali culture liquid, followed by incubation at 23 °C for one hour, there is a color change from green to brown at $\lambda = 440$ nm - positive reaction.

For growth and selective isolation of bacteria with tannase activity can be applied nutrient medium with the addition of tannic acid (% w / v: meat extract - 0.3; peptone - 0.5, tannic acid - 2; agar - 2). After 3-4 days of incubation is carried out painting solution 0.01 M FeCl₃ for analysis gallotannins.

Both methods have been successfully used for the detection of bacteria with tannase activity. Various methods for the isolation of producers were suggested. To quantify tannase activity of producers are also known various methods, the most

commonly used: titrimetric, colorimetric, UV spectrophotometry, photometry [1].

However, these methods are time consuming and require the stage of cultivation and do not allow establishing the full potential of tannase activity of the test strains. So, now particularly relevant genetic research of tannase strain-producers that gives an accurate result and allows identifying the genes responsible for tannase activity.

Conclusions. Thus, prospective study is analyzed presence of tannase activity in the well-characterized probiotic strains that can be used for the development of probiotics in the pharmaceutical industry, enriched with probiotic microorganisms with tannase activity and therefore consequently with promising - antioxidant and antitumor properties

References

1. Aguilar C.N., Rodríguez R., Gutiérrez-Sánchez G. et al. Microbial tannases: advances and perspectives // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2007. – Vol. 76. – P. 47–59.
2. Ahrén I.L., Xu J., Önning G. et al. Antihypertensive activity of blueberries fermented by *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 and effects on the gut microbiota in healthy rats // *Clin Nutr.* – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 719-726.
3. Chávez-González M., Rodríguez-Durán L.V., Balagurusamy N. et al. Biotechnological Advances and Challenges of Tannase: An Overview // *Food Bioprocess. Technol.* - 2012. – Vol. 5. – P. 445–459.
4. López de Felipe F., de Las Rivas B., Muñoz R. Bioactive compounds produced by gut microbial tannase: implications for colorectal cancer development.// *Front Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 684.
5. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J. et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. // *Science.* – 2012. – Vol. 336. – P. 1262–1267.

THE INFLUENCE OF DPCPX ON THE ACTIVITY OF COMMON ANTIDEPRESSANT DRUGS IN THE TAIL SUSPENSION TEST IN MICE

Szopa A., Bogatko K., Serefko A., Wośko S., Świąder K., Poleszak E.

Chair and Department of Applied Pharmacy, Medical University of Lublin, Poland

Introduction. Adenosine, which is an endogenous nucleoside, acts as a central nervous system (CNS) neuromodulator, inter alia it controls neuronal excitability, modulates release of serotonin, norepinephrine, and dopamine. Literature data indicate that adenosine neurotransmission may participate in the development of depression, which is one of the most serious health problems in the world. In pharmacotherapy of depression medications from different chemical groups and of different action mechanisms are applied. Commonly used antidepressants evoke a great number of adverse reactions and its therapeutic efficiency is estimated at 70%. Therefore, some other, safer and more effective therapy are still search.

The aim of the study. The aim of our study was to investigate an antidepressant activity of a joint administration of adenosine selective A1 receptor antagonist – DPCPX (8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine), and the common antidepressant drugs: imipramine (the tricyclic antidepressants, TCA), reboxetine (the selective norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), and escitalopram (the selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI).

Methods of research. Animals. The experiment was carried out on naïve adult male Albino Swiss mice (25-30g) purchased from the licensed breeder (Kolacz, Warsaw, Poland). The animals were housed in the environmentally controlled rooms with a 12 h light/dark cycle, in standard cages under strictly controlled laboratory conditions. Each experimental group consisted of 8-10 animals. Procedures involving mice and their care in all the experiments of the present study were approved by the Local Ethics Committee at the Medical University of Lublin (license no 5/2015, 28/2015), and were performed in accordance with binding European standards related to the experimental studies on animal models. Each mouse was used only once. **Drug administration.** DPCPX (1 mg/kg) was dissolved in 2-3 drops of ethanol and 0.9% NaCl, whereas imipramine hydrochloride (15 mg/kg), reboxetine mesylate (2.5 mg/kg), and escitalopram oxalate (2 mg/kg) were dissolved in 0.9% NaCl. The solutions of antidepressant drugs were administered intraperitoneally (*ip*) 60 min before behavioral testing, whereas DPCPX solution was administered *ip* 30 min before the tests. The doses and pretreatment schedules were selected on those reported in the literature and on the basis of the results of our previous experiments. All solutions/suspensions were prepared immediately prior to the experiment. Animals from the control groups received an *ip* injections of the vehicle (0.9% saline). The volume of the vehicle or drug solutions for *ip* administration was 10 ml/kg. **Tail suspension test (TST).** The procedure was carried out on mice, according to the method of Steru et al. (1985). Each mouse was individually suspended by the tail to the vertical bar in wooden box (30 × 30 cm). The animals were fastened by means adhesive tape fixed 2 cm from the end of the tail for 6 min. The total duration of immobility was recorded during the last 4 min of the 6-min long testing period.

The mouse was judged to be immobile when it ceased moving limbs and body, making only the movements necessary to breathe. The immobility time was scored in real time by two blind observers. The results obtained in the TST were shown as the arithmetic mean of immobility time of animals (given in seconds) $\pm$ standard error of the mean (S.E.M) for each experimental group. **Locomotor activity test.** In order to avoid the risk of obtaining the false positive/negative results in the TST caused by a possible influence of tested agents on the locomotor activity of mice, the spontaneous locomotor activity was measured using an activity meter Opto-Varimex-4 Auto-Track (Columbus Instruments, USA). The spontaneous locomotor activity was evaluated between the 2nd and the 6th minute of the test, which corresponded with the time interval analyzed in the TST. The results obtained in this test were presented as the arithmetic average distance (given in centimeters) that a mouse travelled $\pm$ S.E.M for each experimental group. **Statistical analysis.** The statistical analysis of the results obtained in the TST and locomotor activity was carried out using two-way ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test. P values less than or equal to 0.05 were considered statistically significant.

Main results. The obtained results demonstrated that DPCPX at the dose of 1 mg/kg significantly enhanced the antidepressant-like effect of imipramine (15 mg/kg), reboxetine (2.5 mg/kg), and escitalopram (2 mg/kg).

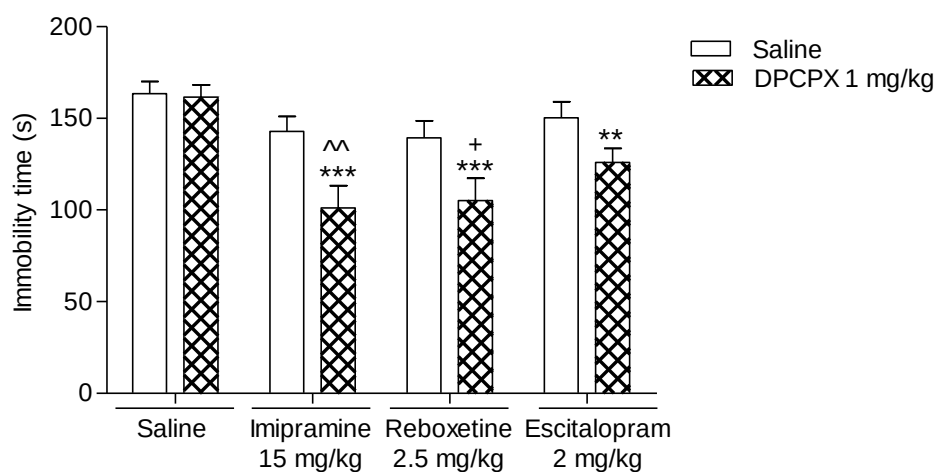


Figure 1. The effects of joint administration of DPCPX and tested antidepressant drugs on the immobility time in the tail suspension test in mice. DPCPX was administered *ip* 30 min, and imipramine, reboxetine, escitalopram, *ip* 60 min before the test. The values represent means $\pm$ SEM (n = 8-10 mice per group). *** p < 0.001, ** p < 0.01 versus DPCPX and saline, ^ p < 0.01, + p < 0.05 versus antidepressant drug (Bonferroni's *post-hoc* test).

Two-way ANOVA demonstrated:

1. DPCPX (1 mg/kg) + Imipramine (15 mg/kg): a significant effect of imipramine [$F(1,36)=21.39$, $p<0.0001$], a significant effect of DPCPX [$F(1,36)=6.255$, $p=0.0171$], and a significant interaction between imipramine and DPCPX [$F(1,36)=5.2175$, $p=0.0284$].

2. DPCPX (1 mg/kg) + Reboxetine (2.5 mg/kg): a significant effect of

reboxetine [$F(1,36)=20.08$, $p<0.0001$], a significant effect of DPCPX [$F(1,36)=4.072$, $p=0.0511$], and no interaction between reboxetine and DPCPX [$F(1,36)=3.262$, $p=0.0793$].

3. DPCPX (1 mg/kg) + Escitalopram (2 mg/kg): a significant effect of escitalopram [$F(1,34)=10.60$, $p=0.0026$], no effect of DPCPX [$F(1,34)=3.065$, $p=0.0890$], and no interaction between escitalopram and DPCPX [$F(1,34)=2.24175$, $p=0.1436$].

None of the used combinations changed the overall spontaneous locomotor activity of the animals.

Conclusions. Tail suspension test outcomes indicated a synergistic action of selective adenosine A1 receptor antagonist in combination with the tested antidepressant drugs, which act via enhancing monoaminergic transduction. The outcomes may be inspiration for further clinical studies on the role of adenosine system in the pathogenesis and therapy of depressive disorders.

References

1. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants. In: Antidepressants: past, present and future. Eds. Preskorn SH, Feigher JP, Stanga CY, Ross R, Springer-Verlag, Heidelberg, 2004, 87-117.
2. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24:31-55.
3. Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets. *Exp Cell Res*, 2010, 316(8):1284-1288.
4. Fredholm BB, Chen JF, Masino SA, Vaugeois JM. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45:385-412.
5. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharm*, 1985, 85:367-370.

SYNTHESIS OF NOVEL NON-CONDENSED PYRIDINE-THIAZOLES/THIAZOLIDINONES WITH FURAN FRAGMENTS AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

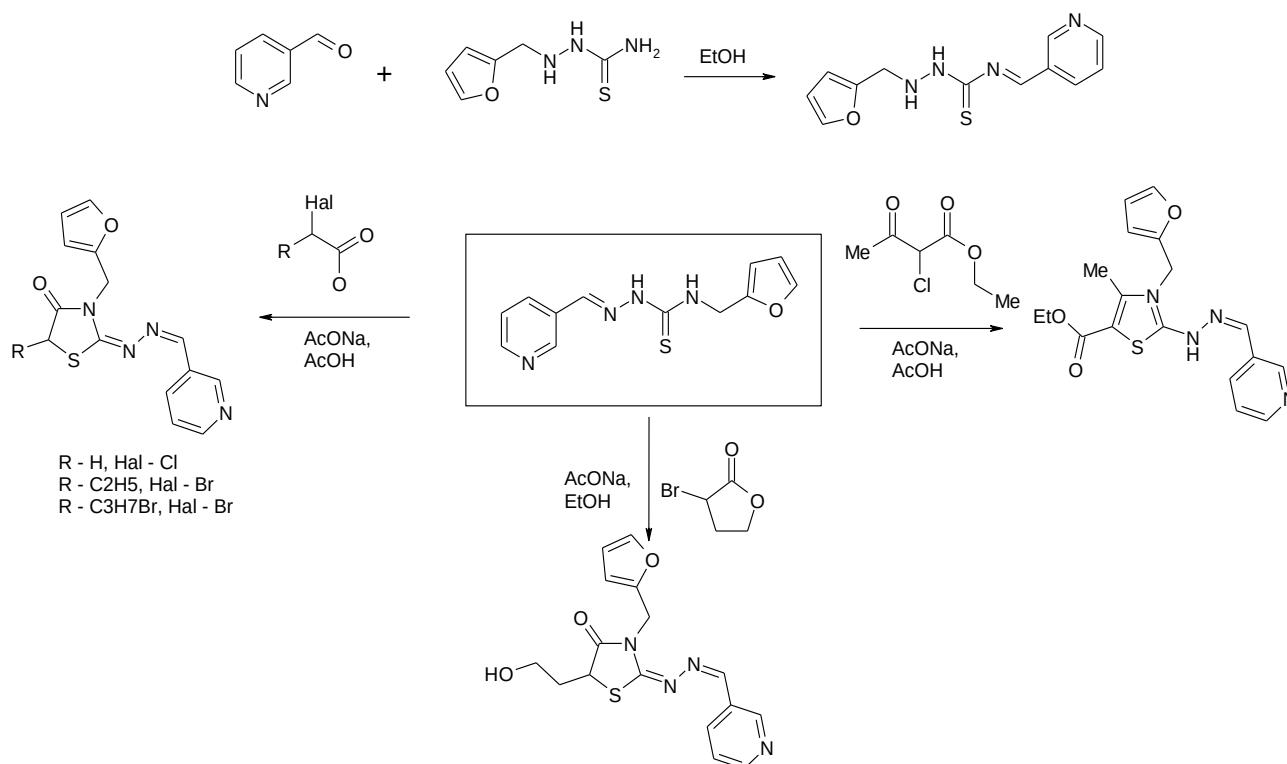
Wojtyra M.N., Lesyk R.

Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, 79010 Lviv, Ukraine

Introduction. Thiazoline, thiazolidinone, furan and pyridine derivatives possess a broad spectrum of biological activity. Generally combination of thiazolidine template with pyridine heterocycles is a perspective approach to drug-like molecules design, considering an antitumor potential of 4-thiazolidinone derivatives. Therefore, it seemed of interest to design new pyridines bearing thiazoline and thiazolidinone moieties.

The aim of our work was synthesis and pharmacological screening of anticancer and antifibrotic activity of noncondensed pyridine-thiazoles/thiazolidinones with furan fragment derivatives.

Results and discussion. The application of the [2+3]-cyclondensation reaction for the synthesis of 3-pyridine substituted thiazole-based with furan fragment compounds using different reagents (α -halogenocarboxylic acids, ethyl-2-chloroacetoacetate, α -bromo- γ -butyrolactone, derivatives of maleic acids) has been studied. The structures of all newly synthesized compounds were confirmed by elemental analyses, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. Pharmacological screening of anticancer and antifibrotic activities for synthesized compounds was carried out.



Conclusion. Proceeding from the pharmacological research results and taking into account correlation «structure-activity» it is worth to mention that pyridine and 4-thiazolidones derivatives are rather perspective scaffolds for potential anticancer agents designing. The fact that obtained compounds revealed antitumor activity allow us to continue our work in searching of new potential anticancer agents among 2,4-thiazolidinedione derivatives.

References

1. Antifibrotic and anticancer action of 5-ene amino/iminothiazolidinones / D. Kaminsky, G.J.M. den Hartog, M.N.Wojtyra, M. Lelyukh, A. Gzella, A. Bast, R. Lesyk // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol.112. – P.180-195.
2. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for modern Organic and Medicinal Chemistry / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky // *Curr. Organ. Chem.* - 2004. - Vol.8, N.16. - P. 1547-1579.
3. Synthetic and Evaluation of Some Pyridine containing Thiazolidinones. / S.D. Firke, B.M. Firake, R.Y. Chaudhari, V.R. Patil // *Asian J. Research Chem.* – 2009. – Vol.2, N.2. - P.157-161.
4. Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyridines Bearing Thiazolines And Thiazolidinone Moieties / H.Y. Hassan, N.A. El-Koussi, Z.S. Farghaly // *Chem. Pharm. Bull.* – 1998. – Vol.46, N.5. – P.863–866.
5. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications / V.S. Jain, D.K. Vora, C.S. Ramaa // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol.21, N.7 – P. 1599-1620.

РАЗРАБОТКА ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Агашиур Каутар, Крикливая И.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болезни вен включены в список «болезней цивилизации». Среди заболеваний вен нижних конечностей чаще всего встречается варикозная болезнь. В развитых странах мира частота варикозной болезни составляет 25-33 % среди женщин и 10-20 % среди мужчин. Число людей с заболеваниями вен ежегодно увеличивается на 2,5 % [2]. Следует отметить, что варикозное расширение вен значительно «помолодело». Частота встречаемости данного заболевания среди подростков 12-16 лет составляет 21,7 %, при этом значимая патология клапанов глубоких вен отмечается у 12 % подростков, имеющих варикоз. Причинами варикозной болезни могут быть врожденная слабость соединительной ткани, дефект венозной стенки, недостаточность клапанного механизма вен. В качестве провоцирующих факторов отмечают гормональный дисбаланс, беременность, повышенное давление на вены нижних конечностей в связи с длительным пребыванием в положении стоя.

Таким образом, варикозная болезнь нижних конечностей представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения и требует всестороннего изучения, в том числе с позиции оценки качества и эффективности оказываемой лекарственной помощи [3]. Терапия сосудистых заболеваний, таких как хроническая венозная недостаточность вен нижних конечностей, включает в себя применение венотонизирующих веществ, полученных из лекарственного растительного сырья, которые обладают сосудоукрепляющим, противовоспалительным действием и содержатся в лекарственном растительном сырье, а именно в сухом экстракте зеленого чая и эфирном масле мяты.

Так же для местной терапии на определенных стадиях заболевания рекомендуется использование гепарина натрия, который обладает антитромбическим и противовоспалительным действием. Среди значительного арсенала лекарственных средств для местного применения при лечении варикозной болезни, отводиться огромная роль мягким лекарственным средствам.

Для лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, стоит применять современные лекарственные формы – гели. Гель достаточно хорошо фиксируется на поверхности кожи, и лекарственные компоненты из геля могут достаточно легко проникнуть сквозь кожный покров и подействовать на очаг воспаления [1]. В целом, разработка нового отечественного препарата в форме геля для терапии варикозной болезни нижних конечностей является актуальной задачей фармации и медицины.

Цель исследования. Разработка оптимальной технологии геля с сухим экстрактом зеленого чая, гепарином натрия и эфирным маслом мяты для

лечения варикозной болезни нижних конечностей.

Методы исследования.

Объектами исследования являлись: порошки и суспензии сухого экстракта зеленого чая, гепарина натрия в воде очищенной, спирте этиловом 96%, пропиленгликоле. Размер и форму частиц определяли микроскопическим методом с помощью лабораторного микроскопа «Konus Academy», оснащенного камерой ScopeTek. Изображение обрабатывали с помощью программного обеспечения Scope Photo. Растворимость активных фармацевтических ингредиентов изучали согласно методике, приведенной в Государственной Фармакопее Украины.

Основные результаты.

Рациональное введение активных фармацевтических ингредиентов в носитель мягкой лекарственной формы обеспечивает высокую биологическую доступность лекарственного препарата. При разработке технологии лекарственных средств для местного применения важными факторами являются степень дисперсности лекарственных веществ, способ их введения в мазевую основу. Перечисленные параметры влияют на однородность и консистенцию, реологические свойства, стабильность и терапевтическую активность препарата.

Сухой экстракт зеленого чая представляет собой легкий гигроскопический порошок, коричневого цвета, сыпучий, со вкусом и запахом присущим зеленому чаю. Это полидисперсный порошок с анизодиаметрической формой частиц. Размер частиц меньше 10 мкм (рисунок 1).

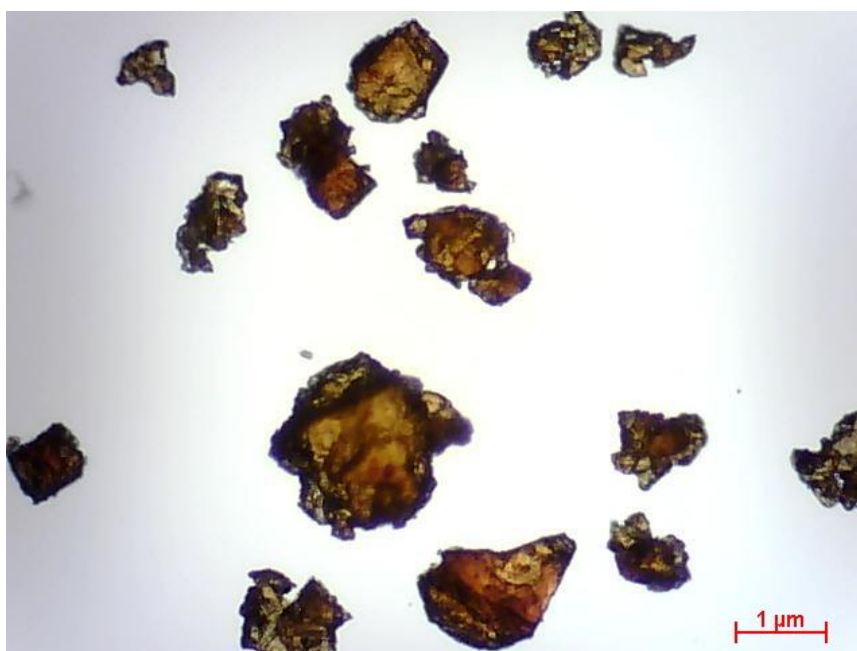


Рис. 1. Микрофотоснимок порошка сухого экстракта зеленого чая

Гепарин натрия – порошок белого цвета или почти белого цвета, гигроскопический. Размер частиц от 20 мкм до 100 мкм.

Следующим этапом наших исследований было изучение растворимости

активных фармацевтических ингредиентов в следующих растворителях: вода очищенная, пропиленгликоль, этанол 96 %. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Исследование растворимости сухого экстракта зеленого чая и гепарина натрия

Растворитель	Активные фармацевтические ингредиенты	
	Сухой экстракт зеленого чая	Гепарин натрия
Вода очищенная	Растворим	Растворим
Пропиленгликоль	Не растворим	Не растворим
Этанол 96%	Не растворим	Не растворим

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что сухой экстракт зеленого чая и гепарин натрия растворимы в воде очищенной, и совсем нерастворимы в пропиленгликоле и этаноле 96%.

Таким образом, в качестве растворителя активных фармацевтических ингредиентов была выбрана вода очищенная.

Выводы. По результатам исследований было обосновано введение действующих веществ в состав геля: сухой экстракт зеленого чая и гепарин натрия рационально вводить в виде раствора в воде очищенной при температуре 20°C.

Список литературы

1. Богачев, В. Ю. Топические (местные) лекарственные формы в лечении заболеваний вен / В. Ю. Богачев // Consilium medicum. – 2005. – Т.7, – № 2. – С. 24–26.
2. Горелик, С.Г. Варикозная болезнь нижних конечностей, особенности у лиц старших возрастных групп / С. Г. Горелик, А. В. Литынский, П.И. Поляков // Fundamental research. – 2012. – № 5. – С. 276.
3. Петров, В.И. Основы лечения ХВН: учебное пособие / под ред. В.И. Петрова // М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2008. – С. 5– 11.

**О ВЛИЯНИИ ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ НА НООТРОПНУЮ
АКТИВНОСТЬ НАЗАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА**

Ал Нукари Абдулкарим, Дроздов А.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цереброваскулярные заболевания и сосудистые нарушения мозга является одним из основных причин инвалидизации и смертности населения Украины. При этом в случае отсутствия фатальных последствий особенным риском постинсультного периода является усиление когнитивных нарушений вплоть до развития деменции. Клинически они манифестируют нарушениями различных видов памяти, счета, речи, внимания, пространственно-временной ориентации, абстрактного мышления, эффективная терапия которых базируется на использовании ноотропных лекарственных средств [1].

К наиболее перспективным из них относятся пептиды вазопрессинового ряда, которые как улучшают процессы обучения и памяти, так и потенцируют ноотропные свойства иных лекарственных веществ, стимулирующих мозговое кровообращение. Среди этой фармакотерапевтической группы вазопрессин обладает высоким уровнем нейропротективных, антиамнестических и ноотропных свойств. Существенно ограничивает использование пептидов этого ряда наличие гормональных эффектов. Вместе с тем, при системном введении пептидов их использование дополнительно затрудняется высокой скоростью биodeградации и низкой биологической доступностью. Эти недостатки возможно оптимизировать путем использования альтернативного трансмукозного пути введения вазопрессина, в частности интраназального, с использованием соответствующих мягких лекарственных форм (мазей, кремов, гелей) [2, 3].

Важным преимуществом данного способа введения вазопрессина является наличие центрального действия, высокая биодоступность, отсутствие эффекта первого прохождения через печень и связанных с этим нежелательных реакций, удобство и легкость применения, приводящих к оптимизации комплаентности пациентов и повышения скорости наступления и развития системного эффекта. Использование назальной мази с вазопрессином позволит предложить новый, более целесообразный путь использования известного лекарственного вещества, снизить уровень его побочного действия и обеспечить практическую неврологию эффективным доступным отечественным препаратом.

Целью настоящей работы является биофармацевтическое обоснование основы-носителя интраназальной мягкой лекарственной формы аргинин-вазопрессина. Для реализации данной задачи в качестве носителей нами изучены гидрофильные, липофильные и эмульсионные мазевые основы, широко применяемые в производстве мазей, описанные в литературе и не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения [4]. В качестве действующего вещества использовали синтетический

аналог вазопрессина – аргинин-вазопрессин. С учетом его физико-химических особенностей его вводили в концентрации $5 \times 10^{-6}\%$ в липофильные мази в виде раствора в пропиленгликоле, а в состав гидрофильных носителей после предварительного растворения в пропиленгликолево-водной смеси 97:3.

Для полученных в одинаковых условиях мазевых композиций для всех образцов устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности по ГОСТ 29188.3. Выявлено, что во всех исследуемых композициях не наблюдалось расслоения в условиях повышенной температуры и центрифугирования.

Исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для интраназальной мягкой лекарственной формы аргинин-вазопрессина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [5]. Для всех отобранных композиций устанавливали ноотропную активность в виде латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после нанесения назальных мазей, содержащих $5 \times 10^{-6}\%$ аргинин-вазопрессина.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на улучшение протекания процессов памяти лабораторных животных. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную специфическую активность назальной мази с аргинин-вазопрессином обеспечивает липофильный носитель на вазелин-ланолин-парафиновой основе.

Список литературы

1. Психическое здоровье населения мира: социально-экономический аспект (по данным зарубежных исследований 2000-2010 гг.) / В.С. Ястребов, И.А. Митихина, В.Г. Митихин и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 2. – С. 4-13.

2. Евтушенко И. С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И. С. Евтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 20-27.

3. Лисянская А. П., Гладышев В. В., Кечин И. Л. Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы с эналаприла малеатом // Запорожский медицинский журнал.-2010.-Вып. XXIII, №4.- С. 42 – 45.

4. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І, Рибачук В. Д. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність – Харьков, 2010.- 600 с.

5. Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2008.-368 с.

ВИБІР КОНЦЕНТРАЦІЇ ЗАГУСНИКА ДЛЯ СИРОПУ ПОДОРОЖНИКА

*Алмакаєва Л.Г., Бєгунова Н.В., Науменок Л.Г., Алмакаєв М.С., Доля В.Г.,
Хомякова Л.Г.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Сироп є відомою та розповсюдженою лікарською формою, яка особливо широко застосовується в педіатричній і геронтологічній практиці. Великий асортимент сиропів призначений для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів як відхаркувальні та бронхолітичні засоби. Сиропа, що містять рослинні компоненти і екстракти, мають секретолітичну дію за рахунок високого вмісту в них полісахаридів (до них відносяться сиропи з вмістом кореня алтея, мати-й-мачухи, солодкового кореня, подорожника). Ефективними сиропами є сиропи з вмістом *Plantago lanceolatae*, в яких поєднані секретолітичні властивості полісахаридів з протизапальним і антибактеріальним ефектами аукубіну – речовини, що відноситься до групи ірідоїдів.

В даний час в Україні зареєстровано і дозволено до використання 7 найменувань лікарських засобів (ЛЗ) у вигляді сиропів з екстрактом подорожника ланцетолистого. Серед них: Гербіон сироп від кашлю (KRKA), сироп подорожника від кашлю Др.Тайсс (Naturwaen), ПЕКТОРАЛ (Mepha), ТУСАВІТ (Montavit) та ін. [1]

Нами проведено фармацевтичну розробку зі створення вітчизняного сиропу на основі подорожника ланцетолистого екстракту рідкого (1:1), який був би еквівалентний аналогічним препаратам, мав зіставні з ними показники якості і властивості, включаючи специфічні види дії і безпеку.

Мета досліджень. Одним з напрямів фармацевтичної розробки сиропу є вибір загусника та встановлення його оптимальної концентрації. Це й було метою наших досліджень.

Методи досліджень. Для досягнення поставленої мети був проведений теоретично-експериментальний скринінг загусників та напрацьовані серії сиропу для остаточного вибору. В ході науково-дослідної роботи (НДР) проведено дослідження густини та в'язкості фармакопейними методами [2] та зроблено оцінку органолептичних характеристик отриманих продуктів. Густина визначали за допомогою пікнометру, в'язкість – методом капілярної віскозиметрії за допомогою віскозиметру типу ВПЖ-3 (d 0,99). Проводився також якісний і кількісний контроль зразків препарату за показниками, які характеризують стабільність: опис, рН, кількісний вміст подорожника ланцетолистого екстракту рідкого (1:1) та калію сорбату за методами, описаними в ДФУ [2] і проєкті нормативній документації на ЛЗ.

Діапазони критичних параметрів і характеристик нами визначалися на підставі експериментальних даних і попереднього досвіду роботи.

Загальні результати. Для підвищення густини сиропів подорожника виробники використовують сахарозу, розчин сорбітолу, що не кристалізується, гліцерин та інші речовини. Наприклад, в «Сироп подорожника від кашлю Др.

Тайсс» введено сахарозу та сироп цукрового буряка, який за своїм складом являє суміш цукрового сиропу, вітамінів, пектинів та інших супутніх речовин з сировини, та має додаткові корисні властивості. Відомо також, що в фармацевтичній промисловості в якості загусників знаходять широке застосування речовини полісахаридної природи, такі як модифіковані крохмали, целюлоза та її похідні, пектини, полісахариди морських рослин та ін. Останніми роками такі допоміжні речовини використовують набагато активніше, в тому числі в складі сиропів. [3,4]

Нами для створення відносної густини та солодкого смаку, притаманного сиропам, до складу сиропу подорожника введено сироп інвертного цукру.

Для підвищення в'язкості нами запропоновано та досліджено введення пектину яблучного. Вибір було зупинено на високоетерифікованому пектині з високою температурою гелізації та високою швидкістю утворення гелю, яблучному, виробництва фірми «PEKTOWIN» Sp. Z o.o., Польща.

З метою вибору оптимальної кількості пектину для загущення напрацьовані серії сиропу подорожника з різною його кількістю - від 0,05 г/100 г до 0,15 г/100 г сиропу. Підсумки контролю зразків трьох серій, які відображають найбільш повторювані результати, наведені в таблиці.

Таблиця 1

Результати контролю сиропів з різною кількістю пектину яблучного

Показники якості	Кількість пектину яблучного в зразку		
	0,07 г/100 г	0,10 г/100 г	0,15 г/100 г
Зовнішній вигляд (в'язка однорідна рідина темно-коричневого кольору)	недостатньо в'язка рідина темно-коричневого кольору	в'язка однорідна рідина темно-коричневого кольору	занадто в'язка рідина темно-коричневого кольору неоднорідної консистенції
Запах (специфічний ароматний)	специфічний ароматний	специфічний ароматний	специфічний ароматний
Смак (солодкий)	солодкий	солодкий	солодкий
В'язкість , мм ² /с	30,44	46,15	62,43
Ідентифікація (Подорожника ланцетолистого екстракт рідкий (1:1), калію сорбат)	відповідає	відповідає	відповідає
Відносна густина , г/мл (1,27-1,29)	1,282	1,280	1,285
Показник заломлення (1,43-1,45)	1,433	1,437	1,437
pH (4,0-5,0)	4,29	4,31	4,29
Кількісний вміст:			
Подорожника ланцетолистого екстракт рідкий (1:1), г/100 г (4,75- 5,25 (при випуску))	5,01	5,10	5,07
калію сорбат, мг/100 г (135-165)	145,6	146,0	146,8

При проведенні порівняльної оцінки фізико-хімічних і органолептичних характеристик отриманих продуктів встановлено:

- всі зразки представляли собою сиропи темно-коричневого кольору з приємним запахом, солодкі на смак, які відрізнялися за в'язкістю;

- зразки серії з вмістом пектину 0,07 г/100 г сиропу були недостатньо в'язкими і більш прозорими;

- зразки серії з вмістом пектину 0,15 г/100 г сиропу були в'язкими, але містили желеподібні згустки, які при струшуванні зникали.

Отже, зразки з вмістом пектину яблучного 0,07 г та 0,15 г на 100 г сиропу мали незадовільний зовнішній вигляд.

- за показниками якості «ідентифікація», «показник заломлення», «відносна густина», «рН», «кількісний вміст» зразки всіх серій відповідають встановленим вимогам;

- величина в'язкості зразків корелює з консистенцією сиропу. Найбільш прийнятну консистенцію мають зразки сиропу з в'язкістю близько 50 мм²/с.

Проведені дослідження дозволили визначити оптимальну концентрацію пектину яблучного (0,1 г/100 г сиропу) для загущення сиропу подорожника. Зразки, отримані з додаванням обраної кількості загусника, мають очікувані органолептичні характеристики, наближені до подібних препаратів. Величина в'язкості збігається з отриманою при експериментальному дослідженні одного з препаратів-аналогів, найбільш розповсюджених на ринку, – «Сиропу подорожника від кашлю Др.Тайсс» (близько 50 мм²/с).

Виходячи зі вказаного вище, доцільність використання пектину яблучного в кількості 0,1 г на 100 г сиропу як загусника при отриманні препарату «Подорожника сироп» не викликає сумніву та є обґрунтованою. Далі це було підтверджено в ході експериментальних досліджень стабільності препарату.

Висновки. На підставі вивчення теоретичних даних та експериментальної роботи запропоновано використання високоетерифікованого пектину яблучного для загущення сиропу подорожника. Вивчено показники якості зразків сиропів з різною кількістю пектину яблучного. Обрана оптимальна концентрація загусника, що створює належну консистенцію розроблюваного орального лікарського препарату та приємні смакові відчуття.

Список літератури

1. Компендиум. Лекарственные препараты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/>

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. - Т. 1. - 1128 с.

3. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. - 784 с.

4. Ким М.Е. Сиропы: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы) /М.Е. Ким, Э.Ф. Степанова, С.Б. Евсеева //Фармация и фармакология. - 2014. - № 3. – С. 7-14.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ НА ОСНОВІ КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ З ЕЛЕКТРОЛІТАМИ

*Алмакаєва Л.Г., Бєзунова Н.В., Науменок Л.Г., Алмакаєв М.С., Доля В.Г.,
Хомякова Л.Г.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Аналіз сучасного стану інфузійної терапії приводить до висновку про те, що ця терапія широко застосовується в медицині невідкладних станів. Основними завданнями її є поліпшення мікроциркуляції, корекція водно-електролітного балансу і кислотно-лужного стану, дезинтоксикація, корекція порушень реологічних і коагуляційних властивостей крові, поліпшення транспорту діючої речовини до ураженого органу або ділянки організму. [1]

За останні 10 років значно розширився асортимент інфузійних засобів для терапії вказаних порушень, особливо в розвинених країнах. Розроблені і нові вітчизняні інфузійно-трансфузійні препарати поліфункціональної дії на основі багатоатомних спиртів, електролітів і залужнюючих засобів. Однак, якщо порівнювати середньостатистичне використання інфузійних розчинів на душу населення в Україні та у розвинених країнах світу, то цей показник в нашій країні в 1,5-2 рази менше, що можна вважати вагомим чинником недостатньої ефективності лікування багатьох патологічних станів. [1,2]

Тому медиками-фахівцями постійно зазначається як дуже важливе завдання продовження розробки, впровадження у виробництво і клінічну практику нових препаратів плазми крові та багатокомпонентних поліфункціональних розчинів.

Нами проводиться фармацевтична розробка зі створення нового вітчизняного препарату, що представляє собою стерильний полііонний ізотонічний розчин на основі бурштинової кислоти з електролітами у пляшках для проведення інфузійної терапії у випадках, коли необхідна негайна корекція порушень гомеостазу та підтримка життєво важливих функцій при критичних станах, та який має більш широкий спектр терапевтичної дії за раніше відомі препарати.

Мета досліджень. Мета досліджень – це створення нового лікарського препарату у вигляді сольового інфузійного розчину для терапії критичних станів на основі кислоти бурштинової з електролітами. Одним з перших етапів є розробка науково-обґрунтованого складу електролітно-збалансованого розчину, встановлення меж вмісту лікарських і допоміжних речовин, визначення оптимального інтервалу рН для забезпечення стабільності розчину, а також визначення критичних точок процесу отримання розчину.

Методи досліджень. Для досягнення поставленої мети був проведений аналіз сучасного стану інфузійної терапії гіпоксичних станів, шоківих станів різної етіології, препаратів для негайної корекції порушень гомеостазу і підтримання життєво важливих функцій при критичних станах, та обрані основні діючі речовини для створення нового полііонного розчину для інфузій. [1,2]

Для проведення комплексу робіт з розробки лікарського засобу (ЛЗ), в тому числі для вибору складу та технологічних параметрів приготування розчину препарату, для контролю показників якості вихідних реагентів, діючих і допоміжних речовин, а також досліджуваної парентеральної лікарської форми, використовувалися фармакопейні методи [3]: фізичні та фізико-хімічні (спектрофотометричні, ТШХ, ВЕРХ, потенціометричний, визначення прозорості та кольоровості та ін.), біологічні (для показників: мікробіологічна чистота), фармако-технологічні (механічні включення, визначення об'єму, що витягається та ін.). Обробку експериментальних даних проводили методами математичної статистики.

Загальні результати. Враховуючи багатofакторну етіологію і патогенез критичних станів організму людини, зважаючи на основні патологічні процеси, що виникають при цьому, а саме, гіпоксію, інтоксикацію, імуносупресію, на ліквідацію яких і планувалося спрямовування дії нового інфузійного засобу, нами запропоновано для підвищення ефективності і розширення спектра специфічної активності відомих раніше препаратів такої дії застосовувати бурштинову кислоту у вигляді солі з трометамолом або аргініном, що підвищить його біодоступність і розширить спектр терапевтичної дії за рахунок фармакологічної дії цих аніонів.

Діючі речовини нового ЛЗ – сукцинат трометамолу (СТ), натрію хлорид, калію хлорид та магнію сульфат. Їх терапевтичні концентрації були обрані на основі результатів пошукових фармакологічних досліджень активності складів, що містять різні співвідношення вказаних компонентів, при інфузійному шляху введення.

При розробці технології приготування інфузійного розчину нами був розроблений спосіб отримання СТ безпосередньо в розчині, з вихідних реагентів – кислоти бурштинової та трометамолу.

Вивчалися фізико-хімічні характеристики зазначених речовин і умови протікання реакції солеутворення СТ для визначення оптимальних технологічних параметрів приготування розчину: температурного режиму, технологічних меж рН, порядку введення вихідних речовин.

Діаграма розподілу іонних форм бурштинової кислоти, заснована на системі реакцій іонної дисоціації двоосновної кислоти, представлена на рис. 1. На основі аналізу діаграми було визначено, що в залежності від рН середовища в розчині можуть бути присутні декілька форм кислоти бурштинової: недисоційована кислота, дисоційована за однією карбоксильною групою та повністю дисоційована (двозарядний іон). При значеннях рН, наближених до рН крові, в розчині присутня саме остання форма з дольовою часткою 0,98 (рН 7,4). В таких умовах буде утворюватися двозаміщена сіль кислоти бурштинової. Визначено також, що дольова частка двозарядних іонів достатньо велика (більше 0,95) при значеннях рН більше 6,88. Отже, рівень рН, який планується для нового ЛЗ, обумовлює введення до складу розчину саме двозаміщеної трометамолової солі бурштинової кислоти.

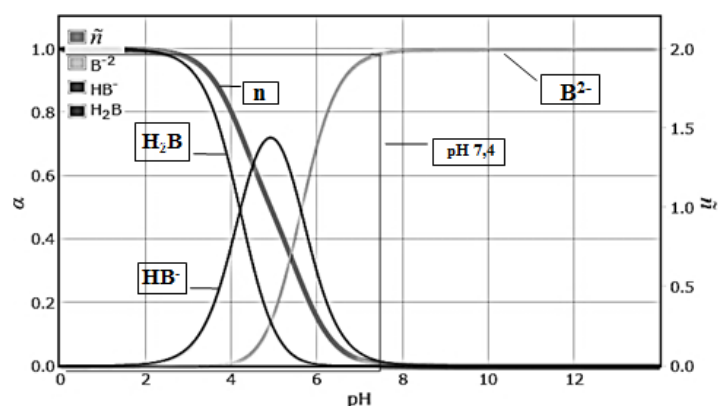


Рис. 1. Діаграма розподілу іонних форм бурштинової кислоти. На діаграмі: n – ступінь протонування, α – дольові частки (B^{2-} – двозарядних іонів, HB^- – однозарядних іонів, H_2B – недисоційованої кислоти).

З урахуванням стехіометричних коефіцієнтів реакції солеутворення були розраховані кількості інгредієнтів, необхідних для отримання СТ в обраній концентрації (50 ммоль/л): кислоти бурштинової – 5,90 г/л і трометамолу – 12,10 г/л.

Концентрації калій-іонів та магній-іонів в розчині були наближені до таких в плазмі крові (4,0 ммоль/л та 1,0-1,5 ммоль/л, відповідно). Кількість іонів натрію була визначена, виходячи з розрахованої теоретично необхідної кількості натрію хлориду для досягнення ізотонічності розчину.

З метою підтвердження теоретично обґрунтованого рівню рН для розчину розроблюваного ЛЗ та визначення технологічних меж цього показника, які забезпечать отримання продукту з заданими параметрами вмісту основних діючих речовин, напрацьовані та досліджені експериментальні серії препарату з різними значеннями рН розчину. Критичні значення рН для цього розчину ймовірно встановлені нами на рівні 6,8 та 7,8. Корегування значень рН проводили додаванням різних кількостей 0,5 М розчину трометамолу. Результати досліджень представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати контролю серій інфузійного розчину з різним рівнем рН

Показники якості	Серія 1	Серія 2	Серія 3	Серія 4
Опис (прозорий, безбарвний розчин)	прозорий, безбарвний розчин	прозорий, безбарвний розчин	прозорий, безбарвний розчин	прозорий, безбарвний розчин
Прозорість (має бути прозорим)	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення (має бути безбарвним, або не інтенсивніше ет. В ₉)	безбарвний	безбарвний	безбарвний	безбарвний
рН (6,8-7,8)	6,78	7,01	7,43	7,83
Кількісний вміст , мг/мл*:				
кислоти бурштинової (від 5,6 до 6,2)	5,93	6,02	6,00	5,97
натрій-іону (від 0,18 до 0,20)	0,192	0,189	0,190	0,192
калій-іону (від 0,15 до 0,17)	0,163	0,160	0,159	0,164
магній-іону, мкг/л (від 31,5 до 28,5)	29,8	29,6	30,2	31,3

*- передбачувані межі.

Аналіз отриманих результатів підтвердив можливість отримання якісних розчинів для інфузій, та дав змогу визначити як оптимальні межі рН розчину від 6,8 до 7,8. При рН менше 6,8 в розчині збільшиться доля однозаміщеної кислоти, яка не є діючою речовиною нового ЛЗ та не буде досягнута необхідна концентрація двозаміщеного трометамолу сукцинату.

Збільшення рН середовища вище 7,8 не є доцільним, так як, по-перше, перевищує рН крові. По-друге, при створенні інфузійної лікарської форми необхідно також враховувати стабільність розчину в процесі зберігання в пляшках зі скла, укупорених пробками з гуми або відповідних полімерів. Тривалий контакт скла пляшки з водним розчином може призводити до деструкції внутрішнього шару скла і переходу його частинок в рідку фазу. В розчині можуть з'являтися механічні включення, відсутність яких суворо регламентується для інфузійних розчинів [3,4]. Також, процеси взаємодії продуктів деструкції скла і компонентів розчину можуть викликати зміну фізико-хімічних показників розчину і приводити до невідповідності якості готового продукту вимогам НТД. Слід також враховувати, що процеси взаємодії скла та гуми з розчином прогресують при збільшенні рН середовища.

Проведені дослідження дозволили визначити склад нового ЛЗ на основі кислоти бурштинової з електролітами та оптимальний рівень рН розчину.

В процесі експериментальної роботи також встановлені параметри температурного режиму, та порядок введення вихідних речовин.

Напрямок подальших досліджень є продовження фармацевтичної розробки та отримання науково обґрунтованого складу і технології виробництва готової продукції у вигляді стерильного полііонного ізотонічного розчину на основі бурштинової кислоти у пляшках для проведення інфузійної терапії при критичних станах.

Висновки.

1. На підставі вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих речовин та вихідних реагентів запропоновано склад та спосіб отримання нового лікарського засобу на основі кислоти бурштинової з електролітами у вигляді розчину для інфузій. Фізико-хімічні дослідження якості дослідних зразків дозволили підтвердити раціональність цієї комбінації та обґрунтувати межі вмісту лікарських речовин. Визначено оптимальні межі рН розчину для отримання стабільної лікарської форми.

Список літератури

1. Инфузионная терапия: курс на сбалансированность //Общие и неотложные состояния в практике врача. – 2015. - № 6 (56). – С. 40-46.
2. Компендиум. Лекарственные препараты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/>
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО “РИРЕГ”, 1996. - 784 с.

ВИБІР РЕЖИМУ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ «НЕЙРОНУКЛЕОС»

Алмакаєв М.С., Бєзунова Н.В., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Фармацевтична розробка охоплює різні аспекти створення препарату, у тому числі і питання, пов'язані з вибором режиму стерилізації ін'єкційної лікарської форми. Такі дослідження базуються на даних вказаних в Настанові 42-3.1:2004 [1], та змінах до Настанови приведених у відповідності до документа CPMR/QWP/054/98 «Annex to development pharmaceuticals (CPMR/QWP/155/96): Decision trees for selection of sterilisation methods» (CPMR/QWP/054/98 «Додаток до керівних вказівок із фармацевтичної розробки (CPMR/QWP/155/96): Схема рішень для вибору методів стерилізації»).

Стерилізація водного розчину є однією з критичних стадій виробничого процесу, а отже неправильно підібраний режим стерилізації може мати суттєвий вплив на якість та безпеку готового лікарського засобу, насамперед, на його стерильність, як наслідок, можуть виникати непередбачувані побічні реакції.

При виборі оптимального методу стерилізації нами враховувалися наступні фактори: метод стерилізації повинен гарантувати досягнення стерильності препарату, не викликаючи деструкції компонентів і зміни фізико-хімічних властивостей розчину, повинен відповідати вимогам ДФУ [2], відповідати промисловим умовам виробника препарату.

Мета досліджень. Метою наших досліджень був вибір режиму стерилізації ампул з розчином нового комбінованого препарату «Нейронуклеос» на основі результатів дослідження декількох режимів стерилізації зразків препарату та їх впливу на якість парентерального лікарського засобу. Вибір режиму стерилізації є частиною фармацевтичної розробки препарату.

Методи досліджень. Придатність способу стерилізації визначали за фізико-хімічними показниками (кольоровість, прозорість, рН розчину, вміст домішок, кількісний вміст діючих та допоміжних речовин), а також мікробіологічними (стерильність).

Згідно вимог ДФУ [2], переважним способом стерилізації є стерилізація насиченою парою під тиском. Стандартними умовами при такому способі стерилізації є: температура 121 °С, тривалість 15 хв. Допускається також використання інших співвідношень часу і температури, наприклад, температура 100°С, протягом 30 хв, якщо вибраний режим обґрунтовується. Методи стерилізації та умови проведення процесу мають забезпечувати ступінь надійності стерилізації, що повинно бути підтверджено в процесі виготовлення препарату у ході належного процесу валідації [3].

Загальні результати. До складу комбінованого ін'єкційного препарату входять 3 діючі речовини (два піримідинових нуклеотида та піридоксину гідрохлорид) і декілька допоміжних речовин. Для дослідження режимів

стерилізації ампул з розчином використовували зразки препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл».

Був приготований розчин комбінованого лікарського засобу, його фільтрували в асептичних умовах через мембранні фільтри з рейтингом пор 0,8 мкм і 0,2 мкм. Для стерилізуючої фільтрації застосовували фільтруючий матеріал на основі поліетерсульфону (PEPLYN PLUS, PROPOR PES, виробництва фірми «Domnick Hunter Ltd.»).

Розчином наповнювали ампули скляні по 2 мл (також з дотриманням правил асептики), запаювали в струмі азоту. Далі загальну кількість ампул розділили на 3 рівні серії приблизно по 500 ампул кожна.

Серію 1 не піддавали термічній стерилізації, вона стерилізована фільтрацією через мембрану з рейтингом пор 0,2 мкм. Ампули з розчином серії 2 стерилізували при температурі 121 °С протягом 15 хв, серію 3 піддавали стерилізації при режимі 100 °С – 30 хв. Проведено контроль препарату «Нейронуклеос» згідно специфікації проекту МКЯ (вихідні показники).

В результаті проведення досліджень з вибору режиму стерилізації отримані дані, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати досліджень з вибору методу стерилізації

Вихідні показники якості (проект МКЯ)	Режим стерилізації		
	121 °С, 15 хв (серія 2)	100 °С, 30 хв (серія 3)	Стерилізуюча фільтрація (серія 1)
1	2	3	4
Показники якості			
<i>Прозорість</i> (має бути прозорим у порівнянні з водою)			
прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
<i>Кольоровість</i> (має бути не інтенсивніше ВУ ₆)			
ВУ ₇	ВУ ₅	інтенсивніше ВУ ₆	ВУ ₇
<i>pH</i> (від 4,0 до 4,8)			
4,5	4,1	4,3	4,5
<i>Кількісний вміст нуклеотиду 1</i> , мг/мл (від 1,80 до 2,20 мг/мл)			
2,05	1,80	1,94	2,05
<i>Кількісний вміст нуклеотиду 2</i> , мг/мл (від 4,50 до 5,5,0 мг/мл)			
4,95	4,52	4,54	4,95
<i>Кількісний вміст піридоксину гідрохлориду</i> , мг/мл (від 22,50 до 27,50 мг/мл)			
25,28	23,00	23,80	25,27
Сторонні домішки			
<i>Домішка А піридоксину не більше 1,0 %</i>			
Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає
<i>Домішка В (дезоксипіридоксину) не більше 1,0 %</i>			
Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає
<i>Стерильність</i> (має бути стерильним)			
-	стерильний	стерильний	стерильний

Слід відмітити, що всі серії препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл» після стерилізації за трьома досліджуваними

режимами були стерильними. Випробування проводили методом мембранної фільтрації відповідно до вимог ДФУ [2]. Випробування проводили на системі для мембранної фільтрації закритого типу «Steritest», використовуючи каністри «Steritest EZ» виробництва фірми «Millipore».

Вміст з 20 ампул фільтрували через два мембранних фільтра одного комплекту каністр. Після фільтрації мембранний фільтр відмивали стерильним розчином натрію хлориду 9 г/л трьома порціями близько 100 мл. В одну каністру вносили 100 мл тіогліколевого живильного середовища, в другу - 100 мл соєво-казеїнового живильного середовища. Лікарський препарат для ін'єкцій повинен бути стерильним, вільним від мікроорганізмів, що було підтверджено при валідації методики стерильності.

У зразках препарату, які піддавалися стерилізації при температурі 121 °С (серія 2) і 100 °С (серія 3), розчин набував жовтуватий відтінок, що перевищує по інтенсивності еталон ВУ₆, згідно із специфікацією щодо показника «Кольоровість» в проекті МКЯ. Аналіз домішок в зразках цих двох серій показав перевищення меж для домішки А піридоксину та дезоксипіридоксину, що свідчить про наявність гідролітичних і окиснювальних процесів в розчині при підвищеній температурі.

Висновок. Таким чином, зразки серій 2 і 3, які піддавалися термічній стерилізації, не відповідають нормативній документації (проект МКЯ) за показниками «Кольоровість» і «Сторонні домішки». Тому термічна стерилізація не може бути рекомендована для стерилізації препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл». Після стерилізуючої фільтрації препарат відповідав проекту МКЯ за всіма показниками. Тому для забезпечення стерильності препарату рекомендована стерилізуюча фільтрація розчину через мембрани з розміром пор 0,2 мкм та наповнення стерильних ампул розчином по 2,15 мл в асептичних умовах.

Гарантія забезпечення якості стерильної продукції залежить також від умов виробництва відповідно до правил Належної виробничої практики (GMP). Основні принципи і вимоги повинні бути реалізовані в ході технологічного процесу виробництва ін'єкційних препаратів з метою звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами.

Список літератури

1. Настанова. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка. СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 / ред. М. Ляпунов, В. Георгієвський, О.Безугла [та ін.] – Київ : МОЗ України, 2014. 16 с.

2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

3. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 / – ред. М. Ляпунов О.Безугла [та ін.] – Київ: МОЗ України, 2016. – 335 с.

**ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ І ТЕРМІНІВ ЗБЕРІГАННЯ НА
ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ ПРОБІОТИКІВ *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus*
bulgaricus, ІММОБІЛІЗОВАНИХ В ГЕЛІ АЛЬГІНАТУ НАТРІЮ**

Ананьїна Г.Є., Висеканцев І.П., Буряк І.А., Онасенко О.С., Шатілова Л.Є.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків, Україна

Вступ. Одним із напрямків у створенні нових лікарських форм пробіотичних препаратів є розробка препаратів пробіотиків та синбіотиків, іммобілізованих в носіях. Технології довгострокового зберігання таких препаратів знаходяться також у стадії розробки. Найбільш ефективними методами консервування лікарських засобів, які містять живі мікроорганізми, є ліофілізація і зберігання при низьких температурах.

В останні роки в біотехнології та медицині зросло застосування альгінових кислот та їх солей. Завдяки фізико-хімічним властивостям гелей з альгінатів їх все частіше використовують в якості матриць для іммобілізації різних клітин, в тому числі і молочнокислих бактерій [3]. У зв'язку з цим, актуальним є вивчення збереженості пробіотичних штамів молочнокислих мікроорганізмів після іммобілізації та зберігання при різних температурах.

Мета дослідження. Метою роботи було вивчення впливу температурних режимів і термінів зберігання на життєздатність пробіотиків *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*) та *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (*L. bulgaricus*), іммобілізованих в гелі альгінату натрію.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були пробіотичні штами бактерій *B. bifidum* ЛВА-3, *L. bulgaricus*.

B. bifidum отримано із ВКПМ «ДержНДІ «Генетика»» (Москва, РФ), *L. bulgaricus* – із філії ФДНБУ «НДІ хлібопекарної промисловості» (Санкт-Петербург, РФ).

Культури бактерій вирощували в поживному середовищі Блаурокка [1] при 37 °С протягом 48 годин. Клітини осаджували центрифугуванням і тричі відмивали фізіологічним розчином.

Іммобілізацію мікробних клітин в гранулах 1 % альгінатного гелю проводили за методом [4]. Стабілізацію зовнішнього шару альгінатних гранул проводили в 0,2 М розчині хлориду кальцію впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі.

Гранули розкладали по 10 штук у кріопробірки фірми Nunc (США) з робочим об'ємом 1,0 мл і зберігали при температурах 37, 4, -12, -20, -40, -80, -196 °С.

Охолодження зразків до 4 °С і заморожування до 12, -20, -40, -80 °С проводили шляхом розміщення зразків на полицях холодильних камер. Заморожування до -196 °С здійснювали шляхом занурення кріопробірок у рідкий азот. Відігрівали зразки після зберігання в замороженому стані на водяній бані при 37 °С.

Розчиняли гранули в 4 % ЕДТА.

Життєздатність бактерій визначали за кількістю макроколоній, які формувалися у напівагаровому середовищі блаурока після культивування висіяних зразків. Контролем були іммобілізовані бактерії, які зберігали при кімнатній температурі протягом 4 годин після іммобілізації.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм SPSS Statistics Base версії 15.0 («IBM», США). Рівень статистичної похибки був у межах 5 %.

Основні результати. Під час зберігання зразків при температурі 37 °C кількість життєздатних бактерій *B. bifidum* знизилася до 45,5 % від показників вихідного контролю. Через 4 доби кількість життєздатних бактерій зменшилась до 21,1 % від контролю. На 10 добу життєздатні бактерії в зразках були відсутні. При температурі 4 °C кількість життєздатних бактерій *B. bifidum* знизилася через 1 добу до 77,6 %, через 1 місяць – до 37,2 %. На 4-й місяць іммобілізовані бактерії *B. bifidum* загинули.

При температурі -12 °C через 1 добу залишилися життєздатними 77,6: бактерій *B. bifidum*. Через 1 місяць – 37,2 % бактерій. На 4-й місяць бактерії *B. bifidum* також загинули.

При температурі -20 °C через 1 добу життєздатними були 76,0 % бактерій *B. bifidum*, через 1 місяць – 48,8 %, через 4 місяці – 34,7%.

При температурі -40 °C через 1 добу життєздатними були 80,4 % бактерій *B. bifidum*, через 1 місяць – 53,6 %, через 4 місяці – 31,5 %.

Зберігання при -80 °C не призводило до зниження кількості життєздатних бактерій протягом 1 місяця. Через 4 місяці життєздатність бактерій складала 73,4 %. В процесі зберігання при -196 °C кількість життєздатних бактрій достовірно не змінювалася.

В експериментах з іммобілізованими бактеріями *L. bulgaricus* було отримано аналогічні результати. При температурі 37 °C клітини гинули протягом 10 діб, а при 4 та -12 °C кількість життєздатних бактерій *L. bulgaricus* поступово зменшувалась, і через 4 місяці відбувалася їх загибель. Температури зберігання -20 та -40 °C забезпечували збереження життєздатності *L. bulgaricus* через 4 місяці на рівні 42,7 та 75,4 %, відповідно.

Під час зберігання при температурах -80, -196 °C протягом 4 місяців іммобілізовані бактерії *L. bulgaricus* зберігали високий рівень життєздатності.

Отримані результати свідчать про те, що температурні режими зберігання чинять значний вплив на життєздатність мікробних клітин, іммобілізованих в альгінатних гелях. Швидка загибель бактерій при температурах вище 0 °C відбувається, скоріше за все, в результаті синерезису альгінатного гелю, коли під час вичавлювання із просторової сітки гелю дисперсійного сеоредовища відбувається суттєве зневоднення бактеріальних клітин. Загибель іммобілізованих бактерій при температурах від -12 до -40 °C, найбільш імовірно, пов'язана з тим, що при цих температурах бактерії зазнають тривалої пошкоджуючої дії кристалів льоду та внутрішньо- і позаклітинної рідкої фази, пов'язаної з евтектичною температурою розчинів деяких солей [2]. У зв'язку зі сказаним, для довгострокового зберігання іммобілізованих в альгінатних гелях

пробіотиків доцільно використовувати діапазон низьких температур, в якому завершується кристалізація зв'язаної води.

Висновки. Для довгострокового зберігання пробіотиків *B. bifidum*, *L. bulgaricus*, іммобілізованих в альгінатному гелі, доцільно використовувати температури від -80 до -196 °С.

Список літератури

1. Поляк М.С.. Питательные среды для медицинской микробиологии / М.С. Поляк, В.И. Сухаревич, М.Э. Сухаревич.—СПб, 2002.—80с.
2. Пушкаръ Н.С. Введение в криобиологию / Н.С. Пушкаръ, А.М. Белоус. – Київ : Наукова думка, 1975 . – 343 с.
3. Kailasapathy K. Microencapsulation of probiotic bacteria: technology and potential applications / K. Kailasapathy // Curr. Issues. Intest. Microbiol. – 2002. – Vol. 3, № 2 – P. 39 – 48.
4. Lee K.Y. Survival of *Bifidobacterium longum* immobilized in calcium alginate beads in simulated gastric juices and bile salt solution / K.Y. Lee, T.R. Heo // App. Environ. Microbiol. – 2000. – Vol. 66, №2. – P. 869– 873.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОРОДИСПЕРСНЫХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

Бархдауи Редуан, Крикливая И.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. Большое количество людей в Украине имеет патологии органов дыхания. В структуре общих заболеваний детей они занимают одно из первых мест (60-73 %) и имеют тенденцию к росту [1]. Неблагоприятная экологическая ситуация и социальная незащищенность некоторых групп населения является причиной подавления иммунной системы, что приводит к таким заболеваниям, как воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, гиперсекреция бронхиальных желез, образование вязкой мокроты, нарушение бронхиальной проходимости и бронхоспазм. При этом ухудшается мукоциллиарный транспорт, блокируются респираторные ходы в связи с этим требуется эффективная и своевременная фармакологическая коррекция, которая обеспечивается применением лекарственных препаратов муколитического действия. Особенности респираторных заболеваний обуславливают требования, к ускоренному терапевтическому действию средств, используемых с целью предупреждения опасных осложнений, вызываемых накоплением мокроты [1].

Одним из путей достижения быстрого фармакотерапевтического эффекта является применение ородисперсных лекарственных форм, которые выгодно отличаются от классических. Так, их могут применять не только пациенты, которые испытывают сложности при глотании, но и пациенты, ведущие активный образ жизни, например, находящиеся в дороге и не имеющие непосредственного доступа к воде [2].

Ородисперсные быстрорастворимые таблетки удобны для людей пожилого возраста и пациентов, прикованных к постели, в связи с тем, что многие пожилые люди сталкиваются с трудностями при пероральном приеме препаратов из-за тремора рук и дисфагии. Проблемы с глотанием распространены также и среди детей из-за их неразвитой нервно-мышечной системы рта и горла. К другим группам пациентов, испытывающих трудности с традиционным пероральным приемом лекарственных препаратов, можно отнести больных с психическими расстройствами, обездвиженных больных, неконтактных больных, больных, которым нельзя принимать большое количество жидкости, больных, страдающих тошнотой и рвотой. Фармакологические исследования показали, что биологическая доступность ородисперсных таблеток усиливается благодаря всасыванию лекарства в ротовой полости и всасыванию слюны, содержащей препарат, до попадания в желудок. Помимо прочего, количество препарата, подверженного пресистемному метаболизму, или эффекту первичного прохождения (уменьшению количества препарата в крови в результате пресистемного метаболизма – инактивации в печени до попадания в системный кровоток), сокращается по сравнению со стандартной таблеткой [2].

Правомерно предположить, что разработка и внедрение препаратов муколитического действия в форме ородисперсных таблеток, которые способны влиять на ключевые звенья патогенеза заболеваний органов дыхания, является перспективным направлением розширения ассортимента отечественных лекарств.

Цель исследования. Разработка оптимальной технологии ородисперсных таблеток для лечения кашля с сухими экстрактами фиалки трехцветной, подорожника большого, плюща обыкновенного

Методы исследования. С целью определения оптимальных технологических параметров активных фармацевтических ингредиентов, их смесей со вспомогательными веществами и готовых таблеток нами были проведены следующие фармако-технологические исследования: насыпная плотность, текучесть, прессуемость, сила выталкивания из матрицы, содержание влаги, влагопоглощения, угол естественного откоса

Основные результаты. При выборе вспомогательных веществ руководствовались тем, что они должны корректировать специфический вкус экстрактов и растворяться без остатка. В качестве корригентов использовали сахара и полиолы - Pearlitol® 100 SD, Compri-Zucker® G, Xylisorb® 200 DC, обладающие сладким вкусом. По результатам изучения технологических показателей вспомогательных ингредиентов рассчитана величина индекса Hausner и прессуемость, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1

Величины индекса Hausner и оценка прессуемости

Наименование вспомогательного вещества	Индекс Hausner	Оценка прессуемости
Xylisorb® 200 DC	1,05±0,02	отличная
Perlitol® 100 SD	1,19±0,03	средняя
Compri-Zucker® G	1,29±0,02	средняя

Таким образом, в качестве основного корригента нами был выбран Xylisorb® 200 DC, который обеспечивал наилучшие органолептические свойства таблеток и не влияет на уровень инсулина.

Для использования метода прямого прессования для получения ородисперсных таблеток, изученные свойства активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) требуют использования вспомогательных веществ, которые бы обеспечили как высокую прессуемость, механическую прочность и оптимальное время дезинтеграции таблеток в ротовой полости.

Так же нами было принято решение ввести в состав F-MELT, который решает задачи по достижению оптимальной твердости таблеток, быстрому времени дезинтеграции в ротовой полости. F-MELT® идеально подходит для метода прямого прессования [3]. Путем смешивания с АФИ и лубрикантом F-MELT® позволяет легко таблетировать рецептуры для изготовления ородисперсных таблеток [3]. Характеристики полученных таблеток должны соответствовать нормативным требованиям, предъявляемым к ородисперсным

таблеткам: время дезинтеграции – менее 30 с, хороший вкус и твердость таблеток – 40-50 Н. Для сопоставления зависимости времени дезинтеграции в полости рта с твердостью таблетки были созданы рецептуры с использованием сухих экстрактов фиалки трехцветной, подорожника большого и плюща обыкновенного и F-MELT® тип М. От 10 до 30 % АФИ были спрессованы с 88% до 68 % F-MELT®, Xylisorb® 200 DC 1% и 1 % магния стеарата в качестве лубриканта. На таблеточной машине были получены таблетки массой 200 мг и диаметром 8 мм. Результаты приведены на рисунке 1.

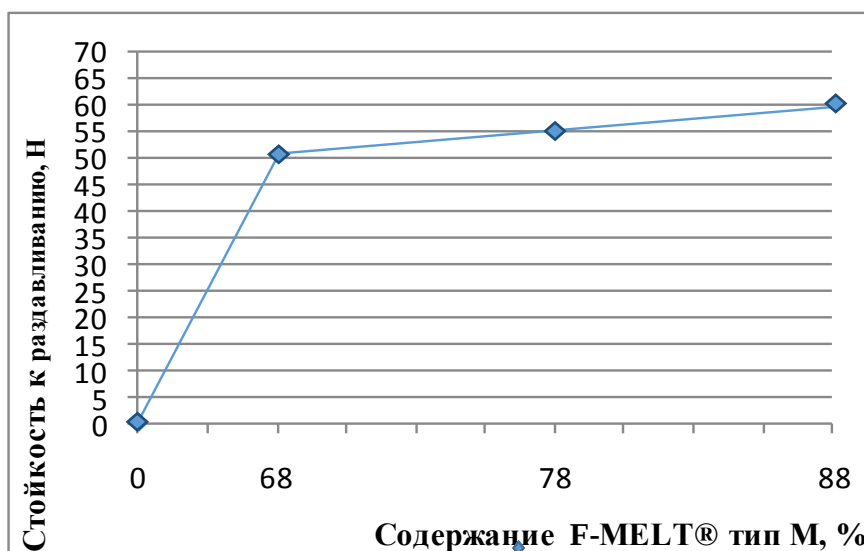


Рис. 1. Зависимость стойкости ородисперсных таблеток для лечения кашля от количества F-MELT® тип М в таблеточной массе

Данные рисунка 1 свидетельствуют, что рациональным количеством F-MELT® тип М в составе таблеточной массы – 68 %, стойкость к раздавливанию составляет – 50 Н, а истираемость таблеток – 0,9 %.

Выводы. 1. Проведено теоретическое обоснование возможности получения ородисперсных таблеток с сухими экстрактами фиалки трехцветной, подорожника большого, плюща обыкновенного с использованием современных вспомогательных веществ высокой функциональности.

2. Установлено, что использование F-MELT типа М, Xylisorb® 200 DC и кальция стеарата, позволяет быстро и легко создавать однородную смесь с активными фармацевтическими ингредиентами и непосредственно получать высококачественные ородисперсные таблетки методом прямого прессования.

Список литературы

1. Арабська, Л. П. Лікування кашлю при захворюваннях органів дихання в дітей / Л. П. Арабська, С. І. Толкач, О. А. Смірнова // Здоров'я України. – 2007. – Жовтень. – С. 50–51.

2. Мустафин, Р. И. Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы (обзор) / Р. И. Мустафин, В. Р. Гарипова, Ф. Селмин, Ф. Цилузро // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 4(13). – С. 34–38.

3. F – MELT– система вспомогательных веществ для производства таблеток, диспергируемых в ротовой полости (ОДТ) // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 6 (53). – С. 68–69.

**РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСАНТА
ФЛУВОКСАМІНА В КРОВІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ
РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МУЛЬТИХВИЛЬОВИМ УФ-
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ ДЕТЕКТУВАННЯМ**

Баюрка С.В., Карпушина С.А., Мороз В.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Флувоксамін ((Е)-5-метокси-1-[4-(трифлюорметил)феніл]-1-пентанон-О-(2-аміноетил)оксиму малеат) – новітній антидепресант з групи селективних інгібіторів зворотнього захвату серотоніну (СІЗЗС). Він не перевершує трициклічні антидепресанти за клінічною ефективністю, але менш токсичний. Дані літератури свідчать про ефективність використання флувоксаміну для лікування депресій різної етіології. Причиною 77 % випадків гострих та смертельних отруєнь, з якими асоціюється флувоксамін, було сумісне надходженням разом з флувоксаміном бензодіазепінів, нейролептиків, етанолу або іншого антидепресанта [3]. Токсичні концентрації флувоксаміну в плазмі крові, які було зареєстровано при гострих отруєннях, становили 500 мкг/л [1], 160 – 1400 мкг/л, 115 – 746 мкг/л [2]. Смертельні концентрації флувоксаміну в крові, зареєстровані у різних випадках, становили 3,5 мг/л; 3,4 – 11 мг/л; 2,8 мг/л [1], 3554 нг/мл [3].

Більшість наведених в сучасних літературних джерелах біоаналітичних методик визначення флувоксаміну базується на використанні ВЕРХ з мас-спектрометричним та тандемним мас-спектрометричним детектуванням [4, 5]. Для пробопідготовки переважно рекомендовано метод твердофазної екстракції (ТФЕ), *on line* ТФЕ, твердофазної мікроекстракції (ТФМЕ) [4, 5]. Перелічені вище методи аналізу потребують спеціальних матеріалів та коштовного обладнання, що робить їх малодоступними.

Мета дослідження. Розробка методики визначення флувоксаміну в крові методом обернено-фазної вискоєфективної рідинної хроматографії з мультахвильовим УФ-спектрофотометричним детектуванням (ВЕРХ-УФД) з використанням рідинно-рідинної екстракції на етапі пробопідготовки.

Методи дослідження. Методика ізолювання флувоксаміну з крові. До 10 мл донорської крові додавали по 1 мл водного розчину флувоксаміну, що містив від 100 до 500 мкг препарату, перемішували і залишали на добу. Через добу до 10 мл модельної суміші флувоксаміну з кров'ю додавали 10 мл 10 % розчину кислоти трихлорацетатної і перемішували. Після цього суміш центрифугували на протязі 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Центрифугат зливали та однократно екстрагували домішки 10 мл хлороформу і фазу органічного розчинника відокремлювали та відкидали, а потім, після підлогування водної фази до рН 8 – 9 20 % розчином натрій гідроксиду, тричі екстрагували флувоксамін діетиловим етером по 10 мл кожного разу. Одержані «лужні» екстракти фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки етером. Після цього проводили видалення співекстрактивних компонентів біологічної матриці методом ТШХ.

Від 5 до 15 мл екстрактів, отриманих після додаткової екстракційної очистки, випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) та кількісно наносили смугою на лінію старту хроматографічної пластини Merck. На відстані 2 см від досліджуваної проби екстракту наносили 10 мкл хлороформного розчину флувоксаміна-«свідка» з концентрацією 1 мг/мл. Поряд наносили смугою 5,0 – 15,0 мл випареної до мінімального об'єму витяжки, одержаної у «холостому» досліді. Спочатку хроматограми розвивали у хлороформі, висушували на повітрі та розвивали вдруге у рухомій фазі метанол – 25 %-розчин амоній гідроксиду (100 : 1,5). Хроматограму проявляли реактивом Драгендорфа, модифікованим за Мун'є. Плями флувоксаміну, виділеного з крові, та флувоксаміну-«свідка» за величинами R_f співпадали та складали у рухомій фазі метанол – 25 %-розчин амоній гідроксиду (100 : 1,5) $0,52 \pm 0,03$. Витяжки з «холостих» дослідів не давали плям із вказаними значеннями R_f . З непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями флувоксаміна-«свідка», за допомогою скальпеля знімали шар сорбенту з площі 30 мм x 10 мм, який переносили до мікропробірки з притертою пробкою, двічі збовтували з метанолом (по 2 мл кожного разу) та фільтрували через паперовий фільтр, попередньо змочений елюентом, у порцелянову чашку. Розчинник випаровували на водяній бані при температурі, не вищій, ніж 40°C, сухий залишок розчиняли в 1 мл етанолу. Ступінь елюювання флувоксаміну складав $98,5 \pm 1,0$ %.

Хроматографування елюатів проводили на мікроколоночному хроматографі з мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектором. Використовували колонку розміром 2 x 75 мм з оберненою фазою C_{18} ; елюент А: 0,2 М перхлорат літію – 0,005 М перхлорна кислота, елюент Б: ацетонітрил, режим елюювання – градієнтний (від 5 % Б до 100 % Б за 4 хв, 100 % Б протягом 3 хв); швидкість подачі елюента 100 мкл/хв; температура термостата колонки 40° С. Детектування проводили при 8 довжинах хвиль: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 нм. Для побудови калібрувального графіку готували стандартний розчин (СР) та робочі стандартні розчини (РСР) флувоксаміну в етанолі. Для цього 0,0068 г флувоксаміну малеату, що в перерахунку відповідало 0,0050 г основи флувоксаміну, вносили до мірної колби місткістю 50,00 мл, розчиняли в етанолі та доводили об'єм розчину до мітки вказаним розчинником (СР з концентрацією 100,0 мкг/мл). Для приготування РСР у мірні колби місткістю 10,00 мл вносили по 0,30; 0,50; 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 7,00; 8,00 та 9,00 мл СР і доводили об'єми розчинів до мітки етанолом (РСР 1 – 8 відповідно, концентрація – 3,0; 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0; 70,0; 80,0 та 90,0 мкг/мл). За допомогою автосамплеру до хроматографу вводили по 10 мкл СР та РСР. Кількісне визначення проводили при довжині хвилі 250 нм.

Основні результати. Аналіз флувоксаміну проводили за уніфікованою методикою в хроматографічній системі, що призначена для ВЕРХ-скринінгу лікарських речовин і відповідає базі даних «ВЕРХ-УФ» для хроматографа «Міліхром А-02» (БД-2003-500). Такі бази даних з параметрів утримування і спектральних характеристик речовин в теперішній час досить популярні, оскільки дозволяють використовувати метод ВЕРХ-УФД як на

підтверджуючому етапі ідентифікації, так і в токсикологічному скринінгу. Час утримування для флувоксаміну становив $t_R = 21,86 \pm 0,04$ хв ($RSD = 0,08\%$, $\varepsilon = 0,20\%$, $P = 95\%$, $\nu = 2$); спектральні відношення ($R = S_\lambda/S_{210}$) при зазначених вище довжинах хвиль дорівнювали, відповідно, $0,539 \pm 0,009$; $0,534 \pm 0,008$; $0,763 \pm 0,009$; $0,908 \pm 0,004$; $0,861 \pm 0,008$; $0,322 \pm 0,008$; $0,031 \pm 0,006$. $LOD = 0,6$ мкг/мл при $\lambda = 250$ нм ($LOD = 3,3S_a/b$). Кількісне визначення проводили за залежністю площі піку від концентрації (мкг/мл). Градувальна залежність описувалась рівнянням: $y = (1,41 \cdot 10^{-3} \pm 1 \cdot 10^{-5})x$; $r = 0,999$; $LOQ = 2,0$ мкг/мл ($LOQ = 10S_a/b$). Лінійність спостерігали в межах концентрацій флувоксаміну 3,0 – 100 мкг/мл. Правильність розробленої методики складала 101,7 % ($RSD = 1,5\%$) на низькому концентраційному рівні, 100,8 % ($RSD = 0,9\%$) на середньому концентраційному рівні, 100,1 % ($RSD = 0,7\%$) на високому концентраційному рівні.

За результатами кількісного визначення флувоксаміну в елюатах з хроматограм встановлено, що ефективність розробленої методики рідинно-рідинної екстракції вказаного антидепресанта з крові становила $19 \pm 1\%$ ($\varepsilon = 6,9\%$, $P = 95\%$, $\nu = 4$)

Висновки. Розроблена ефективна методика рідинно-рідинної екстракції флувоксаміну з крові діетиловим етером з лужного середовища з наступною додатковою екстракційною та ТШХ-очисткою, яка дозволила виділити $19 \pm 1\%$ антидепресанта. Поєднання параметрів утримування і спектральних характеристик дозволяє провести ідентифікацію флувоксаміну методом ВЕРХ з мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектуванням в умовах токсикологічного скринінгу. Розроблена методика кількісного визначення флувоксаміну методом ВЕРХ-УФД характеризується досить низькими значеннями меж виявлення та кількісного визначення, допустимою лінійністю, правильністю та прецизійністю, що робить її придатною для цілей судово-токсикологічних досліджень.

Список літератури

1. Baselt, C. R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man / Randall C. Baselt. – [9-th ed.]. – Seal Beach, California : Biomedical Publications, 2011. – 1900 p.
2. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th edition / A. C. Moffat; M.D. Osselton; B. Widdop [et al.]. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.
3. First death case of serotonin syndrome in Japan induced by fluvoxamine and tandospirone / T. Kawano, T. Kosuge, S. Takagi [et al.] // Chudoku Kenkyu. – 2011. – 24 (4). – P. 305–310.
4. Kollroser, M. An on-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of citalopram, fluvoxamine, and paroxetine in human plasma / M. Kollroser, C. Schober // Chromatographia. – 2003. – V. 57 (3–4). – P. 133–138.
5. Simultaneous analysis of fluoxetine, norfluoxetine, citalopram, and haloperidol in plasma by LC–ESI-IT-MS / A. W. El-Rjoob, M. Tahtamouni, Y. R. Tahboub // Chromatographia. 2010. – V. 71 (5–6). – P. 423–430.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКОЇ СКЛАДОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОГО СТАНДАРТУ ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В УМОВАХ СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ

Бездітко Н.В., Леонтьєва А.А., Чинуш І.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В останні роки проблема економічної оцінки ефективності лікування стала актуальною як для організаторів охорони здоров'я, так і для лікарів та пацієнтів. Це пов'язано з появою на фармацевтичному ринку великої кількості нових висококоштовних лікарських препаратів, підвищенням вартості медичних послуг та значним збільшенням загальних витрат на охорону здоров'я [3]. Одним з ефективних шляхів забезпечення якості медичної допомоги, впровадження принципів доказової медицини в клінічну практику є стандартизація в охороні здоров'я. В даний час в Україні проводиться активна робота зі створення та оновлення стандартів надання медичної допомоги та клінічних протоколів ведення хворих при основних захворюваннях. Розробка та впровадження в клінічну практику Національних стандартів лікування поширених хвороб потребує поряд з медичним економічного обґрунтування схем лікарської терапії, що пропонуються для використання в щоденній практичній діяльності лікарів різного профілю. В структурі смертності населення України 64% складають серцево-судинні захворювання, а саме ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонічна хвороба (ГХ). На лікування та профілактику прогресування цих захворювань і їх ускладнень витрачається значна частка загальних коштів бюджету системи охорони здоров'я, саме тому економічна оцінка стандартів лікування ГХ та ІХС є актуальною.

Мета дослідження: визначення діапазону витрат на медикаментозну терапію неускладненої ГХ згідно з чинним національним стандартом лікування з урахуванням можливостей сучасного фармацевтичного ринку України.

Методи дослідження: Схеми фармакотерапії ГХ визначено згідно з нормативним документом «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» [2]. Асортимент гіпотензивних лікарських засобів (ЛЗ) згідно з МНН, позначеним в настанові, визначено відповідно до Державного формуляру лікарських засобів сьомого випуску [1]. Середні ціни Л визначено відповідно до довідника «Компендіум on line». Асортимент ЛЗ в Державному формулярі вивчено з використанням методу структурного аналізу. Для визначення найдешевших та найдорожчих гіпотензивних ЛЗ відповідно до одного МНН та в межах кожної окремої фармакологічної групи використовували метод мінімізації витрат. Визначалися та порівнювались вартість умовної середньої терапевтичної дози для певної торгової назви ЛЗ. Для фармакоекономічної оцінки витрат на медикаментозну терапію хворих на ГХ в реальній клінічній практиці використовували метод загальної вартості хвороби [4,5].

Результати дослідження. Згідно з чинним національним стандартом лікування ГХ та відповідним до нього клінічним протоколом, початкова

антигіпертензивна терапія пацієнтів в загальній популяції повинна включати діуретики (Д), блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), бетаадреноблокаторі (ББ) у вигляді монотерапії. Головним завданням фармакотерапії є досягнення цільового рівня артеріального тиску (САТ <150 мм рт.ст. та ДАТ <90 мм рт.ст.). Якщо за умов монотерапії досягнути цільового рівня АТ не вдається, використовується комбінація двох ЛЗ з означених фармакологічних груп [2].

Асортимент фармацевтичного ринку ліків за МНН з клінічної точки зору є найголовнішою характеристикою можливостей для фармакотерапії будь-якого захворювання, в тому числі АГ. На даний час асортимент антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ), позначених в Державному формулярі складає 72 МНН. Для 38 (52,8%) МНН існують вітчизняні аналоги. З урахуванням форми випуску та різних дозувань загальна кількість ЛЗ відповідних означеним 72 МНН складає 796 одиниць. Найбільшу частину в загальній структурі ринку АГЛЗ займають фіксовані комбінації (ФК) – 25%. Провідна позиція ФК серед інших груп АГЛЗ повністю узгоджується з сучасними тенденціями лікування АГ. Другу позицію після ФК в структурі ринку займають іАПФ – 21,7%. Це є цілком закономірними та обумовлено ключовою роллю ангіотензину II в патогенезі підвищення АТ. В той же час, БРА, які згідно з наявною доказовою базою мають майже таку саму клінічну ефективність та дещо вищу безпечність, ніж іАПФ, займають в структурі ринку вдвічі меншу частку – 12 %. ББ та БКК займають відповідно 17,6% та 14,2% в структурі асортименту АГЛЗ. Менша в порівнянні з іАПФ частка ББ в структурі ринку АГЛЗ цілком відповідає сучасним поглядам на місце препаратів цієї групи в лікуванні АГ, а саме, поглядам щодо доцільності використання бета-блокаторів як препаратів першого вибору для лікування неускладненої АГ. Найменше представлені Д – лише 9,3%. В усіх фармакологічних групах АГЛЗ перевагу мають закордонні ліки. В той же час позитивним моментом є той факт, що ЛЗ вітчизняних виробників представлені в усіх групах АГЛЗ достатнім асортиментом (див. рис. 1). Таким чином, проведений аналіз показав, що на українському фармацевтичному ринку представлена достатня кількість АГЛЗ різних фармакологічних груп.

На наступному етапі дослідження для кожної з фармакологічних груп АГЛЗ, зазначених у стандарті, за допомогою методу мінімізація витрат були визначені найдешевші і найдорожчі препарати. З групи Д найдешевшим виявився Гідрохлортіазид (Борщагівський ХФЗ, Україна) - вартість середньої добової дози 0,66 грн. Найдорожчим ЛЗ з цієї групи виявився Діувер (торасемід) виробництва Тева, Ізраїль – вартість середньої добової дози 11,7 грн. Серед ББ найдешевший ЛЗ – Атенолол-Астрафарм (Астрафарм, Україна) – 0,36 грн середня добова доза, а найдорожчий – Локрен® (бетаксолол) Sanofi, Франція – 7,69 грн. Найдешевшим БКК за результатами розрахунків виявився Аладин (амлодипін) виробництва Фармак, Україна – 0,24 грн, найбільш вартісним – Занидип® (лерканідипін) фірми Recordati Group, Італія – 8,4 грн. Також найбільш дешевими серед БРА були Клоскарт® (лозартан) Кусум Фарм,

Україна (серед БРА), серед іАПФ – Еналаприл Лубнифарм, Україна та комбінований ЛЗ Атенол-Н (атенолол+хлорталідон) Genom Biotech, Індія. Вартість середньої добової дози цих ЛЗ складала відповідно 1,2 грн, 0,18 грн. та 0,33 грн. Найбільш високою ціна середньої добової дози в цих групах була у ЛЗ Кардосал® (олмесартан) Berlin-Chemie, Німеччина (19,4 грн.), Зокардис® (зофеноприл) Berlin-Chemie, Німеччина (15,34 грн.) та Ко-диован® (вальзартан+гідрохлортіазид) Novartis Pharma, Швейцарія (27,9 грн).

За результатами аналізу мінімізація витрат найменш витратним препаратом для монотерапії неускладненої ГХ є препарат Еналаприл (Лубнифарм, Україна) – 9,9 грн. на місяць). Найбільш витратною (933 грн на місяць) є подвійна терапія наступного складу: БРА олмесартан – препарат Кардосал® (Berlin-Chemie, Німеччина) + діуретик торасемід (Діувер виробництва Teva, Ізраїль).

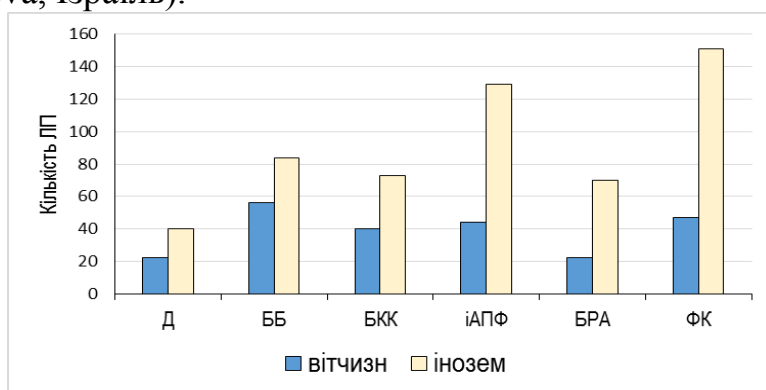


Рис. 1. Кількість АГЛЗ різних фармакологічних груп, що позначені в Державному формулярі України

Висновки. 1. На українському фармацевтичному ринку представлена достатня кількість АГЛЗ різних фармакологічних груп. Наявний асортимент ЛЗ створює реальну можливість проведення фармакотерапії хворих на ГХ відповідно до чинного стандарту. 2. Діапазон витрат на гіпотензивну терапію неускладненої ГХ знаходиться в межах від 9,9 до 933 грн на місяць. Саме на ці цифри слід орієнтуватися при плануванні бюджету пацієнта, лікувального закладу, регіону, держави в цілому.

Список літератури

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск сьомий. – К., 2015. – 1202 с. [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: <http://www.moz.gov.ua>
2. Наказ МОЗУ № 384 від 24.05.2012 «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: <http://www.moz.gov.ua>
3. Система фінансування здравоохранения в Украине и пути ее реформирования /В. Лехан, В Рудый, С.Шишкин. – ВООЗ, 2011. – 40 с. [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
4. Фармакоэкономика. /Л.В.Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова та інш. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
5. Rascati K.L. Essentials of pharmacoeconomics – Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 310 p.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ДОЦІЛЬНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УМОВАХ АПТЕКИ**Бездітко Н.В., Федірко В.О.**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) протягом багатьох років утримують «пальму першості» серед причин смертності дорослого населення України та світу в цілому. Смертність від ССЗ значною мірою вражає населення працездатного віку, що має не лише медичне, а велике соціально-економічне значення. Серед багатьох факторів ризику виникнення ССЗ важливе місце належить підвищенню артеріального тиску (АТ) – гіпертонічній хворобі (ГХ). В Україні в 2015 р. було зареєстровано майже 12 млн. хворих на ГХ, а періодичне підвищення АТ за даними епідеміологічних досліджень інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска реєструється у 44 % населення працездатного віку. Наявність ГХ суттєво підвищує як вірогідність смерті від ССЗ, так і загальної смертності [5]. Сучасні напрямки лікування ГХ включають немедикаментозні (зміна способу життя, дієта, фізичні навантаження, припинення тютюнопаління) та медикаментозні методи. Медикаментозне лікування згідно з сучасними рекомендаціями здійснюється лікарськими препаратами (ЛЗ) п'яти фармакологічних груп: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), діуретики (Д), блокатори кальцієвих каналів (БКК), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), β -адреноблокатори (ББ) [2]. Враховуючи вартість гіпотензивних ліків, та той факт, що лікуватися потрібно протягом всього життя, ГХ є не тільки медичною, а і економічною проблемою. Уявлення про відповідність фармакотерапії чинним стандартам лікування та доцільність використання коштів на придбання ЛЗ надає комплексний АБВ/ВЕН-аналіз [4].

Мета дослідження: визначення доцільності витрат на гіпотензивні ЛЗ для амбулаторних хворих на ГХ.

Методи дослідження: Дослідження проведено за даними продажів гіпотензивних ЛЗ в двох аптеках – в м. Харкові та м. Кривому Розі за період першого півріччя 2016 року. Використано метод комплексного частотного-АБВ-ВЕН-аналізу [3]. Частотний аналіз передбачає ранжування ЛЗ, що були придбані пацієнтами в аптеці за певний період відповідно до кількості проданих упаковок. Він дозволяє визначити лідерів продажу та скласти уяву про вподобання лікарів та пацієнтів до певної групи ЛЗ та певного виробника серед ЛЗ, що належать до одного МНН. АБВ – аналіз – це розподіл ЛЗ за принципом Паретто на три групи в залежності від розміру виторгу від їх продажу (відповідно – розміру коштів, що витрачені пацієнтами на їх придбання): група А – 70-80% коштів, група В – 15-20% та група С – 5-10 % коштів. ВЕН-аналіз орієнтується на наявність препаратів у нормативних документах та думку експертів, щодо доцільності використання певних ЛЗ при тому чи іншому захворюванні. В дослідженні використано формальний ВЕН-аналіз, що враховує лише наявність ЛЗ нормативних документах, а саме – в

Державному формулярі Лікарських засобів (ДФ ЛЗ) сьомого випуску. Комплексний частотний-ABC-VEN-аналіз дає змогу оцінювати, наскільки раціонально витрачаються кошти пацієнтів на фармакотерапію певного захворювання.

Результати дослідження. Згідно з даними доказової медицини застосування антигіпертензивних препаратів дозволяє знизити ризик розвитку основних ускладнень захворювань серцево-судинної системи більше ніж на 25-40% [5]. Для вирішення питання щодо існування реальної можливості для лікаря призначати антигіпертензивні лікарські засоби, на першому етапі нашого дослідження проведено огляд сучасного українського ринку антигіпертензивних препаратів. Аналізуючи ринок, було виявлено, що основні п'ять фармакологічних груп гіпотензивних ЛЗ представлені 38 МНН, яким відповідає 796 ЛЗ (з урахуванням дозування, форми випуску та упакування певних ТН). Серед усіх фармакологічних груп гіпотензивних ЛЗ більша частка асортименту представлена імпортними ліками – 71% від загального асортименту. Діапазон цін на ЛЗ в межах одного МНН суттєво відрізняється в залежності від виробника – в 3-15 разів відповідно до аналогічної дози та упакування. Тобто, за результатами аналізу сучасного фармацевтичного ринку України щодо гіпотензивних ЛЗ можна стверджувати, що у лікаря та пацієнта існує реальна можливість фармакотерапії ГХ як з урахуванням клінічних особливостей захворювання, так і економічних можливостей хворого.

На наступному етапі роботи було проаналізовано асортимент гіпотензивних ЛЗ в аптеці та співставлення з асортиментом відповідних ЛЗ на українському фармацевтичному ринку. В проаналізованому аптечному закладі м. Харків були наявні ЛЗ всіх п'яти груп, що позначені в чинному національному стандарті лікування ГХ. Відповідно до цих груп було наявно 165 ЛЗ, що загалом відповідали 50 МНН. При цьому вітчизняних ЛЗ в асортименті аптеки було суттєво менше, ніж на ринку (відповідно 16% та 29,1%). Загалом можливості фармацевтичного ринку в цьому закладі було використано на 20%. Ситуація в аптечному закладі м. Кривий Ріг відрізнялася не суттєво. Відповідно до основних груп гіпотензивних ЛЗ було наявно 158 ЛЗ, що загалом відповідали 48 МНН. Вітчизняних ЛЗ в асортименті аптеки також було менше, ніж на ринку – 18%. Загалом можливості фармацевтичного ринку в цьому закладі було використано на 19,4%.

Згідно з чинним стандартом жодна з п'яти фармакологічних груп гіпотензивних ЛЗ не є пріоритетною, всі вони при систематичному застосуванні дають практично тотожний ефект. Частотний аналіз продажу гіпотензивних ЛЗ в аптеці підтвердив, що на вибір препарату впливає не лише клінічна ефективність (бо вона за даними РКД майже однакова для всіх фармгруп), а і інші чинники: ціна, виробник, реклама тощо. Найчастіше продавалися іАПФ, а саме препарати еналаприлу та комбінації еналаприлу та каптоприлу з гідрохлортіазидом, пириндоприлу з індопамідом. Аналіз частоти продажу в залежності від виробника показав, що на перших позиціях знаходяться препарати не вітчизняних виробників, що значно дешевші, а навпаки, препарати більш дорогих закордонних фірм, а саме Енап (KRKA), Нолипрел

(Servier), Діротон (Gedeon Richter), Престаріум (Servier), Небилет (Berlin-Chemie), Вазар (Actavis), Азомекс (Actavis), Леркамен (Berlin-Chemie). Найдорожчі та найдешевші препарати (відповідно до певного МНН) продавалися рідше.

АВС аналіз виторгу від продажу гіпотензивних препаратів показав, що більшу частку прибутку аптека отримує від продажу препаратів середньої ціни – від 60 грн до 150-250 грн. Суттєвої різниці за цим показником між аптеками не виявлено. Серед препаратів групи А вітчизняні ліки склали лише 18% (м.Харків) та 23% (м.Кривий Ріг). За результатами формального VEN-аналізу більшість гіпотензивних ЛЗ з асортименту обох проаналізованих аптек склали ліки, що позначені в Державному формулярі – відповідно 86% та 89% в м.Харкові та м. Кривому Розі. В той же час, в групі А препарати категорії V склали більш, ніж 90%. Суттєвої різниці між аптеками не встановлено.

Висновки. 1. На українському фармацевтичному ринку достатньо гіпотензивних ЛЗ: асортимент основних п'яти фармакологічних груп, що позначені в чинному національному стандарті лікування ГХ, представлений 38 МНН, яким відповідає 796 ЛЗ, 29% яких складають вітчизняні ліки. Ціни препаратів-аналогів варіюють в широкому діапазоні, що надає лікарю та пацієнту реальну можливість індивідуалізованої терапії. 2. В проаналізованих аптечних закладах м. Харків та м. Кривий Ріг можливості фармацевтичного ринку України використовуються в межах 20%, недостатньо використовується асортимент вітчизняних гіпотензивних ліків. 3. В усіх фармакологічних групах за частотою продажу за ТН лідерами були лікарські препарати відомих закордонних фірм середньої цінової категорії – від 60 до 250 грн., а саме Енап (KRKA), Нолипрел (Servier), Діротон (Gedeon Richter), Престаріум (Servier), Небилет (Berlin-Chemie), Вазар (Actavis), Азомекс (Actavis), Леркамен (Berlin-Chemie). Найдорожчі та найдешевші препарати (відповідно до певного МНН) продавалися рідше. В асортименті обох проаналізованих аптек переважають ліки, що позначені в Державному формулярі. Існують реальні можливості для оптимізації амбулаторного лікування хворих с ГХ, що потребує більш ретельної фармацевтичної опіки цієї категорії відвідувачів аптеки.

Список літератури

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск сьомий. – К., 2015. – 1202 с. [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: <http://www.moz.gov.ua>
2. Наказ МОЗУ № 384 від 24.05.2012 ««Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: <http://www.moz.gov.ua>
3. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи) /А.М.Морозов, Л.В.Яковлева, НВ.Бездітко та інш. – Київ: Укрпатентінфо, 2013. – 35 с.
4. Фармакоекономіка. /Л.В.Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова та інш. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
5. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis /D.Ettehad, C.Emdin, A.Kiran et al. //The Lancet. – 2016. – Vol.387, Is. 10022. – P. 957 – 967.

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ГОМЕОПАТИЧНИХ НА ОСНОВІ ЗІРОЧНИКА СЕРЕДНЬОГО

Белей Н.М., Окпала У., Соколова Л.В.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

Зірочник середній *Stellaria media* здавна відомий своїми цілющими властивостями [1-3]. Він також описаний у Фармакопеї Швабе, як сировина для приготування гомеопатичних препаратів, що використовуються при лікуванні ревматичних болів, подагри, псоріазу і ін. На сьогодні гомеопатична настойка на основі зірочника середнього випускається фірмою «Herb Federation» Нової Зеландії. Дана лікарська форма має високу біодоступність, але для неї характерними є неточність дозування і незручність застосування. Крім того, при виробництві настоек досить складно отримати концентровану витяжку з максимальним вмістом біологічно активних речовин.

З метою покращення споживчих характеристик, зручності зберігання і застосування було розроблено склад і технологію таблеток на основі гомеопатичної есенції зірочника середнього, одержаної за технологією Фармакопеї Швабе.

Для розробки складу таблеток зірочника середнього вивчався вплив виду наповнювача і концентрації зв'язуючого розчину на фармако-технологічні властивості маси для таблетування (насипний об'єм до і після усадки, насипна густина і здатність до усадки, текучість) і основні показники якості таблеток (однорідність маси, стійкість до таблеток роздавлювання, стираність і розпадання таблеток). В план експерименту (табл. 1.) було включено ті допоміжні речовини, які є дозволені для використання у виробництві гомеопатичних таблеток [4, 5].

Таблиця 1

План експерименту при розробці складу гомеопатичних таблеток на основі
зірочника середнього

Фактори	Рівні фактору
А – наповнювачі	a ₁ – лактоза
	a ₂ – сахароза
В – зв'язуючі	b ₁ – 1 % розчин крохмалю картопляного
	b ₂ – 2 % розчин крохмалю картопляного

Встановлено, що використання 2 % розчину крохмалю картопляного як зв'язуючого розчину дає можливість отримати таблетки більш стійкими до роздавлювання і вищою однорідністю маси, ніж при використанні 1 % розчину. Також він покращував текучість маси для таблетування. При порівняльному дослідження наповнювачів було отримано практично однакові результати показників якості таблеток, крім стираності. Лише при використанні лактози даний показник відповідав вимогам Фармакопеї і становив 0,39 %. Результати експерименту наведено в табл. 2.

При розробці технології таблеток на основі зірочника середнього було

досліджено залежність вище вказаних показників від розміру грануляту як напівпродукту при одержання таблеток методом пресування з попередньою вологою грануляцією. Встановлено, що розмір гранул в межах 0,5-1,0 мм забезпечує кращі значення вивчених показників, особливо властивості текучості маси для таблетування, ніж при 1,0-2,0 мм.

Таблиця 2

План експерименту та результати дослідження при розробці складу
гомеопатичних таблеток на основі зірочника середнього

№	A	B	y ₁	y ₂	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	y ₉	y ₁₀	y ₁₁	y ₁₂
1	a ₁	b ₁	6,19	79	7,35	0,5759	8	21,40	0,390	4,0	9,0	0,0664	92,9
2	a ₁	b ₂	5,53	81	8,28	0,5655	10	40,80	0,008	4,0	8,0	0,0635	96,2
3	a ₂	b ₁	6,71	70	7,13	0,6842	12	42,60	1,069	2,0	2,5	0,0615	96,5
4	a ₂	b ₂	7,86	73	5,06	0,6835	9	32,75	1,640	3,3	4,0	0,0587	97,5

y₁ – текучість, г,сек;
y₂ – насипний об'єм, мл;
y₄ – об'єм після усадки, мл;
y₅ – насипна густина, г/мл;
y₆ – здатність од усадки, мл;
y₇ – стійкість таблеток до роздавлення, Н;
y₈ – стираність, %;
y₉ – розпадання таблеток з диском, хв.;
y₁₀ – розпадання таблеток без диску, хв.;
y₁₁ – середня маса таблеток, г;
y₁₂ – однорідність маси таблеток, %.

Отже, на основі проведених досліджень розроблено оптимальний склад і технологію гомеопатичних таблеток на основі зірочника середнього. До складу таблеток входили: гомеопатична есенція зірочника середнього і лактоза у співвідношенні 1:99, розчин крохмалю картопляного 2 %, магнію стеарат 1 %.

Список літератури

1. Arora D. Pharmacognostic and Phytochemical Studies of *Stellaria media* Linn. / D. Arora, A. Sharma et al // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research – № 4 (5). – 2012. – P. 1819-1822.
2. Arzu Birinci Yildirim In vitro antibacterial and antitumor activities of some medicinal plant extracts, growing in Turkey / Arzu Birinci Yildirim, Fatma Pehlivan Karakas, Arzu Ucar // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2012. – P. 616-624 (journal homepage: www.elsevier.com/locate/apjtm)
3. Hu Y.M. C-glycosylflavones from *Stellaria media* (in Chinese). / Hu Y.M., Ye W.C., Li Q., Tian H.Y., Wang H., Du H.Y. // Chin. Journal Nat. Med. – 2006. – № 4. – P. 420-424.
4. Guidelines Medicinal products for human use. Safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. European Commission Enterprise Directorate-General Single market : management & legislation for consumer goods Pharmaceuticals: regulatory framework and market authorisations. – Vol.3B. – 2003. – 18 p.
5. Regulation of Homoeopathic and Anthroposophic Medicines in Australia. Australian Government. Department of Health and Ageing therapeutic Goods Administration. – 2008. – 85 p.

ДОЦІЛЬНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ СТВОРЕННЯ БЕЗСУЛЬФАТНИХ ШАМПУНІВ

Безпала Ю.О., Баранова І.І., Мартинюк Т.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. На сьогодні певний відсоток споживачів все частіше відають перевагу піномийним засобам, які включають до складу безсульфатну основу. Як відомо до складу будь-якого піномийного засобу входить комплекс поверхнево-активних речовин (ПАР) та со-ПАР, які сприяють отриманню необхідної піноутворювальної здатності. Також важливим фактором є вибір модифікаторів в'язкості та рН, консервантів. Необхідно відмітити, що не залежно від сегменту ринка потрібно звертати увагу на так звані «естетичні добавки», що надають піномийним засобам задовільні споживчі властивості (запашки, барвники, замутнювачі, перламутрові речовини та ін) [1].

Тому **мета дослідження** полягала саме у аналізі маркування парафармацевтичних засобів, зокрема окремих пунктів «перелік складників або «склад» та «інформації щодо сертифікування» згідно чинного ДСТУ 5010:2008 «Продукція парфумерно-косметична. Пакування, маркування, транспортування і зберігання» [2].

Методи дослідження полягали в аналізі чинних нормативних документів та асортименту піномийних засобів для особистої гігієни, які представлені на ринку України за вищевказаними показниками. Всі назви активних речовин вказували згідно з міжнародної номенклатури косметичних інгредієнтів – International Nomenclature of Cosmetic Ingredient (INCI).

Основні результати. Певні труднощі перед вітчизняним виробником становлять саме на етапі опрацювання піномийної основи яка б легко і швидко спінувалось, мала задовільну очисну дію та не подразнювала слизові оболонки. Це пояснюється тим, що іноді важко врахувати основні параметри, які необхідні для створення «ідеальних» піномийних засобів: подразнюючий потенціал суміші ПАР, стабільність та текстура піни (зернистість), швидкість спінування, сумісність з іншими інгредієнтами (наприклад, модифікатор в'язкості такі як натрію хлорид – проявляє свої властивості тільки у поєднанні з сульфатами, а саліциловій кислоті потрібен певний інтервал рН, так як максимальна активність проявляється при низьких значеннях рН – нижче 4, колір, запах.

Виходячи з вищесказаного, можна зробити висновок, що при створення стабільних безсульфатних шампунів необхідно враховувати більше факторів ніж при розробці та виробництві шампунів на основі похідних сульфатів. Проте все ж основна увага приділяється саме вибору ПАР, або їх комбінації.

Похідні сульфатів - це спеціальні миючі компоненти, які включені до складу практично всіх піномийних засобів. Найпоширеніша речовина в таких засобах – це лаурилсульфат. Самі по собі шампуні з сульфатами не є канцерогенними, як стверджує багато літературних даних. Проте шкода від використання таких засобів обумовлена тим, що вони знищують захисну функцію епідермісу і негативно впливають на шкіру, до того ж вони не

змиваються повністю з поверхні волосся. Внаслідок цього можуть виникнути сухість, свербіж та мокнутіє шкіри, а також інші прояви алергічних реакцій. Крім того, сульфати можуть привести до випадання волосся внаслідок виснаження фолікул. Проте є і позитивні сторони у цих засобах. Вони мають гарну очищаючу дію та стабільну піну.

При розробці безсульфатних шампунів необхідно звернути увагу, що дані засоби не повинні містити агресивних ПАР: Sodium lauryl sulfate, Sodium laureth sulfate, Ammonium laureth sulfate, Sodium trideceth sulfate, Sodium C14-16 olefin sulfonate – всі речовини вказані в порядку зменшення подразнюючої дії згідно даних тесту Дюринга «Відносне подразнення» за матеріалами концерну BASF (Німеччина), силіконів, низки консервантів, (наприклад, парабенів), запахів і барвників (так як в їх складі не повинно бути синтетичних ароматизаторів і барвників), відсутність компонентів тваринного походження, відсутність позначок про тестування цих засобів на тваринах [3]. Також одним з відмінних аспектів є те, що дані засоби пакують в упаковку з вторинної переробленої сировини (на пакування буде присутня «петля Мебіуса», з цифрою в середині, що означає вид матеріалу (5), наприклад поліпропилен (PP)).

При аналізі складу «м'яких» піномийних засобів, які представлені на ринку України, нами було встановлено, що більшість засобів даної групи нажалі містять у своєму складі саме групу аніонних ПАР - Sodium lauryl sulfate, Sodium laureth sulfate, Ammonium laureth sulfate. По-перше, здебільшого це пов'язано з технологічною стороною виробництва саме дана група ПАР утворює густу піну тим самим вони мають високі показники піноутворювальної здатності, що є одним з головних показників щодо їх якості згідно з ДСТУ 4315:2004 «Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся». По-друге, для досягнення задовільних споживчих властивостей (піномийні засоби з необхідним значенням в'язкості) потрібно використовувати модифікатори в'язкості (наприклад електроліти), які найчастіше застосовують саме у поєднанні з аніонними ПАР з економічної мети. Також до складу будь-яких піномийних засобів водять со-ПАР. Дані речовини додають з метою зниження подразнюючої здатності аніонних ПАР. До них відносять: бетаїни (Cocamidopropylbetaine), сульфоацетати (Sodium lauryl sulfoacetate), алкілсульфосукцинати (Disodium tridecylsulfosuccinate) сультаїни (Cocamidopropyl hydroxysultaine) та інш. На відміну від сульфатів дані речовини менше подразнюють шкіру голови, не викликають алергічних реакцій.

Досліджуючи склади безсульфатних шампунів, які позиціонуються на сегменті «люкс- та преміум- маркету» нами було встановлено, що виробники вводять до складу та звані «м'які» або «зелені» ПАР, до яких відносять амфоацетати (Sodium cocoamphoacetate), глікозиди (Decyl glucoside), ізетіонати (Sodium cocooyl isethionate, Sodium lauroyl methyl isethionate) та інш. Саме використання даної групи ПАР є одним з головних критеріїв при отриманні сертифікату «органічний» засіб. Переваги цієї групи ПАР полягає в тому, що навіть при високих концентраціях вони не викликають будь-яких подразнень, найчастіше вони застосовуються при виробництві саме дитячих піномийних засобів. Крім того, варто згадати і про деякі недоліки сторони таких засобів, а

саме вони мають досить велику витрату через рідку текстуру і слабо піняться, тобто є неекономічними. Враховуючи склад без сульфатних шампунів вартість їх буде значно вищою за звичайні шампуні.

Наступний етап нашого дослідження був присвячений вивченню одного з обов'язкового пункта маркування – «інформації щодо сертифікування». Хоча сертифікація носить добровільний характер і залишається на розсуд виробника, проте наявність сертифікату є гарантією високої якості продукту. Тому на сьогодні більшість вітчизняних і закордонних виробників намагаються отримати їх для підтвердження їх якості та безпечності. При аналізі маркування піномийних засобів, зокрема безсульфатних шампунів на наявність знаків, які підтверджують якість та безпечність цих засобів нами було встановлено, що найбільш розповсюдженими є наступні знаки сертифікування: «Shampoo Organic BDIN» (Німеччина), «ECOCERT» (Франція), «ICEA» (Італія), «NSF» (США), «Vegan» (Великобританія), «USDA NOP» (США), «NPA» (США) [4].

Проводячи аналіз маркування піномийних засобів, нами було звернено увагу на те, що багато виробників пропонують низку піномийних засобів по догляду за волоссям та позиціонують їх як «безсульфатні» (вказують надпис «без сульфатів і парабенів») проте не маючи відповідного знаку про проходження сертифікації.

Висновки. Незважаючи на великий асортимент піномийних засобів, які представлені на українському ринку, сучасному споживачу на наш погляд необхідно звертати увагу не тільки на вид пакування та споживчі характеристики (текстура, колір та запах), але й на інформацію (маркування) яка нанесена на упаковці. Так при виборі саме без сульфатних шампунів необхідно звертати увагу на пункт «перелік складників» або «склад», де зазначені основні активні компоненти обраного засобу, а також необхідно пам'ятати про обов'язкову сертифікацію даних засобів.

Список літератури

1. Ланге К. Р. Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение в косметических средствах. СПб, Профессия, 2004, 240с.
2. Продукція парфумерно-косметична. Пакування, маркування, транспортування і зберігання» : ДСТУ 5010:2008 – Вперше. – [Чинний від 2009–01–01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2009. – 6 с.
3. Моніч Х. Д. Компоненти, які не рекомендовано додавати до складу дитячих піномийних засобів / Х. Д. Моніч, Ю. О. Безпала // Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту: мат. III наук.-прак. інтернет-конф. з міжн. уч. 15 квіт. 2016 р. – Х., 2016. – С. 49-50.
4. Баранова І. І. Особливості маркування парафармацевтичних товарів / І. І. Баранова, Ю. О. Безпала // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи: мат. VIII Національного з'їзду фармацевтів України 13-16 вересня 2016 р. Х., 2016. – С. 227-228.

ПІДВИЩЕННЯ КОГНІТИВНОЇ ВМОТИВОВАНОСТІ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»

Бессарабов В.І.¹, Баула О.П.¹, Страшний В.В.¹, Лапшин А.Л.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

²Університет менеджменту освіти НАПН України, м. Київ, Україна

Вступ. Активна трансформація сучасних розвинутих суспільств від постіндустріальних до інформаційних супроводжується специфічними процесами в соціальній сфері. Так, інформаційне перенавантаження студента призводить до збільшення психоемоційного навантаження, захворюваності та, як наслідок, зниження якості життя.

Причиною цього далеко не позитивного процесу багато дослідників називають широке впровадження в життя сучасної людини інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ). Однак саме зростання інформаційного потоку, зміна ролі інформації в житті людини, утворення єдиного транснаціонального інформаційного простору не можна, на наш погляд, розглядати як негативний фактор, що призводить до пригнічення пізнавальних функцій особистості. Проблема далеко не однозначна. З іншої точки зору вибухове зростання частки ІКТ в житті сучасної людини, мережева глобалізація знань на основі Інтернет може, мабуть, призводити до протилежного ефекту: стимулювання когнітивних здібностей і опосередковано до підвищення когнітивної вмотивованості освітніх прагнень особистості [1].

Ми поділяємо поняття «когнітивна мотивація» і «когнітивна вмотивованість» наступним чином. Когнітивна мотивація – є мотивація когнітивних процесів, внутрішньо притаманна суб'єкту пізнавальної діяльності, обумовлена наявною внутрішньою структурою знань, умінь і навичок і зіставленням з цілями, планами і стратегією розвитку індивідуума. Таким чином, когнітивна мотивація є функцією внутрішньої структури особистості. На відміну від цього, когнітивна вмотивованість – короткочасний стан суб'єкта, що навчається, який є результатом впливу форм і способів подачі інформації, або особливих педагогічних прийомів або особистісного впливу педагога на учня.

Таким чином, когнітивна мотивація – відносно стійка властивість особистості, в той час як когнітивна вмотивованість – відносно нетривалий стан учня. У разі, коли когнітивна вмотивованість призводить до зміни внутрішньої структури особистості, її цілей і планів, відбувається зміна когнітивної мотивації суб'єкта навчання.

Мета дослідження полягала у визначенні можливостей підвищення когнітивної вмотивованості студентів спеціальності «Фармація» за рахунок використання сучасних ІКТ.

Матеріал і методи дослідження. Як об'єкт досліджень обрано групу студентів спеціальності «Фармація» (освітня програма «Технології фармацевтичних препаратів») в кількості 27 осіб (середній вік $19,5 \pm 1,4$ року), які навчалися за очною моделлю організації навчально-педагогічного процесу.

Кількісну оцінку когнітивної вмотивованості визначали за кількістю звернень студентів до матеріалів закритого навчального сайту дисципліни у відомому проміжку часу. Аналізували статистичні дані, що відображають роботу студентів з інформацією, розміщеною на навчальному сайті, а також зміни, пов'язані з різною формою подачі інформації. В якості методів можливого підвищення когнітивної мотивованості використовували елементи сучасних технологій дистанційного навчання, впроваджені в очний процес навчання.

Статистичну обробку матеріалу виконували на персональному комп'ютері в статистичних програмних пакетах Microsoft Excel, Statistica 6.0. При статистичному аналізі матеріалу визначали достовірність відмінностей середніх і відносних величин за t-критерієм Стюдента. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Основні результати. Програма навчальної дисципліни, в рамках якої проводилося дослідження, передбачала рівне співвідношення лекційних і практичних занять з послідовним чергуванням перших і других один раз на тиждень протягом одного навчального семестру. На самостійну роботу студента виділено приблизно 50 % навчального часу. Оскільки значна частина матеріалу полягала в освоєнні положень нормативних документів, дій і т.д. в певних ситуаціях, можна було припустити невисокий рівень когнітивної вмотивованості учнів.

Для підвищення ефективності вивчення курсу, організації керованої самостійної роботи студентів було обрано технологію випереджаючого навчання на базі сайту дисципліни. В якості концептуальної основи експерименту вибрано побудову навчального процесу на принципах відкритої освіти, однією з основ якої є технології дистанційного навчання [2].

Програмна структура сайту розроблена на основі додатка Google Sites, який базується на хмароорієнтованій технології розподілених обчислень і зберігання даних [3]. Сайт дисципліни реалізований як закритий ресурс, доступний протягом часу навчання конкретній групі студентів, що вивчає курс. Доступ на сайт здійснювався шляхом ідентифікації за логіном і паролем. Структура сайту і його функціональність дозволили реалізувати організаційну, інформаційну, дидактичну і керуючі функції при організації навчального процесу.

Випереджаюче навчання на основі хмарного сайту дисципліни було реалізовано за консервативної моделі організації навчального процесу. Навчальні матеріали (презентації лекцій, завдання для практичних занять) видавалися строго дозовано за 1 - 2 доби до заняття в суворій відповідності з графіком навчального процесу.

Головною умовою, яка була поставлена перед студентами, стала вимога підготовки до майбутньої лекції за допомогою друку презентації на папері (або розміщення на електронних планшетах), попереднього ознайомлення з матеріалом і активної участі у внесенні додаткових даних, зауважень, прикладів в текст презентації під час лекції.

Аналіз статистики відвідування сайту дисципліни показав, що при використанні звичайних презентацій у вигляді слайдів зі списками і

показниками середня відвідуваність протягом двох днів перед днем проведення лекційного заняття склала 15 ± 3 людини на добу, в день лекційного заняття і наступний день – 8 ± 3 людини на добу.

При інтегруванні в тіло презентації коротких відеофрагментів тривалістю від 45 до 150 с середня відвідуваність сайту дисципліни протягом двох днів перед днем проведення лекційного заняття залишилася на стабільному рівні (15 ± 3 людини на добу), проте в день лекційного заняття і наступний день склала 16 ± 3 людини на добу і достовірно ($p < 0,05$) відрізнялася від такої при використанні презентацій без відеофрагментів. Спираючись на ці результати, по суті можливо припустити збільшення когнітивної вмотивованості студентів за рахунок використання елементів дистанційного навчання, інтегрованих в очний процес навчання.

Істотні зрушення в відвідуваності сайту навчальної дисципліни відзначені при інтегруванні в тіло презентації відеофрагментів середньої тривалості (від 180 до 360 с) з посиланням на сайт на хмарні відеосервіси, на яких можливо переглянути повний варіант відеофільму або його значну частину. При цьому середня відвідуваність сайту дисципліни протягом двох днів перед днем проведення лекційного заняття залишилася на рівні 15 ± 3 людини на добу, проте в день лекційного заняття і наступний день склала 23 ± 3 людини на добу, що достовірно вище, ніж в випадку використання відеофрагментів короткої тривалості ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити припущення про те, що інтегрування відеофрагментів в тіло презентації лекції з розміщенням на закритих навчальних сайтах дисципліни дозволяє позитивно впливати на пізнавальну вмотивованість студента до вивчення програмного матеріалу. Істотним фактором є тривалість відеофрагменту і можливість подальшого перегляду повного варіанту відеоматеріалу в процесі самостійної роботи при вивченні теми.

Використання відеофрагментів середньої тривалості (від 180 до 360 с) з додатковим посиланням на ресурси для повторного самостійного перегляду в порівнянні з використанням відеофрагментів короткої тривалості (від 45 до 150 с) змушує студентів більш активно звертатися до матеріалу навчального сайту протягом дня лекції і доби після нього.

Таким чином, можна припустити, що виявлена залежність свідчить про вплив ІКТ на когнітивну вмотивованість студента при вивченні програмного матеріалу курсу дисципліни.

Проблема підвищення когнітивної вмотивованості, а значить і якості засвоєння і запам'ятовування інформації, природно пов'язана з формою подачі інформації, з співвідношенням різних методів і можливостей використовуваних при цьому ІКТ, а також з величиною окремих порцій інформації в кожному з інформаційних блоків.

Висновки. Використання відеофрагментів, інтегрованих в тіло презентації лекції, розміщеної на закритому навчальному сайті дисципліни, дозволяє позитивно впливати на зміну когнітивної вмотивованості студентів спеціальності «Фармація» (освітня програма «Технології фармацевтичних

препаратів») при вивченні програмного матеріалу курсу дисципліни. Відеофрагменти середньої тривалості (від 180 до 360 с) з додатковим посиланням на ресурси для повторного самостійного перегляду змушують учнів більш активно звертатися до матеріалу навчального сайту в порівнянні з відеофрагментами короткої тривалості (від 45 до 150 с).

Список літератури

1. Бессарабов В.И. Предупреждение преждевременного старения женщины как инновационная система здоровьесбережения в условиях информационного общества / В.И. Бессарабов, К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий // «Попередження передчасного старіння жінки як інноваційна система здоров'язбереження в умовах інформаційного суспільства»: збірник тез доповідей Першої Міжнародної відкритої науково-практичної конференції, 14 березня 2013 р., м. Київ / НАПН України, ДВНЗ «Університет менеджменту освіти». – К., 2013. – С. 5.

2. Биков В.Ю. Моделі організаційних систем відкритої освіти: Монографія. – К.: Атіка, 2008. – 684 с.

3. Риз Дж. Облачные вычисления (Cloud Application Architectures). – СПб.: БХВ-Петербург, 2011. – 288 с.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК АНТИОКСИДАНТНОЇ І КАПІЛЯРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ВИСОКОЧИСТОГО БІОФЛАВОНІДА ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНА

Бобокало С.В., Алмакаєва Л.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В патогенезі багатьох захворювань важливу роль відіграють зміни мікроциркуляції крові. Особливо це стосується кардіологічних і неврологічних захворювань, які на сьогоднішній день займають перше місце по причинах смертності в світі і, особливо, в Україні. Тому вкрай актуальним є пошук нових лікувально-профілактичних засобів, які сприяють покращенню мікроциркуляції та захищають судини і капіляри від пошкоджень. До числа таких засобів відносяться біофлавоноїди, а особливо –дигідрокверцетин (ДГК).

Це обумовлено, перш за все, їх широким спектром фармакологічних властивостей і, як правило, нешкідливістю для організму. Так, показано, що біофлавоноїди мають антиоксидантні, капіляропротекторні, гепатозахисні, протизапальні, антимікробні та інші види фармакологічних властивостей [1,2]. Будучи малотоксичними сполуками, біофлавоноїди і препарати на їх основі проявляють високу ефективність в профілактиці та лікуванні досить важких захворювань. Широта і вираженість фармакологічних властивостей біофлавоноїдів обумовлені, перш за все, їх блокуючим впливом на ключові ланки розвитку різних патологічних процесів, в тому числі на прискорення вільно-радикального окислення ліпідів мембран і порушення цілісності стінки капілярів [3]. Оскільки за своєю природою біофлавоноїди є природними антиокислювачами, представляється доцільним пошук і розробка нових антиоксидантних і капіляропротекторних засобів на їх основі.

Мета досліджень. Мета досліджень – це розробка складу та технології дієтичних добавок на основі високочистого біофлавоноїда ДГК в формі крапель для сублінгвального прийому антиоксидантної, капіляро- і кардіопротекторної дії для профілактики і застосування в комплексному лікуванні захворювань серцево-судинної і нервової систем.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети був проведений теоретично-експериментальний пошук розчинників для одержання крапель для сублінгвального прийому на основі біофлавоноїду ДГК. Для контролю показників якості вихідної субстанції, розчинників, а також крапель для сублінгвального прийому, використовувалися фармакопейні методи: фізичні та фізико-хімічні (спектрофотометричні, ТШХ, ВЕРХ, потенціометричний, визначення прозорості та кольоровості та ін.) [4].

В ході науково-дослідної роботи проведено оцінку органолептичних характеристик отриманих крапель для сублінгвального прийому.

Основні результати. Дигідрокверцетин (ДГК) (таксіфолін, 3,5,7,3¹,4¹-пента-гідроксифлаванон) відноситься до групи флаванонів класу флавоноїдних сполук та є одним із найбільш ефективних природних антиоксидантів. За молекулярною будовою і функціями близький до рутину і

кверцетину.

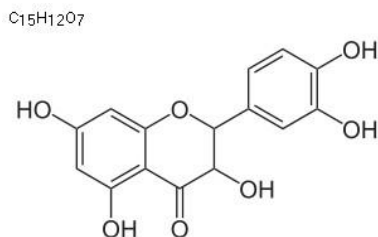


Рис. 1. Структурна формула ДГК.

Відносно дешевою сировиною для промислового отримання ДГК є коренева частина деревини модрина сибірської (*Larix sibirica* L.) і даурської (*Larix dahurica* T.). Світу вже давно відомі дієтичні добавки та лікарські засоби, в склад яких входить біофлавоноїд ДГК. Це здебільшого таблетовані та капсульовані форми. Сублінгвальна форма прийому ДГК є ефективним методом доставки діючої речовини в кров, що дозволяє підвищити біологічну доступність, значно підвищити відсоток засвоєння діючої речовини та досягти контрольованого дозування для профілактичних і лікувальних цілей.

Нами були вивчені фізико-хімічні властивості субстанції ДГК, а також розраховані оптимальні дози застосування. В ході вивчення літературних джерел та експериментальних досліджень було встановлено, що ступінь очистки субстанції ДГК має дуже важливу роль в його застосуванні. Чистота ДГК впливає на антиоксидантну активність, а також на вміст сторонніх домішок. Діючою речовиною була субстанція ДГК фірми «Таксіфолія», вміст основної речовини 98,3%, волога не більш 10 %.

Створення рідких форм ДГК є складним процесом у зв'язку з його низькою розчинністю та нестабільністю в водних розчинах. В ході НДР нами досліджувалась розчинність субстанції ДГК із застосуванням неводних розчинників, таких як: гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленоксиди (ПЕГ-300 та ПЕГ-400), твіни та їх суміші. В ході досліджень було встановлено, що розчини ДГК в суміші вказаних розчинників при тривалих термінах зберігання не відповідають вимогам нормативної документації за показником «Кількісний вміст», «Прозорість», «Кольоровість».

При вивченні стабільності 10-30 % розчинів ДГК позитивні результати отримані при використанні в якості розчинників пропіленгліколю та гліцерину фармакопейної якості. Тому для подальших досліджень було обрано 20 %-ний розчин ДГК в пропіленгліколі, та 10 %-ний розчин ДГК в гліцерині.

Наступні дослідження були направлені на розробку та стандартизацію технології отримання обраних неводних розчинів ДГК.

З огляду на властивості ДГК, нами вивчалися кілька температурних режимів розчинення з підбором тривалості й швидкості перемішування, а також послідовність введення субстанції.

У результаті проведених науково-дослідних робіт встановлений строго регламентований температурний і часовий режими розчинення ДГК, а також порядок введення його у розчин.

Температура розчинення ДГК в пропіленгліколі та гліцерині становить

35-40 °С, при максимальних обертах мішалки від 150 до 200 хв⁻¹. Загальний час приготування 20 % розчину ДГК в пропіленгліколі та 10 % розчину ДГК в гліцерині становив 60-80 хв. В'язкість отриманого 20 % розчину ДГК в пропіленгліколі при температурі 20 °С – 45,66 сантипуаз, 10 % розчину ДГК в гліцерині – 65,2 сантипуаз. Розчини представляють собою в'язку рідину жовтого кольору.

Важливим моментом у технології приготування сублінгвальних розчинів є фільтрація розчину, за допомогою якої досягається максимальне видалення механічних часток з розчину. Приймаючи до уваги, що розчини ДГК були в'язкими, нами була вивчена можливість використання різних типів фільтруючого матеріалу з розміром пор 5 мкм та їхній вплив на якість розчинів. На підставі отриманих результатів, представлених у таблиці 1, був зроблений вибір оптимального режиму фільтрації й придатних до використання фільтруючих матеріалів.

Таблиця 1

Вплив фільтруючих матеріалів на показники якості розчинів ДГК

Показники	Фільтруючий матеріал			
Тривалість спостереження, доба	Контрольний розчин	Капрон	Нейлон 66	Поліефір-сульфон
20 % розчин ДГК в пропіленгліколі				
<i>Прозорість (ДФУ, 2.2.1)</i>				
1,2,3	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
<i>Грубі механічні частки, в т.ч. частки фільтру, що відшарувалися</i>				
1,2,3	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
<i>Кількісний вміст ДГК (180-220 мг/мл)</i>				
1	205,26	205,20	205,23	205,23
2	205,27	205,26	205,27	205,26
3	205,72	205,71	205,70	205,70
10 % розчин ДГК в гліцерині				
<i>Прозорість (ДФУ, 2.2.1)</i>				
1,2,3	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
<i>Грубі механічні частки, в т.ч. частки фільтру, що відшарувалися</i>				
1,2,3	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
<i>Кількісний вміст ДГК (90-110 мг/мл)</i>				
1	99,54	99,50	99,51	99,53
2	100,27	100,26	100,27	100,26
3	100,52	100,51	100,50	100,50

Таким чином, відповідно до проведених досліджень, змін показників якості в розчинах ДГК не відбувалося. Отримані дані дозволили зробити висновок про сумісність 20 % розчину ДГК в пропіленгліколі та 10 % розчину в гліцерині з фільтруючими матеріалами, які застосовують фармацевтичні фірми України.

Однією з необхідних умов створення сублінгвальних розчинів є вивчення

впливу фізико-хімічних властивостей первинного пакування на показники якості розчинів ДГК. Нами були проведені дослідження стабільності розчинів, поміщених у відповідне первинне пакування, що використовується фармацевтичними фірмами України. Первинним пакуванням для розчинів у вигляді крапель є флакони зі скла медичного марки УСП-1 з кришками-крапельницями та пластмасові збірні контейнери місткістю 10 та 15 мл з поліетилену марки LDPE Purell 3020D виробництва ТОВ Фарммаш, Україна. При вивченні стабільності розчинів ДГК було зроблено висновок, що розчини залишались стабільними в обох видах первинного пакування на протязі 24 місяців спостереження. Оскільки розчини є в'язкими, то для більш зручного дозування при прийомі розчинів перевагу було віддано полімерному пакуванню, більш зручному для споживача. Рекомендований термін придатності розчинів – 24 місяці в темному місці.

Висновки. На підставі вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей ДГК був розроблений склад та технології отримання дієтичних добавок на основі високочистого біофлавоноїда дигідрокверцетина в формі крапель для сублінгвального прийому, які зареєстровані в Україні як дієтичні добавки і випускаються під торговими марками ДГК «Р» і ДГК «G».

Список літератури

1. Тюкавкина Р.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки // Вопросы питания, 1996. – № 2. – С. 33-38.
2. Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Тюкавкина Н.А., Быков Н.А., Рудько И.А. Диквертин – эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов флавоноидной природы // Вопросы биол., мед. и фарм. химии, 1999. – № 3. – С. 47-50.
3. Жамбалова Б.А. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина и липоксина. – Дисс.канд.биол.наук, М., 1997.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

СУЧАСНИЙ СТАН ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ РЕЦЕПТУРИ, ШЛЯХИ ЇЇ УДОСКОНАЛЕННЯ

Богуцька О.Є., Половко Н.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Імпортозаміщення одна з головних завдань фармацевтичної галузі України на наступні декількох років. Налагодження виробництва лікарських препаратів потребує значних матеріальних витрат і часу. Заповнити нішу можна за рахунок екстемпоральної рецептури, яка має бути альтернативою готовим лікарським засобам.

Декілька десятиліть тому дефіцит лікарських препаратів частково вирішувався за рахунок екстемпоральної рецептури, яка була представлена широкою номенклатурою. Штатна одиниця асистента (ще не одна) була у більшості аптек. Аптеки виготовляли лікарські препарати за індивідуальними рецептами лікарів.

Переваги екстемпоральної рецептури відомі. Виписування рецептів за індивідуальними прописами є прерогативою лікаря, який враховує індивідуальні особливості пацієнта, наявність супутніх патологічних процесів, алергічної реакції тощо.

При застосуванні екстемпоральних лікарських засобів у порівнянні з готовими препаратами у хворих зменшується кількість побічних ефектів, що позитивно впливає на їх одужання. Відомо, що до складу екстемпоральних лікарських засобів входить мінімальна кількість допоміжних речовин, тому вони рідко викликають небажані побічні ефекти. За ефективністю екстемпоральні лікарські засоби не поступаються їх готовим аналогам. Враховуючи вищевикладене, відродження екстемпоральної рецептури в аптечних закладах на даний час є актуальним.

Мета даної роботи – аналіз стану екстемпоральної рецептури в аптеках України, виявлення причин зменшення кількості виробничих аптек і номенклатури екстемпоральної рецептури та шляхів подолання труднощів і поліпшення ситуації з виготовлення лікарських засобів в аптеках України.

У Національному фармацевтичному університеті, зокрема на кафедрі аптечної технології ліків, постійно проводиться робота з удосконалення технології екстемпоральної рецептури, розширення її номенклатури. Кафедра АТЛ НФаУ постійно контактує з практичними працівниками аптек, надаючи їм консультативну допомогу.

Аналіз екстемпоральної рецептури аптек України свідчить, що останнім часом, кількість аптек, які виготовляють екстемпоральну рецептуру збільшується, що позитивно впливає на забезпечення населення. Насамперед, використання екстемпоральних прописів дозволяє розширити можливості лікування різних хвороб недорогими та якісними лікарськими препаратами. Особливо це стосується малозабезпеченого населення країни, для придбання дорогих лікарських препаратів вони не мають коштів. Екстемпоральна рецептура сприяє імпортозаміщенню лікарських засобів. Деякі хвороби

потребують використання в лікувальних схемах лікарських засобів, які мають обмежений термін придатності, тому фармацевтичним підприємствам випускати їх не вигідно, а економічно доцільно виготовляти їх власноруч в аптеці. Крім того, в аптеці можна наладжувати мілкосерійне виробництво лікарських препаратів, що застосовуються для терапії орфанних хвороб. Особливо необхідні екстемпоральні лікарські засоби для новонароджених і дітей. Застосування їх у дитячій практиці сприяє вирішенню питання індивідуального підходу до лікування дітей і подоланню проблеми небажаних побічних ефектів.

Екстемпоральні лікарські препарати незамінні в умовах проведення локальних боєвих дій, коли завести лікарські засоби на територію не має можливості. У цих випадках раціональним є виготовлення екстемпоральних лікарських засобів в стаціонарних або тимчасово створених госпітальних аптеках. При наявності субстанцій та мінімальної номенклатури допоміжних речовин (наприклад, води очищеної, основ мазевих і супозиторних та ін.) можна виготовляти лікарські засоби у різних лікарських формах (мікстури, мазі, супозиторії та ін.).

До складу екстемпоральних лікарських препаратів входить мінімальна кількість допоміжних речовин, що дає можливість застосовувати їх для лікування хворих з ускладненнями фармакотерапії іншими лікарськими засобами. Екстемпоральні лікарські препарати, як правило, не викликають, негативних побічних ефектів. Це одна з їх переваг перед аналогічними лікарськими препаратами промислового виробництва. Лікарські препарати, що виготовлені за індивідуальними прописами лікарів, враховують особливості конкретних пацієнтів.

На сучасному етапі в Україні гостро стоїть проблема розширення мережі виробничих аптек, асортименту екстемпоральної рецептури, удосконалення їх технології та контролю якості.

Одним з актуальних питань виробничих аптек є створення нормативної бази для виготовлення екстемпоральних лікарських препаратів. Останнім часом в цьому напрямку спостерігаються позитивні кроки. Насамперед, до Державної фармакопеї України включені статті з виготовлення деяких екстемпоральних лікарських засобів, наприклад, у третьому томі представлена стаття «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», Стандарт МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» і Стандарт МОЗУ 42-4.6:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» та ін. [1, 3, 4]. Нормативні документи, що видані в Україні, дозволяють адаптувати умови виробництва екстемпоральних лікарських засобів до європейських стандартів. Але спостерігаються певні труднощі, вирішення яких потребує державного підходу, коштів і часу, насамперед:

- в Україні є дефіцит субстанцій для виробництва лікарських засобів, крім того ще не всі субстанції наведені у ДФУ;
- номенклатура екстемпоральних лікарських препаратів, що виготовляються в виробничих аптеках обмежена;

- лікарі «розучилися» виписувати рецепти;
- є певні труднощі з розробки методик контролю якості препаратів, що виготовлені, в адаптації методик контролю якості ДФУ к умовам аптек;
- існують певні труднощі в отриманні ліцензій на виробництво лікарських засобів в умовах аптек;
- не вирішено питання ціноутворення на екстемпоральні лікарські засоби та ін.

На даний час номенклатура екстемпоральних засобів, які виготовляються в аптеках потребує розширення.

Нормативна база для цього є [1–4]. Для зручності роботи аптек на конкретні прописи екстемпоральної рецептури бажано розробити технологічні інструкції, в яких крім умов виготовлення, технології, термінів зберігання, розробити методики контролю їх якості. Методики контролю якості повинні бути адаптовані і легко відтворюватися в умовах аптек, так як в наказах МОЗ України наведені загальні вимоги (наказ МОЗ України від 17.10.12 р. № 812).

Таким чином, аналіз сучасного стану виготовлення екстемпоральної рецептури в аптеках України вказує на необхідність:

1. розширення номенклатури екстемпоральних лікарських препаратів за рахунок її відновлення, подолання дефіциту субстанцій;
2. адаптування методик контролю якості ДФУ до умов виробництва лікарських препаратів по індивідуальним рецептам.
3. на Державному рівні вирішення питання збільшення кількості виробничих аптек, ціноутворення на екстемпоральну рецептуру.

Список літератури

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – С. 732 с.
2. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): Методичні рекомендації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних., І. С. Гриценко, Н. В. Хохленкова та ін.; за ред. О. І. Тихонова і Т. Г. Ярних. – К. : Видавничий дім «Агентство Медичного Маркетингу», 2016. – 352с.
3. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с.
4. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с.
5. Фармація ХХІ століття : тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 13-16 вересня 2016 р.) : у 2-х т. Т.1 / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т ; ред. кол. : В. П. Черних (голова); уклад. : С. Ю. Данильченко та ін. – Харків. : НФаУ, 2016. – 458 с. (Серія «Наука»).

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ФИЛЬТРАЦИОННОГО МЕТОДА ЭКСТРАКЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

*Бойко Н.Н.¹, Зайцев А.И.¹, Сагайдак-Никитюк Р.В.¹,
Нефедова Л.В.², Жиякова Е.Т.²*

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

²Белгородский государственный национальный исследовательский
университет, г. Белгород, Российская Федерация

Введение. Экстракционные препараты в виде настоек и экстрактов на данный момент, продолжают создавать конкуренцию синтетическим аналогам. Однако, в связи с мировым экономическим кризисом, и как следствие, значительном повышении цен на растительное сырье и экстрагент, цены на данные препараты также выросли. Это требует от производителей поиска технологий позволяющих свести к минимуму потери экстрагента и максимального истощения растительного сырья по целевым биологически активным веществам [1]. Одной из таких технологий является фильтрационная экстракция [2-4].

Фильтрационная экстракция – это видоизмененная перколяция, при которой, через слой специально подготовленного растительного сырья, пропускается экстрагент с использованием гидростатического напора, вакуума или насоса.

При этом, сливы могут отбираться отдельно или собираться в один общий продукт. Основные отличия данного метода от классической перколяции, это то, что он не требует предварительного настаивания растительного сырья и осуществляется при значительной скорости подачи экстрагента и может занимать от нескольких минут до несколько часов (2-3 часа).

Цель данной работы – показать основные преимущества и недостатки фильтрационного метода экстракции, с которыми авторы столкнулись в процессе экспериментальной работы.

Материалы и методы. Для изучения фильтрационной экстракции, авторы использовали измельченное растительное сырье различных видов сырья (плоды, цветки, листья, трава, корни).

Измельчение растительного сырья проводили с помощью как, ударно-режущего способа, так и вальцевания. В качестве экстрагента использовали этанол разной концентрации от 20 до 96 %, метанол, i-пропанол, этилацетат и другие органические растворители.

Для создания постоянного и регулируемого объемного расхода экстрагента использовали инфузионный насос UN-2/50.

В качестве аналитического количественного показателя, использовали содержание сухого остатка в сливах и растительном сырье. В некоторых случаях, в сливах исследовали количественное содержание золы, ионов калия, гидроксикоричных кислот, а также качественно с помощью органолептических и физико-химических тестов присутствие ментола, эфирных масел,

стевиозидов, глицирризиновой кислоты, календулозидов.

Результаты и их обсуждение. В результате исследований нами было выявлено, что в пятом сливе, при соотношении объема слива экстракта к массе растительного сырья 1:1, органолептически обнаруживались слабый вкус и запах ментола, эфирных масел, стевиозидов, глицирризиновой кислоты, а в дальнейших сливах уже не обнаруживались.

При анализе концентрации сухого остатка в сливах было выявлено, что его концентрация в первом сливе составляла приблизительно 50 ± 15 % от концентрации в растительном сырье. При этом из сырья в среднем извлекалось до 80 ± 15 % сухого остатка от его исходного содержания в сырье, при соотношении объема слива экстракта к массе растительного сырья 5:1.

Таким образом, к основным преимуществам метода фильтрационной экстракции при использовании вальцованного / уплотненного растительного сырья, относятся:

- ❖ значительная скорость процесса экстракции (процесс может длиться от нескольких минут до 2-3 часов);

- ❖ минимизация геометрических параметров экстрактора и значительное уменьшение доли пустого пространства в насыпной массе сырья;

- ❖ минимальные потери экстрагента, возможность получения концентрированных сливов (по сухому остатку может достигать до 20 % масс.).

К значительным недостаткам данного метода можно отнести:

- ❖ необходимость подготовки растительного сырья – сушки до содержания влаги 7-8 % масс. измельчения до фракции частиц 0,1-0,5 мм;

- ❖ необходимость применения дополнительного оборудования, как для подготовки ЛРС, так и для проведения данного метода экстракции;

- ❖ невозможность использования в качестве экстрагента водных растворов этанола с концентрацией до 80 % об. вследствие появления эффекта набухания растительного сырья, значительного уменьшения пространства между частицами и прекращения движения экстрагента, через слой сырья с насыпной плотностью 0,50-0,60 г/мл, что характерно для сырья после вальцевания или дополнительного уплотнения.

Однако, следует отметить, что последний недостаток можно частично обойти, некоторыми технологическими приемами влияя на насыпную плотность ЛРС. В этом направлении, авторы планируют проводить свои дальнейшие исследования.

Выводы. В данных материалах в сжатой форме освещены основные характеристики метода фильтрационной экстракции.

Показано, что концентрация сухого остатка в первом сливе (соотношение слив / ЛРС 1:1) может достигать 50 ± 15 % от концентрации в растительном сырье. При этом в среднем извлекается до 80 ± 15 % сухого остатка из сырья от его исходного содержания в нем, при соотношении массы растительного сырья / объем слива 1:5.

Указаны, основные преимущества и недостатки данного метода перед остальными, а также путь решения такого недостатка, как набухаемость ЛРС и ограничение водно-спиртовых смесей по содержанию этанола на уровне не

ниже 80 % об. в качестве экстрагента.

Список литературы

1. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
2. Попова Т.П. Фильтрационная экстракция и ее аппаратное оформление / Т.П. Попова, А.С. Аммосов, В.И. Литвиненко, В.М. Мишев // Фармаком. – 1994. – № 2-3. – С. 43–49.
3. Ким В.Э. Фильтрационная экстракция как способ оптимизации экстракционного процесса / В.Э. Ким, Д.А. Коновалов, Э.Ф. Степанова // Фундаментальные исследования. Фармацевтические науки. – 2014. - №11. – С. 362-365.
4. Бойко Н. Н. Развитие технологии получения вытяжек из растительного сырья // Н. Н. Бойко, А. И. Зайцев / Современная фармация: проблемы и перспективы развития: Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (29-30 мая 2015 г.) / Под ред. канд. фарм. наук, доц. Ф.Н. Бидаровой. Владикавказ: 2015. – 465 с. – С. 175-178.

ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ ЛЮПИНА МНОГОЛИСТНОГО

Бойник В.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Люпин многолистный (*Lupinus polyphylus* Lindl.) многолетнее травянистое растение семейства бобовых (Fabaceae) – бобовая культура, которая широко используется в сельском хозяйстве, пищевой и медицинской промышленности.

В настоящее время при современном развитии технологии переработки люпин является прекрасным источником пищевого белка. Белковая паста, мука и пищевые волокна люпина с успехом применяют в хлебобулочной, макаронной, кондитерской, мясоконсервной и колбасной промышленности, а также в производстве диетических и лечебно-профилактических продуктов для диабетиков, аллергиков, вегетарианцев и приверженцев здорового питания в США, Австралии, Франции, Германии и многих других странах.

По содержанию важнейшей аминокислоты лизина белок люпина близок к животным белкам, он является полноценным, так как содержит все незаменимые аминокислоты, среди которых лимитирующие – метионин, гистидин и тирозин.

Биологически активные вещества люпина снижают риск онкологических заболеваний, болезней сердца и сосудов, лечат сахарный диабет и ожирение, предотвращают появление катаракты. Поэтому трава люпина многолистного является перспективным объектом углубленного фармакогностического исследования [1].

Цель исследования.

Изучение аминокислотного состава травы люпина многолистного.

Объектом исследования служила трава люпина многолистного, которая была заготовлена в период цветения растения.

Методы исследования.

Анализ аминокислотного состава травы люпина многолистного проводилось на автоматическом аминокислотном анализаторе ААА 339М (Чехия) по известной методике [2,3].

Результаты исследований.

Из навесок сырья массой 0,3 г проводили подготовку проб для анализа, отбирали по 1,0 мл каждой пробы и смешивали с 1,0 мл буферного раствора (рН=2,2). Затем отбирали по 50 мкл проб и вводили их в хроматографическую ионообменную колонку анализатора.

Расшифровка полученных хроматограмм, а также расчет площади пиков каждой аминокислоты проводили методом внешнего стандарта.

Аминокислоты, выходящие из колонки, смешивались с нингидриновым реагентом. Нингидрин и образовавшийся аммиак соединялись с образованием комплекса синего цвета. Оптическую плотность окрашенного раствора определяли спектрометрически при длине волны 570 нм.

В результате изучения аминокислотного состава травы люпина многолистного установлено наличие не менее 15 аминокислот, а также определено содержание свободных и связанных аминокислот.

Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Содержание свободных и связанных аминокислот в траве люпина
многолистного

№ п/п	Название аминокислот	Концентрация свободных аминокислот		Концентрация связанных аминокислот,	
		мкМ/100 г	мг/100 мг (вес. %)	мкМ/100 г	мг/100 мг (вес. %)
1	Аспарагиновая кислота	0,08	0,01	0,53	0,07
2	Треонин	0,08	0,01	1,85	0,22
3	Серин	0,29	0,03	2,00	0,21
4	Цистин	0,67	0,04	9,50	0,57
5	Глицин	0,27	0,02	4,79	0,36
6	Аланин	1,23	0,11	16,84	1,50
7	Валин	0,34	0,04	4,10	0,48
8	Метионин	0,27	0,04	1,94	0,29
9	Изолейцин	0,46	0,06	2,59	0,34
10	Лейцин	0,99	0,13	22,33	2,93
11	Тирозин	0,06	0,01	14,79	2,68
12	Фенилаланин	0,42	0,07	16,83	2,78
13	Гистидин	0,13	0,02	11,86	1,84
14	Лизин	0,27	0,04	19,90	2,91
15	Аргинин	0,33	0,07	9,90	2,08
Всего		5,89	0,70	139,75	19,26

Выводы

Всего в траве люпина обнаружено 15 аминокислот, 8 из которых являются незаменимыми.

В количественном отношении в исследуемом сырье преобладают (вес.%) лейцин 3,06, лизин 2,95, фенилаланин 2,85, тирозин 2,69, аргинин 2,15, гистидин 1,86 и аланин 1,61.

Определено содержание свободных и связанных аминокислот (вес.%) – 0,7 и 19,26 соответственно.

Установлено достаточно высокое содержание аминокислот в траве люпина многолистного, которое составило 19,95 вес. %.

По содержанию незаменимых аминокислот 57,5 9% трава люпина значительно превышает другие виды зернобобовых, где этот показатель находится в пределах 35-50 %.

Список литературы

1. Бойнік В.В. Люпин: в кн. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор предмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРИОН», 2016. – 1952 с. – С. 998-999.
2. Акритиду Х.П., Изучение аминокислотного состава корней люпина многолистного / Х.П.Акритиду, В.В.Бойник, О.В.Демешко // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2013. – №11. – С.19- 20.
3. Jambor A. Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. Literature overview and further / A.Jambor, I.Molnar-Perl // J.Chromatogr.A. – 2009. – Vol. 1216, №15. – P. 3064-3077.

ВИКОРИСТАННЯ KOLLICOAT IR WHITE II ДЛЯ ПЛІВКОВОГО ПОКРИТТЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІБУПРОФЕН

*Бондаренко Н.В.¹, Пальчевська Т.А.¹, Кузьміна Г.І.¹, Бессарабов В.І.¹,
Страшний В.В.¹, Ренський С.О.²*

¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

²ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна

Вступ. Серед твердих лікарських засобів таблетки є найбільш поширеною лікарською формою. Технологія їх виробництва постійно удосконалюється. Завдяки використанню широкого спектра допоміжних речовин і застосуванню новітніх технологій, таблетки з таких, що розчиняються переважно в шлунку, тепер можуть бути кишково-розчинними, швидко-розчинними або пролонгованої дії. Для модифікації вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) з таблетки в заданому відділі шлунково-кишкового тракту або у часі широко використовуються плівкові покриття, що наносяться на поверхню таблеток-ядер [2].

Плівкові покриття дозволяють вирішувати різноманітні, фармако-технологічні, терапевтичні та споживчі задачі: захист від світла, вологи та механічної дії; оптимізація технологічного процесу; маскування неприємних органолептичних властивостей лікарських засобів; регулювання швидкості вивільнення АФІ; привабливий, зовнішній вигляд тощо [1].

На фармацевтичному ринку України представлений широкий спектр готових плівкотвірних композицій для виробництва захисних, швидко- та кишково-розчинних плівкових покриттів. Проте, залежно від фармакологічної дії, технологічних властивостей таблеток і плівкотвірних композицій, технології нанесення покриттів виникає необхідність заміни плівкотвірної композиції, введення в її склад різних допоміжних речовин (пластифікаторів, емульгаторів, пігментів тощо), що у свою чергу може вплинути на вивільнення АФІ з таблеток і відповідно на якість готової продукції.

Розробка нових складів плівкових покриттів з урахуванням оцінки впливу якості покриття на вивільнення АФІ з таблеток є актуальною, оскільки сучасні розробки складів і технологій плівкових покриттів не можуть врахувати увесь комплекс технологічних чинників, що виникають при виготовленні певних лікарських засобів і впливають на їх якість: властивостей таблеток-ядер і плівкотвірних композицій, технологію нанесення плівкових покриттів тощо.

Мета дослідження. Вивчення можливості використання готової плівкотвірної композиції Kollicoat IR White II у складі плівкового покриття для твердої лікарської форми ібупрофен.

Методи дослідження. Фармако-технологічні випробування «Розпадання таблеток і капсул» (ДФУ, 2.9.1), «Розчинення» для твердих дозованих форм (ДФУ, 2.9.3), «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» (ДФУ, 2.9.5), «Стійкість таблеток до роздавлювання» (ДФУ, 2.9.8).

Основні результати. Фармако-технологічні дослідження були проведені для трьох дослідно-промислових серій лікарського засобу ібупрофен, таблетки

по 200 мг, вкриті оболонкою на основі готової плівкотвірної композиції Kollicoat IR White II. (див. таблицю 1).

Склад та кількість плівкового покриття на одну таблетку (3 %) обрано за результатами попередніх експериментальних досліджень. Всі компоненти, що входять до складу Kollicoat IR White II відповідають монографіям фармакопей Ph.Eur., USP і JP [3]. Плівкове покриття у вигляді водної суспензії було нанесено на таблетки-ядра, що виробляються серійно.

Таблиця 1

Склад таблеток ібупрофену серійного виробництва та з плівковим покриттям на основі Kollicoat IR White II

Склад таблетки ібупрофену серійного виробництва		Склад таблетки ібупрофену з покриттям на основі Kollicoat IR White II	
Маса ядра	270,00	Маса ядра	270,00
Склад покриття			
Гіпромелоза (гідрокси-пропілметилцелюлоза)	9,00	Kollicoat IR White II,в тому числі:	7,99
Титану гідроксид (E 171)	1,80	Kollicoat IR	4,65
Тальк	1,80	Коповідон	0,51
Полісорбат 80	0,70	Титану діоксид (E 171)	1,46
Поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000)	1,62	Коалін	1,22
		Натрію лаурилсульфат	0,15
Кармоїзин (E 122)	0,08	Кармоїзин	0,035
Маса таблетки, вкритої оболонки	285,00	Маса таблетки, вкритої оболонки	278,025

Композиція Kollicoat IR White II обрана в якості основного компонента плівкового покриття за результатами огляду літературних джерел за останні 20 років. Цей інноваційний продукт фірми BASF було розроблено спеціально для покриттів з негайним вивільненням. Основний компонент композиції представляє собою прищеплений сополімер (polyvinyl alcohol-polyethylene glycol copolymer), що містить полівініловий спирт і поліетиленгліколь у співвідношенні 75:25. Середня молекулярна маса становить приблизно 45000. Kollicoat IR White II виготовляється за патентованою технологією BASF X-fast®, яка забезпечує швидке розчинення продукту у воді з утворенням дисперсної суміші [3].

Kollicoat IR White II має прекрасну здатність до утворення плівки, а також великі переваги в порівнянні з гіпромелозою і іншими плівковими покриттями для лікарських препаратів з негайним вивільненням. Розчини, що розпилюються, мають низьку в'язкість навіть при концентраціях полімеру до 25%, що дозволяє значно скоротити час покриття таблеток плівковою оболонкою. Плівка, що утворюється, відрізняється винятковою еластичністю, відсутністю клейкості і гладкою поверхнею навіть без застосування додаткових

пластифікаторів. Процес нанесення покриття із застосуванням Kollicoat IR White II з досягненням найкращої якості поверхні можливий в широкому діапазоні технологічних параметрів [3].

Порівняння результатів проведених фармако-технологічних випробувань таблеток серійного і дослідно-промислового виробництва (див. табл. 2) показало, що плівкове покриття з Kollicoat IR White II забезпечує показники контролю якості готової продукції серійного виробництва.

Таблиця 2

Порівняльні дані фармако-технологічних випробувань таблеток ібупрофену серійного і дослідно-промислового виробництва

Показник якості		Таблетки серійного виробництва	Таблетки дослідно-промислового виробництва
Середня маса, мг		284,22	280,3
Однорідність маси, %		-2,63 +2,28	-2,33 +1,34
Стійкість до роздавлювання	середнє, Н	71,1	76,3
	min – max, Н	64 – 80	71 – 83
	RSD, %	4,7	3,2
Розпадання, хв		16	22

Висновки. Проведені дослідження показали, що використання готової плівкотвірної композиції Kollicoat IR White II в якості основного компонента плівкового покриття для твердої лікарської форми ібупрофен є доцільним. Впровадження у серійне виробництво таблеток ібупрофену з запропонованим покриттям дозволить удосконалити технологічний процес без додаткових капіталовкладень у нове технологічне устаткування, а саме скоротити час приготування суспензії для нанесення покриття та час покриття таблеток плівковою оболонкою.

Список літератури

4. Могилук В. Функциональные пленочные покрытия и практические аспекты их применения/ В.Могилук // Фармацевтическая отрасль. – 2016. – № 1. – С. 52-65
5. Rowe R.C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed./ R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M. Quinn – Washington, DC, USA: Pharmaceutical Press, 2009. – 971 p.
6. Volker Bühler. Kollicoat grades - Functional polymers for the pharmaceutical industry / V. Bühler. - In den Weingärten 14·67157 Wachenheim/Weinstrasse Germany, 2007. – 229 p.

КАТАЛІТИЧНІ АНТИТІЛА ЯК ІМУНОСТИМУЛЯТОРИ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН

Бородіна О.О., Лич І.В.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Наприкінці 40-х років ХХ століття Л. Полінг досліджував властивості ферментів та антитіл. В процесі досліджень вчений зазначив, що антитіла подібні до ензимів, тобто здатні зв'язуватися з лігандами, а також можуть каталізувати різні хімічні сполуки. На основі цієї концепції виникла ідея одержання каталітичних антитіл шляхом імунізації тварин іммобілізованими на носії гаптенами. Одержані антитіла отримали назви «абзими» і здатні були прискорювати в 1000 разів гідроліз складних ефірів [1].

На сьогоднішній день абзимологія є стрімко розвиваючою, перспективною та актуальною наукою, яка вивчає каталітично активні антитіла і поєднує в собі елементи імунології, ензимології, молекулярної біології, органічної хімії. Каталітичні імуноглобуліни несуть біологічну функцію антитіл і присутні в молозиві, яке секретується у ссавців для забезпечення пасивного імунітету проти вторгнення патогенів. Специфічність природних антитіл, знайдених в молоці і молозиві корів відображає широкий спектр антигенів з якими тварина зіткнулася в минулому.

З 1980 року число клінічних досліджень показали, що імунні препарати на основі імуноглобулінів молока не лише запобігають захворюванням людини і тварин, викликаних різними патогенними мікробами, наприклад: ротавірусами, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Shigella flexneri*, *Streptococcus mutans*, *Cryptosporidium parvum* and *Helicobacter pylori* [2], а й зміцнюють здоров'я та імунітет. Пошуком таких біологічно активних білків зацікавлені вчені з усього світу.

Спираючись на дані досліджень сьогодення, з'ясовано що абзими IgG та sIgA з молозива корів здатні не лише зв'язуватися з патогенними бактеріями та вірусами, а гідролізувати їх ДНК та РНК [3], що є важливою складовою гуморального імунітету новонародженого. Процес гідролізу бактеріальних та вірусних ДНК, а також гомологічних олігорибонуклеотидів та олігодеоксирибонуклеотидів відбувається за допомогою Fab фрагментів імуноглобулінів. Отже, вже сьогодні завдяки своїм специфічним функціональним властивостям каталітичні антитіла молозива корів представляють неабиякий комерційний та науковий інтерес.

В ході нашого дослідження ми мали на меті розглянути вплив суміші білків-абзимів молозива корів на імунокомпетентні клітини людини в умовах *in vitro*.

Методи дослідження. Суміш білків-абзимів отримували з молока та молозива корів. Проби з молозивом відбиралися з першого дня отелення корови і впродовж 3 діб та очищали за схемою (див. рисунок 1).

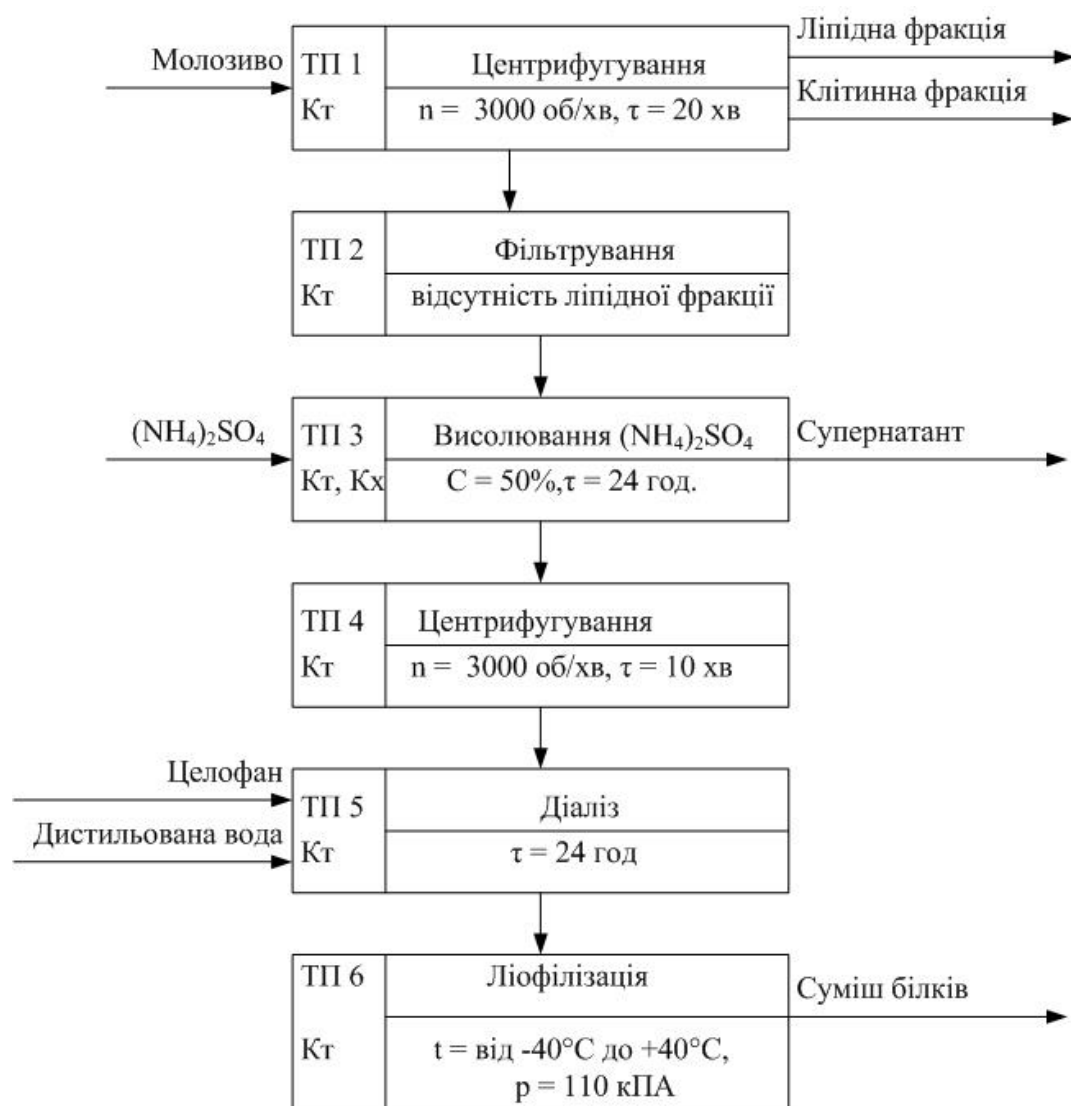


Рис. 1. Схема виділення та очищення суміші білків-абзимів з молозива корів

Отримані ліофілізовані препарати білків розчиняли в фізіологічному розчині до концентрації 1 мг білку/мл. В експериментах використовували суміш білків-абзимів в концентраціях 1,0 мг/мл та 0,1 мг/мл. В дослідженнях ми вивчали вплив суміші білків-абзимів молозива на функціональну активність клітин імунної захисту, дослідження проводили в тестах *in vitro*. Для дослідження імуностимулювальних властивостей використовували лімфоїдні клітини крові здорових донорів, такі як: лімфоцити (Лф), моноцити (Мц), нейтрофільні гранулоцити (НГ) і природні кілерні клітини (ПК-клітини).

Відсоток фагоцитувальних клітин (нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів) визначали методом поглинання часток латексу ($d=1,0 - 1,3$ мкм) з розрахунком відсотку фагоцитозу. Інтенсивність їх киснезалежного метаболізму вивчали в НСТ-тесті (за відсотком НСТ-позитивних клітин і за цитохімічним коефіцієнтом). За цитохімічним коефіцієнтом (ЦКХ) проводили оцінку активності пероксидазних систем. Для визначення розеткоутворювальних клітин використовували метод розеткоутворення з

частинками, які покриті були моноклональними антитілами.

Основні результати. У процесі наших досліджень ми виявили, що відсоток фагоцитозу нейтрофілів, які захопили частки латексу при обробленні сумішшю білків в концентрації 1,0 мг/мл був вище на 14 %, а при обробленні концентрацією 0,1 мг/мл отримані значення зменшилися майже в 2 рази (6%) в порівнянні з контролем. Аналогічні дослідження проводилися на моделі моноцитів. З одержаних результатів виявлено, що моноцити виявилися нечутливими до обробки сумішшю білків-абзимів. Досліджуючи інтенсивність киснезалежного метаболізму нейтрофілів, слід зазначити, що суміш білків-абзимів в концентрації 1,0 мг/мл мала стимулювальний вплив на кількість НСТ-позитивних клітин – 31 %, а при обробленні клітин сумішшю білків в концентрації 0,1 мг/мл не спостерігався стимулювальний вплив на кількість НСТ-позитивних клітин. Це говорить про те, що більші концентрації суміші каталітичних антитіл позитивно впливають на активність кисеньзалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів (НГ). Хоча при обробленні моноцитів сумішшю білків-абзимів в концентрації 0,1 мг/мл виявлено, що відсоток НСТ-позитивних моноцитів і ЦХК збільшувався на 11 % і 32 % відповідно. Таким чином, отримані результати можуть свідчити, про те, що білки-абзими, завдяки своїм специфічним фізико-хімічним властивостям, можуть відігравати роль активатора певних окисно-відновних реакцій в моноцитах.

Наступним етапом досліджень було вивчення спонтанної цитотоксичності (СЦ) та антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) ПК-клітин під дією суміші білків-абзимів. З отриманих даних варто відмітити, що при обробленні клітин сумішшю в концентрації 1,0 мг/мл значення СЦ та АЗКЦ близькі до значень контролю – 31 % та 44 % відповідно (контроль – 29 % та 40 % відповідно), а при обробленні суміші в концентрації 0,1 мг/мл відбувається збільшення активності ПК-клітин майже в 2 рази (СЦ – 60 %, АЗКЦ – 75 %).

Третім етапом досліджень було виявлення впливу суміші білків-абзимів на рівень експресії рецепторів на Лф периферичної крові: на Т-Лф (CD3+), В-Лф (CD22+) та на їх окремих субпопуляціях (CD4+ та CD8+). Для цього використовували метод розеткоутворення Лф з частинками, які вкриті МКАТ проти CD3+ (Т-Лф), CD4+ (Т-хелпери) та CD8+ (Т-цитотоксичні/ефекторні Лф). Для визначення щільності рецепторів на В-Лф використовували еритроцити, що вкриті МКАТ проти CD22+ після обробки Лф різними концентраціями суміші білків-абзимів.

У ході дослідження, ми з'ясували, що при додаванні суміші білків-абзимів в концентрації 0,1 мг/мл кількість рецепторів до CD3+ клітин зменшилася на 8 % відносно контролю, а кількість рецепторів до CD22+ навпаки збільшилася на 4 %. Під впливом суміші білків-абзимів за концентрації 1,0 мг/мл кількість рецепторів до CD3+ клітин збільшилася на 20%, а до CD22+ спостерігалось зниження рівня клітин на 14%. Під час вивчення впливу суміші каталітичних імуноглобулінів на процес розеткоутворення субпопуляції Т-лімфоцитів встановлено, що при обробленні клітин сумішшю білків в концентрації 1,0 і 0,1 мг/мл відзначалося збільшення субпопуляції CD4+ на

25 % і 15 % відповідно. При визначенні CD8⁺ (Т-цитотоксичних/ ефекторних лімфоцитів) відмічено пригнічувальний вплив білків-абзимів в концентраціях 0,1 мг/мл на 44%, а при обробленні в концентрації 1,0 мг/мл спостерігається збільшення експресії рецепторів до CD8⁺ на 15 %. Вивчаючи зміни експресії рецепторів до ЕБ, що вкриті моноклональними антитілами до CD4⁺ та CD8⁺ після інкубації лімфоцитів з сумішами білків-абзимів різної концентрації, слід зазначити, що при обробленні Лф сумішшю білками-абзимами в концентраціях 1,0 мг/мл та 0,1 мг/мл спостерігалось збільшення CD4⁺ на 26 % та 24 % відповідно (контроль – 22 %), до CD8⁺ виявлено збільшення на 27 % (контроль – 24 %) при обробленні сумішшю білків концентрацією 1,0 мг/мл.

Отже, білки-абзими мали значний вплив на розеткоутворювальну здатність, як на Т-Лф (CD3⁺), В-Лф (CD22⁺) так і на їх окремі субпопуляції (CD4⁺ та CD8⁺), а ефективність експресії рецепторів залежала від концентрації оброблюваних білків-абзимів.

Висновки. Таким чином, в ході проведеної роботи встановлено, що суміш білків-абзимів за певних концентрацій має як стимулювальний так і пригнічувальний вплив на неспецифічні клітини імунної системи в умовах *in vitro*. Це дає поштовх для створення противірусних та антибактеріальних препаратів, які б знайшли своє призначення в медичній практиці.

Список літератури

1. Кіт Ю.Я., Стойка Р.С. Каталітично активні антитіла (абзими) молока людини // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т.79. №2. – С. 5-16.
2. Korhonen H. J. Production and properties of health-promoting proteins and peptides from bovine colostrums and milk. // Cell. Mol. Biol. – №59 (1). – 2013. – P. 12-24.
3. Лухверчик Л. Н., Пивень Н. В., Бураковский А. И. Патогенетическая роль аутоантител-абзимов при органоспецифической аутоиммунной патологии // Медицинская иммунология. – 2011. – Т.13, № 2-3. – С. 145-150.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ В УМОВАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

Братішко Ю.С., Олійник Ю.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В умовах функціонування ринкових механізмів регулювання економіки та впровадження систем менеджменту якості ефективність діяльності фармацевтичних підприємств (ФП) у довгостроковому періоді, високі темпи їх розвитку, підвищення конкурентоспроможності та якості лікарських засобів значною мірою визначаються рівнем компетентності наявного персоналу ФП та ефективністю процесу управління ним. Слід зауважити, що сьогодні рівень ефективності використання та управління персоналом на більшості українських ФП не є оптимальним, що негативно впливає на ефективність їхньої фінансово-господарської діяльності.

Метою дослідження є пошук шляхів підвищення ефективності управління персоналом в умовах фармацевтичного виробництва.

Методами дослідження виступали: аналіз і синтез, економічний, порівняльний, графічний методи, методи кореляційно-регресійного аналізу та метод таксономії.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в удосконаленні методики оцінки ефективності процесу управління персоналом в умовах фармацевтичного виробництва. Практичне значення одержаних результатів полягає у впровадженні рекомендацій щодо вдосконалення процесу управління персоналом на ТОВ «ФК «Здоров'я».

Основні результати. Трансформація організаційної структури процесу управління персоналом веде до зміни способу її впорядкування, а саме: здійснюється перехід від ієрархічного вертикального способу побудови функціональних залежностей у структурі управління персоналом до мережевого горизонтального, в який закладені принципи узгодження і скріплення задач і функцій з управління персоналом у комплексні системи з переважно децентралізованим підходом до затвердження рішень на рівні внутрішньо-фірмових структур.

Економічний аспект використання процесної технології управління персоналом полягає в тому, що в результаті подібних заходів з'являються ФП, що мають конкурентні переваги не через ефекти від масштабу і різноманітності діяльності, а в результаті підвищення загальної ефективності використання наявного персоналу.

Тому ми розробили алгоритм оцінки ефективності процесу управління персоналом на ТОВ «ФК «Здоров'я», наведений на рис. 1. Оцінка рівня ефективності процесу управління персоналом має відбуватися за такими етапами.

На першому етапі здійснюється формування попередньої загальної сукупності локальних показників, рекомендованих для оцінки процесу управління персоналом «ФК «Здоров'я», а також дворівнева фільтрація

відібраних локальних показників. На першому рівні фільтрації доцільне використання експертного методу визначення значущості локальних показників для подальших розрахунків та їхнє ранжирування. Потім проводиться аналіз рівня парної кореляції між найбільш вагомими локальними показниками, тобто відбувається наступний рівень відбору показників.

На другому етапі відібрані локальні показники оцінки ефективності управління персоналом групуються у комплексні показники за відповідними складовими процесу управління персоналу на ТОВ «ФК «Здоров'я» та здійснюється їх розрахунок.

На третьому етапі відбувається вибір найбільш придатного методу оцінки ефективності управління персоналом, визначаються прийоми та інструменти розрахунку комплексних та інтегрального показників.

На четвертому етапі здійснюється оцінка вагомості локальних показників у межах комплексних складових ефективності процесу управління персоналом та визначається рівень їхньої збалансованості.

На п'ятому етапі розраховується таксономічний інтегральний показник ефективності та визначається рівень впливу комплексних показників на підсумковий інтегральний показник за побудованою моделлю множинної регресії.

На шостому етапі відбувається обґрунтування еталонних значень комплексних показників, оцінюється рівень ефективності процесу управління персоналом та визначаються резерви його підвищення.

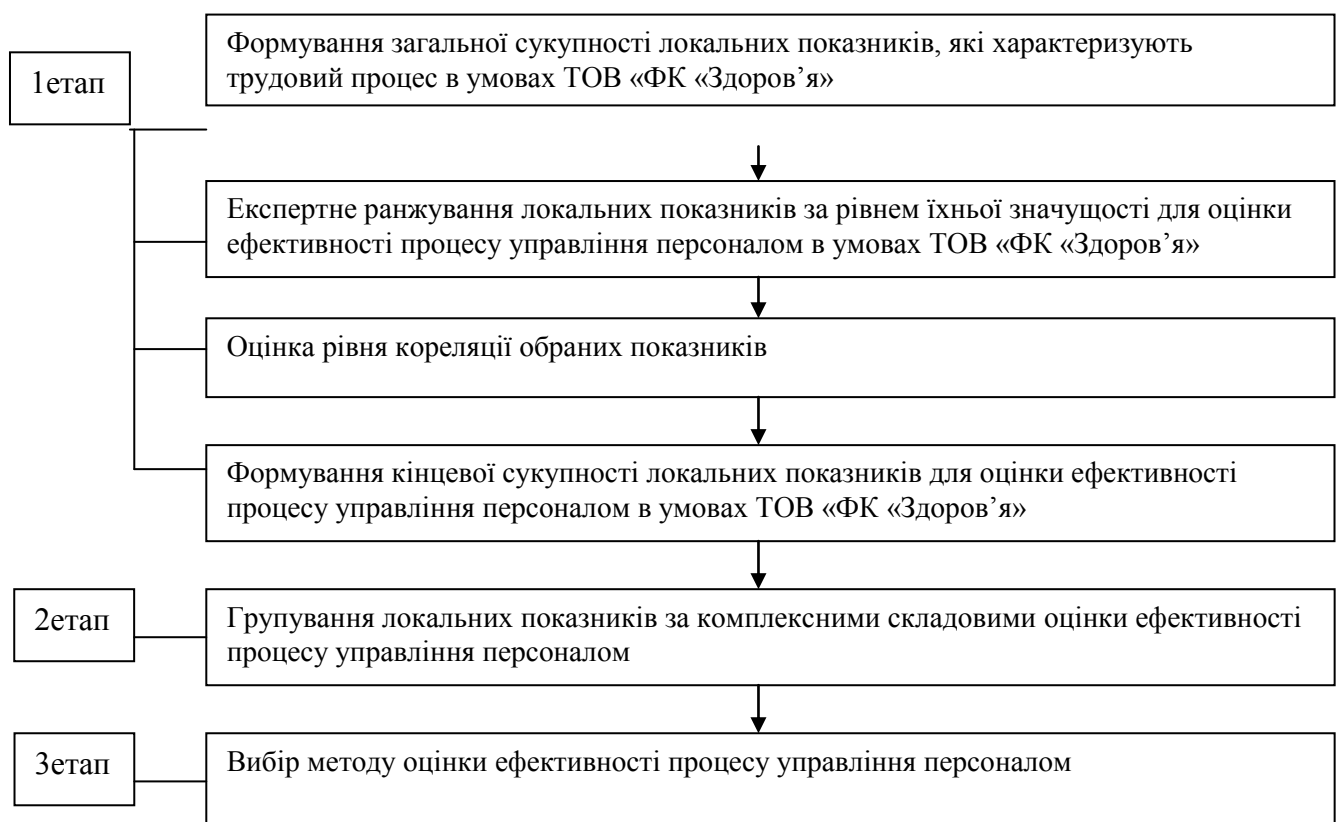


Рис. 1. Алгоритм оцінки ефективності процесу управління персоналом на ТОВ «ФК «Здоров'я»



Рис. 1 (продовження). Алгоритм оцінки ефективності процесу управління персоналом на ТОВ «ФК «Здоров'я»

Сьомий етап передбачає оцінку впливу ефективності процесу управління персоналом на фінансово-господарські результати діяльності ТОВ «ФК «Здоров'я».

На восьмому етапі прогнозуються основні показники діяльності ТОВ «ФК «Здоров'я» в умовах реалізації обраної стратегії управління персоналом.

Кінцевим підсумком стає оцінка ефективності обраної стратегії управління персоналом на ТОВ «ФК «Здоров'я»

Для оцінки ефективності процесу управління персоналом ми використовували систему збалансованих показників. Збалансована система показників – це система стратегічного управління на основі виміру та оцінки її ефективності за набором показників, підібраним таким чином, щоб урахувати всі суттєві (з погляду стратегії) аспекти її діяльності (фінансові, виробничі, маркетингові та ін.). Необхідність процедури обґрунтування системи збалансованих показників, можна пояснити тим, що, враховуючи складність та багатогранність діяльності персоналу, його можна адекватно оцінити тільки за допомогою науково-обґрунтованої системи показників. Вибір показників визначається комплексом поставлених задач та відбиває взаємозв'язок мети оцінки ефективності процесу управління персоналом з метою управління підприємством та його виробничо-господарською діяльністю.

Враховуючи це, попередньо була сформована загальна сукупність з 36 локальних показників, які характеризують ефективність управління персоналом промислових фармацевтичних підприємств за всіма його складовими. Відбір локальних показників оцінки було проведено за допомогою експертного методу. Експертами виступали провідні спеціалісти з управління персоналом вітчизняних фармацевтичних підприємств. Наступним етапом роботи була перевірка рівня парної кореляції між локальними показниками з метою вилучення з вибірки показників, які мають високий рівень зв'язку один з одним. По результатах таких розрахунків відібрані 18 локальних показників для оцінки ефективності процесу управління персоналом (рис. 2).

На підставі відібраних локальних показників розраховуються комплексні показники, які характеризують фінанси, персонал, клієнтів та організаційно-методичне забезпечення управління персоналом. Методика інтегральної оцінки процесу управління персоналом передбачає попередню оцінку кожної його складової. На підставі комплексних показників обчислюється інтегральний показник ефективності управління персоналом з використанням таксономічного методу. Зазначена методика оцінки ефективності процесу управління персоналом опрацьована на ТОВ «ФК «Здоров'я», отримані результати представлені у табл. 1.

За отриманими розрахунками за шкалою Чеддока визначені зони якісної оцінки інтегрального показника ефективності управління персоналом: від 0 до 0,1 – дуже низький рівень; від 0,11 до 0,3 – низький рівень; від 0,31 до 0,5 – нижче середнього; від 0,51 до 0,7 – середній рівень; від 0,71 до 0,9 – високий рівень; від 0,91 до 1 – дуже високий рівень.



Рис. 2. Система показників, відібраних для оцінки ефективності процесу управління персоналом на ТОВ «ФК «Здоров'я»

Таблиця 1

Результати розрахунку інтегрального показника ефективності управління персоналом ТОВ «ФК «Здоров'я»

Фармацевтичне підприємство	Значення інтегрального показника процесу управління персоналом по роках				
	2011	2012	2013	2014	2015
ТОВ «ФК «Здоров'я»	0,82	0,66	0,68	0,62	0,70

Висновки. Отже, за результатами проведених розрахунків можна зробити висновок, що з 2012 до 2014 року спостерігається зниження ефективності управління персоналом. А у 2015 році ми бачимо підвищення рівня ефективності управління персоналом. Це обумовлює необхідність вживання заходів, спрямованих на удосконалення процесу управління персоналом на фармацевтичному підприємстві ТОВ «ФК «Здоров'я».

Список літератури

1. Веснин, В. Р. Управление персоналом. Теория и практика : учебник / В. Р. Веснин. – М. : ТК Велби, Изд-во Проспект, 2011. – 688 с.
2. Каплан Роберт С., Нортон Дейвид П. Сбалансированная система показателей. От стратегии к действию / Пер. с англ. – М. : ЗАО «Олимп-Бизнес», 2009, 304 с.
3. Крушельницька, О. В. Управління персоналом: навч. посіб. / О. В. Крушельницька, Д. П. Мельничук. – К. : Кондор. – 2009. – 296 с.

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЕКСТРАКТИВНИХ РЕЧОВИН В ЦИБУЛИНАХ ЧАСНИКУ ГОРОДНЬОГО

Бухаріна О.В., Вельма В.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Харчові рослини широко використовуються людством завдяки високому вмісту в них вуглеводів, жирів, білків, вітамінів, макро- та мікроелементів. Вони є також і джерелами отримання великої кількості біологічно активних субстанцій. Часник городній – є класичним представником таких рослин.

Відомий у всьому світі часник городній (*Allium sativum* L.) родини Цибулеві (Alliaceae) походить із Центральної та Середньої Азії, де зростає у дикому стані. За морфологічними ознаками – це дво- або багаторічна рослина із складною кулястою цибулиною, що містить у своєму складі 5-30 цибулинок-«зубків», з'єднаних спільними шарами лусок. Коренева система мичкувата. Листки піхвові, лінійні, жолобчасті, зеленого кольору. Квітконіс до половини вкритий піхвами листків. Суцвіття – зонтик, обгорнутий суцільною плівкою. Квітки білі, майже завжди стерильні, саме тому рослина практично не дає насіння. Проте в суцвітті, окрім квіток, розвиваються маленькі цибулинки, завдяки їм і відбувається поновлення виду [5].

Протягом тисячоліть рослина розповсюдилась на інші континенти, введена в культуру і використовується багатьма народами як смакова приправа. В наш час створена велика кількість регіональних сортів часнику, які дають найвищий врожай за певних умов, наприклад, клімат, склад ґрунту, частота поливу, тривалість світлового дня та ін.

В різних країнах споживання населенням часнику суттєво відрізняється, що пов'язано зі смаковими вподобаннями, традиціями кухні тощо. За даними Food & Agricultural Organisation (США) щорічне світове виробництво часнику сягає сотень тисяч тон. Промислові виробники харчових концентратів виготовляють з часнику різноманітну продукцію – слайси, гранули, порошок, часникову олію, спиртові екстракти, водні витяжки та ін.

В усіх регіонах України успішно культивують районовані сорти часнику городнього для харчової промисловості, для виробництва лікарських препаратів та функціональних харчових продуктів – дієтичних добавок. Традиційно у їжу вживають свіжі цибулини часнику, або додають до різноманітних страв, листя використовується у свіжому вигляді як компонент салатів.

Всі частини рослини мають характерний запах, але найароматнішими є цибулини. За запахом часник легко відрізнити від інших представників родини Цибулеві. Специфічні речовини (сульфурвмісні сполуки), що містяться в рослині, мають пекучий смак та подразнюють слизові оболонки очей і носа, спричиняючи сльозотечу [2].

Вживання часнику в їжу в помірних кількостях позитивним чином впливає на здоров'я людини – покращує стан і роботу серцево-судинної та травної систем, знижує рівень цукру в крові, підвищує стійкість та опір

організму до інфекцій та ін. [4].

Досвід багатьох поколінь містить відомості про використання часнику в народній медицині як засобу для лікування кишкових захворювань (пов'язаних із процесами бродіння, метеоризму), респіраторних інфекцій, захворювань шкіри, гнійних ран тощо. Незважаючи на те, що часник городній досить відома рослина, її фармакологічні властивості й досі вивчені недостатньо. Науковці різних країн досліджують нові факти про невивчені види біологічної активності цієї рослини [2, 4].

Незважаючи на вищевказані позитивні властивості часнику, слід відзначити, що надмірне споживання цієї культури має свої негативні наслідки. Іноді можливі прояви алергії (при внутрішньому прийомі або місцевому контакті), печія та неприємний запах з рота. З обережністю необхідно вживати часник та препарати з нього при гастритах, виразковій хворобі шлунку та інших захворюваннях шлунково-кишкового тракту [2].

На українському фармацевтичному ринку представлені монокомпонентні та комплексні вітчизняні та імпортовані препарати часнику різного хімічного складу та фармакологічної активності. Часник городній входить до складу лікарських засобів «Аллохол», «Олія часнику», «Ревайтл часникові перлини», «Голд Рей», «Екстракт часнику», «Capsicum & Garlic with Parsley» у вигляді олії, екстракту часникової олії, порошку та екстракту часнику [3].

Хімічний склад часнику надзвичайно багатий. До складу цибулин входить вода (~ 65%), білки (~ 6,2 %), вуглеводи (~ 0,3–0,7 %), інулін (~ 12–22 %), клітковина (~ 0,7 %), ефірна олія (диаллілсульфід, диаллілдисульфід, полісульфіди), аліін, макроелементи (фосфор, магній, кальцій, калій) ~ 1,3 %, мікроелементи (селен, сульфур, купрум, ферум, германій), вітаміни (С, В₁, В₂, РР, Е та ін.), жирна олія, фітостерини, фітонциди, пентозани, сапоніни, глікозиди, тіоглікозиди, простагландини, пектинові речовини, органічні кислоти, нітрогенвмісні сполуки, ферменти [2, 4].

Різноманітність хімічного складу часнику вимагає ретельного вибору екстрагентів для виділення певної групи біологічно активних речовин з метою подальшої розробки, створення, вивчення фармакологічної активності та стандартизації отриманої нової субстанції.

Мета дослідження. Метою нашого дослідження стало вивчення вмісту суми екстрактивних речовин у цибулинах часнику городнього.

Методи дослідження. Для аналізу брали часник городній сорту «Софіївський», який було заготовлено влітку 2016 року в Сумській та Харківській областях. В якості об'єкту дослідження було використано повітряно-висушені часнику городнього цибулини – *Allii sativi bulbis*.

Визначення вмісту екстрактивних речовин проводили згідно методики, наведеної у ДФ СРСР XI видання [1]. Визначення вмісту екстрактивних речовин проводили наступними екстрагентами: водою очищеною, водно-спиртовими сумішами в різних співвідношеннях спирт етиловий – вода (30 %, 40 % та 70 % спиртом етиловим) та чистим етанолом (96 %).

Основні результати. В результаті проведеного дослідження було визначено вміст екстрактивних речовин в цибулинах часнику городнього. Для

достовірності результатів аналіз проводили на п'яти зразках сировини. Результати проведених досліджень статистично оброблені та представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати визначення екстрактивних речовин
в цибулинах часнику городнього

№ з/п	Екстрактивні речовини	Значення, %
1.	Вода очищена	$25,05 \pm 1,04$
2.	30 % Спирт етиловий	$13,89 \pm 0,59$
3.	40 % Спирт етиловий	$14,31 \pm 0,60$
4.	70 % Спирт етиловий	$16,54 \pm 0,76$
5.	96 % Спирт етиловий	$18,45 \pm 0,87$

Висновки. Гравіметричним методом було встановлено відсотковий вихід екстрактивних речовин в цибулинах часнику городнього різними екстрагентами. Як видно з таблиці 1, найбільшу кількість біологічно активних сполук вилучається водою очищеною – $25,05 \pm 1,04$ %. Мінімальний вихід речовин спостерігається при екстракції 30 % спиртом етиловим ($13,89 \pm 0,59$ %), що майже на 44,55 % менше за оптимальний екстрагент. Експериментально одержані дані можуть бути використані при розробці, одержанні нової фіто композиції з досліджуваної лікарської рослинної сировини. Високий вихід екстрактивних речовин, що вилучається водою очищеною, свідчить про наявність великої кількості гідрофільних сполук (вуглеводів, глікозидів, амінокислот, карбонових кислот, фенольних сполук та ін.) в досліджуваній сировині, які перспективні для подальшого вивчення.

Список літератури

1. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 408 с.
2. Нефедова А. В. Лук и чеснок в фитотерапии и гомеопатии. Публикация 2: Химический состав производящих растений и сырья / А. В. Нефедова, Т. Л. Киселева // Традиционная медицина. – 2004. – № 2. – С. 33–40.
3. Огляд лікарських рослин, які виявляють гіпоглікемічну активність / Л. В. Вронська, Н. З. Тимофтевич, М. А. Ежнед, О. З. Барчук // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2. С.142–146.
4. Рыженков В. Е. Биологически активные вещества чеснока (*Allium sativum* L.) и их использование в питании человека / В. Е. Рыженков, В. Г. Макаров // Вопросы питания. – 2003. – Т. 72, № 4. – С. 42-46.
5. Фармацевтична ботаніка: підручник / А. Г. Сербін, Л. М. Сіра, Т. О. Слободянюк; під редакцією Л.М. Сірої. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. - 488 с.

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ЖИВИЛЬНОЇ МАСКИ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПОШКОДЖЕНИМ ВОЛОССЯМ

Ващенко К.Ф., Ващенко О.О., Вольбин С.В., Якимів О.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Вступ. В останній час помітно збільшилось число пацієнтів, які звертаються в дерматологічні та косметологічні заклади з приводу підвищеної сухості та ламкості волосся, відсутності блиску. Всі ці зміни пояснюються пошкодженням волосся, яке потребує особливого косметичного догляду, а також лікування.

Мета дослідження – розробити склад і технологію живильної маски для догляду за сухим пошкодженим волоссям.

Методи дослідження: моніторинг даних літератури, групування та систематизація даних, логічний аналіз.

Основні результати. Проблема догляду за пошкодженим волоссям на даний час не вирішена. Нами систематизовано дані про види та причини пошкоджень і захворювань волосся, а також розглянуто основні принципи догляду за пошкодженим волоссям.

Встановлено, що в основному для догляду за пошкодженим волоссям застосовують косметичні засоби (КЗ) в різних формах випуску, що характеризуються ефективністю і перевагами в зручності, доступності та безпеці застосування. Найбільш поширеними серед них є живильні маски, оскільки їх застосування дозволяє одночасно з ефективним лікуванням зробити волосся м'яким і блискучим, зберегти природну вологу волосся [1, 2].

Результати аналізу літературних джерел показали, що КЗ для лікування і догляду за пошкодженим волоссям повинні містити такі групи речовин, як: амінокислоти, які вбудовуючись у волосся, легко відновлюють його; вітаміни, особливо А і Е; витяжки з лікарської рослинної сировини; рослинні олії, як містять живильні та відновлювальні компоненти [3].

Враховуючи вищевказане, при розробці нової живильної маски для волосся як активні інгредієнти обрано екстракт кропиви рідкий, реп'яхову олію, ефірну олію апельсина, драгосоми.

Екстракт кропиви зміцнює і стимулює ріст волосся. Кропива містить кератин та органічні кислоти, що покращують структуру волосся, зміцнюють його, а також зменшують жирність волосся. Реп'яхова олія живить і зміцнює коріння волосся, відновлює сприятливу мікрофлору шкіри голови, регулює роботу сальних залоз, прискорює обмін речовин за рахунок посилення кровообігу. Ефірна олія апельсина має деякий стимулюючий ефект, а також надає засобу приємний цитрусовий запах [4].

Драгосоми – готові ліпосоми з біологічно-активними речовинами. Драгосоми наповнені ліпофільними вітамінами – ретинолом пальмітатом і токоферолом ацетатом, що зв'язані з мембранами, та завдяки чому драгосоми ефективно працюють як носії при нещільних везикулах. Окрім того, драгосоми

містять гідрофільні речовини – амінокислоти L-аланін і L-серин. При зовнішньому застосуванні амінокислотний комплекс відновлює структуру волосся на рівні кутикули та сприяє росту волосся [5].

Висновки. Таким чином, оптимальною формою для розробки засобу для догляду та лікування пошкодженого волосся є живильні маски. Обґрунтовано вибір активних інгредієнтів для опрацювання складу живильної маски. До складу нового засобу введено комплекс вітамінів А і Е; амінокислоти L-аланін і L-серин, екстракт кропиви, реп'яхову олію та ефірну олію апельсина. Комплексна дія введених компонентів буде сприяти регенерації пошкодженого волосся.

Список літератури

1. Живильні маски для волосся [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://poradum.com.ua/health/2614-zhiviln-maski-dlya-volossya.html>.
2. Шляпцева Н.В. Маски для волос и кожи головы / Н.В.Шляпцева. – Ростов н/Д.: Феникс, 2002. – 288 с.
3. Косметика. Косметические препараты и теоретические основы современной практической косметики: Пер. с нем. Г.Э. Фойстель, И. Поллак, М. Бергольц и др. – К.: Вища школа, 1990. – 312 с.
4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. А.М. Гродзінського. – К.: УРЕ, 1990. – 554 с.
5. Драгосомы // Техническая спецификация. – 2/395170.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ В

Petroselinii tuberosi RADICES

Вельма В.В., Кисличенко В.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Фармацевтична галузь в Україні динамічно розвивається. Поряд з синтетичними лікарськими препаратами на ринку щорічно з'являються і фітозасоби вітчизняного та закордонного виробництва. Останнім часом зріс попит на препарати на основі лікарської рослинної сировини. Саме тому актуальною задачею сьогодення є пошук нових сировинних джерел флори України, комплексна переробка вже відомої та широко використовуваної лікарської рослинної сировини, а також розробка, створення та виготовлення нових ефективних фітозасобів на її основі.

Одним з важливих класів біологічно активних сполук є карбонові кислоти. Вони відносяться до біологічно активних речовин вторинного походження. Карбонові кислоти широко представлені в рослинному світі, можуть знаходитися в рослинах як у вільному, так і у зв'язаному стані, у вигляді солей, ефірів, димерів тощо. Поряд з вуглеводами та білками карбонові кислоти є постійними складовими кожної рослини. Карбонові кислоти визначають характерний смак сировини, а іноді й запах (наприклад, леткі кислоти – мурашина, оцтова та ін., або ефіри органічних кислот). Кислоти в рослинах представлені аліфатичним (насичені та ненасичені), аліциклічним, ароматичним та гетероциклічним рядами. Широке різноманіття та присутність органічних кислот у всіх тканинах рослин свідчить про їх важливу фізіологічну роль в них: вони забезпечують взаємозв'язок перетворення вуглеводів, білків та жирів, беруть участь у синтезі терпеноїдів, створенні рН середовища, впливають на стійкість рослин до захворювань тощо [1, 3, 4, 5].

Карбонові кислоти виконують важливу біологічну роль в організмі людини. Вони беруть участь в обміні речовин, окиснювально-відновних процесах, тканинному диханні, знижують ризик утворення в організмі канцерогенів, покращують роботу серцево-судинної та нервової систем, активізують виділення жовчі, перистальтику кишечника, стимулюють секрецію панкреатичного соку тощо [4, 5].

Якісний склад, співвідношення карбонових кислот та їх кількісний вміст залежить від сезонних змін, фази розвитку, виду та сорту рослини, строків та температури зберігання сировини [3, 5].

Одними з найбільш поширених карбонових кислот в рослинах є яблучна, цитратна, аскорбінова та оксалатна кислоти [1, 3, 4, 5].

Яблучна кислота широко використовується в харчовій промисловості. Завдяки спраготамувальним властивостям її застосовують при виготовленні фруктових напоїв та кондитерських виробів. У вигляді малатів, які утворюються в циклі трикарбонових кислот, гліюксилатному циклі та при гліюконеогенезі, бере участь в обміні речовин [1, 5].

Цитратна кислота знижує ризик розвитку онкопатологій, сприяє

нормалізації роботи шлунково-кишкового тракту, використовується в харчовій промисловості. Натрієву сіль цитратної кислоти використовують в якості консерванта при переливанні крові [1, 4, 5].

Кислота аскорбінова важлива, насамперед, завдяки своїм антиоксидантним властивостям, вона бере участь у окиснювально-відновних процесах, необхідна для нормального тканинного обміну та дихання, активує синтез колагену, сприяє утворенню хрящів, засвоєнню глюкози тощо [4, 5].

Активна форма оцтової кислоти – ацетилкоензим А – в рослинах утворюється в результаті окисного декарбоксилювання піровиноградної кислоти і при окисненні жирних кислот. Вона бере участь в обміні речовин [5].

Оксалатна кислота накопичується в рослинах у вигляді включень кальцію оксалату – кристалічного піску, рафідів, друз, стелоїдів тощо. При переамінуванні з щавлеоцтової кислоти утворюється аспарагінова амінокислота; при декарбоксилюванні – піровиноградна кислота [1, 5].

Бурштинова кислота через ряд послідовних реакцій перетворюється у щавлеоцтову та яблучну кислоти. Фумарова кислота, приєднуючи аміак, утворює амінокислоту – аспарагінову [1, 5].

Дана робота є продовженням комплексного фармакогностичного дослідження петрушки кореневої коренеплодів (*Petroselinia tuberosa* radices).

Мета дослідження. Метою нашого дослідження було встановлення якісного складу карбонових кислот петрушки кореневої коренеплодів.

Методи дослідження. В якості об'єкту дослідження нами було обрано *Petroselinia tuberosa* radices – петрушки кореневої коренеплоди, що були заготовлені в Харківській області у серпні-вересні 2015 року та 2016 року.

Карбонові кислоти досліджували методом паперової хроматографії. Для дослідження попередньо був приготовлений водний екстракт з петрушки кореневої кореневих. Одержану водну витяжку наносили на хроматографічний папір Filtrak № 12 з достовірними зразками органічних кислот і хроматографували в системах розчинників: етилацетат – мурашина кислота – вода очищена (3:1:1), етилацетат – кислота оцтова льодяна – кислота мурашинна – вода (100: 11: 11: 25), етанол – хлороформ – аміак – вода очищена (70: 40: 20: 2) та н-бутанол – мурашина кислота – вода очищена (4:1:5) [2, 4].

Після чого хроматограми висушували на повітрі та у витяжній шафі, обробляли реактивами проявлення: спиртовим розчином бромкрезолового зеленого та розчином бромфенолового синього. Потім хроматограми нагрівали у сушильній шафі при температурі 105 °С протягом 5 - 10 хвилин. Органічні кислоти проявлялися у вигляді жовтих плям на синьому фоні.

Основні результати. Схема однієї з одержаних хроматограм представлена на рисунку 1.

Як видно на рис. 1 в результаті проведеного хроматографічного дослідження у водному екстракті з петрушки кореневої коренеплодів були виявлені та ідентифіковані у вільному стані оксалатна, аскорбінова, яблучна та цитратна кислоти.

Висновки. Методом паперової хроматографії досліджено якісний склад карбонових кислот петрушки кореневої коренеплодів. У порівнянні з

достовірними зразками органічних кислот було виявлено у вільному стані в петрушки кореневої коренеплодах оксалатну, аскорбінову, яблучну та цитратну кислоти. Експериментально одержані данні необхідні для комплексного вивчення досліджуваної сировини, а також будуть враховані та використані при розробці та створенні нової фітокомпозиції з *Petroselinum tuberosum* radices.

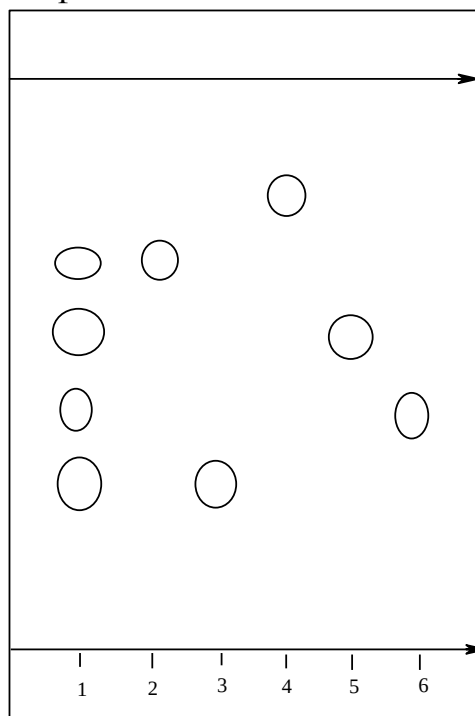


Рис. 1. Схема хроматограми виявлення вільних органічних кислот в петрушки кореневої коренеплодах.

1 – водна витяжка з петрушки кореневої коренеплодів; 2 – оксалатна кислота; 3 – аскорбінова кислота; 4 – винна кислота; 5 – яблучна кислота; 6 – цитратна кислота.

Список літератури

1. Биохимия растений / под ред. Л. А. Красильниковой. – Ростов н/Д : «Феникс»: Харьков : Торсинг, 2004. – 224 с.
2. Кисличенко В. С. Определение аскорбиновой кислоты и органических кислот в желудочных сборах различных производителей Украины / В. С. Кисличенко, А. И. Федосов, А. А. Кисличенко, Е. Н. Новосел // Фармацевтический журнал. – 2015. – №2. – С. 12-16.
3. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие / под ред. Г. П. Яковлева. – СПб. : СпецЛит, 2006. – 845 с.
4. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко, І. О. Журавель, С. М. Марчишин та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко. – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. – 736 с.
5. Филиппова Г. Г., Смолич И. И. Основы биохимии растений: курс лекций. – Мн. : БГУ, 2004. – 136 с.

**PASS-СКРИНИНГ ВОЗМОЖНЫХ ВИДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ СРЕДИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1,2,4-ТРИАЗОЛА-3-ТИОЛА**

Верба Д.П., Князевич П.С., Гоцуля А.С., Панасенко А.И., Кныш Е.Г.
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье,
Украина

Введение. Стремительное развитие науки и техники приводит к появлению новых методов синтеза и исследования биологически активных веществ и к упрощению поиска активных производных. Еще несколько лет назад процедура поиска потенциально активных веществ среди тысяч производных была практически невозможной задачей, сейчас же это решается при помощи открытых программных продуктов. Поиск и введение в медицину новых лекарственных средств является актуальной задачей медицины и фармации, которой занимаются ученые по всему миру. В этом аспекте наиболее актуальными для изучения остаются различные гетероциклические производные, в особенности такие азагетероциклы, как 1,2,4-триазол, пиррол, пиразол и производные ксантина.

Так как экспериментальное изучение биологической активности и острой токсичности для каждого синтезированного соединения не является экономически рациональным, хорошей практикой является использование онлайн-сервисов «PASS» и «GUSAR».

Цель исследования. Целью данного исследования было прогнозирование спектра возможной биологической активности и острой токсичности с помощью сервисов «PASS» и «GUSAR», а также установление закономерности структура-действие для каждого соединения.

Методы исследования. Для моделирования возможного спектра биологической активности использовался сервис PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Химические структуры веществ вводили с помощью лицензионной программы ChemBioOffice 2014 (утилита ChemBioDraw Ultra 14.0).

При прогнозировании биологической активности для соединений высчитывалась вероятность проявления активности **Pa** (*Possible activities*), показатель которых составлял не менее 0.5 (или 50%).

Для изучения были выбраны соединения, которые представляли бы собой тризамещенные (табл. 1) производные 1,2,4-триазол-3-тиола (рис. 1).

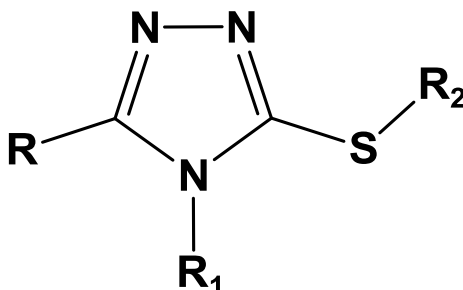


Рис. 1. Общая схема строения производных 1,2,4-триазола-3-тиола

Таблица 1

Синтоны и заместители в структуре исследуемых соединений

R	R₁	R₂
Пиррол	-CH ₃	-CH ₃ , -C ₂ H ₅ , -C ₃ H ₇
Пиразол	-C ₂ H ₅	-CH ₃ COOH (Na, K),
Теofilлин	-C ₆ H ₅	-CH ₃ COOCa ^{1/2} (Mg ^{1/2})
Кофеин		-CH ₃ C(O)NH ₂

Основные результаты. После проведения скрининга для 108 соединений были смоделированы результаты активностей, которые могут в наибольшей степени проявиться в экспериментальном анализе. Так, изучая активность различных замещенных 1,2,4-триазола была установлена определенная закономерность между химической структурой вещества, ее заместителей и различного вида действий.

Согласно полученным данным, производных 4-*R*₁-5-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазола-3-тиола установлено, что вне зависимости от заместителей по четвертому положению триазольного кольца и S-замещения такова структура может проявлять стимулирующее действие на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (***Pa*** = 55 – 69 %), а также все вещества могут быть агонистами соматостатина-2 (***Pa*** = 79 – 85 %). Это позволяет предположить, что такие структуры могут быть использованы для терапии заболеваний ЦНС и ПНС.

Также, высокий показатель (***Pa*** = 53 – 68 %) проявления активности стимулятора функции почек для всех соединений с данной структурой. Однако, кальциевая соль 2-((4-*R*₁-5-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусной кислоты может оказывать выраженное противовоспалительное действие (***Pa*** = 71–79 %), магниевая – противосудорожное (***Pa*** = 54 – 58) и анальгетическое (***Pa*** = 50 – 53%); амид данных кислот незначительно увеличивает проявление антибактериальной (***Pa*** = 51 – 53%), противотуберкулезной (***Pa*** = 55 – 61 %) и, выраженное, ингибирующее действие инсулина (***Pa*** = 71 – 78 %). Получение S-этил производного вызывает проявление активности ингибитора инсулина (***Pa*** = 53 – 57 %). Изменение заместителя по четвертому положению несущественно влияет на проявление той или иной активности, однако с фенильным заместителем наиболее выражена противовоспалительная активность кальциевой соли.

Замена пиррола в пятом положении на пиразол усиливает противовоспалительную активность кальциевых солей, особенно с фенильным заместителем в четвертом положении (***Pa*** = 82 %), а также вызывает проявление противовирусной (пикорна- и риновирусы) активности у натриевой и калиевой солей (***Pa*** = 50 – 58 %), которые не были активными в системах, где присутствует пиррол. Однако, введение пиразола снижает активность кислот, амидов, магниевых солей и S-алкилпроизводных. Также как и в случае с пирролом, более активными, хоть и не значительно, оказались соединения с фенильным заместителем в четвертом положении, в сравнении с метильным и этильным.

Высокоактивными оказались производные 2-((5-((теofilлин-7'-

ил)метил)-4-*R*₁-1,2,4-триазол-3-тиола. Введение теofilлина вызвало высокий показатель активности стимуляции функции почек (*Pa* = 74 – 91 %), а также ингибитора липопротеинлипазы (*Pa* = 64 – 72 %) для всех производных. Данные результаты позволяют предположить возможность терапии почечной недостаточности и атеросклероза.

S-алкилпроизводные данной структуры оказывают незначительное инотропное, кардиотоническое и аналептическое действие (*Pa* = 50 – 58 %). Причем наиболее выраженное аналептическое действие имеет S-пропил производное с этильным заместителем в четвертом положении 1,2,4-триазольного кольца (*Pa* = 60 %). Натриевые соли 2-((5-((теofilлин-7'-ил)метил)-4-*R*₁-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусной кислоты оказывают вазодилатирующее действие (*Pa* = 52 – 54 %).

Замена теofilлина на кофеин не привела к статистически значимым изменениям биологической активности. Такие соединения оказывают стимулирующее действие на функцию почек и ингибирующее на липопротеинлипазы, но, в сравнении с теofilлиновым заместителем, значения *Pa* ниже на 10 – 20 %.

Выводы. При помощи компьютерной программы PASS был проведен скрининг 108 соединений, полученных на кафедре токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета. Согласно результатам данного исследования были установлены определенные закономерности между различной биологической активностью, которая наиболее вероятно проявится для подобных соединений и строением молекул.

Список литературы

1. Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Панасенко О. І. та ін. Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-((теofilлін-7'-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти // Запорозж. мед. журн. – 2014. – №1(82). – С. 91–94.
2. Синтез, фізико-хімічні властивості 3-(3-метилксантинил-8)-пропанової кислоти і деяких її похідних / М. С. Казунін, А. О. Приймєнко, Д. А. Васильєв, Б. А. Приймєнко // Запорозж. мед. журн. – 2010. – № 3, том 12. – С. 103 – 107.
3. Левіч С. В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину / Левіч С. В., Шкода О. С., Александрова К. В. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2013. – № 1 (11). – С. 54 – 58.
4. The synthesis and the biological evaluation of new thiazolidine-4-one derivatives containing a xanthine moiety / F. G. Lupascu, O. M. Dragostin, L. Foia, D. Lupascu et al. // *Molecules*, 2013. – № 18. – P. 9684 – 9703.
5. Raafat M. Shaker. The chemistry of mercapto- and thionsubstituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis / Raafat M. Shaker // *ARKIVOC*. – 2006. – Vol. IX. – P. 59 – 112.

**ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ ІММОБІЛІЗОВАНИХ В АЛЬГІНАТНОМУ ГЕЛІ
ДРІЖДЖІВ *Saccharomyces boulardii* ПІСЛЯ ІНКУБАЦІЇ
В РОЗЧИНАХ, ЯКІ МОДЕЛЮЮТЬ ПРИРОДНІ ЗАХИСНІ БАР'ЄРИ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

Висеканцев І.П., Марценюк В.П., Буряк І.А.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків, Україна

Вступ. Внаслідок дії на організм різних екзогенних та ендогенних факторів може розвинутися дисбіоз кишечника – клініко-лабораторний синдром, який характеризується змінами якісного і кількісного складу нормальної пристінкової мікрофлори кишечника, метаболічними та імунними порушеннями. Для профілактики дисбіозу та для корекції мікробіоценозу кишечника при дисбіотичних станах використовують ряд пробіотичних препаратів. Найчастіше застосовують пробіотики і синбіотики – препарати, які містять живі клітини пробіотичних штамів мікроорганізмів. В ряді випадків ефективність пробіотикотерапії низька або відсутня. Однією з причин цього є загибель мікробних клітин під час проходження через природні захисні бар'єри шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Для захисту від пошкоджуючої дії фізико-хімічних факторів ШКТ використовують захисні капсули. Як правило, вони розчиняються під дією шлункового соку, за винятком препарату «Біфіформ», в якому пробіотичні бактерії вкриті кишковорозчинною оболонкою.

У зв'язку із сказаним, актуальною є проблема транспортування репродуктивних або терапевтичних доз пробіотиків безпосередньо у відділи кишечника, які є біотопом для більшості ценобіонтів.

Нашу увагу привернули розробки з конструювання систем доставки ліків (СДЛ) спрямованої дії [4], особливо на основі гелів солей альгінових кислот [5]. Показано, що ці гелі не руйнуються в кислих середовищах та розчиняються при лужних значеннях оточуючого середовища [2]. Це важливо з тих міркувань, що рН нижніх відділів тонкої кишки та рН товстої кишки, які саме і заселяють еубіотики, змінюється від 7,2-7,5 до 8,5-9,0.

Мета дослідження. Метою даного дослідження було вивчення збереженості клітин пробіотика *Saccharomyces boulardii*, іммобілізованих в гелі альгінату натрію, після інкубації в розчинах, які моделюють шлунковий сік та сік дванадцятипалої кишки.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були дріжджі виду *Saccharomyces boulardii* (рід *Saccharomyces*, далі – *S. boulardii*). Дріжджі були виділені з комерційного препарату «Enterol» (Biocodex, Франція).

Дріжджі вирощували впродовж 48 годин при 30 °С на сусло-агарі (8 °Б). Для отримання суспензій клітини змивали із поверхні середовища фізіологічним розчином.

Життєздатність клітин визначали «чашковим» методом Коха за кількістю макроколоній, сформованих окремими клітинами.

Іммобілізацію клітин проводили в 1 % та 2 % гелях альгінату натрію за методом, описаним в [1].

Гранули альгінатних гелів із клітинами витримували для стабілізації зовнішнього шару в 0,2 М розчині хлориду кальцію протягом 20 хвилин. Після цього гранули відмивали фізіологічним розчином та переносили у стерильні флакони для подальшого дослідження.

Моделювання шлункового соку і соку дванадцятипалої кишки проводили згідно патенту [3]. Для цього в кисле модельне середовище з рН 2,0-2,2 (№ 1) додавали 2,5 мг·мл⁻¹ препарату «Ацидин-пепсин» (РУП «Белмедпрепараты», Республіка Білорусь). В лужне модельне середовище з рН 7,0-7,2 (№ 2) додавали розчинений препарат «Панзинорм форте 20000» («KRKA», Словенія) в кількості 200 ОД.

Гранули спочатку поміщали у середовище №1, інкубували протягом 4-х годин, після чого переносили в модельне середовище №2. Таким чином імітували проходження гранул з пробіотиком через ШКТ.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету програм SPSS Statistics Base версії 15.0 («IBM», США). Рівень статистичної похибки був у межах 5%.

Основні результати. Встановлено, що гранули альгінатного гелю із іммобілізованими клітинами *S. boulardii* після інкубації протягом 4-х годин в розчині № 1 (модель шлункового соку) не розчиняються. У зв'язку з цим, для визначення кількості життєздатних клітин кожної години відбирали зразки гранул і розчиняли їх у 4 % ЕДТА. Кількість життєздатних клітин в гранулах протягом 4-х годин не змінювалася (рис. 1).

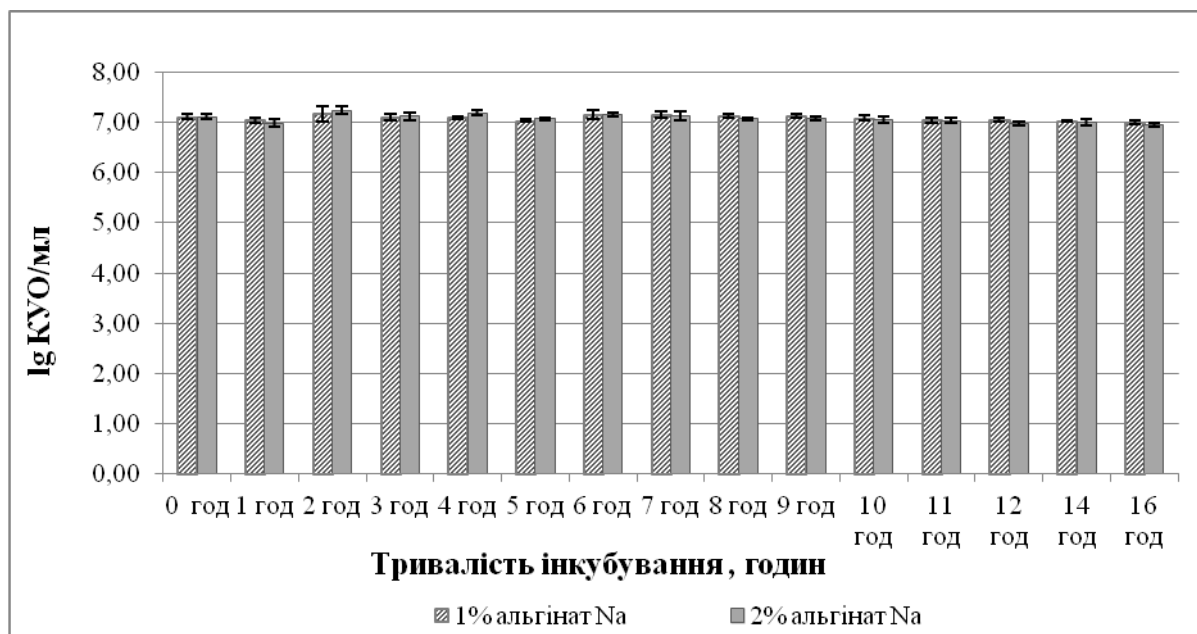


Рис. 1. Життєздатність клітин *S. boulardii*, іммобілізованих в гранулах альгінату натрію, залежно від тривалості інкубування гранул спочатку в середовищі № 1 з «Ацидин-пепсином», рН=2,2 (0-4 год.), і потім в середовищі № 2 з «Панзинорм форте 20000», рН=7,2 (5-16 год.)

Після перенесення з розчину №1 у розчин №2 (модель соку дванадцятипалої кишки) повне розчинення гранул з 1 % альгінату натрію в

цьому розчині відбулося протягом 2-х хвилин. Розчинення гранул із 2 % гелю альгінату натрію відбулося через 15 хвилин. Клітини продовжили інкубувати в цьому розчині протягом 12 годин.

Кількість життєздатних клітин *S. boulardii* під час інкубування в розчині № 2 протягом всього терміну спостереження також не змінювалась (рис. 1).

Отримані результати свідчать про те, що матриці на основі альгінату натрію з концентрацією 1-2 % не зазнають ферментативного розщеплення та не розчиняються в кислому середовищі, яке моделює шлунковий сік. У слабколужному середовищі з ферментами дванадцятипалої кишки матриці розчиняються після попереднього перебування у середовищі, яке моделює шлунковий сік, протягом 2-х хвилин. Модельне середовище, що імітує сік дванадцятипалої кишки, протягом 12 годин не викликає летальних пошкоджень клітин *S. boulardii*.

Висновки. 1-2 % гелі альгінату натрію можуть бути використані в якості матриць для конструювання кишковорозчинних СДЛ, які містять пробіотик *S. boulardii*.

Список літератури

1. Имобилизованные клетки и ферменты. Методы / Под. ред. Дж. Вудворда. – М.: Мир, 1988. – 215 с.
2. Манаенков О.В. Получение полислойных капсул на основе хитозана и солей альгиновой кислоты для инкапсулирования фосфолипидных мицелл / О.В. Манаенков, А.И. Сидоров, В.Н. Молчанов // Вестник МИТХТ. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 76-81.
3. Пат. № 2468087 РФ, МПК C12Q1/04, A61K35/74. Способ выявления жизнеспособных пробиотических микроорганизмов в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека / Чичерин И.Ю., Ердякова А.С., Дармов И.В. и др. Заявл. 09.08.11. Публ. 27.11.12. Бюл. № 33.
4. Immunogenicity of orally-delivered lipid-formulated BCG vaccines and protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection / [J. Vipond, M.L. Cross, M.R. Lambeth et al.] // Microbes and Infection – 2008. – Vol. 10, №14 – 15. – P. 1577-1581
5. Zimmermann H., Ehrhart F., Zimmermann D. et al. Hydrogel-based encapsulation of biological, functional tissue: fundamentals, technologies and applications // Applied Physiology – 2007. – Vol. 89, №4. – P. 909-922.

ВИВЧЕННЯ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РИЗАТРИПТАНУ НА ЕТАПІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ IN VITRO

Вісич С.Ю., Доровський О.В., Фетісова О.Г., Андрюкова Л.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Проблема, з якою найчастіше звертаються в аптеку, це мігрень - одне з багаточисельних захворювань, які характеризуються головним болем. За даними різних авторів цією хворобою страждають в середньому 16-22 % населення Землі [2, 4]. Мігрень негативно впливає на самопочуття і працездатність людини і, таким чином, суттєво знижує якість життя пацієнта. Специфіка симптомів мігрені залежить від її виду, тому терапія цього захворювання має симптоматичний характер, а препарати для профілактики та лікування підбираються строго індивідуально. У зв'язку з цим лікування мігрені потребує значних економічних витрат на лікування.

Серед шляхів вирішення цієї проблеми актуальним напрямком є розробка генеричних лікарських засобів (ЛЗ), які за ціною складовою значно дешевше інноваційних препаратів. Головною умовою реєстрації генериків та виведення їх на ринок згідно з регуляторними вимогами України є доказ їх біоеквівалентності оригінальному ЛЗ, для якого підтверджено ефективність, безпека та якість. Оцінити відповідність генерика референтному ЛЗ на підставі їх порівняння в умовах *in vitro* дозволяє спрощена процедура реєстрації генеричного ЛЗ «біовейвер». Цей підхід може розглядатися як заміна досліджень біоеквівалентності *in vivo*, якщо виконані умови застосування процедури «біовейвер» щодо ЛЗ та припущення про еквівалентність *in vivo* обґрунтовано задовільними результатами досліджень *in vitro*. Для можливості використання процедури «біовейвер» потрібно проведення комплексу досліджень, що включає аналіз виконання загальних умов щодо можливості застосування цієї процедури, вивчення розчинності і ступеня проникнення лікарської речовини (ЛР) для встановлення класу відповідно до біофармацевтичної системи класифікації (БСК), визначення і порівняння профілів розчинення генеричного та референтного ЛЗ.

Мета дослідження. Однією з сучасних ЛР з фармакологічною селективністю, підтвердженою ефективністю і безпекою при лікуванні мігрені є ризатриптан. Попередніми дослідженнями розчинності ризатриптану бензоату у 3-х рекомендованих середовищах з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8, які відображають фізіологічний склад середовищ різних відділів ШКТ, нами встановлено, що ЛР відноситься до речовин з високою розчинністю відповідно до БСК. Дана робота є наступним етапом дослідження еквівалентності *in vitro* ЛЗ ризатриптану бензоату, яка полягала у вивченні розчинення генеричного препарату ризатриптану Різамігрэн, таблетки по 5 мг і 10 мг та референтного препарату Максалт, таблетки по 5 мг і 10 мг виробництва «Merck Sharp & Dohme B.V.», Нідерланди, з метою підтвердження їх еквівалентності.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були ЛЗ у твердій дозованій формі (таблетки) системної дії з негайним вивільненням для

орального застосування з лікарською речовиною ризатриптану бензоат:

- досліджувані ЛЗ «Різамігрэн, таблетки по 5 мг» та «Різамігрэн, таблетки по 10 мг» дослідно-промислових серій, які вироблено на ТОВ «ФК Здоров'я», Україна з використанням субстанції ризатриптану бензоату виробництва Rogus Laboratories Pvt. Ltd., (Індія);

- референтні ЛЗ «Максалт, таблетки по 5 мг» і «Максалт, таблетки по 10 мг» виробництва «Merck Sharp & Dohme B.V.», Нідерланди.

При дослідженні використовували буферні розчини з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8, які готували відповідно до вимог ДФУ [1] з реактивів фармакопейної якості. Для підтвердження відсутності впливу ЛЗ на значення рН середовища розчинення проведений контроль значення рН буферних розчинів до і після розчинення ЛЗ з ризатриптаном бензоатом відповідно до вимог [3, 5].

Всі дослідження проводили згідно із стандартизованою процедурою, що розроблена відповідно з рекомендаціями [3, 5] і затверджена на підприємстві.

Розчинення ЛЗ вивчали за допомогою приладу для проведення тесту на розчинення PHARMA TEST, PTWS 3CE (Німеччина) за наступними умовами: прилад із лопаттю, об'єм середовища розчинення - 500 мл (для дози 5 мг) та 900 мл (для дози 10 мг), температура середовища розчинення - (37 ± 1) °C, швидкість перемішування 50 об/хв, графік відбору проб: 10, 15, 20 і 30 хв, буферні розчини з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Для кожного дослідження використовували по 12 одиниць генеричних та референтних ЛЗ для проведення статистичної оцінки.

Кількісне визначення ризатриптану бензоату в усіх дослідженнях проведено за розробленою та валідованою методикою методом рідинної хроматографії. У роботі використовували стандартний зразок USP RS ризатриптану бензоату, каталожний номер 1604880, номер серії F0K070.

При проведенні досліджень використовували наступне аналітичне обладнання: ваги лабораторні електронні AG 204 фірми «Mettler Toledo» (Швейцарія); хроматограф рідинний Agilent 1200 3D LC System фірми «Agilent Technologies» (США), колонки XTerra Phenyl та Zorbax XDB - Phenyl, розміром 250 x 4,6 мм з розміром часток 5,0 мкм; рН-метр-іон мілівольтметр рН/ion 510 фірми «Eutech instruments» (Сингапур); мірний посуд класу А.

Основні результати. Вивчення кінетики вивільнення ризатриптану бензоату з досліджуваних генеричних та референтних ЛЗ у формі таблеток по 5 мг і 10 мг проведено відповідно до вимог [3, 5]. Достовірність результатів оцінювали за значенням відносного стандартного відхилення (RSD) до вмісту ЛР, зазначеної на етикетці, що не повинне перевищувати 20 % у першій точці контролю і 10 % - починаючи з другої і до останньої точці контролю для кожного препарату (відповідно до вимог приказу МЗ України [3]). За отриманими результатами побудовано профілі розчинення досліджуваних таблеток ризатриптану бензоату в залежності від рН середовища, приклади яких для дози 5 мг наведено на рис. 1.

Як видно з рис. 1, вивільнення ризатриптану бензоату з генеричного та референтного ЛЗ в дозі 5 мг у всіх 3-х рекомендованих середовищах розчинення з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8 у точці 15 хв, яка є визначальною

відповідно до вимог [8, 13], складає більше 85 % від зазначеної на етикетці кількості ЛР. Аналогічні результати отримано для досліджуваних ЛЗ ризатриптану бензоату в дозі 10 мг. Це означає, що об'єкти дослідження належать до дуже швидко розчинних ЛЗ у всіх рекомендованих середовищах розчинення. Враховуючи вище встановлені профілі розчинення генеричних і референтних ЛЗ та достовірність результатів, на що вказують значення RSD для об'єктів дослідження, подібність таблеток ризатриптану бензоату може бути прийнята без математичного обчислення фактору подібності. Контроль змін значень рН до та після додавання ЛЗ ризатриптану бензоату до середовища розчинення показав, що значення рН не виходять за межі похибки вимірювань. Це свідчить про відсутність впливу ЛЗ ризатриптану бензоату на рН буферних розчинів.

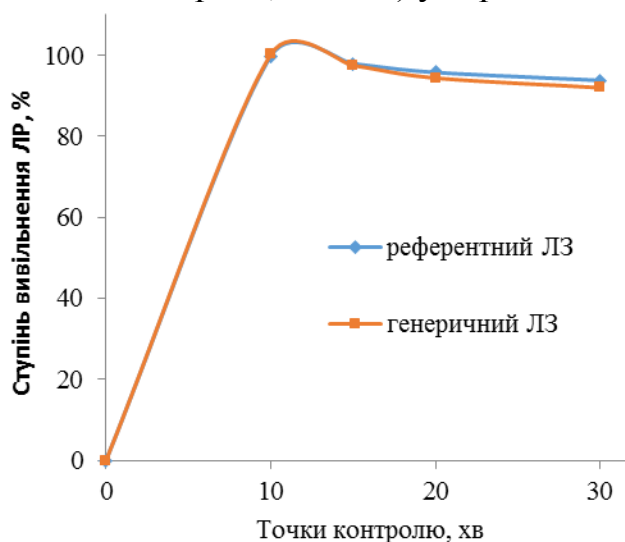
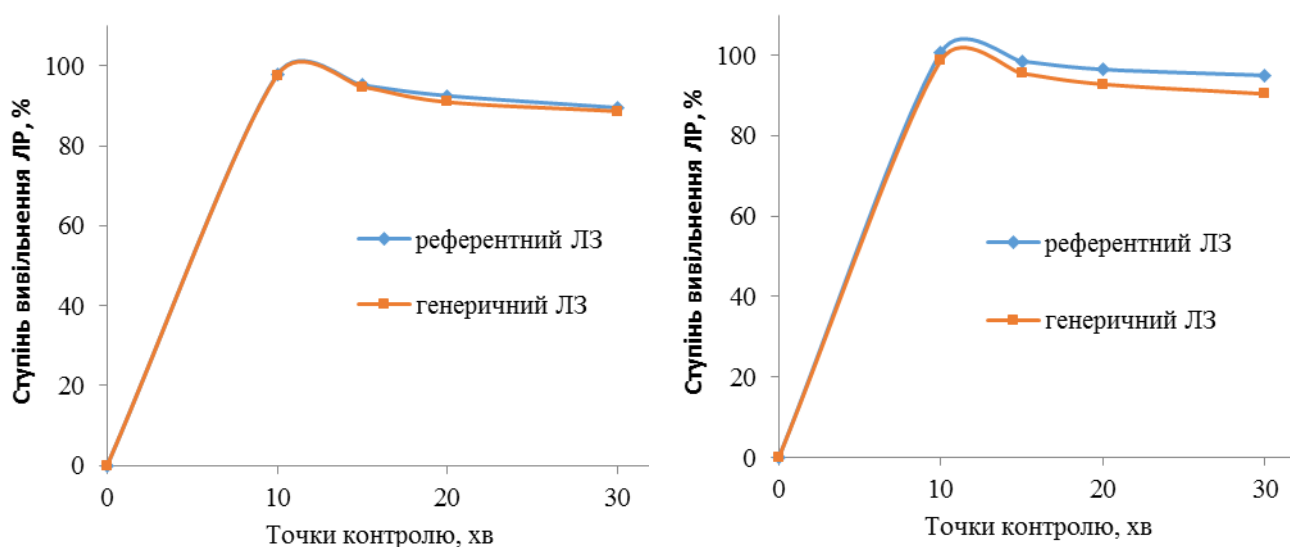


Рис. 1. Профілі розчинення референтного та генеричного ЛЗ ризатриптану бензоату в дозі 5 мг в залежності від рН середовища

Висновки. На етапі дослідження еквівалентності *in vitro* генеричних («Різамігрєн, таблетки по 5 мг» і «Різамігрєн, таблетки по 10 мг») та референтних («Максалт, таблетки по 5 мг» і «Максалт, таблетки по 10 мг») ЛЗ ризатриптану бензоату проведено визначення і порівняння їх профілів розчинення. За отриманими результатами встановлено належність об'єктів дослідження до дуже швидко розчинних ЛЗ у всіх рекомендованих середовищах розчинення. Доведена подібність профілів розчинення, що є одним з показників еквівалентності вище вказаних ЛЗ з ризатриптаном бензоатом.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. - 1128 с.
2. Мигрень – частая причина головной боли // Еженедельник «Аптека» - 14.09.2015 - № 1006 (35). - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: - <http://www.apteka.ua/article/344052>
3. Наказ МОЗ України № 460 від 23.07.2015 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до зміни про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обігу. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: - <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>
4. Ризатриптан в лечении мигрени // Украинский медицинский журнал. Online. – № 4 (114) – VII/VIII 2016. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: - <http://www.umj.com.ua/article/100394/rizatriptan-v-lechenii-migreni-2>
5. СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності / ДП «Державний експертний центр МОЗ України», МОЗ України. – Введ. 2014.06.30. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2014. – 59 с.

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ЕКЗОПОЛІСАХАРИДУ ЕТАПОЛАНУ НА СУМІШІ МЕЛЯСИ ТА ВІДПРАЦЬОВАНОЇ ОЛІЇ

Вороненко А.А., Івахнюк М.О., Пирог Т.П.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Однією з актуальних проблем сьогодення є утилізація невпинно зростаючої кількості відпрацьованої олії. Основним постачальником даного відходу є ресторани, а також заклади громадського харчування. Зазначимо, що за 2015/2016 р. глобальний обсяг споживання лише соняшникової олії становить понад 14 млн т, переважна частина якої використовується для смаження [Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/263937/vegetable-oils-global-consumption>].

Власне накопичення таких великих обсягів токсичних відходів (містять канцерогенні речовини, токсичні хімічні сполуки [2]) й зумовило необхідність пошуку ефективних способів їх переробки та утилізації.

Наразі основні обсяги відпрацьованої олії застосовують для виробництва біодизелю, але на цьому варіанти її утилізації не вичерпуються. Так, одним з перспективних способів переробки даного відходу є його використання як субстрату для одержання практично цінних продуктів мікробного синтезу: поверхнево-активних речовин, полігідроксиалканоатів, органічних кислот, ферментів, вітамінів тощо [3]. Зазначимо, що дотепер в літературі майже відсутня інформація щодо використання відпрацьованої олії для одержання мікробних екзополісахаридів (ЕПС) [4].

У попередніх роботах показано можливість синтезу мікробного полісахариду етаполану (продуцент *Acinetobacter* sp. ІМВ В-7005) на рафінованій та пересмаженій соняшниковій олії, а також на суміші меляси та рафінованої олії [1,5].

Мета дослідження. Дослідити можливість заміни рафінованої олії на відпрацьовану у суміші з мелясою для синтезу етаполану.

Методи дослідження. Як об'єкт досліджень використовували ЕПС-синтезувальний штам *Acinetobacter* sp. 12S, депонований в Депозитарії Інституту мікробіології і вірусології Національної академії наук України за номером ІМВ В-7005.

Штам ІМВ В-7005 вирощували у рідкому мінеральному середовищі наступного складу (г/л): KH_2PO_4 – 6,8; KOH – 0,9; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ – 0,4; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ – 0,1; NH_4NO_3 – 0,2; $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ – 0,001. В одному з варіантів використовували середовище без джерела азоту.

У середовище додатково вносили 0,5 % (об'ємна частка) дріжджового автолізу, ністатин та стрептоміцин у концентрації 400 мкг/мл, а також мультивітамінний комплекс «Комплевіт» в концентрації 0,00085 % (масова частка в перерахунку на пантотенат).

Як джерело вуглецю та енергії використовували суміш меляси (масова частка 1,5 % за вуглеводами) і соняшникової олії: рафінованої «Стожар» (компанія Кернел, Київ), нерафінованої, відпрацьованої після смаження

картоплі та м'яса (мережа ресторанів швидкого харчування Mcdonald's, Київ), відпрацьованої після смаження овочів (отримано в домашніх умовах), а також змішаної відпрацьованої (після смаження м'яса, картоплі, цибулі, сиру; «Rocker Pub», Київ) у концентрації 1,5 % (об'ємна частка).

Оскільки продуцент етаполану не асимілює сахарозу, мелясу попередньо гідролізували: до 100 г меляси додавали дистильовану воду до кінцевого об'єму 200 мл, в отриманий розчин вносили 20 мл 1 н H_2SO_4 (до рН 4,0) і стерилізували при 112°C протягом 30 хв.

Як посівний матеріал використовували культуру з експоненційної фази росту, вирощену на середовищі з моносубстратами: 0,5 % рафінованої, нерафінованої та відпрацьованої соняшникової олії, а також мелясою (0,5 % за вуглеводами). Концентрація інокуляту становила 10 %.

Культивування штаму IMB B-7005 здійснювали в колбах (750 мл) із 100 мл середовища на качалці (320 об/хв) при температурі 30°C упродовж 120 год.

Концентрацію біомаси визначали за оптичною густиною клітинної суспензії з наступним перерахунком на абсолютно суху біомасу (АСБ) у відповідності з калібрувальним графіком. Кількість синтезованого етаполану визначали ваговим методом. Для цього до певного об'єму культуральної рідини (зазвичай 10–15 мл) додавали 1,5–2 об'єми ізопропанолу, осад ЕПС промивали чистим ізопропанолом і висушували при кімнатній температурі упродовж 24 год. ЕПС-синтезувальну здатність розраховували як відношення концентрації ЕПС до концентрації АСБ та виражали у г ЕПС/ г АСБ.

Основні результати. На першому етапі роботи встановлювали принципову можливість синтезу етаполану на суміші меляси та відпрацьованої олії. У даних дослідженнях концентрація азоту в середовищі для одержання інокуляту та біосинтезу становила 0,2 г/л. Експерименти показали, що незалежно від типу відпрацьованої олії у суміші з мелясою концентрація синтезованого полісахариду становила 12–15,5 г/л і була дещо вищою, ніж за використання рафінованої олії (11,5 г/л) (див. таблиця 1).

Найвища ЕПС-синтезувальна здатність (3–4,5 г ЕПС/г АСБ) спостерігалася у процесі культивування продуцента на суміші меляси і змішаної або відпрацьованої після смаження овочів олії, найнижча (1,8 г ЕПС/ г біомаси) – у разі використання олії після смаження м'яса (див. таблиця 1). З літератури [4] відомо, що якість відпрацьованої олії безпосередньо залежить не тільки від способу смаження та кратності використання, але й від типу приготовленої страви.

Раніше [5] було показано, що виключення або зниження концентрації джерела мінерального азоту в середовищі для одержання інокуляту та біосинтезу етаполану під час культивування *Acinetobacter* sp. IMB B-7005 на суміші меляси та рафінованої олії супроводжувалося збільшенням показників синтезу полісахариду.

У зв'язку з цим на наступному етапі роботи вивчали синтез етаполану за умов росту штаму IMB B-7005 в середовищі без мінерального джерела азотного живлення.

З даних, наведених у таблиці 1, видно, що виключення нітрату амонію з

середовища для одержання посівного матеріалу та біосинтезу не призводило до істотного підвищення показників синтезу полісахариду на суміші меляси та відпрацьованої олії (концентрація ЕПС становила 11–16 г/л, а ЕПС-синтезувальна здатність – 2,5–4 г ЕПС/ г АСБ).

Таблиця 1

Синтез етаполану за умов росту *Acinetobacter* sp. IMB B–7005 на суміші меляси та відпрацьованої олії

Тип соняшникової олії у суміші з мелясою	Концентрація джерела азоту (г/л) для одержання інокуляту та біосинтезу ЕПС	Показники синтезу	
		ЕПС, г/л	г ЕПС/ г АСБ
Рафінована	0,2	11,59±0,58	2,68±0,13
	0	11,21±0,56	3,01±0,15
Нерафінована	0,2	13,00±0,65	2,04±0,10
	0	18,78±0,94	4,78±0,24
Відпрацьована після смаження картоплі «фрі»	0,2	13,71±0,69	2,75±0,14
	0	15,95±0,80	3,95±0,20
Відпрацьована після смаження картоплі по-селянськи	0,2	15,53±0,78	2,69±0,13
	0	15,67±0,78	2,61±0,13
Відпрацьована після смаження м'яса	0,2	12,24±0,61	1,84±0,09
	0	14,19±0,71	2,96±0,15
Відпрацьована після смаження овочів	0,2	12,43±0,62	3,29±0,16
	0	11,28±0,56	2,97±0,15
Змішана відпрацьована	0,2	14,92±0,75	4,68±0,23
	0	12,90±0,56	3,28±0,16

У подальших дослідженнях з метою додаткового зниження собівартості цільового продукту інокулят вирощували на відповідній відпрацьованій олії. Зазначимо, що на відміну від меляси, олія не потребує стерилізації та попереднього гідролізу.

Встановлено, що у разі використання відповідної відпрацьованої олії для одержання посівного матеріалу кількість синтезованого етаполану (9–12,5 г/л) була дещо нижчою порівняно із застосуванням вирощеного на мелясі інокуляту (див. таблиця 2). На нашу думку, це може бути спричинено інгібуванням росту і синтезу ЕПС токсичними сполуками (альдегіди, вільні радикали тощо), що містяться в пересмаженій олії [1,2].

У той же час за використання посівного матеріалу, отриманого на змішаній олії, концентрація полісахариду становила майже 14 г/л, а ЕПС-синтезувальна здатність – 3,5 г ЕПС/г біомаси (див. таблиця 2). Такі результати

демонструють можливість створення незалежної від сировинної бази технології синтезу етаполану на суміші відпрацьованій олії та меляси.

Висновки. У результаті проведеної роботи показано можливість заміни рафінованої олії на різні типи відпрацьованої у суміші з мелясою для біосинтезу етаполану. З метою зниження собівартості цільового продукту доцільним є використання інокуляту, вирощеного на відпрацьованій олії, а також виключення нітрату амонію з середовища для біосинтезу ЕПС. Отримані в ході досліджень показники синтезу полісахариду (концентрація ЕПС становила 13–15 г/л, ЕПС-синтезувальна здатність – 3,3–4,7 г ЕПС/г АСБ) на суміші меляси та змішаної відпрацьованої олії засвідчують можливість створення універсальної технології одержання етаполану, незалежної від типу та постачальника відпрацьованої олії.

Таблиця 2

Вплив якості посівного матеріалу на синтезу етаполану на суміші меляси та відпрацьованої олії

Відпрацьована олія для одержання інокуляту	Тип відпрацьованої олії у суміші з мелясою для біосинтезу ЕПС	Показники синтезу	
		ЕПС, г/л	г ЕПС/ г АСБ
Після смаження картоплі «фрі»	Після смаження картоплі «фрі»	11,06±0,55	2,61±0,13
Після смаження картоплі по-селянськи	Після смаження картоплі по-селянськи	10,53±0,53	2,07±0,10
Після смаження м'яса	Після смаження м'яса	12,41±0,62	3,42±0,17
Після смаження овочів	Після смаження овочів	9,29±0,46	2,95±0,15
Змішана	Змішана	13,92±0,70	3,49±0,17

Примітка. Концентрація NH_4NO_3 в середовищі для одержання інокуляту становила 0,2 г/л, в середовищі для біосинтезу джерело мінерального азоту відсутнє.

Список літератури

1. Івахнюк М.О., Пирог Т.П. Вплив способу підготовки посівного матеріалу на синтез полісахариду етаполану на олієвмісних субстратах // Наукові праці НУХТ. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 17–21.
2. Guillén M.D., Uriarte P.S. Aldehydes contained in edible oils of a very different nature after prolonged heating at hying temperature: Presence of toxic oxygenated α,β unsaturated aldehydes // Food Chemistry. – 2012. – Vol. 131, № 3. – P. 915–926.
3. Panadare D.C., Rathod V.K. Applications of waste cooking oil other than biodiesel: A review // Iran. J. Chem. Eng. – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 55–76.
4. Pirog T.P., Ivakhniuk M.O., Voronenko A.A. Exopolysaccharides synthesis on industrial waste // Biotechnologia Acta. – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 7–18.
5. Voronenko A.A., Ivakhniuk M.O. The biosynthesis of microbial exopolysaccharide ethapolan under Acinetobacter sp. IMV B–7005 cultivation on molasses and sunflower oil mixture // Materials of the XII International scientific and practical conference, «Science without borders». – 2016. – P. 31–34.

**СИНТЕЗ ПОЗАКЛІТИННИХ ФІТОГОРМОНІВ ПРОДУЦЕНТАМИ
ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН *Nocardia vaccinii* IMB B-7405 ТА
Acinetobacter calcoaceticus IMB B-7241**

Гаврилкіна Д.В.¹, Леонова Н.О.², Пирог Т.П.^{1,2}

¹Національний університет харчових технологій

²Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Вступ. Нині поверхнево-активні речовини (ПАР) мікробного походження завдяки унікальним властивостям є перспективними для використання у багатьох галузях народного господарства: для підвищення нафтовидобутку, надання специфічних смакових і структурних властивостей продуктам харчування, створення нових високоефективних форм фармацевтичних препаратів, а також у процесах біоремедіації екосистем [1].

Широке застосування мікробних ПАР стримується високими витратами на біосинтез (сировина та енергетика), а також виділення та очищення цільового продукту. Одним із способів зниження вартості виробництва є використання дешевших ростових субстратів, зокрема, відходів інших виробництв.

Новим перспективним напрямком біотехнології є одержання та використання комплексних мікробних препаратів з різноманітними властивостями, наприклад, комплексів мікробних ПАР з ферментами, бактеріюцинами, полісахаридами.

Раніше було встановлено здатність продуцентів ПАР *Nocardia vaccinii* IMB B-7405 та *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241 синтезувати одночасно з поверхнево-активними речовинами екзометаболіти з фітогормональною активністю (ауксини і цитокініни) [2].

Мета дослідження. Дослідити можливість синтезу позаклітинних сполук з гібереловою активністю за умов росту *N. vaccinii* IMB B-7405 та *A. calcoaceticus* IMB B-7241 на різних вуглецевих субстратах, у тому числі й промислових відходах.

Методи дослідження. Штам *N. vaccinii* IMB B-7405 культивували в синтетичному середовищі (г/л): NaNO_3 – 0,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; KH_2PO_4 – 0,1; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,01; дріжджовий автолізат – 0,5% (за об'ємом).

Для культивування *A. calcoaceticus* IMB B-7241 використовували поживне середовище наступного складу (г/л): $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ – 0,35; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; NaCl – 1,0; Na_2HPO_4 – 0,6; KH_2PO_4 – 0,14; pH 6,8-7,0. В середовище додатково вносили дріжджовий автолізат – 0,5% (за об'ємом) і розчин мікроелементів – 0,1% (за об'ємом).

Як джерело вуглецю використовували рафіновану та відпрацьовану соняшникову олію (мережа ресторанів McDonald's, Київ), технічний гліцерин (Комсомольський біопаливний завод, Полтавська область), етанол та гексадекан. Концентрація субстратів становила 2 % (об'ємна частка).

Як інокулят використовували культури в експоненційній фазі росту,

вирощені на середовищах наведеного вище складу, що містили 0,5 % відповідного субстрату (об'ємна частка). Кількість посівного матеріалу (10^{-4} – 10^{-5} кл/мл) становила 5-10 % від об'єму поживного середовища. Культивування бактерій здійснювали в колбах об'ємом 750 мл зі 100 мл середовища на качалці (320 об/хв) при 28–30 °C протягом 7 діб.

Фітогормони гіберелової природи виділяли з супернатанту культуральної рідини *N. vaccinii* IMB B-7405 та *A. calcoaceticus* IMB B-7241 після екстракції з нього позаклітинних ПАР сумішшю хлороформу і метанолу у співвідношенні 2:1 (суміш Фолча).

Метаболіти з гібереловою активністю екстрагували етилацетатом у співвідношенні 1:1 (об'ємна частка) при рН 2,5. Отримані екстракти упарювали під вакуумом при 40–45 °C, сухий залишок розчиняли в етанолі і використовували для фізико-хімічного аналізу фітогормонів. Попередню очистку і концентрування речовин з гібереловою активністю здійснювали як описано у нашій попередній роботі [2].

Для визначення гіберелової активності використовували гіпокотилі проростків огірків сорту Ніжинські за методикою біотестування Браєна та Лемінга в модифікації Агністикової. Після проростання насінин огірків упродовж 3–4 діб при температурі 27 °C відбирали гіпокотилі завдовжки $2,0 \pm 0,2$ см, які розкладали в чашки Петрі з аліквотами водних розчинів розведень екстрактів 1:400, 1:500 та 1:600. Після інкубації протягом 1 або 2 діб при температурі 27 °C вимірювали подовження гіпокотилів, порівнювали інтенсивність стимуляції росту під дією досліджуваних екстрактів відносно контролів (обробка дистильованою водою та розчином гіберелової кислоти (ГК₃) у концентрації 10^{-5} М).

Для визначення впливу речовин гіберелової природи, синтезованих *N. vaccinii* IMB B-7405 та *A. calcoaceticus* IMB B-7241, на рослини, що ростуть у ґрунті, проводили вегетаційний дослід у теплиці впродовж трьох місяців з використанням насіння огірків сорту Ніжинські. Перед посівом насіння протягом двох годин витримували у розчинах екстрактів, одержаних з супернатанту *N. vaccinii* IMB B-7405 та *A. calcoaceticus* IMB B-7241 в розведенні 1:500. Як контроль використовували насіння, витримане упродовж двох годин у воді, та сухе необроблене насіння. У процесі експерименту аналізували кількість плодів, їх масу, а також швидкість росту рослин.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили, як описано раніше [2].

Основні результати. Відомо, що гібереліни характеризуються широким спектром впливу на фізіологічні процеси у рослин. Типовим ефектом, який спричиняє гіберелін у рослин, є подовження стебла, в основі якого лежить розтягнення клітин і підвищення мітотичної активності.

Обробка проростків огірків сорту Ніжинські екстрактами речовин гіберелової активності, синтезованих *N. vaccinii* IMB B-7405, спричиняла позитивний вплив на подовження гіпокотилів, результати вимірювання яких через 2 доби після обробки наведено в табл. 1.

З даних, наведених у табл. 1, видно, що за обробки проростків огірків

усіма досліджуваними екстрактами спостерігали стимуляцію подовження гіпокотилів, що дає змогу стверджувати про наявність в них речовин гіберелової природи. Більші показники приросту відмічено за дії екстракту, отриманого з супернатанту культуральної рідини після вирощування штаму ІМВ В-7405 на відпрацьованій після смаження м'яса олії. Зазначимо, що у разі обробки проростків екстрактами у розведенні 1:400 спостерігали незначне пригнічення подовження гіпокотилів, у зв'язку з чим у наступних експериментах використовували екстракти у розведенні лише 1:500 та 1:600.

Таблиця 1

Довжина гіпокотилів (см) огірків сорту Ніжинські за дії екстрактів, одержаних з супернатанту культуральної рідини *N. vaccinii* ІМВ В-7405

Ростовий субстрат	Контроль (вода)	Гіберелова кислота	Розведення екстракту		
			1:400	1:500	1:600
Рафінована олія	7,52±0,40	8,3±0,20	7,12±0,40	8,07±0,40	8,38±0,38
Відпрацьова-на олія після смаження картоплі	7,52±0,40	8,41±0,40	7,74±0,36	8,21±0,30	8,12±0,40
Відпрацьована олія після смаження м'яса	7,95±0,25	8,55±0,35	7,75±0,40	8,17±0,40	8,48±0,28

На наступному етапі аналізували дію на проростки огірків екстракту, одержаного з супернатанту культуральної рідини *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241 (табл. 2).

Таблиця 2

Довжина гіпокотилів (см) огірків сорту Ніжинські за дії екстрактів з супернатанту культуральної рідини *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241

Ростовий субстрат	Контроль (вода)	Гіберелова кислота	Розведення екстракту	
			1:500	1:600
Етанол*	4,26 ± 0,40	4,60 ± 0,40	4,70 ± 0,36	4,84 ± 0,30
Технічний гліцерин*	4,66± 0,38	5,84 ± 0,30	4,95 ± 0,40	5,28± 0,35
Рафінована олія**	10,20 ± 0,20	11,40 ± 0,40	11,10 ± 0,32	11,30 ± 0,33
Відпрацьована олія після смаження м'яса**	8,90 ± 0,40	9,80 ± 0,35	9,50 ± 0,40	9,08 ± 0,37

Примітка. Інкубація проростків після обробки відповідними екстрактами становила 1 добу (*) або 2 доби (**)

Дані, наведені в табл. 2, засвідчують, що обробка насіння огірків екстрактами, одержаними з супернатанту культуральної рідини після вирощування штаму ІМВ В-7241 на усіх досліджуваних субстратах, супроводжувалася стимуляцією подовження гіпокотилів, що дає змогу зробити висновок про наявність в них метаболітів з гібереловою активністю. Найбільші

показники приросту спостерігали у разі обробки проростків огірків екстрактом, що містить метаболіти, синтезовані за умов росту *A. calcoaceticus* IMB B-7241 на рафінованій олії.

Зазначимо, що наведені у табл. 1 і 2 дані, засвідчують, що синтез метаболітів з гібереловою активністю залежить від природи джерела вуглецю в середовищі культивування *N. vaccinii* IMB B-7405 та *A. calcoaceticus* IMB B-7241. Раніше [2] нами також було встановлено залежність рівня синтезу фітогормонів ауксинової і цитокінінової природи цими продуцентами поверхнево-активних речовин від умов культивування.

У доступній літературі нам не вдалося знайти інформацію про синтез фітогормонів, у тому числі й гіберелінів, продуцентами поверхнево-активних речовин. У той же час здатність до синтезу гіберелінів виявлена у багатьох мікроорганізмів, зокрема грибів родів *Fusarium*, *Sphaceloma* та *Phaeosphaeriae*, бактерій *Leifsonia soli* SE134, які продукують гібереліни як єдині фітогормони, а також бактерій родів *Bacillus*, *Acinetobacter*, *Bradyrhizobium*, *Sinorhizobium* та *Mesorhizobium*, які синтезують метаболіти з гібереловою активністю у комплексі з іншими фітогормонами [3, 4].

На наступному етапі роботи проводили вегетаційні досліді з використанням екстрактів, одержаних з супернатанту культуральної рідини після вирощування *N. vaccinii* IMB B-7405 та *A. calcoaceticus* IMB B-7241 на відпрацьованій після смаження м'яса та рафінованій соняшниковій олії відповідно. Проте ці дослідження, які повинні були підтвердити здатність екзометаболітів гіберелової природи, синтезованих продуцентами ПАР, до стимуляції розвитку рослин, що ростуть у ґрунті, не дали позитивних результатів. Ми припускаємо, що це явище може бути зумовлене такими причинами.

По-перше, використання для обробки насіння екстрактів з занадто високою концентрацією речовин гіберелової природи (розведення 1:500), яку було обрано за результатами фітотестів, проведених у лабораторії (див. табл. 1 і 2), проте оптимальною для росту рослин в природних умовах може бути нижча концентрація. Таке припущення базується на даних літератури про здатність фітогормонів зі стимулювальною дією у великих кількостях спричиняти пригнічення росту і розвитку рослин [5].

По-друге, одним з факторів, що зумовлює інгібування росту рослин, може бути сортова специфічність рослин до досліджуваних речовин гіберелової природи. Виясненню даних питань будуть присвячені подальші наші дослідження.

Висновки. Отже, у результаті проведеної роботи вперше встановлено здатність продуцентів ПАР до синтезу позаклітинних екзометаболітів з гібереловою активністю на різних вуглецевих субстратах. Такі результати ще раз підтверджують зроблений раніше висновок [2] про можливість реалізації екологічно безпечної технології утилізації токсичних відходів біоконверсією у комплексні мікробні препарати з різноманітними біологічними властивостями.

Список літератури

1. Biosurfactants: multifunctional biomolecules of the 21st century / D.K.

Santos [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – V. 17, N 3. doi: 10.3390/ijms17030401.

2. Синтез фитогормонов бактериями *Acinetobacter calcoaceticus* IMB В-7241, *Rhodococcus erythropolis* IMB Ас-5017 и *Nocardia vaccinii* IMB В-7405 – продуцентами поверхностно-активных веществ / Т.П. Пирог [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2016. № 1. – С. 111-116.

3. Hedden P., Sponsel V.A. Century of Gibberellin Research / P. Hedden, V.A. Sponsel // J. Plant Growth Regul. – 2015. – V. 34, N 4. – P. 740–760. doi: 10.1007/s00344-015-9546-1.

4. Hedden P., Thomas S.G. Gibberellins in fungi, bacteria and lower plants: biosynthesis, function and evolution / P. Hedden, S.G. Thomas // Annual Plant Reviews. – 2016. – V. 49. – 472 p. doi: 10.1002/9781119210436.ch5

5. Синтез позаклітинних фітогормонів-стимуляторів бульбочковими та фітопатогенними бактеріями сої / Н.О. Леонова [та ін.] // Доповіді НАН України. – 2013. – № 3. – С. 165-171.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ *Hypericum perforatum* L. В МЕДИЦИНЕ, ПИЩЕВОЙ И ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Гапоненко В.П.¹, Левашова О.Л.²

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Введение. В настоящее время зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L.) является одним из самых популярных лекарственных растений, применяемых в народной и научной медицине. Лекарственные препараты на основе биологически активных веществ, полученных из зверобоя продырявленного, включены в Фармакопеи многих стран и используются в качестве диуретического средства, лечения воспалительных процессов в гастроэнтерологии, проктологии, гинекологии. В Болгарии, например, выпускается препарат на основе катехинов «Пефлавит», обладающий Р-витаминной активностью и уменьшающий проницаемость сосудов, в Чехии – препарат «Флористен» - для лечения воспалительных процессов в гинекологии.

В то же время во многих странах, и в Украине в том числе, потребность в траве зверобоя не удовлетворяется за счет сбора в естественных условиях, поэтому изучение видов рода зверобой (*Hypericum* L.), близких ботанически к применяемым официальным видам и введение их в культуру, имеет не только научное, но и практическое значение.

Кроме того, в настоящее время, вследствие ухудшения экологической обстановки, уменьшения природных запасов, весьма остро стоит проблема необходимости комплексного использования лекарственного сырья. Поэтому разработка и внедрение технологий комплексной переработки лекарственного растительного сырья для отечественной фармацевтической науки и практики являются актуальными.

Цель исследования. Создание на основе биологически активных веществ (БАВ) травы зверобоя продырявленного и других видов рода *Hypericum* L. лекарственных препаратов, внедрение их в промышленное производство с учетом комплексного использования растительного сырья уже существующих производств.

Методы исследования. Объектами наших исследований служила надземная часть 7 видов рода *Hypericum* L.: зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L.), зверобой пятнистый (*Hypericum maculatum* Crantz.), зверобой жестковолосистый (*Hypericum hirsutum* L.), зверобой изящный (*Hypericum elegans* Steph.), зверобой большой (*Hypericum ascyron* L.), зверобой горный (*Hypericum montanum* L.), зверобой шероховатый (*Hypericum scarbrum* L.), собранные на территории Харьковской области и стран СНГ.

Были использованы методы: информационно-аналитические, фитохимические, фармакологические и технологические. Для выделения и разделения БАВ изучаемых видов рода зверобой использовали методы адсорбционной и распределительной хроматографии на колонках

полиамидного сорбента и силикагеля (соотношение разделяемая смесь - сорбент 1:50, соотношение диаметра колонки к высоте - 1:10). В качестве растворителей использовали бензол, смесь бензол-хлороформ (1:2 – 1:9) и хлороформ. Контроль за разделением осуществляли просмотром колонки в УФ-свете, а также методом БХ и ТСХ в системах органических растворителей: хлороформ, хлороформ-этанол (9:1), хлороформ-этилацетат (4:1). Для установления структуры выделенных биологически активных веществ использовали физико-химические методы, УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопию.

Основные результаты. При фитохимическом изучении липофильного комплекса зверобоя исследуемых видов рода *Hypericum* L. обнаружено 11 веществ, из которых выделено и идентифицировано 2 оксикумарина (умбелиферон, скополетин), 2 тритерпеноида (урсоловая и олеаноловая кислоты), β -ситостерин, хлорофиллы А и В, различные макро- и микроэлементы. Впервые из травы зверобоя пятнистого выделен скополетин, а из зверобоя жестковолосистого и зверобоя большого урсоловая и олеаноловая кислоты соответственно.

В состав предложенного нами полифенольного комплекса зверобоя (ПФК) входит до 65% флавоноидов, 35 % составляют катехины, ксантоны, оксикоричные кислоты, диантроны.

На основании проведенных фитохимических, фармакологических научно-исследовательских работ разработана совмещенная технологическая схема производства таких препаратов:

Гифларин (активный ингредиент - кверцетин-галактозид, или гиперозид) – гипоазотемическое и диуретическое средство для лечения почечной недостаточности, лекарственные формы – 1 % раствор по 2,0 и 5,0 мл для инъекций, 5 % пероральный раствор [1].

Экстракт зверобоя сухой (полифенольный комплекс) обладает Р-витаминным, антиоксидантным, анальгетическим, радиопротекторным, капилляроукрепляющим действием. Полифенольный комплекс является активным фармакологическим ингредиентом комплексного растительного препарата «Фитолит», который применяется при лечении мочекаменной болезни, хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей [1,2].

Кверцетин (флавоноидный агликон), обладает антиоксидантной, Р-витаминной, мембраностабилизирующей и противоаллергической активностью. Лекарственные формы – растворы для инъекций и пероральный раствор.

Рутин (рутинозид кверцетина) – Р-витаминное, капилляроукрепляющее действие. Лекарственные формы – порошок, таблетки по 0,02 г.

Зверобойное масло (липофильный комплекс зверобоя) – антимикробное, противовоспалительное, ранозаживляющее, стимулирующее регенерацию тканей средство. Лекарственные формы – 2 % раствор в ингибиторе липазы; гранулы, лечебно-профилактическая зубная паста [3].

Красная смола (гиперицины, псевдогиперицины), обладает репаративным, гемостатическим, противовоспалительным, противоопухолевым

действием, а также фотосенсибилизирующими свойствами. Эти данные позволят использовать лекарственные препараты на основе красной смолы в проктологии, для лечения ран, а также витилиго. Лекарственные формы – мазь, свечи.

Полисахаридный комплекс зверобоя обладает иммуностимулирующим и радиопротекторным действием. Лекарственные формы – гранулы, таблетки.

Кроме того, зверобой применяют в пищевой и косметической отрасли. При этом немаловажно то, что полифенольному, полисахаридному комплексам и флавоноидным агликонам (кверцетин, кемпферол, мирицетин), полученным из зверобоя, присущи антимикробные свойства, что даст возможность использования их также в качестве консервантов и стабилизаторов пищевых продуктов (защита от окисления, брожения и т.д.).

Основные направления использования надземной части зверобоя в медицинской, пищевой и парфюмерно-косметической промышленности приведены в таблице.

Таблица

Основные направления использования травы зверобоя в медицинской, пищевой и парфюмерно-косметической промышленности

№	Лекарственные препараты			Пищевые продукты	Косметические средства
	Наименование	Фармакологическое действие	Лекарственные формы		
1.	Новоиманин	антимикробное	-1% спиртовой раствор		
2.	Красная смолка	противовоспалительное	- мазь - свечи	Краситель	Краситель
3.	Гифларин	гипоазотемическое диуретическое	-1% амп. р-по 2,0 и 5,0 мл		
4.	Экстракт зверобоя сухой	противовоспалительное капилляроукрепляющее анальгезирующее	перор. лек.форма 2% и 5% (р-р), гранулы	Бальзам	Мыло
5.	Кверцетин	антиоксидантное, анальгетическое, радиопротекторное	инъекционная лек.форма	Маргарин Майонез	
6.	Рутин	Р-витаминное капилляроукрепляющее	Порошок, таблетки		
7.	Зверобойное масло	антимикробное противовоспалительное ранозаживляющее	- лечебно-проф. паста - 2% р-р в ингибиторе липазы - капсулы - гранулы		Шампунь Мыло Зубная паста
8.	Полисахаридный комплекс зверобоя	иммуностимулирующее, радиопротекторное	- гранулы - таблетки		Кремы Шампунь
9.	Гиперицины	фотосенсибилизирующее			

Выводы.

Проведенные исследования показали возможность комплексного использования такого ценного лекарственного растения как зверобой продырявленный, получение нескольких препаратов на основе его биологически активных веществ, а именно: гифларин – гипотензивное и диуретическое средство; полифенольный комплекс (сухой экстракт зверобоя), обладающий антиоксидантным, анальгетическим, радиопротекторным действием; кверцетин – антиоксидантной, противоаллергической активностью; рутин – Р-витаминное и капилляроукрепляющее действие; зверобойное масло – антимикробное, противовоспалительное, ранозаживляющее средство, а также полисахаридный комплекс – иммуностимулирующее и радиопротекторное средство.

Перспективными в качестве дополнительного источника лекарственного растительного сырья могут служить следующие виды: зверобой пятнистый, зверобой изящный.

Список литературы

1. Гапоненко В. П. Флавоноиды как активный ингредиент препаратов гипотензивного и диуретического действия / В. П. Гапоненко, О. Л. Левашова // Урология, андрология, нефрология-2014 : материалы научно-практической конференции «Урология, андрология, нефрология-2014» 28-30 мая 2014 г. – Харьков, 2014. – С. 149.
2. Левашова О. Л. Поиск и создание анальгетиков природного происхождения / О. Л. Левашова, В. П. Гапоненко // Світ медицини та біології. – 2015. – № 2. – с. 89.
3. Гапоненко В.П. Фитохимическое и фармакологическое изучение липофильного комплекса зверобоя / В.П. Гапоненко, О.Л. Левашова // Сучасні проблеми фізики, хімії та біології «ФізХімБіо –2012» : матеріали I міжнар. наук.-техн. конф. – Севастополь, 2012. – С. 141-141.

ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ВИМОГ РОБОТОДАВЦІВ ДО ФАХІВЦІВ ФАРМАЦІЇ В ПОСТРАДЯНСЬКИХ КРАЇНАХ

Гаркуша М.І., Сагайдак-Нікітюк Р.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Робота фахівця фармації складна та багатогранна. Нові технології продажів, інноваційні лікарські засоби (ЛЗ), зміна підходів до лікування та застосування ліків, жорстка конкуренція породжують нові вимоги до роботи в аптеці. Більшість великих аптек сьогодні мають сучасне програмне забезпечення, підключені до Інтернету, проводять платежі за допомогою пластикових карток, і, відповідно, фахівці крім професійних вмінь, навичок і знань, повинні мати ще й знання сучасних інформаційних технологій, навички комунікації, вирішення конфліктних ситуацій, знання з психології тощо. Незважаючи на це головне місце серед вимог посідає професіоналізм фахівця. При цьому спостерігається значна розбіжність між вимогами, які висувуються різними роботодавцями, що і зумовлює актуальність дослідження.

Метою дослідження є визначення вимог роботодавців, які висувуються до фахівців фармації в країнах СНД.

Методи дослідження: методи аналізу та синтезу, контент-аналіз, графічний метод.

Основні результати. Для визначення вимог, які висувуються роботодавцями до фахівців фармації, нами були проаналізовані понад 100 актуальних на жовтень 2016 року вакансій, наданих аптечними закладами Естонії, Латвії, Литви, Молдови, Росії, Белорусі, Башкортистану, Казахстану, Киргистану, Узбекистану, Татарстану.

Аналіз проводився за даними провідних сайтів з працевлаштування [5-9].

Для країн, які ввійшли до Євросоюзу, – Естонії, Латвії, Литви та Молдови – характерними є наявність таких професійних компетентностей, як: консультування клієнтів; відпуск фармацевтичних і парафармацевтичних продуктів (ПФП) та рецептурних ЛЗ; прямий контакт з лікарями загальної практики і фахівцями; управління запасами ЛЗ. При цьому фахівці фармації повинні володіти певними знаннями стосовно законодавства в галузі фармації, вміти користуватися комп'ютером; мати фармацевтичну вищу або середню освіту та досвід роботи; володіння – рідною та англійською мовами, в деяких випадках – російською (наприклад - Молдова).

Важливим аспектом провадження належної фармацевтичної практики GPP є наявність особистісних якостей фахівця фармації, до яких належать:

- бажання допомагати людям;
- відповідальність;
- зацікавленість;
- здатність аналізувати, планувати й організовувати;
- ініціативність;
- комунікативні навички;
- клієнторієнтованість;

- координованість;
- переконливість;
- пунктуальність;
- самостійність;
- співпереживання;
- зберігати спокій в самих напруженою ситуацій;
- чуйність;
- швидка орієнтація;

При цьому, роботодавці значну увагу приділяється зовнішньому вигляду.

Проведені дослідження дозволили визначити, що фахівець з фармації в Азербайджані та Вірменії крім консультувати клієнтів аптеки та продажу ЛЗ, повинен здійснювати прийом ЛЗ, вести касову документацію, контролювати термін придатності ЛЗ, дотримуватися фармпорядку, проводити інвентаризацію та складати дефектуру. Він повинен мати вищу освіту та досвід роботи; знати асортимент аптеки; користуватися комп'ютером.

До особистісних якостей належить:

- відповідальність;
- порядність;
- комунікабельність;
- уміння працювати в команді;
- організованість;
- націленість на результат;
- бажання вчитися і прагнення до професійного зростання;
- акуратний вигляд.

Для Росії та Білорусі найбільш характерними є реалізація ЛЗ, виробів медичного призначення (ВМП) та ПФП, участь у підтримці фармацевтичного порядку в аптеці, консультування споживачів, розміщення ЛЗ по фармацевтичним групам, а також за місцями зберігання.

Частота згадок соціально-психологічних характеристик фахівців фармації, які висуваються роботодавцями в Росії та Білорусі наведені на рис. 1 і рис. 2.

Як видно з наведеної діаграми, для Росії характерна наявність таких якостей як упевненість, уважність, професіоналізм, бажання допомагати клієнтам, уміння спілкуватися з покупцями та виконувати доручення швидко і в повному об'ємі, привітність, грамотна мова та усмішливість.

Для Білорусі важливими є націленість на результат (19 згадок з вакансій), клієнтоорієнтованість (9 згадок з вакансій), стрессостійкість (6 згадок з вакансій), відповідальність (4 згадок з вакансій) та безконфліктність (3 згадок з вакансій).

Цікавим є і аналіз вакансій в країнах Азії – Башкортостан, Казахстан, Киргизстан, Узбекистан, Татарстан.

Основними посадовими обов'язками для фахівців фармації для цих країн є відпуск ЛЗ і ВМП, консультування споживачів, контроль за термінами гідності, а також прийом ЛЗ.

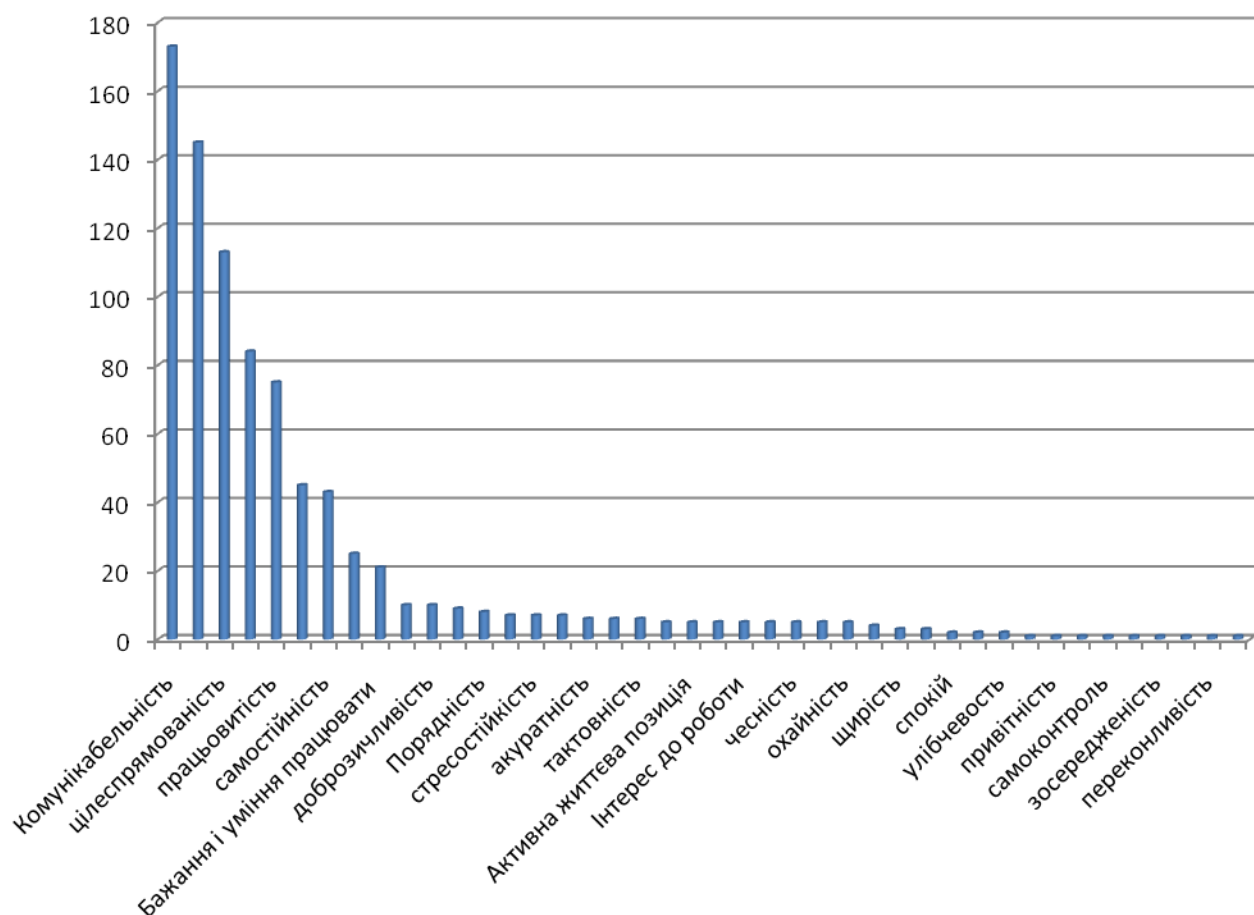


Рис. 1. Частота згадок соціально-психологічних характеристик фахівців фармації в Росії

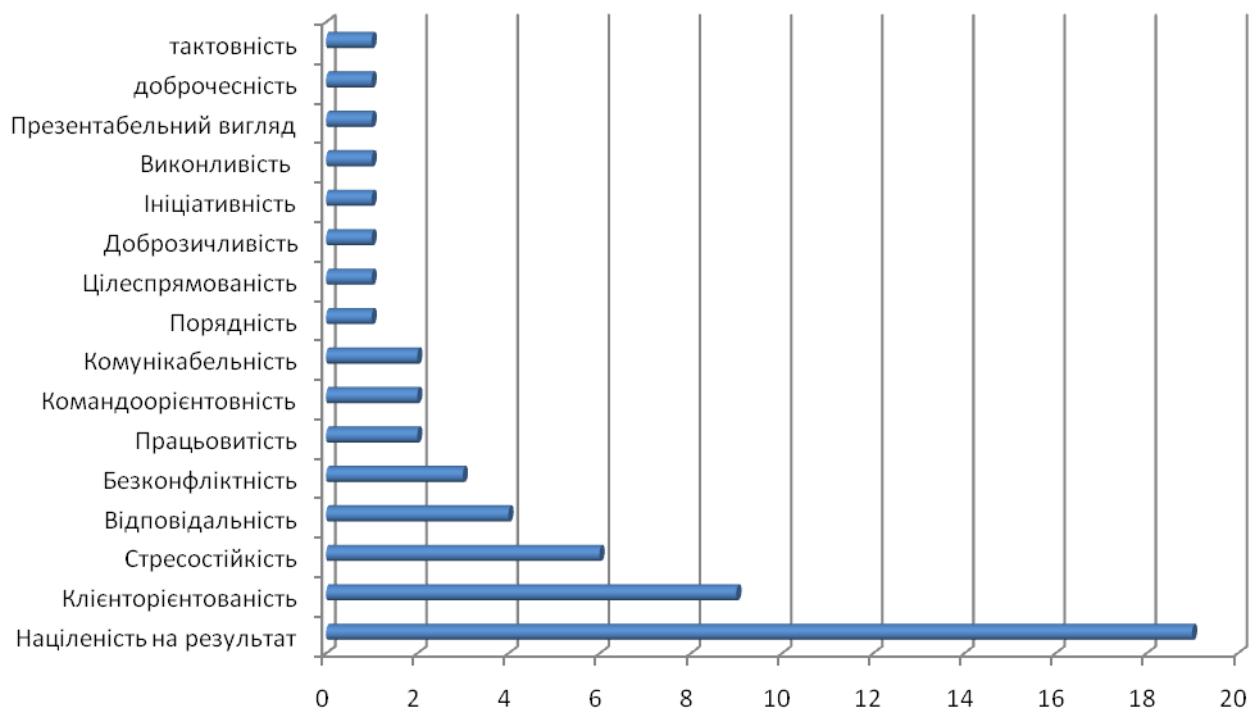


Рис. 2 Частота згадок соціально-психологічних характеристик фахівців фармації в Білорусі

Фахівець фармації повинен знати номенклатуру ЛЗ і ВМП, фармакології, основ фармацевтичної справи.

До соціально-психологічних характеристик фахівців фармації належать:

- Башкортастан – уважність, акуратність, відповідальність, пунктуальність, аналітичний склад розуму;
- Казахстан – відповідальність (14 згадок), комунікабельність (8 згадок), порядність (5 згадок), дисциплінованість (4 згадок), тактовність (4 згадок), націленість на результат (4 згадок);
- Киргистан – комунікабельність, відповідальність, бажання вчитися і розвиватися, уміння грамотне спілкуватися з покупцями;
- Татарстан – комунікабельність (37 згадок), відповідальність (9 згадок), бажання навчатися та розвиватися (8 згадок), активність (7 згадок);
- Узбекистан – відповідальність, дисциплінованість, ініціативність, комунікабельність, порядність, уміння працювати в команді, охайність (таблиця).

Таблиця

Соціально-психологічні характеристики, які висуваються роботодавцями до фахівців фармації в країнах Азії

Соціально-психологічна характеристика	Казахстан	Башкористан	Киргистан	Татарстан	Узбекистан
1	2	3	4	5	6
Відповідальність	+	+	+	+	+
Комунікабельність	+		+	+	+
Порядність	+				+
Дисциплінованість	+				+
Тактовність	+			+	
Націленість на результат	+			+	
Чесність	+			+	
Пунктуальність	+	+		+	
Акуратність	+	+		+	
Уважність	+	+		+	
Доброзичливість	+			+	
Грамотність	+				
Грамотна мова	+		+		
Ініціативність	+				+
Прагнення до кар'єрного зростання	+				
Зібраність	+				
Терплячість	+				
Зосередженість	+				
Охайність	+				
Високий самоконтроль	+				
Клієнтоорієнтованість	+				
Організованість	+				
Уміння працювати в команді	+				+
Аналітичний склад розуму		+			
Працьовитість				+	

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6
Бажання вчитися і розвиватися			+	+	
Самостійність				+	
Активність				+	

Таким чином, фахівець фармації повинен бути професіоналом, який володіє певними знаннями, навиками та вміннями та соціально-психологічними властивостями. При цьому їх доцільно розглядати цілісно як такі, що становлять єдину низку властивості фахівця фармації.

Висновки. 1. Таким чином, узагальнюючи проведені дослідження можна констатувати, що, крім наявності обов'язкових вимог до їх професійних якостей фахівці фармації повинні володіти набором особистісних здібностей, заснованих на сполученні психологічних та соціальних характеристик.

2. Підбір соціально-психологічних характеристик дозволить фахівцям фармації продуктивно і стабільно виконувати свої внутрішньоорганізаційні функції. До психологічних характеристик належать психоемоційна стійкість, відношення до людей (споживачів, клієнтів, колег) та відношення до себе; соціальні характеристики – соціально особистісні, когнітивні та почуття причетності до аптечного закладу.

Список літератури

1. Сайт пошука роботи в Росії
http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_rossii_rabota_v_rossii_vakansii_rossii/0-14
2. Сайт пошука роботи в Литві
http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_litve_vakansii_v_litve_rabota_v_litve/0-366
3. Сайт пошука роботи в Латвії
http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_latvii_rabota_v_rige/0-11
4. Сайт пошука роботи в Естонії http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_estonii_vakansii_v_estonii_rabota_v_estonii/0-360
5. Сайт пошука роботи в Молдові http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_moldove_vakansii_v_moldove_rabota_v_moldove/0-532
6. Сайт пошука роботи в Казахстані http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_kazakhstane_vakansii_v_kazakhstane_rabota_v_kazakhstane/0-194
7. Сайт пошука роботи в Білорусі http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_belorussii_vakansii_v_belorussii_rabota_v_belorussii/0-80
8. Сайт пошука роботи в Узбекистані
http://poiskraboti.ucoz.ru/index/rabota_v_uzbekistane_vakansii_v_uzbekistane_rabota_v_uzbekistane/0-525

РЕЗУЛЬТАТИ АВС/VEN/ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРОДУОДЕНІТОМ

Герасимова О.О., Морус Т.В., Овсієнко Є.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Оцінка призначень лікарських засобів (ЛЗ) в реальній медичній практиці одночасно з клінічної та економічної точок зору є актуальною в умовах складної економічної ситуації в Україні. Її результати дозволяють забезпечити проведення раціональної фармакотерапії захворювань і оптимізувати витрати на її проведення [3].

Хронічний гастродуоденіт (ХГД) є одним з розповсюджених гастроентерологічних захворювань у дітей. Медико-соціальне значення захворювання пов'язано також зі схильністю до рецидивів, можливістю розвитку ускладнень у хворих та зниженням їх якості життя, а також зі значними витратами на лікування [1,5]. Тому проведення клініко-економічного аналізу фармакотерапії дітей з ХГД є доцільним.

Мета дослідження – визначити частоту та необхідність призначень ЛЗ для лікування пацієнтів дитячого віку з ХГД в стаціонарних умовах та оцінити структуру витрат на них.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було проаналізовано 90 історій хвороб пацієнтів віком від 7 до 18 років, які проходили лікування в гастроентерологічному відділенні одного з закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) м. Харкова. Тривалість дослідження – 6 місяців (січень – червень 2015 року). Середній термін перебування пацієнта в стаціонарі – 13 днів.

Аналіз структури витрат на ЛЗ та частоти їх призначень проводили за допомогою допоміжних клініко-економічних методів – АВС-, VEN- та частотного аналізів. АВС-аналіз передбачає ранжування ЛЗ в залежності від частки витрат на кожний з них в загальній структурі витрат з виділенням трьох груп: А – ЛЗ, на які припадає 80 % витрат, В – ті, що потребують 15 % коштів, С – ті, витрати на які складають 5 % від загальних витрат на всі досліджувані препарати. Частотний аналіз дозволяє оцінити частоту застосування того чи іншого ЛЗ при лікуванні пацієнтів з певним захворюванням у ЗОЗ. VEN-аналіз передбачає розподіл ЛЗ за ступенем їх значущості для лікування захворювання [3]. В даній роботі VEN-аналіз проводили за «формальною» ознакою: визначали наявність ЛЗ в українських клінічних протоколах надання медичної допомоги дітям з ХГД та з супутніми захворюваннями (дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, синдром подразненого кишечника, аскаридоз) [4], що були зареєстровані у досліджуваних пацієнтів. При наявності ЛЗ в зазначених документах він отримував індекс V, при відсутності в них – індекс N [3]. Для визначення вартості на курс лікування ЛЗ, які призначались пацієнтам дитячого віку з ХГД, використовували середньовиважену ціну на них у досліджуваній період в

аптечній мережі України [2].

Основні результати. За результатами аналізу історій хвороб пацієнтів дитячого віку з ХГД було визначено 40 торгових найменувань (ТН) ЛЗ (31 міжнародна непатентована назва (МНН)) з 17 фармакологічних груп, що були використані для фармакотерапії.

Згідно з принципами АВС-аналізу досліджувані ЛЗ були розподілені на групи А, В та С. До групи А увійшли найбільш витратні препарати (79,69 % коштів від загальної суми витрат на ЛЗ) – 13 ТН; групи В – ТН з помірною витратністю (14,99 %) – 10 ЛЗ; групи С – найменш витратні ТН (5,32 % витрат) – 17 ЛЗ. Одночасно лідерами за витратами та за частотою призначень пацієнтам були антациди (20,32 % витрат, 16,05 % призначень, 4 МНН, 5 ТН), що використовувались для патогенетичної терапії основного захворювання (ХГД), а також жовчогінні засоби (12,27 % витрат, 11,68 % призначень, 1 МНН, 3 ТН), які призначались для лікування супутньої гастроентерологічної патології. Значна частота призначень встановлена також для блокаторів H₂-гістамінових рецепторів (12,41 % призначень, 2 МНН, 3 ТН). Їх представник «Фамотидин» (табл. в/о 0,02 г № 20 «Дарниця») посідав перше місце у частотному рейтингу серед ТН – 8,75 % призначень (див. таблицю 1). Значні витрати супроводжували також використання препаратів груп «Інші ентеросорбенти» (19,93 % витрат, 1 МНН, 1 ТН) та «Засоби, що застосовуються при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту» (15,20 % витрат, 1 МНН, 1 ТН). Їх представники, відповідно, «Смекта» («Ipsen Pharma», пор. д/п сусп. д/перор. застосування 3 г пакетик №30) та «Іберогаст» («Bayer Consumer Care», кап. орал. фл. 50 мл, № 1) є лідерами за витратами серед ТН зі значним відривом від інших ЛЗ (див. таблицю 2). Сукупна сума витрат на застосування зазначених 2-х ЛЗ у пацієнтів дитячого віку з ХГД складає 35,13 % від загальної суми витрат («Смекта» – 19,93 %, «Іберогаст» – 15,20 %), тобто 1/3 всіх витрат. Вартість зазначених препаратів на курс лікування 1-го хворого була найвищою серед досліджуваних ЛЗ (відповідно, 285,86 грн. та 392,35 грн.). Співставлення результатів АВС/частотного аналізу показало, що ЛЗ групи А призначались майже половині всіх хворих (48,90 %). Отже, основні грошові кошти були витрачені на часто призначувані ЛЗ.

За результатами «формального» VEN-аналізу значна кількість (87,10 %) МНН ЛЗ входила в групу V. В клінічних протоколах були відсутні МНН засобу, що застосовується при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту – «Іберогаст» та розчинів електролітів – «Натрію хлорид», «Реосорбілакт» і «Ксилат».

За результатами VEN/частотного аналізу встановлено, що більшу частину (89,78 %) лікарських призначень складали ЛЗ, наявні в клінічних протоколах. Отримані результати дозволяють стверджувати, що, в цілому, з клінічної точки зору призначення ЛЗ пацієнтам дитячого віку з ХГД в даному відділенні були раціональними.

Співставлення результатів АВС/VEN-аналізу показало, що на ЛЗ, присутні в клінічних протоколах, була витрачена більшість коштів – 81,88 % (з них 64,49 % - на 12 витратних ЛП групи А). Отже, основні кошти, пов'язані з

фармакотерапією пацієнтів дитячого віку з ХГД в досліджуваному відділенні, були витрачені доцільно.

Таблиця 1

Препарати-лідери серед торгових найменувань лікарських засобів за частотою призначень пацієнтам дитячого віку з хронічним гастродуоденітом в одному з закладів охорони здоров'я м. Харкова

Місце у рейтингу	Торгове найменування, виробник	Форма випуску	Ціна упаковки, грн	Середня вартість курсу лікування 1 хворого, грн	Кількість призначень	% від загальної кількості призначень (n=411)
1	Фамотидин, Дарниця	табл. в/о 0,02 г № 20	7,38	10,71	36	8,75
2	Смекта, Ipsen Pharma	пор. д/п сусп. д/перор. заст. 3 г пакетик №30	214,36	285,86	27	6,57
3	Вікалін, Галичфарм	табл. № 10	12,62	51,98	24	5,84
4	Артихол 200, Київський вітамінний завод	табл. в/о 200 мг блістер №30	37,86	86,63	21	5,11
	Фосфалюгель, Astellas Pharma Europe	гель д/перорал. заст. пакет 20 г № 20	141,37	174,73	21	5,11
5	Маалокс, Санофі-Авентіс	сусп. оральн. фл. 250 мл, №1	100,08	100,08	18	4,38
	Артихол 400, Київський вітамінний завод	табл. в/о 400 мг, блістер №40	89,8	94,50	18	4,38

Таблиця 2

Найбільш витратні торгові найменування лікарських засобів групи А (за результатами АВС-аналізу), які призначались пацієнтам дитячого віку з хронічним гастродуоденітом в одному з закладів охорони здоров'я м. Харкова

Місце у рейтингу	Торгове найменування, виробник	Форма випуску	Ціна Упаковки, грн	Середня вартість курсу лікування 1 хворого, грн	Кількість призначень	Сума витрат на препарат, грн	% від загальної суми витрат
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Смекта, Ipsen Pharma	пор. д/п сусп. д/перор. заст. 3 г пакетик, ванільний, № 30	214,36	285,86	27	7718,22	19,93
2.	Іберогаст, Bayer Consumer Care	кап. орал. фл. 50 мл, № 1	280,25	392,35	15	5885,25	15,2

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
3.	Фосфалюгель, Astellas Pharma Europe	гель д/перорал. заст. пакет 20 г, № 20	141,37	174,73	21	3669,33	9,48
4.	Артихол 200, Київський вітамінний завод	табл. п/обол 200 мг блістер, №30	37,86	86,63	21	1819,23	4,7
5.	Маалокс, Санофі- Авентіс	сусп. оральн. фл. 250 мл, №1	100,08	100,08	18	1801,44	4,65

Висновок. За результатами ABC-, VEN- та частотного аналізів реальну фармакотерапію, що призначалась пацієнтам з ХГД в досліджуваному ЗОЗ м. Харкова, в цілому, можна вважати раціональною як з клінічної, так і з економічної точок зору. Результати проведеного дослідження можуть служити підґрунтям для подальшого вдосконалення фармакотерапії пацієнтів дитячого віку з ХГД в даному ЗОЗ (10,22 % призначень ЛЗ, які відсутні в клінічних протоколах та відносяться до групи другорядних ЛЗ).

Список літератури

1. Бекетова Г. В. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I) // Дитячий лікар. – 2012. – №6 (19). – С. 20–24.
2. Компендиум OnLine [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://compendium.com.ua/prices>.
3. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко та ін. – Х.: Стиль-Издат, 2013. – 36 с.
4. Реєстр медико-технологічних документів. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/mtd/index.html>
5. Шахова А. М., Лобанов Ю. Ф. Медико-экономическая эффективность различных схем реабилитации детей с хроническим гастродуоденитом // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С.139–143.

РЕЗУЛЬТАТЫ АВС-АНАЛИЗА ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Герасимова О.А., Керимова Г.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. Пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте во всем мире. Медико-социальное значение заболевания обусловлено также высокой смертностью среди пациентов и значительными затратами на лечение пневмонии [1,3]. Учитывая вышесказанное, клинико-экономическая оценка фармакотерапии данного заболевания в реальной клинической практике является актуальной.

Цель исследования – определить структуру затрат на фармакотерапию внебольничной пневмонии у детей в одной из клиник г. Харькова.

Методы исследования. Для достижения поставленной цели в работе использован вспомогательный клинико-экономический метод: АВС-анализ [2]. Продолжительность исследования – 6 месяцев (январь – июнь 2016 года).

Основные результаты. Ретроспективный анализ 96 историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией в возрасте от 9 до 12 лет (44 мальчика и 52 девочки) позволил установить 44 торговых наименования (ТН) лекарственных препаратов (39 международных непатентованных наименований (МНН)) из 20 фармакологических групп. Соотношение ТН импортного и отечественного производства составляло 1,3:1. В соответствии с принципами АВС-анализа ТН лекарственных препаратов были распределены на 3 группы следующим образом: группа А – 12 ТН (79,17 % от общих затрат на препараты), группа В – 14 ТН (15,72 % затрат), группа С – 18 ТН (5,11 % затрат). Лидером в АВС-рейтинге стал представитель цефалоспоринов – «Цефоктам» (ЧАО «ФФ «Дарница», пор. д/п инф. раствора 1,5 г фл. № 1; 14,07 % от общей суммы затрат). Затраты на все препараты данной группы (5 МНН, 8 ТН) были наибольшими в структуре затрат на фармакотерапию внебольничной пневмонии у детей в данной клинике и составили 48,29 %.

Выводы. Результаты проведенного АВС-анализа могут быть использованы в данной клинике г. Харькова для оптимизации затрат на фармакотерапию детей с внебольничной пневмонией.

Список литературы

1. Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Русакова Е.А. Внебольничная пневмония у детей // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2. – С. 101-105.
2. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко та ін. – Х.: Стиль-Издат, 2013. – 36 с.
3. Пневмония. Информационный бюллетень ВОЗ №331. Ноябрь 2015. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕЛЮШКОВОГО ДЕРМАТИТУ В УКРАЇНІ

Глущенко О.М., Хоменко Р.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вступ. Захворювання шкіри та підшкірної клітковини займають вагому роль у структурі загальної захворюваності дитячого населення. За даними державної статистичної звітності про стан здоров'я дітей 0-17 років, у 2014-2015 роках у структурі захворюваності переважали хвороби органів дихання (66,7 %), шкіри та підшкірної клітковини (5,3 %), деякі інфекційні та паразитарні хвороби (3,6 %), хвороби органів травлення (3,6 %), ока та його придаткового апарату (3,3 %) [4].

Найпоширенішими захворюваннями шкіри та підшкірної клітковини у дітей є атопічний дерматит, алергічний діатез, контактний та пелюшковий дерматити. Пелюшковий дерматит проявляється у вигляді різних запальних змін шкіри в паховій та сідничній ділянках, що уражує дітей раннього віку (0-12 місяців). Відомо, що поширеність даного захворювання становить від 25 % до 50 % [3].

Незважаючи на широкий арсенал лікарських засобів, що успішно застосовуються в дерматології, лікування пелюшкового дерматиту не завжди дає бажані результати, тому дослідження даного захворювання та його фармакотерапії є актуальним.

Мета дослідження. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів, які застосовуються у дитячій дерматології та сприяють лікуванню пелюшкового дерматиту.

Методи дослідження. Використовували методи системного аналізу, інформаційного пошуку та порівняння. Аналіз асортименту препаратів проводили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС. Об'єктами дослідження були засоби для застосування в дерматології, які використовують для лікування пелюшкового дерматиту.

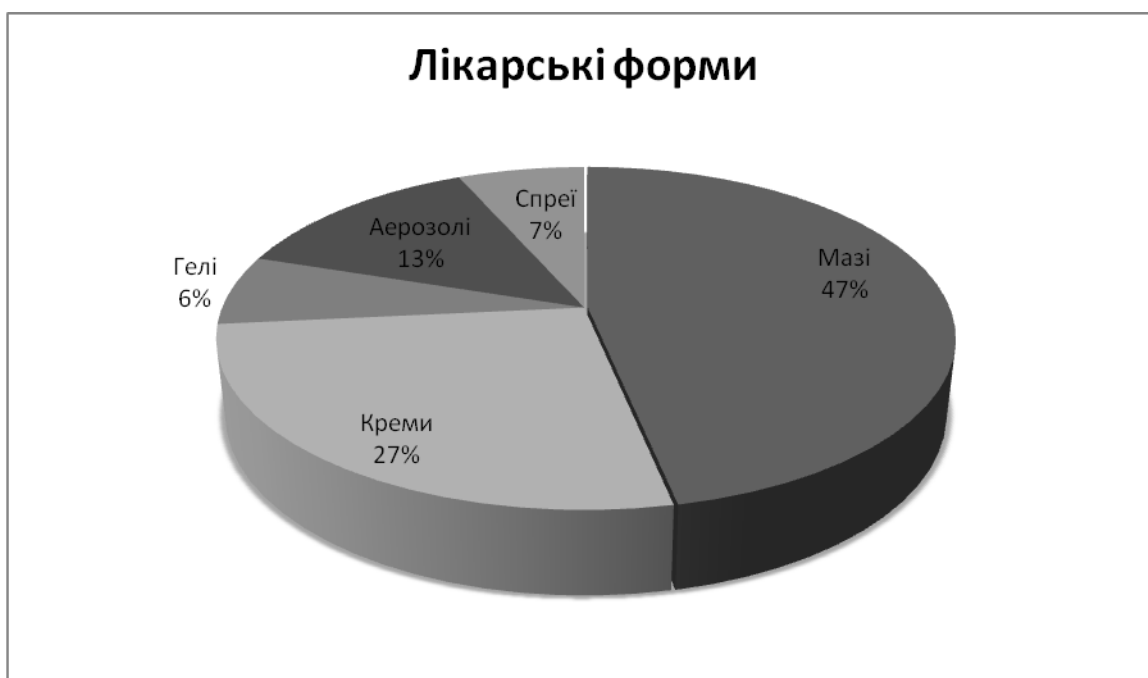
Основні результати. Згідно з АТС-класифікацією асортимент лікарських засобів для застосування в дерматології для лікування пелюшкового дерматиту формують лікарські препарати декількох груп: D01 (протигрибкові препарати для застосування в дерматології), D02 (препарати з пом'якшувальною та захисною дією), D03 (засоби, які сприяють загоєнню ран і рубцюванню) та D07 (кортикостероїди для застосування в дерматології).

Аналіз зареєстрованих лікарських засобів для лікування пелюшкового дерматиту показав, що вони представлені 5 лікарськими формами (див. діаграму 1).

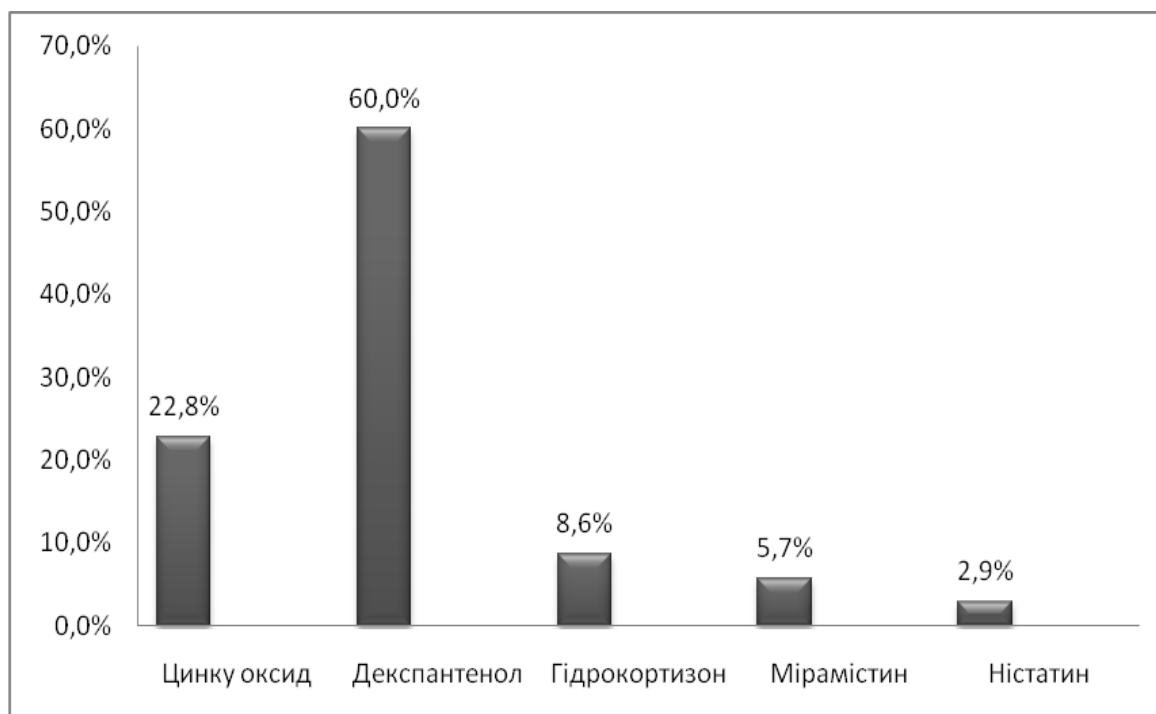
Згідно з отриманими даними, найбільшу частку займають лікарські засоби у вигляді мазей – 46,7 %, далі йдуть креми – 26,7 %, аерозолі – 13,3 % і найменшу частку займають гелі та спреї – по 6,6 %.

Після аналізу за діючою речовиною асортименту лікарських засобів для

лікування пелюшкового дерматиту доведено, що зареєстровані лікарські засоби в своєму складі містять такі активні фармацевтичні інгредієнти: цинку оксид, декспантенол – основні, а при тяжкому перебігу захворювання – ністатин, гідрокортизон та мірамістин (див. діаграму 2).



Діаграма 2. Лікарські форми для лікування пелюшкового дерматиту.



Діаграма 2. Активні фармацевтичні інгредієнти для лікування пелюшкового дерматиту.

Відповідно до Державного реєстру станом на 2016 рік 60 % лікарських

засобів містять декспантенол, 22,8 % – цинку оксид, 8,6 % – гідрокортизон, 5,7 % – мірамистин та 2,9 % – ністатин.

Подальший аналіз зареєстрованих лікарських засобів для лікування пелюшкового дерматиту показав, що сучасний ринок даної групи препаратів представлений переважно вітчизняними виробниками і лише 38% від усього асортименту складають препарати зарубіжних виробників.

Асортимент даної групи препаратів формують 9 вітчизняних підприємств-виробників та 5 зарубіжних. Лідерами серед вітчизняних виробників є ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (30 %) та ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни (15 %).

Висновки. Проведено дослідження асортименту лікарських засобів для застосування у дерматології з метою лікування пелюшкового дерматиту та встановлено, що українські виробники репрезентують на внутрішньому фармацевтичному ринку 62 % препаратів аналізованої групи. Лідером серед вітчизняних підприємств-виробників є ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків). Найпоширенішими лікарськими формами є мазі та креми.

Надалі залишаються невирішеними проблеми застосування при пелюшковому дерматиті лікарських препаратів призначених як для дорослих, так і для дітей, що є недоцільним (дитяча шкіра має ряд відмінностей від дорослої), та протипоказання застосування певних груп активних фармацевтичних інгредієнтів, які необхідні при тяжкому перебігу захворювання, наприклад, деякі препарати з групи кортикостероїдів для місцевого застосування протипоказані для застосування у новонароджених.

Таким чином, розробка нових ефективних лікарських засобів для лікування пелюшкового дерматиту є актуальним завданням сучасної фармації.

Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
2. Компендіум. [Електронний ресурс]. – режим доступу: <http://compendium.com.ua/>
3. Марушко Ю.В. Профілактичні та лікувальні заходи при пелюшковому дерматиті в дітей / Ю.В. Марушко // Здоров'є ребѐнка.- 2015. - №2 (61). – С. 107-111.
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / за ред. Квіташвілі О.; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2015. – 460 с.

**ЗМІНИ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ, СЕЧІ ТА
ТКАНИНИ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ
НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ЛІПОФЛАВОНОМ**

*Горошко О.М., Заморський І.І., Драчук В.М., Богдан Н.С., Паламар А.О.,
Горошко Н.А.*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний
медичний університет»

Як і для будь-якої біологічної функціональної системи, регуляторна неспроможність – одна з найбільш загальних і важливих умов втрати надійності системи гомеостазу. При порушенні гормональної регуляції принцип надлишку елементів біологічного процесу, з явища позитивного, спрямованого на підвищення надійності системи, перетворюється в явище негативне, яке сприяє деградації системи, звуженню її функціональних можливостей. За умов функціональних навантажень, стресорних впливів це проявляє себе послабленням сили фібринолітичної реакції [4,7].

У тих випадках, коли виникають надзвичайні для організму людини обставини (гострі запальні процеси, операційні втручання, зневоднення організму, важкий фізичний або психоемоційний стрес, тощо), відбувається зрив внутрішньосистемних компенсаторно-приспосувальних механізмів [9]. Протеолітичні ферменти беруть участь не тільки в розщепленні білків у тканинах і травному тракті, але і мають регулювальне значення, оскільки є одним із механізмів біологічного контролю функцій органів і тканин організму [2]. Надмірна активація системи необмеженого протеолізу є важливою патогенетичною ланкою в розвитку деструктивних, запальних та алергічних реакцій [8], а зміни параметрів системи несуть інформацію про ближчий прогноз захворювання.

Зміни в діяльності нирок можуть викликати порушення процесів протеолізу і фібринолізу та навпаки [11], тому вивчення корекції цих процесів є актуальним.

Мета дослідження: Вивчити зміни протеолітичної активності при гліцериновій гострій нирковій недостатності та з'ясувати можливість впливу ліпофлавонової на її активність в сечі, плазмі крові та тканині нирок.

Матеріали і методи: Експериментальні дослідження проводились на 21 нелінійних білих щурах масою 120 – 180 г. Піддослідні тварини були поділені на такі групи: 1 – контроль, тваринам вводили внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій в об'ємі, що є еквівалентною кількості розчину ліпофлавонової; 2 – створювали модельну патологію нирок і вводили внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій в об'ємі, що є еквівалентною кількості розчину ліпофлавонової; 3 – тварини, які після моделювання патології одержували ліпофлавонової.

ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцерину у дозі 10 мг/кг [3]. Препарат кверцетину – ліпофлавонової – у ліпосомільній формі вводили внутрішньоочеревинно у дозі 8 мг/кг у перерахунку на кверцетин одноразово [6].

Вплив ліпосомального препарату кверцетину на функцію нирок у тварин досліджували за умов водного навантаження організму. Водне навантаження створювали шляхом внутрішньошлункового введення питної води кімнатної температури в об'ємі 5 % від маси тіла, після чого збирали сечу протягом 2 год. Тварин забивали шляхом декапітації, під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Забій тварин проводили на 24 год. Матеріалами дослідження були сеча, плазма крові, сироватка крові, гомогенат нирки. Ступінь пошкодження ниркової тканини при ГНН оцінювали за інтенсивністю протеолізу. Стан протеолітичної активності визначали на основі реакції з азосполуками [1]. Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми “Statgraphics” з використанням t-критерію Ст’юдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

При дослідженій гліцеролової моделі ГНН (табл. 1-3) було виявлено, що зміни стану крові відбуваються при різкому пригніченні протеолітичної активності. За умов гліцеролової ГНН також зменшувались показники активності фібринолізу [5], ймовірно, внаслідок пошкодження проксимальних відділів каналців нефрона, що мало спричиняти зменшення синтезу і, відповідно, активності урокінази. Зменшення досліджуваних показників протеолітичної активності можна пояснити одночасним зменшенням активності фібринолізу, оскільки процеси фібринолізу активують ферменти протеолізу.

Згідно даних експерименту, при корекції ГНН ліпофлавоном протеолітична активність у сечі була більшою щодо нелікованих тварин.

При одноразовому введенні ліпофлавону лізис альбуміну зріс на 24 год – у 1,8 раза, відповідно лізис азоказеїну збільшився у 1,5 раза, лізис азоколу достовірно не змінився (табл.1).

Таблиця 1

Вплив ліпофлавону на протеолітичну активність у сечі щурів при гліцероловій гострій нирковій недостатності після одноразового введення ($M \pm m$, $n=7$)

Показники, що вивчалися	Контроль	ГНН	ГНН + ліпофлавон
Лізис азоальбуміну, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$5,56 \pm 0,14$	$3,51 \pm 0,45$ $p_1 < 0,001$	$6,40 \pm 0,31$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Лізис азоказеїну, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$5,61 \pm 0,19$	$4,24 \pm 0,18$ $p_1 < 0,001$	$6,33 \pm 0,17$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Лізис азоколу, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$0,09 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$

Примітки: ГНН – гостра ниркова недостатність;

p_1 – вірогідність різниць показників порівняно з контролем;

p_2 – вірогідність відмінностей показників порівняно з нелікованими тваринами;

Протеолітична активність плазми крові (табл.2) змінювалась дещо неоднорідно. При одноразовому використанні ліпофлавоу інтенсивність лізису альбуміну та лізису казеїну збільшувалася на 24 год у 1,9 та у 1.5 раза відповідно. Колагенолітична активність плазми крові, визначена за лізисом азоколу, зменшилась при корекції ГНН ліпофлавоном порівняно з даними у тварин з ГНН без корекції.

Таблиця 2

Вплив ліпофлавоу на протеолітичну активність у плазмі крові щурів при гліцероловій гострій нирковій недостатності після одноразового введення
($M \pm m$, $n=7$)

Показники, що вивчалися	Контроль	ГНН	ГНН + ліпофлавон
Лізис азоальбуміну, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$4,03 \pm 0,21$	$3,38 \pm 0,21$ $p_1 < 0,01$	$6,56 \pm 0,25$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,00$
Лізис азоказеїну, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$4,41 \pm 0,28$	$3,53 \pm 0,31$ $p_1 < 0,05$	$6,54 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Лізис азоколу, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$0,15 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$	$0,23 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$

Примітка. Умовні позначення такі ж, як у табл. 1.

Результати дослідження протеолітичної активності на тлі ГНН у тканині нирок (табл.3) показали також достовірне зростання лізису азоальбуміну при одноразовому введенні ліпофлавоу у 1,5 раза. Активність деструкції білків з найбільш високою молекулярною масою, що визначалась за лізисом азоказеїну, збільшувалася у порівнянні з нелікованими тваринами та коливалась у межах контрольних тварин. Так, згідно отриманих даних на 24 год експерименту лізис азоказеїну зріс у 1,5 раза після введення ліпофлавоу.

Таблиця 3

Вплив ліпофлавоу на протеолітичну активність у тканині нирок щурів при гліцероловій гострій нирковій недостатності після одноразового введення
($M \pm m$, $n=7$)

Показники, що вивчалися	Контроль	ГНН	ГНН + ліпофлавон
Лізис азоальбуміну, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$49,9 \pm 1,4$	$39,9 \pm 1,1$ $p_1 < 0,001$	$58,4 \pm 1,4$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Лізис азоказеїну, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$51,1 \pm 1,1$	$39,4 \pm 2,1$ $p_1 < 0,001$	$60,8 \pm 0,9$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Лізис азоколу, $E_{440}/(\text{мл} \times \text{год.})$	$1,61 \pm 0,33$	$3,94 \pm 0,36$ $p_1 < 0,001$	$8,85 \pm 0,73$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка. Умовні позначення такі ж, як у табл. 1.

Інтенсивність розпаду азоколу також зростала в лікованих тварин у порівнянні з нелікованими, що наведено у зазначеній вище таблиці у 2,2 раза.

Отже, ліпосомальний препарат кверцетину - ліпофлавіон при одноразовому введенні сприяв відновленню протеолітичної активності в організмі тварин з гліцероловою ГНН.

Таким чином, на підставі наших досліджень можна зробити такі **висновки:**

1. При дослідженій гліцеролової моделі ГНН було виявлено зниження показників протеолізу в досліджуваних тканинах, що, ймовірно, відбувалося внаслідок зменшення вмісту тканинних активаторів плазміногену.

2. Препарат кверцетину- ліпофлавіон сприяє відновленню протеолітичної активності в організмі тварин з ГНН. сприяє відновленню колагенолітичної активності як у досліджених рідинах організму (плазма крові і сеча), так й у тканині нирок тварин.

Список літератури

1. Веремеєнко К.Н. Протеоліз в нормі і патології / К.Н. Веремеєнко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоров'я, 1988. – 199 с

2. Веремеєнко К.Н. Роль протеоліза в інвазії і метастазуванні злоякісних пухлин (огляд літератури і власних досліджень) / К.Н. Веремеєнко, Д.И. Заболотний, А.И. Кизим // Журн. АМН України. – 2002. – Т.2. – С. 217 – 237.

3. Викторов И.В. Роль оксидів азоту і інших вільних радикалів в ішемічній патології мозку / И.В. Викторов // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5 — 11.

4. Висоцька В. Г. Біохімічні аспекти хронічної організації протеолітичної, фібринолітичної активності сечі та плазми крові білих щурів / В. Г. Висоцька // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т 9, № 2. – С. 41-43.

5. Горошко О.М. Зміни протеолітичної активності плазми крові, сечі та тканини нирок щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності та її корекція корвітином / О.М. Горошко, І.І. Заморський, О.В.Геруш, І.В.Геруш, І.М.Сахацька // Медична Хімія – т. 12, №4, 2010 . – С. 22-25.

6. Зупанець І.А. Дослідження гострої токсичності та середньо ефективних доз кверцетину при парантеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, Д.С. Харченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009, №1(8). – С.28 – 32.

7. Леонтьєва Ф.С. Діагностичне значення маркерів фібринолізу у хворих на остеоартроз великих суглобів, які потребують ендопротезування/ Ф.С. Леонтьєва, В.О. Туляков, Д.В. Морозенко, Н.В. Яковенко// «Молодий вчений» № 8 (11) серпень, 2014 р.С 115-117

8. Орлова О.А. Динаміка протеолітичної активності в тканині нирок щурів за умов окиснювального стресу / О.А. Орлова // Укр. мед. альм. – 2002. – Т.5., № 5. – С. 98 – 99.

9. Швець В.І.Особливості змін за умов зменшення об'єму циркулюючої крові у системах регуляції водно-сольового обміну і плазматичного фібринолізу/ В.І. Швець, Г.І. Ходоровський, В.А. Дорошко, Н.В. Швець// Вісник проблем

біології медицини. – 2000. Вип.4 - С. 164-167.

10. Щудрова Т.С. Вплив органоспецифічних пептидів на протеолітичну та фібринолітичну активність у нирках за умов розвитку рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності/ Т.С. Щудрова, І .І. Заморський // “Вісник Вінницького національного медичного університету” 2014, №2, Т.18С. 416-418

11. Heidland A. Renal fibrosis: Role impaired proteolysis and potential therapeutic strategies / A. Heidland, K. Sebekova, L. Paczek // *Kidney Int.* – 1997. – Vol.52, – P. 1

***Coronilla varia* L. КАК ОБЪЕКТ
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ**

Гречаная Е.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Вязель (*Coronilla varia* L.) – название произошло от лат. Corona – венец – пестрый или разноцветный – многоцвет, чахоточная трава – корневищный травянистый светолюбивый засухоустойчивый многолетник с полым ветвистым стеблем высотой 30-80 см. Цветет в период с июня до заморозков и принадлежит к семейству бобовых. Корневище толстое, ползучее. Стебли многочисленные, разветвленные, бороздчатые, восходящие или распростерты, обычно изогнутые, тонкие, угловатые, полые. Листья непарноперистые, сидячие или почти сидячие, из 5-12 пар овальных или продолговатых листочков. Прилистники мелкие, линейно-ланцетные или продолговатые, свободные. Листочки узкоэллиптические, постепенно или чаще очень коротко заостренные, с коротким шипиком на верхушке, на коротких черешках, зеленые, голые, нижняя пара листочков несколько отодвинутая к основанию черешка. Цветки мелкие белые, розовые или лилово-пурпурные, пестроокрашенные. Цветки первоначально вверх смотрящие или горизонтальные, при отцветании поникают, на коротких цветоножках, собраны в плотные верхушечные и пазушные простые зонтики. Все лепестки равны между собой по длине. Цветочная головка находится на длинной цветоножке. Плоды – линейные бобы, распадающиеся на членики.

Вязель пестрый произрастает в средней и южной полосе Европы, на Кавказе, в Западной Сибири. Излюбленное местообитание – степные луга, склоны, холмы, опушки леса, кустарники, а также вдоль дорог и в посевах как сорняк.

В народной медицине вязель пестрый используется при отеках, в качестве сердечного и мочегонного средства и как средство от диареи. Наружно свежие истолченные листья используют при порезах в качестве кровоостанавливающего средства. Способность целебно действовать на кровеносные сосуды позволяет применять вязель в виде настоев и настоек при атеросклерозе. Народные целители применяют настои растения при отеках суставов, особенно голеностопных и коленных.

Химический состав растения изучен недостаточно. Установлено, что трава содержит ядовитый гликозид корониллин, что делает все растение ядовитым и в то-же время придает растению характерное для сердечных гликозидов кардиотоническое действие. В семенах содержатся гликозиды (коронизид, корониллин), углевод стахиоза, жирное масло, насыщенные жирные кислоты; мочева кислота; в траве есть корониллин, псевдокумарин, дубильные вещества, аскорбиновая кислота и каротин. Цветки богаты эфирным маслом [4].

При применении растения состав его, по нашему мнению, изучен недостаточно; не изучено влияние компонентов на организм при приеме, в том

числе и производных 4-оксикумарина с антикоагулянтным действием. Поэтому, целью работы было проведение исследований химического состава экстракта нативной травы вяза пестрого и экстракта травы после кислотного гидролиза.

Заготовки всей надземной части (стебель, листья, цветки) проводили во время цветения. Высушивали под навесом естественно [3].

Высушенное сырье измельчали и часть его подвергали гидролизу 0,1 Н раствором хлоридной кислоты. Этаноловые экстракты подвергали газожидкостному хроматографированию с масс-детекцией. Компоненты идентифицировали, используя библиотеку данных [1,2].

В нативном сырье было идентифицировано 33 компонента, после гидролиза количество компонентов уменьшилось, но изменились их количественные показатели (таблица).

Таблица

Компонентный состав травы вяза пестрого до и после гидролиза

Наименование ингредиента	Колич.	Наименование ингредиента	Колич.
2-феноксиэтанол	4.5	3-пентен-2-он	401
тетрадекан	5.0	акриловая кислота	281
додекановая кислота	4.4	гексаналь	121
кумарин	1.2	фурфурол	126
дигидроактинидиолид	2.5	капроновая кислота	190
тетрадекановая кислота	21.8	2-гептеналь	50
гексагидрофарнезилацетон	4.9	бензальдегид	56
пентадекановая кислота	8.6	бутиролактон	58
пальмитиновая кислота	179.0	2-5Н-фуранон	36
лолиолид	4.4	5-метил-2-5Н-фуранон	58
гептадекановая кислота	3.3	2,4-гептадиеналь	37
фталат	12.5	бензиловый спирт	45
фитол	14.0	фенилацетальдегид	99
олеиновая кислота	17.9	β-фенилэтиловый спирт	99
стеариновая кислота	43.5	2-феноксиэтанол	450
линолевая кислота	23.4	3-этил-4-метил-1Н-пиррол-2,5-дион	355
линоленовая кислота	26.6	салициловая кислота	511
трикозан	16.9	3-этил-4-метил-1Н-пиррол-2,5-дион	148
тетракозан	6.4	кумарин	205
эйкозановая кислота	7.3	дигидроактинидиолид	502
пентакозан	45.0	пальмитиновая кислота	344
гексакозан	6.8	лолиолид	1157
гептакозан	142.0	индол-5-альдегид	99
фталат	2.6	6-оксикумарин	145
октакозан	35.3	стеариновая кислота	46
нонакозан	334.4	скополетин (7-окси-6-метоксикумарин)	168

Продолжение табл.

Наименование ингредиента	Колич.	Наименование ингредиента	Колич.
сквален	18.7	гептакозан	118
фитилацетат	2.3	нонакозан	411
гентриаконтан	89.5	гентриаконтан	238
витамин Е	0.9	кемпестерол	10.3
стигмастерол	38.2	γ-ситостерол	141,8

Выводы: Нами изучен химический состав сырья вязаля пестрого до и после кислотного гидролиза.

Список литературы

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: Монография в 3 т. / под ред. В. П. Георгиевского. – Х., изд. НТМТ; 2011. – Т. 1. – 464 с.
2. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: Монография в 3 т. / под ред. В. П. Георгиевского. – Х., изд. НТМТ; 2011. – Т. 2. – 474 с.
3. Гречана О.В. Порівняльний фітохімічний аналіз сировини *Lupinus luteus* L. та *Medicago falcata* L. subsp. *romanica* (Prodan.) O. Schwarz & Klink. після гідролізу «Фармацевтичний журнал» №6. - 2015. – С. 66-73.
4. Barceloux D. G. Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals John Wiley & Sons – 2012. – 1184 p.

ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ФІТОЗАСОБУ КУРАРЕПОДІБНОЇ ДІЇ З СИРОВИНОЮ *Delphinium elatum*

Гриців С.В., Колб Ю.І., Конечна Р.Т., Новіков В.П.

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Вступ. У наш час все більше спостерігається відмова від синтетичних ліків курареподібної дії і зростає попит на ефективні та безпечні препарати природнього походження. Це пов'язано з обмеженнями використання їх при наявності супутніх захворювань, виникненню різноманітних побічних ефектів, при їх застосуванні, та негативним впливом на організм людини.

Так, за даними фахової літератури кількість препаратів курареподібної дії, представлених на фармацевтичному ринку України є недостатньою. Окрім цього слід зазначити, що серед них немає жодного препарату на основі рослинної сировини. Тому перспективним є розробка нових ефективних, безпечних фітозасобів курареподібної дії. Цікавими в даному напрямку є лікарські рослини, які здавна використовувалися народною медициною як міорелаксанти. Серед таких особливий інтерес викликають рослини родини *Ranunculaceae*, притаманні Західному регіону України, які застосовуються народною медициною та володіють курареподібною дією є: *Delphinium elatum*, *Consolida regalis*, *Cynoglossum officinale* та інші. Тому актуальним та перспективним для фармацевтичної науки є більш детальне вивчення вищезгаданих рослин.

Мета дослідження. Метою нашої роботи є проведення маркетингового аналізу вітчизняного ринку лікарських засобів з курареподібною дією, а також визначення наявності на ринку ліків природнього походження.

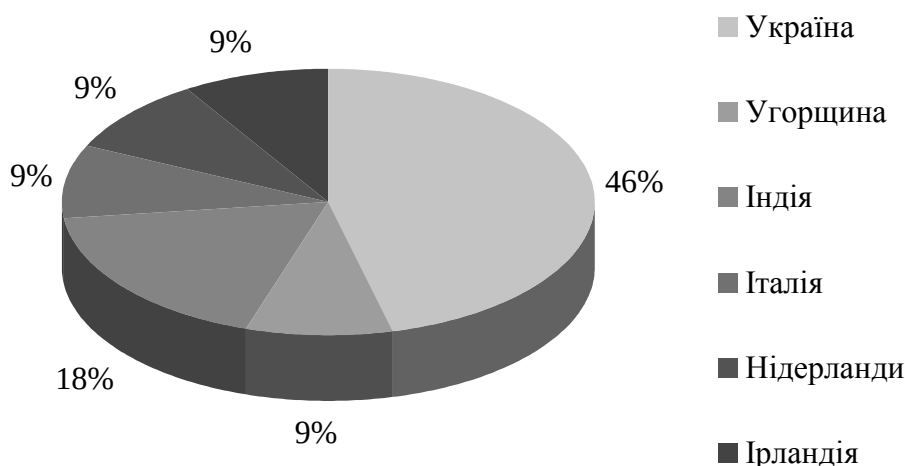
Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети нами була проведена комплексна маркетингова оцінка фармацевтичного ринку України лікарських засобів курареподібної дії. Аналіз асортименту препаратів здійснили використовуючи метод аналізу вторинної маркетингової інформації. Об'єкти дослідження – лікарські засоби курареподібної дії дозволені до застосування в Україні. Роботу виконали з використанням статистичного, логічного і графічного методів.

Основні результати. Препарати проаналізували згідно з уніфікованою анатомо-терапевтичною та хімічною класифікаційною системою АТС. Аналізована група препаратів належить до групи M03A – міорелаксанти периферичної дії.

На першому етапі проводилось вивчення характеристик асортименту засобів курареподібної дії за ознакою країни-виробника. Наше дослідження показало, що згідно з даними літератури [2] пропозиції на український фармацевтичний ринок надходять, як від вітчизняних, так і від іноземних виробників (див. діаграму 1).

При аналізі встановлено, що в структурі на фармацевтичному ринку України майже однакова кількість препаратів вітчизняного й іноземного виробництва: 5 і 6 виробників відповідно.

Препарати курареподібної дії, які представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку представлені в таблиці 1. [2].



Діаграма 1. Вітчизняний ринок міорелаксантів периферичної дії залежно від країни виробника

Таблиця 1

Лікарські засоби з курареподібною дією фармацевтичного ринку України.

Назва	Форма випуску	Назва	Форма випуску
Дитилін-Дарниця	Розчин для ін'єкцій	Тракриум	Розчин для ін'єкцій
Акурон	Розчин для ін'єкцій	Дитилін-Біолік	Розчин для ін'єкцій
Інтубан	Розчин для ін'єкцій	Ардуан	Розчин для ін'єкцій
Дитилін	Розчин для ін'єкцій	Есмерон	Розчин для ін'єкцій
Норкурон	Розчин для ін'єкцій	Атракад	Розчин для ін'єкцій
Спазлактон	Таблетки		

Наступний етап дослідження передбачав маркетинговий аналіз у площині пропозицій лікарських препаратів за діючою речовиною. Таким чином, аналізуючи дані проведеного дослідження, можна відзначити, що виробниками запропоновані лікарські засоби тільки синтетичного походження. Як активно діючі інгредієнти застосовуються: атракурію бесилат, алкуронії хлорид, піпекуронію бромід, рокуронію бромід, дитилін.

Для детальнішого вивчення цього сегмента препарати аналізували за формою випуску. На фармацевтичному ринку препарати курареподібної дії представлені такими лікарськими формами, як розчин для ін'єкцій та таблетки. Однак, найбільш поширеною лікарською формою є розчин для ін'єкцій.

На основі проведеного маркетингового дослідження встановлено доцільним як об'єкт фармакогностичного, фітохімічного та біотехнологічного

дослідження обрати лікарську рослину *Delphinium elatum*.

Delphinium elatum – багаторічна трав'яниста рослина родини *Ranunculaceae*. Поширений у Карпатах: масив Боржава (підніжжя г. Великий Верх, на нижній терасі р. Оси), Мармароські Альпи (г. Берлебашка), **Горгани (околиці с. Синевир Міжгірського р-ну Закарпатської обл.), Чивчини (на вершинах г. Фатія Банулуї, Гнетеса, Прелуки, Чивчинаж, Чивчин, Будичевська)**. А також **диз'юнктивно поширений у Європі, Сибірі, Ср. Азії (гори) та на півночі Монголії**. *Delphinium elatum* містить цінні біологічно активні речовини, а саме: дитерпенові алкалоїди (елатин, дельсемін, делартин, кондельфін, які володіють високою фармакологічною активністю та проявляють курареподібну дію), третинні аміни, аконітову кислоту, камферол, макро- і мікроелементи: K; Mg; Cu; Fe; Mo; Se; Co; Zn; Ba; Ni [1, 3, 4].

В якості лікарської рослинної сировини використовують насіння, корені і траву *Delphinium elatum*, яку збирають під час цвітіння.

Народна медицина здавна успішно застосовує *Delphinium elatum* при лікуванні зубного і головного болю, циститу, кон'юнктивіту, запаленні легень, плевриту, захворюваннях шкіри. Насіння рослини має потужні антипаразитичні і кровоспинні властивості.

Висновки. У даній роботі представлені результати проведеного маркетингового аналізу вітчизняного ринку лікарських засобів курареподібної дії, що дозволені до застосування в Україні, а також результати теоретичних досліджень щодо можливості використання *Delphinium elatum* в фармації.

Встановили: незважаючи на різноманітність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва (zareєстровано 11 торгових назв препаратів курареподібної дії), немає жодного природнього походження. Препарати проаналізовано залежно від походження та вмісту діючих компонентів, виду лікарської форми.

Виходячи з одержаних даних перспективним і доцільним є більш детальне вивчення лікарських рослин з курареподібною дією, а саме *Delphinium elatum*.

Одержану інформацію в подальшому можна використати при біотехнологічних дослідженнях (культивуванні методом культури клітин і тканин в умовах *in vitro*), фітохімічному аналізі екстрактів рослинної сировини та одержаної калусної біомаси і розробці складу нового фітозасобу курареподібної дії на їх основі.

Список літератури

1. Дідух Я.П. Экофлора Украины // Т. 2. 2004. – 480с.
2. Компендиум on-line. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://compendium.com.ua>.
3. Нестерук Ю. Рослинний світ Українських Карпат: Чорногора / Ю. Нестерук // Екологічні мандрівки. - Львів: БаК, 2003. – 520с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование: Семейство *Magnoliaceae* – *Limoniaceae*. // Л.: Наука, 1985. – 37 с.
5. Червона книга України. Четверте видання 2009. – 600 с.

**МОДЕЛЮВАННЯ ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ
ВИЩОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
СПРЯМУВАННЯ З ПОГЛЯДУ ОСВІТНЬОЇ ЛОГІСТИКИ**

Громовик Б.П., Мірошнікова А.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. На початку ХХІ століття сформувалося нове поняття – «освітня логістика», яке трактується як наука про організацію і безпосереднє управління поточними освітніми процесами, природу яких вивчає педагогіка [2]. Тобто мова йде про управління людським, інформаційним, фінансовим, матеріальним та іншими потоками для підвищення ефективності освітньої діяльності та оптимізації витрат на неї.

На даний час існує декілька науково-дослідних робіт українських та зарубіжних учених [1-5] стосовно освітньої логістики. Результати їх аналізу свідчать про те, що проходить процес наукового усвідомлення та методологічного наповнення теорії освітньої логістики. При цьому фрагментарність цих наукових розвідок визначає важливість подальшого дослідження цього питання.

Мета дослідження. Метою нашої роботи була побудова моделі освітньої діяльності вищого навчального закладу фармацевтичного спрямування (ВНЗф) з погляду освітньої логістики.

Методи дослідження. У роботі використано методологію функціонального моделювання шляхом побудови контекстної діаграми.

Основні результати. Очевидною було відсутність прагнення до створення деякої загальної логістичної моделі освітнього процесу ВНЗф, яка б відповідала на будь-які питання для досягнення всіх цілей, оскільки конкретний ВНЗф не може бути описаний однією моделлю, яка б повністю відображала всю сукупність запитів щодо його діяльності.

Зважаючи на мету дослідження, важливим було чітко визначити напрямки розробки моделі, а саме її ціль, контекст і точку зору (погляд) авторів. Ціль моделювання – відобразити структуру освітню діяльність ВНЗф та її відповідність вимогам освітньої логістики. Точка зору визначає позицію авторів, яка направлена на отримання найкориснішої інформації при розробці моделі. Іншими словами, точка зору визначає, що і під яким кутом розглядається. З даних, поданих на рисунку, бачимо, що контекст моделі визначено у такий спосіб:

1. Входами в освітнє середовище ВНЗф є шість основних, на нашу думку, потоків освітньої логістики:

✓ *потік знань, умінь та компетентностей* – примноження, і передача знань, умінь та інших компетентностей єдиним освітнім простором та видалення застарілих знань та умінь;

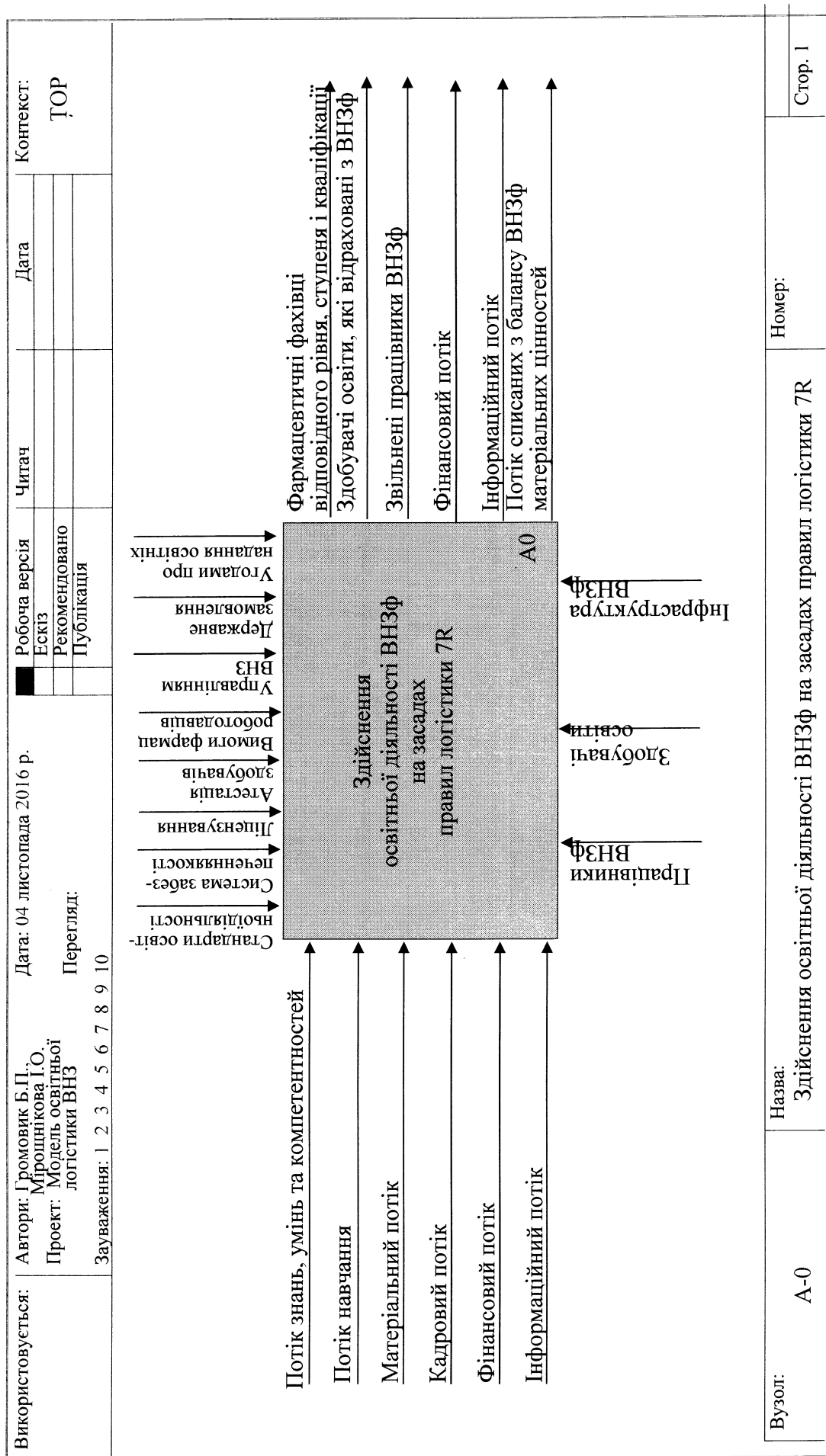


Рис. 1. Контекстна діаграма А-0 «Здійснення освітньої діяльності ВНЗф на засадах правил логістики 7R»

✓ *потік навчання* – це сукупність науково-методичних і педагогічних заходів ВНЗф, що спрямовані на передачу, засвоєння, примноження і використання знань, умінь та інших компетентностей у просторово-часовому інтервалі і ґрунтуються на тісному взаємозв'язку учасників освітнього процесу (наукових, науково-педагогічних і педагогічних та інших працівників ВНЗф, здобувачів вищої освіти, фармацевтичних роботодавців та фахівців-практиків, які залучаються до надання освітніх послуг);

✓ *матеріальний потік* – це сукупність товарно-матеріальних цінностей, які розглядаються у просторово-часовому інтервалі при здійсненні взаємопов'язаних, послідовно виконуваних процесів освітньої діяльності;

✓ *кадровий потік* – сукупність дій у ВНЗф, спрямована на прийом, відрахування, переривання навчання, поновлення і переведення здобувачів вищої освіти, а також на набір працівників (професорсько-викладацький складу і допоміжного персоналу), їх підготовку, розстановку, перепідготовку і професійно-кваліфікаційний ріст, оплату і стимулювання праці;

✓ *фінансовий потік* – спрямований рух фінансових ресурсів, необхідних для забезпечення ефективного руху матеріального і кадрового потоків, які циркулюють в освітньому просторі ВНЗф, а також між ВНЗф і зовнішнім середовищем;

✓ *інформаційний потік*, який відповідає матеріальному, кадровому та фінансовому потокам і розглядається як сукупність циркулюючих у межах освітнього простору ВНЗф, а також між ВНЗф і зовнішнім середовищем повідомлень, необхідних для управління процесами освітньої діяльності.

2. Виходами освітнього процесу є кадровий потік, насамперед фармацевтичні фахівці відповідного рівня, ступеня і кваліфікації та здобувачі освіти, які з тих чи інших причин відраховані з ВНЗф (власне бажання, переведення до іншого навчального закладу, невиконання навчального плану, порушення умов угоди про надання освітніх послуг, укладеною між ВНЗф та здобувачем освіти, або фізичною (юридичною) особою, яка оплачує таке навчання та ін.), а також звільнені працівники ВНЗф. Крім цього на виході є фінансовий та інформаційний потоки і потік списаних з балансу ВНЗф матеріальних цінностей.

3. Головна функція освітньої діяльності ВНЗф базується на правилах логістики, відомих як правила 7R, і визначена нами як – здійснення освітньої діяльності, яка забезпечує підготовку необхідному фармацевтичному роботодавцю необхідних фармацевтичних фахівців необхідної якості (відповідного рівня, ступеня та кваліфікації) необхідної кількості у необхідний час і необхідному місці за необхідними витратами.

Порядок функціонування ВНЗф регламентується стандартами освітньої діяльності та вищої фармацевтичної освіти, системою забезпечення її якості, ліцензуванням освітньої діяльності, атестацією здобувачів вищої освіти вимогами фармацевтичних роботодавців, управлінням ВНЗф, державним замовленням, угодами про надання освітніх послуг, укладеними між ВНЗф та здобувачем освіти, або фізичною (юридичною) особою, яка оплачує таке навчання.

Як механізм виконання процесу виступають працівники та інфраструктура ВНЗф, а також здобувачі вищої фармацевтичної освіти.

Висновок. На основі вивчення основних характеристик освітніх потоків у вигляді контекстної діаграми здійснено функціональне моделювання освітнього процесу ВНЗф з погляду освітньої логістики.

Список літератури

1. Булахова З. Н. Педагогическая логистика как средство кадрового обеспечения логистических систем / З. Н. Булахова, Ю. Н. Шестаков // Интеграция и повышение качества образовательных процессов как фактор модернизации экономики и промышленности Союзного государства : матер. междунар. науч.-практ. форума в 2 т. – Т. 1. Педагогическая логистика: образование, наука, экономика / под ред. Б. М. Хрусталева, В. Л. Соломахо. – Минск : БНТУ, 2013. – С. 7-11.
2. Денисенко В. А. Основы образовательной логистики / В. А. Денисенко. – Калининград : Калининградский ГУ, 2003. – 317 с.
3. Захаров С. П. К сущности понятия «образовательная логистика» / С. П. Захаров // Учитель и время. – 2015. – № 10. – С. 79-82.
4. Руда М. В. Перспективи впровадження освітньої логістики в Україні / М. В. Руда // Вісник НУ «Львівська політехніка». Серія «Логістика». – 2012. – № 749. – С. 71-77.
5. Трофимова О. А. Логистический подход к управлению потоками в образовательных учреждениях / О. А. Трофимова, Л. А. Захарова // Педагогическое образование в России. – 2014. – № 2. – С. 84-87.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ КАМЕДЕЙ*Грубник І.М., Безрукавий Є.А., Гладух Є.В.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Серед великої кількості допоміжних речовин гідроколоїди відрізняються своїми структуроутворюючими, вологоутримуючими та стабілізуючими властивостями. Вони мають здатність зв'язувати воду в кількостях, багато разів перевищуючу їхню власну масу, надаючи необхідні реологічні властивості й структуру готовому продукту – від текучої пастоподібної до еластичної желеподібної маси.

Гідроколоїди – це полісахариди рослинного або мікробіологічного походження, які містять безліч гідроксильних груп і можуть бути поліелектролітами. Основними комерційними представниками є пектин, агар, карагінан, камеді гуару, ксантану, дерева тара, ріжкового дерева й ін.

Ці речовини знайшли своє широке застосування в різних галузях як фармацевтичної промисловості так й у харчовій промисловості (м'ясний, кондитерської, молочної, масложировий і т.д.), технічній сфері й косметології.

Розглянемо характеристики найбільш популярних з них. На основі літературних й експериментальних даних нами побудовані діаграми, які показують ступінь ефективності використання окремих гідроколоїдів для досягнення необхідних технологічних показників готових продуктів і напівфабрикатів (наприклад, гелеутворення, стабілізація, підвищення в'язкості, вологоутримуюча здатність, термостабільність, зміна поверхневої активності). Ступінь прояву кожного із цих властивостей для кожного з розглянутих гідроколоїдів оцінена по десятибальній шкалі (рис. 1 та рис. 2).

Агар одержують із морських червоних водоростей (анфельції) або з фурацелярії шляхом довгострокового виварювання в гарячій воді з додаванням луку. Виділення агару залежить від властивостей водоростей, хімічних речовин, які додають при виварюванні, тривалості й умов проведення процесу. Агар – це високомолекулярна речовина типу полісахаридів.

При гідролізі агару одержують до 33 % галактози до маси вихідного агару. Крім галактози в препаратах агару присутні кальцій, магній, калій, натрій, фосфор. Молекула агару складається з 9 залишків D-галактози, зв'язаних між собою глікозидним зв'язком у положеннях 1 й 3, і закінчується залишком L-галактози, у якої шостий атом естерифікований сірчаною кислотою. Молекулярна маса розчинної фракції агару перебуває в межах 11000-25000.

Пектини – природні з'єднання, які широко використовуються в якості желіруючих агента, загусників й стабілізаторів.

Пектинові речовини – група високомолекулярних гетерополісахаридів, які входять до складу клітинних стінок і міжклітинних утворень вищих рослин. Основний ланцюг полімерної молекули пектинових речовин складається з похідних полігалактуронової кислоти, у якому залишки α -D-галактуронової кислоти зв'язані α -1-4-глікозидною зв'язком.

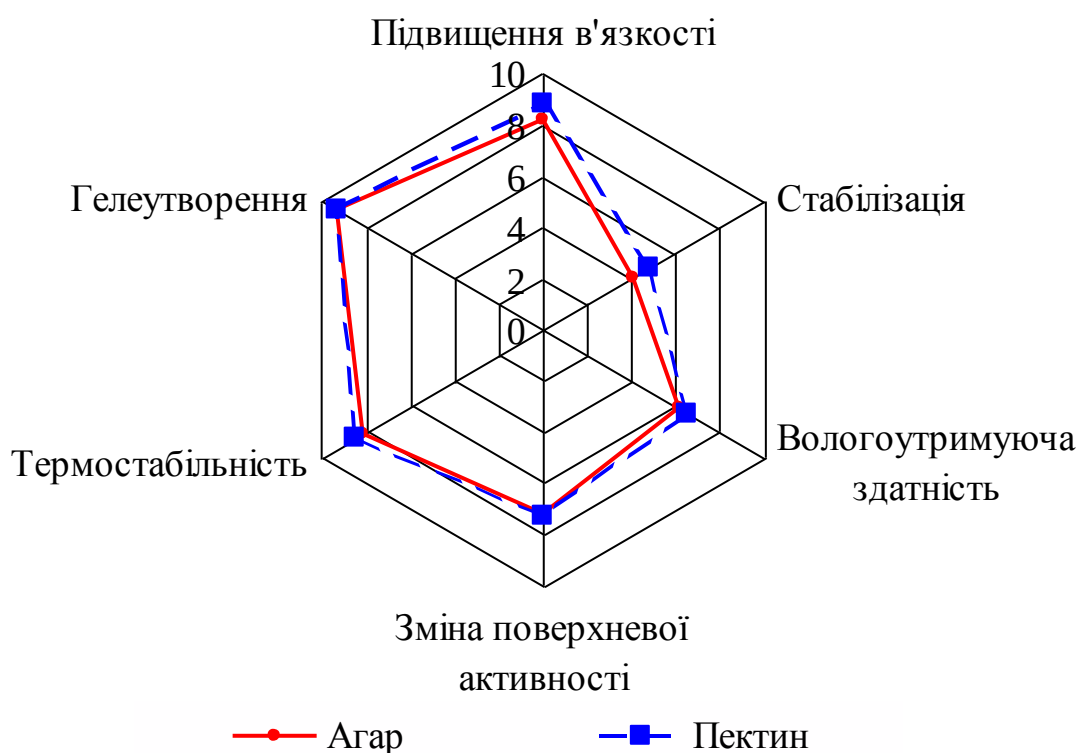


Рис. 1. Характеристика ефективності агару та пектину

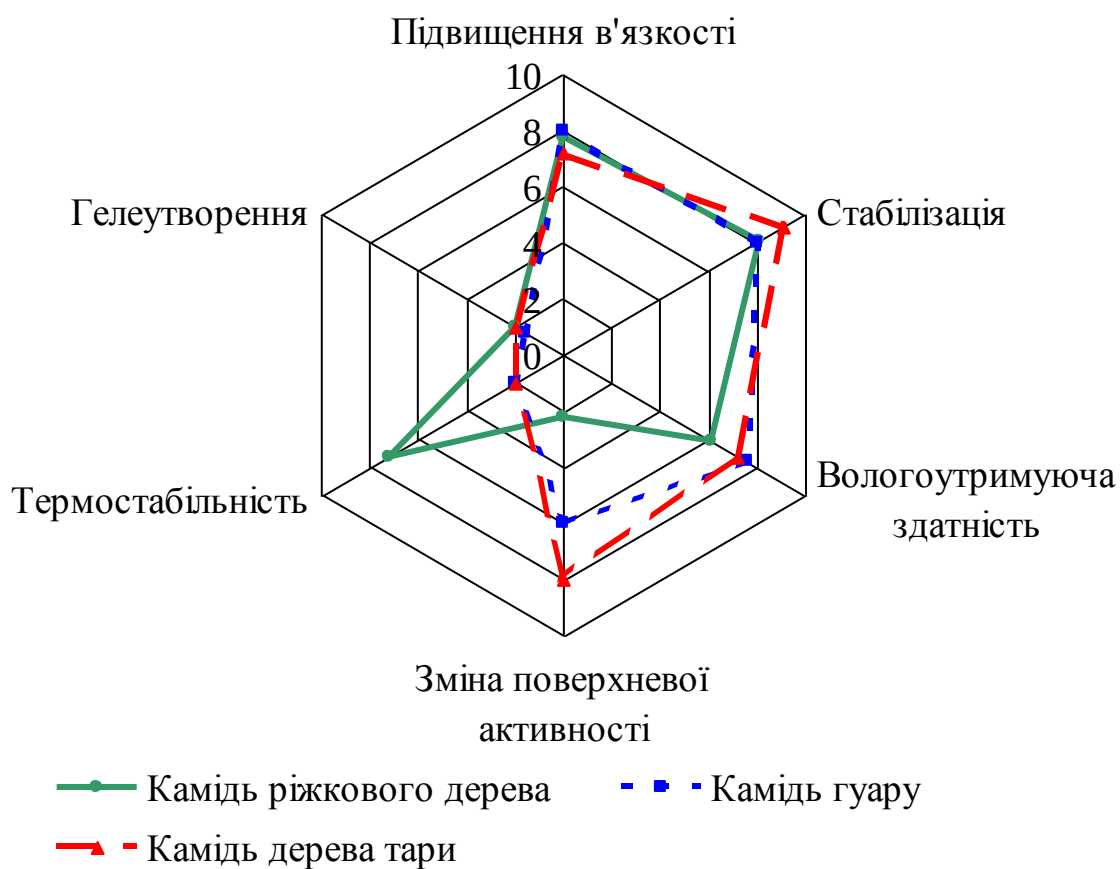


Рис. 2. Характеристика ефективності камедей ріжкового дерева, гуару та дерева тари

Будова молекул пектинів визначає їх основні фізико-хімічні властивості, до яких відносяться гелеутворююча здатність і комплексоутворення з іонами полівалентних металів. Гелеутворення – найважливіша властивість пектину, залежить від молекулярної маси, ступеня етерифікації, концентрації цукру, температури й рН середовища.

Камедь ріжкового дерева дуже впливає на функціональні властивості інших гідроколоїдів. По хімічній будові камедь ріжкового дерева – це полісахарид галактоманан, що складається із чотирьох залишків манози й одного залишку галактози.

Камедь ріжкового дерева не розчиняється в холодній воді (повне розчинення при 85 °С), тому розчинення повинне відбуватися в процесі нагрівання. При охолодженні камедь ріжкового дерева сповільнює утворення кристалів льоду, створюючи структурований гель.

Камедь гуару (або гуаран) одержують шляхом екстракції з насіння рослини *C. tetragonoloba*. Камедь гуару є економічно вигідним стабілізатором. Швидко гідратується в холодній воді й створює в'язкий псевдопластичний розчин з низькою міцністю на розрив. Камедь гуару більше розчинна, чим камедь ріжкового дерева, і в порівнянні з нею – кращий емульгатор. При цьому камедь гуару проявляє досить гарну стійкість у процесах заморожування-відтавання. У з'єднанні з камеддю ксантану проявляє синергізм.

Хімічна будова камеді гуару подібно з будовою камеді ріжкового дерева. Це полімерне з'єднання з більш ніж 10000 залишків галактози, що має неіонну лінійну структуру. Високий рівень заміщення галактози спричиняється твердість полімеру (що підвищує його еластичність).

Функціональні властивості камеді дерева тара багато в чому схожі із властивостями камеді гуару й камеді ріжкового дерева, тому що камедь дерева тара так само є гапактомананом, що складається із залишків галактози й манози в співвідношенні 1:3.

Камедь тара легко розчиняється у воді. При тому самому значенні концентрації гарячий розчин камеді тара більше в'язкий, чим розчини камеді гуару або камеді ріжкового дерева. Камедь тара дозволяє втримувати дисперсні системи в стабільному стані досить тривалий час. З іншими гідроколоїдами камедь тара проявляє властивість синергізму. Ця камедь являє собою здрібнений ендосперм насіння рослини виду *Caesalpinia spinosa*, або дерева тара.

Список літератури

1. Барабанова А.О., Ермак И.М., Глазунов В.П. и др. Сравнительная характеристика каррагинанов, выделенных из вегетативной и репродуктивной форм водоросли *Tichocarpus crinitus* (Gmel.) Rupr. (Rhodophyta, Tichocarpaceae) // Биохимия. – 2005. – Т. 70. – С. 430-437.
2. Бугаец И.А. Продукты функционального назначения на основе натуральных структурообразователей / И.А. Бугаец, М.Ю. Тамова, Н.А. Бугаец // Известия вузов. Пищевая технология. – 2005. – № 2-3. – С.14-15.
3. Використання гідроколоїдів у кондитерському виробництві / А. Дорохович, В. Оболкіна, О. Гавва, С. Кияниця // Хлібопекарська і кондитерська

промисловість України. – 2005. – №2. – С. 9-11.

4. Кочеткова А.Л. Пищевые гидроколлоиды: теоретические заметки // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. – 2000. – №1. – С. 10-11.

5. Ceulemans J. The use of xanthan gum in a ophthalmic liquid dosage form: rheological characterization of the interaction with mucin / J. Ceulemans, I. Vinckier, A. Ludwig // J. Pharmaceutical Sciences. – 2002. – Vol. 91, № 4. – P.1117-1127.

6. Philips G.O. Handbook of Hydrocolloids / G.O. Philips, P.A. Williams. – Cambridge: Woodhead Publishing, 2000. – 520 p.

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ КУРСУ ЗА ВИБОРОМ
«ФАРМАЦЕВТИЧНА БІОТЕХНОЛОГІЯ»**

Гудзь Н.І., Воробець Н.М., Роговик В.Й.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. У зв'язку з широким запровадженням біологічних лікарських засобів у медичну практику є актуальним вивчення фармацевтичної біотехнології студентами спеціальності «Фармація». Біотехнологія (БТ) – напрямок сучасної науки і техніки, головним завданням якого є використання біологічних процесів для виробничих цілей. БТ виникла і розвивається на межі біологічних, хімічних і технічних наук [5]. Знання та методи біохімії, мікробіології, молекулярної біології, фізіології, генетики, хімічної технології, фізичної, аналітичної, органічної хімії дозволяють використовувати потенціал живих клітин (бактерії, гриби, різні клітинні лінії тваринного походження) для виробництва біологічно активних речовин (БАР).

Одним з напрямків сучасної БТ є фармацевтична БТ, головним завданням якої є використання біологічних процесів для виробництва біологічних лікарських засобів (ЛЗ), а також інших груп ЛЗ, виробництво яких включає біологічні стадії, наприклад, антибіотики.

Метою нашої публікації було висвітлити деякі актуальні питання, пов'язані з особливостями викладання курсу за вибором «Фармацевтична біотехнологія».

Основні результати. Відповідно до наказу МОЗ України № 460 від 23.07.2015 р. біологічними лікарськими засобами вважаються: імунологічні лікарські засоби та лікарські засоби, що є похідними крові та плазми людини; лікарські засоби, отримані за допомогою біотехнологічних методів (наприклад технології рекомбінантної ДНК; контрольованої експресії генів, що кодують біологічно активні білки прокаріотів і еукаріотів, у тому числі трансформованих клітин тварин; методів отримання гібридом і моноклональних антитіл тощо), а також препарати прогресивної терапії [2].

Фармацевтичний ринок України багатий препаратами біотехнологічного походження, серед яких ЛЗ на основі фактору коагуляції крові людини VIII, рекомбінантного лейкоцитарного альфа інтерферону людини, рекомбінантного інтерферону людини альфа-2b, кон'югату рекомбінантного інтерферону альфа-2b та монометоксиполіетиленгліколю, рекомбінантного інтерферону бета-1a; соматропіну людини рекомбінантного, еритропоєтину та інші [1].

Сучасні біотехнологічні виробництва – це складний комплекс взаємопов'язаних біофізичних, біохімічних та фізико-хімічних процесів [3]. При розробці, виробництві та клінічному застосуванні біологічних/біотехнологічних продуктів та їх копій (біосимілярів) виникають численні проблеми, що відрізняють їх від «звичайних» ЛЗ. Серед найбільш значимих проблем можна виділити такі: складність структури БАР та їх гетерогенність; складність виробництва та наявність у технологічному ланцюзі живих біологічних систем (клітини мікроорганізмів, рослин або ссавців), які

можуть мутувати; недосконалість методів контролю якості високомолекулярних БАР; відсутність тривалого клінічного застосування рекомбінатних ЛЗ [4].

Процес виробництва рекомбінантних ЛЗ включає ряд етапів, від підбору необхідного продуцента до створення лікарської форми, кожен з яких вимагає широких і глибоких знань, вмінь від так і технічних засобів. Особливості біотехнологічних процесів та ЛЗ ставлять певні вимоги і до підготовки спеціалістів за напрямком фармація на додипломному етапі. В умовах недостатнього фінансування навчального процесу для набування практичних навичок біотехнологічних процесів одним із завдань курсу за вибором «Фармацевтична біотехнологія» є набування поглиблених теоретичних знань студентами з наступних питань: загальна характеристика біологічних систем, які використовуються у БТ, біотехнологічного процесу; способи культивування вірусів, бактерій, клітин і тканин рослин, тварин та людини; чинники, які впливають на процес культивування клітин і тканин; технології рекомбінатних ДНК (генної інженерії), особливості технологічного процесу лікарських засобів, отриманих на основі рекомбінантних мікроорганізмів; особливості виробництва різних груп антибіотиків, вакцин, препаратів нормофлори людини; способи отримання інтерферонів, гормонів, пробіотиків; основні стадії виробництва імуноглобулінів, імуномодуляторів, препаратів крові; вимоги належної виробничої практики до виробництва біологічних лікарських засобів. У процесі підготовки студент повинен вивчити також нормативно-правові та нормативно-технічні документи, які регламентують обіг ЛЗ біотехнологічного походження; знати методи визначення фізико-хімічних та імунохімічних властивостей цих ЛЗ, їх біологічної активності та чистоти.

Оскільки БТ є наукою на стику різних дисциплін, то і саме викладання цього курсу пов'язане з інтеграцією дисциплін навчального процесу як по вертикалі, так і по горизонталі, що відображено у таблиці.

Таблиця

Міжпредметна інтеграція з дисциплінами по вертикалі та горизонталі

Перелік дисциплін	Вихідний рівень знань та навичок
1	2
Медична біологія з основами генетики	Основи клітинної теорії, медичної та імуногенетики. Будова і функції ДНК і РНК, передача спадкової інформації (процеси транскрипції та трансляції). Генна інженерія. Будова плазмід, бактеріофагів. Геноміка та протеоміка і їх значення для створення нових лікарських засобів. Загальна характеристика геному людини. Генотерапія. Антисмислові олігонуклеотиди. Конформаційні хвороби. Екологічні аспекти застосування біотехнологічних ЛЗ
Фізична та колоїдна хімія	Методи визначення рН лікарських засобів, поживних середовищ.

1	2
	Визначення кількісного вмісту синтезованих органічних кислот, обґрунтування теорії хімічних процесів у біохімічних виробництвах
Мікробіологія з основами імунології	Будова мікроорганізмів (вірусів, бактерій, грибів). Особливості складу поживних середовищ. Вміст мікрофлори ротової порожнини, шлунку, кишківника. Формування та функціонування імунної системи людини. Моноклональні антитіла. Технологія одержання і використання.
Фізіологія	Ферменти, їх будова та функції. Характеристика нормофлори людини. Функції нормальної мікрофлори кишечника. Дисбактеріоз. Причини виникнення, профілактика і лікування.
Фармацевтична ботаніка та фармакогнозія	Будова клітинних рослин. Принципи вирощування та культивування лікарських рослин, основні групи біологічно активних, в тому числі терапевтично активних речовин. Система GACP виробництва і контролю якості лікарських засобів.
Органічна та Біологічна хімія	Будова, фізичні та хімічні властивості білків, нуклеїнових кислот, гормонів, ферментів, особливості їх біосинтезу. Будова та функції еритропоєтину, інсуліну, соматотропного гормону. Особливості біосинтезу білків, нуклеїнових кислот, гормонів. Рекомбінантні білки і поліпептиди (інсулін, гормон росту, інтерферони тощо). Традиційні і генноінженерні методи одержання.
Фармацевтична хімія	Специфікації якості лікарських і допоміжних речовин, готових лікарських форм
Аптечна технологія лікарських засобів, промислова технологія лікарських засобів	Теоретичні основи виробництва готових лікарських форм. Допоміжні речовини, їх раціональний вибір при виробництві різних лікарських форм. Технологічні схеми виробництва. Апаратурне оформлення технологічного процесу
Фармакологія	Фармакологічні властивості ЛЗ біотехнологічного походження, антибіотиків, пробіотиків. Результати клінічного застосування рекомбінатних ЛЗ. Номенклатура препаратів нормофлори людини
Організація та економіка фармації	Нормативна база, що регулює виробництво, оптову і роздрібну торгівлю лікарськими засобами, в тому числі біотехнологічного походження. Конкурентноспроможність рекомбінатних ЛЗ на фармацевтичному ринку

1	2
Клінічна фармація	Принципи доклінічного та клінічного дослідження лікарських засобів. Фармаконагляд
Біофармація	Принципи вибору діючих і допоміжних речовин. Біофармацевтична класифікація лікарських речовин і лікарських форм. Біофармацевтичні чинники, які впливають на біодоступність лікарських засобів. Методи біофармацевтичних досліджень
Філософія та біоетика	Контроль досліджень в області генної інженерії. Етичні і юридичні проблеми, пов'язані з клонуванням людини і людських органів, тканин, клітин.

Висновок. Запровадження курсу за вибором «Фармацевтична біотехнологія», а також у майбутньому дисципліни «Фармацевтична біотехнологія» потребуватиме вивчення певних тем на різних дисциплінах впродовж 1-3 курсів навчання, які будуть підґрунтям для засвоєння біотехнологічних процесів.

Співавтор Наталія Гудзь (51600967) **вдячна** Вишеградському Фонду за надання стипендії для проведення досліджень, у процесі виконання яких була підготовлена дана публікація.

Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>

2. Наказ МОЗ України від 23.07.2015 р. №460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу». Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>

3. Основы фармацевтической биотехнологии: учебное пособие / Т.П. Прищеп, В.С. Чучалин, К.Л.Зайковта ін. – Ростов н/Д.: Феникс; Томск: Издательство НТЛ, 2006. – 256 с.

4. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів / Методичні рекомендації. –Київ, МОЗ України, 2013. Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/3.pdf

5. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1933/biotexnologiya>

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КАК ЭТАП В РАЗРАБОТКЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Гудзь Н.И.^{1,3}, Иванова Р.А.^{2,3}, Шимкова Я.³

¹Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

²Институт генетики, физиологии и защиты растений, АН Молдовы, г. Кишинев

³Институт охраны биоразнообразия и биобезопасности факультета
агробиологии и пищевых ресурсов Словацкого аграрного университета,
г. Нитра, Словакия

Растительные препараты получают путем различной обработки растительного сырья (экстракция, дистилляция, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.). К растительным препаратам относятся измельчённое или порошкообразное растительное сырьё, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные экссудаты (1). Наиболее перспективными источниками антиоксидантов считаются растительные препараты или продукты питания растительного происхождения. На начальных стадиях разработки растительных препаратов или продуктов питания, особенно из нефармакопейного растительного сырья, определение таких аналитических маркеров как фенольные соединения, в частности флавоноиды, а также провитамины и витамины (витамин С, каротиноиды, токоферолы), обладающих антиоксидантными свойствами, позволяет в целом определить биологическую ценность этих препаратов. Флавоноиды являются наибольшей группой фенольных соединений, которые обладают антиоксидантным, антимикробным, противоопухолевым действием, регулируют протекание свободно-радикальных превращений в организме. Флавоноиды в растениях образуют антиоксидантные системы, в которых различные антиоксиданты восстанавливают друг друга и проявляют синергизм действия. Гидрофильные антиоксиданты (витамин С и др.), реагируют с окислителями в цитозоле клетки, в то время как липофильные антиоксиданты (каротиноиды, токоферолы и др.) защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов (2-5).

Одним из методов оценки общей антиоксидантной активности (ОАоА) является определение оптической плотности раствора 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила ($C_{18}H_{12}N_5O_6$) (DPPH), растворенного в метаноле определенной концентрации, без прибавления образца (растительного экстракта) и с прибавлением образца через определенные промежутки времени. В результате восстановления DPPH соединениями с антиоксидантными свойствами (соединениями, содержащими водород) изменяется фиолетовая окраска реакционной смеси. Уменьшение интенсивности окраски контролируется по изменению оптической плотности реакционной смеси при 515 нм через определенное время. По данным литературы, именно при 514-517 нм DPPH имеет максимум поглощения (2-6). Фиксирование уменьшения интенсивности окраски реакционной смеси различными авторами проводится через различные временные промежутки: от 15 минут (5) до 1 часа (3).

Поскольку не существует единого метода для оценки антиокислительной активности соединений, каждый исследователь выбирает готовый, создает новый или модифицирует уже известный метод, исходя из своих целей и возможностей (2, 6).

Целью нашего исследования было подобрать оптимальные условия для определения антиоксидантной активности экстрактов, полученных с различным соотношением «сырье-экстрагент», а также с сырья с различными сроками хранения и различных сроков высева.

Материалы и методы. Как материалы в исследовании использовались растительные экстракты с различным содержанием «растительное сырье - экстрагент». Как метод исследования использовался метод *in vitro* определения ОАоА растительных экстрактов с помощью раствора DPPH.

Методология и результаты. Как показали собственные исследования, в результате неоптимального соотношения «растительный экстракт – DPPH» при избытке экстракта фиолетовая окраска полностью исчезает и появляется желтоватая уже при прибавлении раствора DPPH к экстракту. В этом случае ОАоА равна приблизительно 80-85 % и практически не изменяется со временем и не зависит от объема экстракта. Собственные исследования также показали, что при использовании 100 % метанола для растворения DPPH наблюдается осаждение более гидрофильных соединений экстрактов с утратой ОАоА. Этот факт согласуется с данными S.C.T. Nicklish, Waite J.H., которые утверждают об утрате ОАоА образцов при прибавлении DPPH, растворенного в 100 % метаноле, за счет осаждения протеинов и других гидрофильных антиоксидантов (6).

Нами оптимизирована методика определения ОАоА растительных экстрактов, приведенная в публикации (3). 50 мкл нативного экстракта или соответствующего разведения экстракта вносили в пробирку, прибавляли 1,95 мл 0,0025 % раствора DPPH, смесь перемешивали и ставили в темное место. В качестве негативного контроля использовали смесь, состоящую с 50 мкл растворителя экстракта и 1,95 мл 0,0025 % раствора DPPH, которая также хранилась в темном месте. Как компенсационный раствор (blank) для исследуемого экстракта и негативного контроля использовалась смесь следующего состава: 50 мкл растворителя экстракта и 1,95 растворителя DPPH. Через определенные промежутки времени (10, 20, 30, 40, 50, 60 мин.) измерялась оптическая плотность реакционной смеси и негативного контроля в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 515 нм на спектрофотометре «Spectronic Genesys 20 Visible Spectrophotometer». Среднее значение ОАоА экстракта рассчитывалось по следующей формуле:

$$\text{ОАоА} = [(A_{\text{neg}} - A_{\text{test}}) / A_{\text{neg}}], \text{ где}$$

A_{neg} – оптическая плотность негативного контроля при 515 нм;

A_{test} – оптическая плотность исследуемого образца при 515 нм.

Все исследования проводились с использованием трех параллельных проб для исследуемого экстракта.

С целью установления оптимальных соотношений экстракта и объема DPPH, а также концентрации метанола для растворения DPPH были проведены

исследования установления оптимального растворителя DPPH и зависимости ОАоА от объема пробы. Как свидетельствуют экспериментальные данные, при избытке экстракта ОАоА практически не изменялась со временем, а также не наблюдалось зависимости ОАоА от объема пробы в количестве 20-50 мкл. Только при соотношении 10 мкл экстракта, 40 мкл 50 % этанола и 1950 мкл (то есть при разведении нативного экстракта в пять раз) наблюдается зависимость ОАоА от времени (рис. 1).

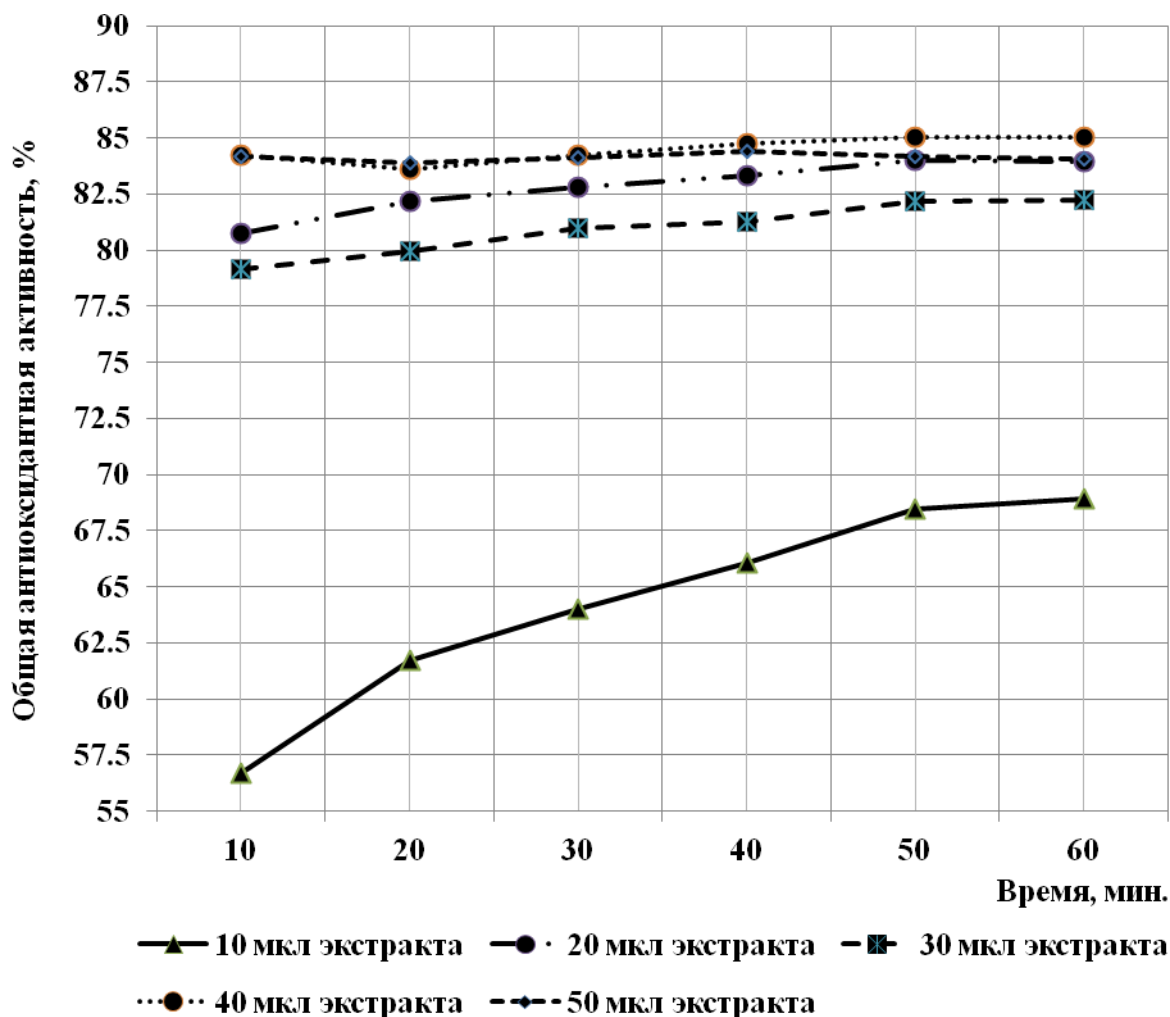


Рис. 1. Зависимость общей антиоксидантной активности от объема нативного экстракта.

Заключение. В результате проведенных исследований разработана методика определения ОАоА под конкретные задачи для определенных растительных препаратов.

Благодарность. Данная статья была подготовлена при активном участии исследователей международной сети AgroBioNet по выполнению международной программы «Агробιοразнообразие для улучшения питания, здоровья и качества жизни» (TRIVE ITMS 26110230085) в рамках проекта АГРОБИОТЕХ (ITMS 26220220180). Соавторы Наталья Гудзь (51600967) и Раиса Иванова (51600341) благодарны Вышеградскому Фонду за предоставление стипендии для проведения исследований, в ходе которых были получены опыт и результаты, представленные в публикации.

Список литературы

1. Особенности фармацевтической разработки лекарственных средств растительного происхождения / Н.И. Гудзь, А.М. Корецкая, Т.Г. Калинюк, Р.С. Коритнюк // Scientific proceedings of the international network AgroBioNet of the institution and researcher of international research, education and development programme «Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality. - Nitra, 2015.- P. 93-94.
2. Хасанов В.В. Методы исследования антиоксидантов / В.В. Хасанов, Г.Л. Рыжкова, Е.В. Мальцева // Химия растительного сырья.-2004.-№3.-С. 63-75.
3. Baba S.A. Determination of total phenolic and flavonoids content, antimicrobial and antioxidant activity of a root extract of *Arisaema Jacquemontii* Blume / S.A. Baba, Malik S.A. // Journal of Taibah University for Science.- 2015.- №9.-p. 449-454.
4. Bee bread – perspective source of bioactive compounds for future / E. Ivanišova, Kačániová M., Frančáková et al // Potravinárstvo.-2015.-vol.9, №1.-P.592-598.
5. Influence of environmental factors on antioxidant activity, phenol and flavonoids contents of walnut (*Juglans regia* L.) green husks / K.Ghasemi, Y. Ghasemi, A. Ehteshamnia // Journal of medicinal plants research.-2011.- Vol 5(7).-P. 1128-1133.
6. Nicklish S.C.T. Optimized DPPH assay in a detergent-based buffer system for measuring antioxidant activity of proteins / S.C.T. Nicklish, Waite J.H. //MethodsX 1. – 2014. – P. 233-238.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЯК ОБ'ЄКТ НОРМУВАННЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ ВІЙСЬКОВИХ ГОСПІТАЛІВ НА МИРНИЙ ЧАС

Гульна В.С., Коротченко В.В., Базунова Н.В.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Вступ. Найважливішим завданням медичної служби в мирний час є збереження, відновлення та підтримання здоров'я особового складу військових формувань на належному рівні для виконання поставлених завдань. Діяльність медичної служби передбачає постійну адаптацію та оптимізацію надання медичної допомоги військовослужбовцям, зокрема, удосконалення системи забезпечення лікарськими засобами (ЛЗ) військових госпіталів. Одним з вагомих аспектів успішного вирішення такого завдання є удосконалення нормативної бази військово-медичного постачання, у тому числі нормування ЛЗ для постачання військових госпіталів у мирний час.

У медичній та фармацевтичній практиці процес нормування ЛЗ відображає усю інформацію, що характеризує основні елементи надання медичної допомоги, котрий передбачає взаємодію праці людини, предметів праці та засобів праці. Відомо, що норма – величина, що змінюється у часі. Динаміка її змін зумовлена динамікою змін розвитку медицини та нових технологій, появою і запровадженням нових ЛЗ, рівня захворюваності особового складу тощо. Крім того, існує маса численних супутніх факторів і показників, котрі так чи інакше матимуть вплив на споживання ЛЗ. У сучасних умовах низкою саме таких факторів та показників ускладнюється процес нормування ЛЗ. Тому врахування якомога більшої їх кількості певною мірою дозволить уніфікувати та стандартизувати норми постачання ЛЗ військових госпіталів, що і стало підґрунтям науково-дослідної роботи.

Фрагментом науково-дослідної роботи, що виконується на замовлення Військово-медичного департаменту МО України, є нормування ЛЗ, що передбачає вирішення одного з найактуальніших науково-практичних завдань.

Мета дослідження: розробка переліку та визначення кількісних показників ЛЗ для постачання закладів охорони здоров'я (військових госпіталів) Збройних Сил України на мирний час, які б відповідали сучасному рівню світової медичної і фармацевтичної науки та практики, а також розвитку і організаційної структури медичної служби ЗС України. Об'єкт дослідження: номенклатура та кількість ЛЗ.

Методи дослідження – системно-логічний, аналітично-розрахунковий, аналітично-дослідний, експертних оцінок, звітно-статистичний, нормативний, економіко-математичний тощо.

Основні результати. Фахівцями науково-дослідного відділу медичного постачання Науково-дослідного інституту проблем військової медицини Української військово-медичної академії опрацьовано сучасні воєнно-наукові, медико-фармацевтичні, нормативно-юридичні та інші літературні джерела та узагальнено отриману інформацію щодо нормування ЛЗ. Встановили, що будь-яке удосконалення нормування ЛЗ (організаційне, правове, економічне і ін.) для

постачання військових госпіталів здійснюється на базі єдиного комплексу науково-методичних підходів. У той же час стрімкий розвиток медичних технологій спричинює перегляд традиційних підходів визначення номенклатури і кількісних показників ЛЗ. Вони передбачають використання певних чи вироблення нових механізмів визначення потреби ЛЗ для формування оптимальної номенклатури ЛЗ на підставі науково-обґрунтованих нормативів, використання ЛЗ відповідно до затверджених стандартів лікування, формулярного довідника та ін.

Під час розробки переліку та визначення кількісних показників ЛЗ для постачання військових госпіталів Збройних Сил України на мирний час визначено етапність нормування ЛЗ, елементи нормування ЛЗ, опрацьовано можливі очікувані граничні величини витрат ЛЗ, проаналізовано кількісно-якісну оцінку ЛЗ в процесі коректування діючих норм тощо.

Головним завданням при визначенні потреби ЛЗ для військових госпіталів була необхідність здійснити науково обґрунтований розрахунок витрати ймовірного обсягу ЛЗ для надання ефективної та вчасної медичної допомоги пораненим і хворим у повному обсязі.

Для цього було проведено аналіз та облік факторів і показників, що впливають на роботу військових госпіталів у частині використання ЛЗ.

Важливими факторами споживання ЛЗ є: захворюваність контингенту, що має право на безоплатне лікування у військових госпіталях, його кількість та структура за нозологічними формами і класами хвороб, заплановані лікувально-профілактичні, санітарно-гігієнічні та протиепідемічні медичні заходи, оснащення лікувально-діагностичною медичною апаратурою тощо.

Крім того, встановлено, що на показники споживання впливають ліжковий фонд лікувального закладу та його спеціалізація за вузькими хірургічними і терапевтичними профілями, наявність поліклініки та спеціалізованих відділень і кабінетів. Іншими показниками споживання ЛЗ є завантаженість розгорнутих ліжок, середній ліжко-день, оберт ліжка, хірургічна активність та ін.

Для визначення кількісних показників використання ЛЗ вивчено і враховано уніфіковані клінічні та локальні протоколи надання медичної допомоги за певними нозологіями і копії листів призначень медичних карт стаціонарних хворих.

Розглядаючи ЛЗ, як об'єкт нормування, варто відзначити, що цей об'єкт має низку особливостей, які впливатимуть на процес нормування, а саме:

- багатоваріантність номенклатури ЛЗ, що містить значну кількість аналогів та синонімів, потребує в процесі нормування вибору й відбору найбільш ефективних зразків;
- складність оптимального формування переліку ЛЗ визначається застосуванням спеціальних методів та методик, що загалом підвищує трудомісткість процесу;
- номенклатура ЛЗ та діагностичних засобів складається зі значної кількості груп, різноманітних за своїми фармакологічними властивостями та призначенням, що потребує поетапного ранжування асортименту ЛЗ з метою

попарного порівняння характеристик;

- об'єктивізація вибору ЛЗ в межах класифікаційних угруповань;
- багатоваріантність лікувальних програм;
- у разі відсутності затверджених стандартів лікування варто застосувати методи порівняння та оцінки схем лікування для відбору ЛЗ.

Важливо констатувати, що виокремлені особливості ЛЗ, як об'єкту нормування, враховано і закладено у методики розробки норм ЛЗ для постачання військових госпіталів у мирний час. За прогнозами військових експертів медичної служби застосування науково-обґрунтованих норм ЛЗ забезпечить оптимізацію призначення й використання ЛЗ, уніфікацію номенклатури ЛЗ, сприятиме раціональному і ефективному використанню бюджетних коштів.

Висновки. Таким чином, підвищення ефективності нормування ЛЗ можливо досягти запровадженням у практику сучасних методів планування на основі моніторингу стану надання медичної допомоги, раціонального використання ЛЗ, оптимізації асортиментної політики, актуалізації нормативно-правової бази.

Нормуючі документи швидко втрачають свою актуальність, що пов'язано з активним розвитком медичної та фармацевтичної наук, тому при формуванні переліку ЛЗ, призначеного для включення в нормуючі документи, слід застосувати нові підходи.

Максимальне скорочення кількості ЛЗ для оптимальної номенклатури сприятиме раціональному і ефективному використанню бюджетних коштів.

Перелік ЛЗ слід формувати, використовуючи міжнародні непатентовані назви. При цьому ЛЗ, зараховані у норми, повинні бути дозволеними до використання в Україні. У номенклатуру ЛЗ варто включити лише такі ЛЗ, профіль безпеки яких доведений доказовою медициною, уникаючи малоефективних і дорогих.

Для уніфікації й стандартизації нормування ЛЗ слід максимально врахувати існуючі особливості забезпечення військових госпіталів сучасними ЛЗ. Це дозволить нормам досягти певної гнучкості, а також реалізувати вимоги діючого законодавства у сфері державних закупівель для потреб військових госпіталів.

Список літератури

1. Державна комплексна програма реформування й розвитку Збройних Сил України на період до 2017 року. – м. Київ. 2 вересня 2013 р. № 479/201.
2. Морозов, А. М. Державний формуляр лікарських засобів в системі охорони здоров'я України [Текст]: монографія / А. М. Морозов, А. В. Степаненко, Т. М. Думенко. – Чернігів: Десна, 2013. – 208 с.
3. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск восьмий. – К. 2015. – 1159 с.
4. Гульпа В.С. Передумови реформування системи медичного постачання за територіальним принципом, сучасний стан та проблеми / В.С.Гульпа // Військова медицина України. 2011. – № 2. – Том 11. – С. 79-85.

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ ДЛЯ СИРОПУ*Давтян Л.Л., Хомич О.О.*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Лікарське забезпечення тісно пов'язане з питанням вибору раціональної лікарської форми (ЛФ), в якій лікарська речовина проявляє необхідний терапевтичний ефект. З розширенням номенклатури лікарських засобів (ЛЗ) та вдосконаленням їх технології не втрачає своєї актуальності така традиційна ЛФ як сироп [2, 3, 4].

Метою дослідження стала розробка складу та технології сиропу, що повинна відповідати специфікаційним характеристикам, розробленим у ході фармацевтичної розробки.

При створення ЛЗ у формі сиропу нами проведені дослідження, що спрямовані на отримання сиропу (сахар/патока) з додаванням стабілізуючих агентів, зокрема лимонної кислоти (каталізатор) та агар-агару. При цьому нами основну увагу акцентовано на основні споживчі властивості продукту, зокрема фізико-механічні властивості (ефективна в'язкість). З даною метою нами отримано модельні зразки, що містять різні співвідношення інвертного сиропу (сахар/патока), лимонної кислоти та агар-агару. При моделювання зразків нами застосовано лимонну кислоту як каталізатор процесу отримання інвертного сиропу з одного боку, а з іншого – як модулятор смаку. Крім того, лимонна кислота відіграє роль консерванту. З метою надання модельним зразкам пластичності нами до складу модельного зразку планується вводити агар-агар, що широко застосовується в кондитерській промисловості. Необхідно відмітити позитивні властивості агар-агару на організм людини. Він містить мікроелементи, може виконувати роль сорбенту, добре виводиться із організму тощо.

Методи дослідження. З метою скорочення кількості експерименту та отримання обгрунтовано-точного результату нами проведено математичне планування експерименту. Для визначення ефективної в'язкості – реологічні дослідження згідно Державної фармакопеї України.

Математико-статистичні методи аналізу широко впроваджуються як в практику, так і в науку. Цьому сприяє стрімкий розвиток інженерної кібернетики, що надає теоретичну уяву про технологічні процеси. З точки зору сучасної кібернетики складні технологічні процеси є плохо організовані системи, для яких характерні складні та взаємопов'язані ефекти. Класичні методи фізико-математичного аналізу є ефективними тільки на стадії вивчення окремих елементів складного процесу і не можуть надати кількісний опис процесу в цілому. Якість експериментальних досліджень технологічного процесу може бути досягнута з використанням математичних методів планування експерименту. Крім того, математичне моделювання експерименту має доказову базу і ґрунтується на застосуванні сучасних інформаційних технологій [1].

З метою скорочення кількості експерименту та створення доказової бази

нами застосовано математичне планування експерименту за допомогою пакету Statgraf, що надає можливість конструювати критерій якості експерименту.

Для оптимізації технологічних параметрів за допомогою математичної моделі кількісного співвідношення введених компонентів до складу основи нами обрані 5 незалежних фактори та інтервали їх варіювання (табл.1).

Таблиця 1

Математичне планування експерименту

Позначка фактора	Фактор	Інтервал варіювання фактора	
A	Кількість сахара, г	100,0	140,0
B	Кількість патоки, г	10,0	40,0
C	Кількість лимонної кислоти, г	0,5	1,5
D	Кількість агар-агару, г	0,5	1,5
E	Кількість гліцерину, г	1,0	5,0

Результатом математичного аналізу став вибір оптимального складу основи (за показником ефективної в'язкості): сахара 120, патоки 20, агар-агару 1, лимонної кислоти 1 та гліцерину 5.

З метою вивчення фізико-механічних показників модельного зразку нами вивчена залежність ефективної в'язкості від швидкості зсуву (рис. 1).

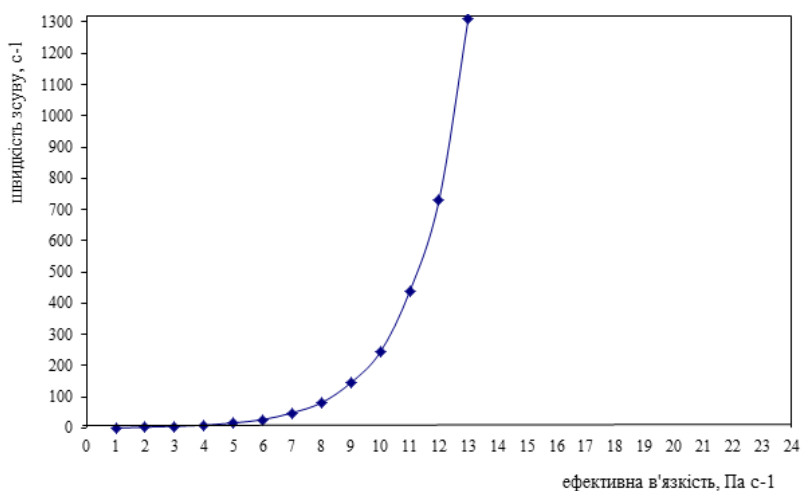


Рис. 1. Залежність ефективної в'язкості основи від швидкості зсуву

У подальшому нами проведена кількісна оцінка розрідження основи сиропу при механічному впливі згідно формул 1 та 2.

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100\% \quad (1)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{145,8}}{\eta_{27,0}} \cdot 100\% \quad (2)$$

де: K_{d1} , K_{d2} – коефіцієнти динамічного розрідження;
 η – ефективна в'язкість при зазначених швидкостях зсуву.

Отримані результати коефіцієнтів динамічного розрідження свідчать про задовільний ступінь розрідження при швидкості зсуву $3,0 - 5,4 \text{ с}^{-1}$ (13 %) та $27,0 - 145,8 \text{ с}^{-1}$ (63 %).

Нами також розрахована величина механічної стабільності (МС) за формулою 3, що дорівнює: $МС_{(24)}=1,17$, тобто опрацьований зразок є механічно стабільним.

$$МС = \tau_1 / \tau_2, \quad (3)$$

де: τ_1 - напруга зсуву вісхідної частини реограми, Па;

τ_2 - напруга зсуву низхідній частини реограми, Па.

Індекс руйнування (формула 4) дорівнює: 18,78, а індекс тиксотропного відновлення (формула 5) – 1,74. Отже, опрацьований зразок є механічно стабільним.

$$Кр = \sigma_n - \sigma_p / \sigma_n \times 100, \quad (4)$$

де: σ_n – предел прочности (напряжение сдвига) неразрушенного образца, Па;

σ_p – предел прочности (напряжение сдвига) после разрушения, Па.

Індекс тиксотропного відновлення (K_v) вираховують за формулою (5):

$$K_v = \sigma_n - \sigma_p / \sigma_n \times 100, \quad (5)$$

де: σ_n – предел прочности (напряжение сдвига) после разрушения образца, Па;

σ_p – предел прочности (напряжение сдвига) после восстановления, Па.

Таким чином, на основі проведених досліджень встановлено оптимальний склад основи для виготовлення сиропу: сахара 120,0, патоки 20,0, агар-агару 1,0, лимонної кислоти 1,0, гліцерину 5,0.

Список літератури

1. Григорьев Ю.А. Методы оптимального планирования эксперимента. Линейные модели / Григорьев Ю.А. Санкт-Петербург: Издательство Лань, 2015. – 320 с.
2. Промышленная технология лекарств /С. В. Гладух, О. А. Рубан, I. В. Сайко та ін. X. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.
3. Ярных Т. Г. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек / Т. Г. Ярных, А. И. Тихонов, О. А. Гаркавцева, Н. В. Романенко / Провизор. – 2009. – вып. № 21. – С. 57 - 62
4. Duncan Manley. Sugars and syrups /Technology of Biscuits, Crackers and Cookies (Third Edition), 2000. – P. 112 – 129

ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ГАРБУЗА

Дегтярьова К.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. У наш час в розвинених країнах у сучасній фармації спостерігається відродження інтересу до лікарських рослин. Це обумовлено наступними причинами: менша токсичність; можливість мінімізації побічних дій і алергічних реакцій; м'якість і широта терапевтичної дії; можливість більш тривалого застосування фітопрепаратів, особливо для лікування хронічних захворювань, які є причиною смерті до 80 % хворих.

На жаль, в наш час відзначається помітне погіршення екологічної обстановки навколишнього середовища, що тягне за собою зміну екологічної ситуації в багатьох районах заготовок ЛРС. Екосистеми територій, де зростає ЛРС мають високий рівень забруднюючих речовин. Інтенсивний антропогенний вплив на навколишнє середовище неминує впливає на забруднення лікарських рослин. Це обумовлює необхідність контролю якості ЛРС з урахуванням не тільки традиційних фармакопейних показників, але і вимог екологічної чистоти, так як фітопрепарати, одержувані з ЛРС, можуть містити екотоксиканти (ксенобіотики), надходження яких навіть в малих кількостях несе певну ступінь ризику для здоров'я людини,

При розробці рослинних лікарських субстанцій, зокрема екстрактів із лікарської рослинної сировини (ЛРС), обов'язковим етапом наукових досліджень є їх стандартизація та розробка нормативних документів, що дозволяють контролювати тотожність, чистоту, доброякісність сировини та екстракту.

У сучасних умовах оцінка якості та раціональне використання харчової сировини здійснюються на основі дослідження його складу і фізико-хімічних властивостей з використанням сучасних органолептичних та інструментальних методів аналізу. Застосування сучасних інструментальних методів аналізу дозволяє комплексно вивчити структуру, склад і властивості ЛРС для об'єктивної оцінки їх якості та безпеки.

При медичному використанні ЛРС для його стандартизації обов'язковим етапом наукових досліджень є розробка нормативних документів, що дозволяють контролювати тотожність, чистоту, доброякісність сировини. Мікробіологічна чистота - найважливіший показник безпеки застосування ЛРС і препаратів, одержуваних з нього, в тому числі екстрактів. Зараження ЛРС мікроорганізмами можливо починаючи зі стадії заготовки, включаючи сушку, первинну обробку, подрібнення і упаковку. Застосування екстрактів, з забрудненої бактеріями і грибами сировини може привести до ряду захворювань організму людини. Крім того, згідно з нормативною документацією показник «мікробіологічна чистота» є обов'язковим при оцінці доброякісності ЛРС і отриманих на її основі екстрактів.

У попередніх роботах нами було отримано ліпофільний екстракт з

вичавок м'якоті гарбуза методом циркуляційного екстрагування. Як екстрагент використовували гексан, який брали у співвідношенні 6 : 1 відповідно до маси сировини. Сировиною для отримання екстракту були вичавки з м'якоті гарбуза звичайного та мускатного (*Cucurbita pepo* L. і *Cucurbita moschata* (Duch) Poir.), що залишились після виробництва соку.

Мета дослідження. Провести мікробіологічні дослідження з метою визначення антимікробної активності ліпофільного екстракту м'якоті гарбуза.

Методи дослідження. Мікробіологічні дослідження екстракту проводили за методикою ДФУ «Мікробіологічна чистота». Для визначення антимікробної активності використано метод дифузії в агар (метод «колодязів») референт-штамами мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 8739, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231.

Основні результати. Для проведення випробувань лікарського засобу на мікробіологічну чистоту використовували стандартні середовища, що готували відповідно до вимог виробника (кількість порошку на літр, рН середовища, умови авто клонування та ін.). Кожне середовище, що використовувалося в експерименті, перевірялося на ростові показники відповідно до нормативних документів. Результати випробувань наведені у таблиці 1.

За результатами досліджень, зразок екстракту м'якоті гарбуза виявляє помірну антимікробну активність по відношенню до мікроорганізмів *E. coli* та *S. aureus*, а також грибів роду *Candida*. Виражену антимікробну активність екстракт м'якоті гарбуза виявив відносно спороутворювальної культури *B. subtilis* (21 мм), *P. aeruginosa* (16 мм) та *C. albicans* (17 мм).

Таблиця 1

Результати визначення антимікробної активності дослідного зразку екстракту м'якоті гарбуза

Зразок	Зона затримки росту, мм				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
Екстракт м'якоті гарбуза	15	11	16	21	17

Висновки. Проведені мікробіологічні дослідження ліпофільного екстракту м'якоті гарбуза. За рівнем мікробної контамінації досліджуваний ліпофільний екстракт відповідає вимогам ДФУ. За результатами мікробіологічних досліджень, екстракт м'якоті гарбуза виявляє антимікробну активність.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». –1-е вид. – Доп. 4 - Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2011. – 540 с.
2. Гравель, И.В. Фармакогнозия. Экоотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах: учебное пособие / И.В. Гравель и др.. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 304 с.
3. Коротаев, Л.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / Л.И. Коротаев, С.А. Бабищев. – СПб.: Спец.Лит, 2008. 781 с.

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРОБЛЕМНОГО ПІДХОДУ У НАВЧАННІ АНАЛІТИЧНІЙ ХІМІЇ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Деркач Т.М.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

Вступ. Сучасний етап розвитку фармацевтичної галузі сприяє впровадженню дослідницького підходу у підготовку висококваліфікованих спеціалістів. Фармацевтична промисловість потребує кадрів, які володіють глибокими знаннями фундаментальних наук, новітніми підходами до менеджменту якості лікарських засобів, фармацевтичної розробки, промислової технології лікарських препаратів, знають правила та норми належних виробничих практик (GMP).

Дослідницький підхід в організації навчання використовують для того, щоби студенти були готовими працювати в умовах швидких змін фармацевтичного виробництва. Майбутні фахівці повинні розуміти, що іноді належна аналітична процедура для певного препарату може бути недоступною в літературі, оскільки він є новим. Активні форми, інгредієнти та допоміжні речовини можуть використовуватися в комбінації з іншими, що призводить до ускладнення методик їх аналізу тощо.

Наприклад, в даний час суттєво змінюється підхід до організації контролю домішок в активних формах, інгредієнтах та допоміжних речовинах, а саме – до встановлення граничних норм вмісту домішок. Раніше нормування здійснювалося на підставі вимог до ступеня чистоти речовин. Новим підходом передбачено встановлення відповідності визначеної кількості домішок значенням доз речовин, нормованим для вживання людиною як максимальні добові [2, 3].

Виробники, а також постачальники лікарських засобів і допоміжних речовин зі зрозумілих причин стурбовані впливом нових стандартів та керівних принципів, що стосуються вимог, які пред'являються до елементних домішок в їх продуктах. Існує побоювання, що виробники фармацевтичних препаратів тепер можуть запросити масштабну кількісну оцінку всіх елементарних домішок в компонентах лікарських продуктів, щоб продемонструвати, що препарати відповідають новим стандартам.

Такі зміни вимагають нових умінь від майбутніх фахівців – технологів фармацевтичних виробництв, що не може не впливати на зміст, форми та методи їх базової підготовки.

Метою даної роботи є опис досвіду використання дослідницького підходу в навчанні майбутніх фахівців для фармацевтичній галузі дисципліні «Аналітична хімія» на факультеті хімічних та біофармацевтичних технологій Київського національного університету технологій та дизайну.

Виклад основних результатів. Під час опанування основ дисципліни «Аналітична хімія» (модуль «Фізико-хімічні методи аналізу») студенти спочатку оволодівають основними прийомами та навичками практичної роботи за різними методами (оптичними, електрохімічними, хроматографічними)

в лабораторії. Вони вчаться використовувати спеціальне обладнання, користуватися методиками Державної Фармакопеї України (ДФУ), інструктивними рекомендаціями та довідниковими даними. Здійснюють лабораторні експерименти з хімічними системами в твердій, газовій фазах та розчинах з метою визначення необхідних фізико-хімічних даних для встановлення якісного та кількісного складу, а також ступеня чистоти речовин.

Далі майбутні фахівці виконують дослідницьке завдання, що передбачає декілька етапів. А саме, їм необхідно: проаналізувати зміст типової задачі діяльності; відповідно до поставленого завдання вибрати найбільш раціональний інструментальний метод; самостійно підібрати/розробити та належним чином оформити методику визначення вмісту домішок в активних формах, інгредієнтах та допоміжних речовинах.

Основні критерії, за якими студенти порівнюють фізико-хімічні методи дослідження такі: межа визначення; чутливість; селективність; час на аналіз; можливість визначення одночасно декількох компонентів, а також здійснення як якісного, так і кількісного аналізу; агрегатний стан проби; складність/тривалість пробопідготовки зразків; можливі матричні ефекти; складність та коштовність апаратури; необхідність та наявність стандартних зразків; ступінь автоматизації обробки результатів. Приклад відповідного завдання наведено нижче.

Приклад завдання: а) Необхідно обґрунтувати вибір фізико-хімічних методів, які доцільно використати для визначення вмісту домішок елементів у травах (ромашка, м'ята перцева, меліса лікарська, шавлія лікарська, кропива дводомна, липа звичайна і звіробій чашовидний).

Елемент для визначення обрати один з таких: Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Li, Sb, Mo, Cu, Sn, Cr.

б) Використовуючи наданий довідниковий матеріал визначити, якою буде кількість елементів-домішок, яку людина отримує, вживаючи настої трави в лікувальних цілях? Порівняти цю кількість з допустимою дозою вживання певного елементу на день. Прийняти, що в лікувальних цілях людина вживає 200 мл настою, приготованого з 15 г подрібненої трави у 600 мл води після 30-ти хв. кип'ятіння, тричі на день.

Приклади методичних та довідникових матеріалів для вирішення поставленого завдання із визначення вмісту Cu для однієї з трьох видів трави наведено нижче та у табл. 1–2. Представлено характеристики для емісійно-спектрального аналізу з індуктивно-зв'язаною плазмою (ІСП-ЕС). На практиці студенти отримують від викладача та знаходять самостійно характеристики для десяти сучасних, широко визнаних у фармакопеях розвинутих країн методів.

Аналітичні умови для визначення Cu шляхом використання методу ІСП-ЕС такі:

- інтервал концентрацій 0,016-2 мкг/мл;
- чутливість методу 80,5 імп·мл/нг;
- межа визначення 0,05 мкг/г;
- відтворюваність 0,02 мкг/г.

Загальний вміст Cu (мкг/г сухої маси) у листі лікарської трави польського

виробництва [5]:

- звіробій $-1,61 \pm 0,02$ (виробник А), $1,61 \pm 0,01$ (виробник Б);
- меліса – $1,57 \pm 0,02$ (виробник А), $1,42 \pm 0,02$ (виробник Б);
- ромашка – $1,38 \pm 0,01$ (виробник А), $1,55 \pm 0,02$ (виробник Б).

Загальний вміст Cu (мкг/г сухої маси) у листі лікарської трави польського виробництва після її кип'ятіння у воді протягом 30 хв [5]:

- звіробій $-0,965 \pm 0,012$ (виробник А), $1,01 \pm 0,01$ (виробник Б);
- меліса – $0,336 \pm 0,012$ (виробник А), $0,748 \pm 0,017$ (виробник Б);
- ромашка – $0,854 \pm 0,020$ (виробник А), $0,555 \pm 0,012$ (виробник Б).

Студенти вчать керуватися в роботі нормативними документами. Порівняння співвідношення допустимої дози вживання елементу на день людиною та визначених кількостей домішок в активних формах, інгредієнтах та допоміжних речовинах вони здійснюють на підставі ІСН Гармонізованої тристоронньої директиви домішок в нових лікарських формах Q3В (R2) [1].

Для розрахунків використовують дані, наведені в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Порогові значення вмісту домішок елементів у нових лікарських засобах

Максимальна добова доза	Межа
Порогове значення, вище якого треба інформувати про наявність домішки	
≤ 1 г	0,1 %
> 1 г	0,05 %
Порогове значення, вище якого домішка винна бути ідентифікованою (вказано її кількісний вміст)	
< 1 мг	1,0 % або 5 мкг (застосовується нижча величина)
1 мг – 10 мг	0,5 % або 20 мкг (застосовується нижча величина)
> 10 мг – 2 г	0,2 % або 2 мг (застосовується нижча величина)
> 2 г	0,1 %
Порогове значення, вище якого домішка винна бути кваліфікована (оцінена її біологічна безпека)	
< 10 мг	1,0 % або 50 мкг
10 мг – 100 мг	0,5 % або 200 мкг
> 100 мг – 2 г	0,2 % або 3 мг
> 2 г	0,15 %

Таблиця 2

Граничні концентрації домішок елементів у лікарських препаратах, лікарських речовинах та наповнювачах (на прикладі Cu)

Елемент	Клас	Оральнo, мкг/г	Парентеральнo, мкг/г	Інгаляція мкг/г
Норма діє, якщо елемент міститься у лікарській формі, що вживається людиною у кількості не більш ніж 10 г/добу				
Cu	3	300	30	3
Норма діє, якщо елемент міститься у лікарській формі, що вживається людиною у кількості більш ніж 10 г/добу				
Cu	3	мкг/добу	мкг/добу	мкг/добу
		3000	300	30

Допустиму концентрацію вживання елементу на добу розраховують за формулою [1]:

$$\text{Допустима концентрація, мг/г} = \frac{\text{максимальна добова доза, мг/г}}{\text{добова кількість готової лікарської форми, г/добу}}$$

Висновки. Практика показує, що використання дослідницького підходу в організації навчання «Аналітичній хімії» поступово формує у майбутніх фахівців здатність вирішувати проблеми в нових і нестандартних професійних ситуаціях з урахуванням стану і розвитку медицини та фармації, що є важливою фаховою компетентністю. Вони вчаться самостійно обирати відповідні поставленим задачам методи контролю активних форм, інгредієнтів та допоміжних речовин, організовувати та здійснювати контроль якості готових лікарських засобів згідно вимог ДФУ та GMP. Ознайомлюються з підходами до розробки методик контролю якості активних форм, інгредієнтів та допоміжних речовин, лікарської рослинної сировини з використанням фізичних, фізико-хімічних та хімічних методів аналізу.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України: в 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.9: 2014 «Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах». – К.: МОЗ України. – 2014. – 27 с.
3. ICH Harmonised Guideline: Guideline for Elemental Impurities Q3B. Current Step 4 version, 16 December 2014.– [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
4. Gang Li. Elemental impurities in pharmaceutical excipients / D. Schoneker, K. L. Ulman, J. J. Sturm, L. M. Thackery, J. F. Kauffman // Journal Of Pharmaceutical Sciences. – 2015. – V. 104. – P. 4197–4206.
5. Pytlakowska K. Multi-element analysis of mineral and trace elements in medicinal herbs and their infusion / A. Kita, P. Janoska, M. Połowniak, V. Kozik // Food Chemistry. – 2012. – V. 135. – P. 494–501.

**БІОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ ЗАХИСТУ ВИНОГРАДУ – ПЕРСПЕКТИВНОЇ
СИРОВИНИ ДЛЯ ПРЕПАРАТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ***Диптан Л.Л., Красінько В.О.*

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

На сьогодні існує багато препаратів, які допомагають знизити цукор та нормалізувати вироблення інсуліну в організмі. Серед цього асортименту окрему увагу слід приділити препаратам на основі природних сполук.

Більшість натуральних антиоксидантів та біологічних препаратів, що використовуються у лікуванні, отримують із фруктів, овочів, екстрактів зернових культур і трав. До них належать, наприклад, куркума, розмарин, зелений чай, грейпфрут, виноград, часник тощо. Сильну антиоксидантну дію виявляють екстракти гінкго завдяки наявності флавонових глікозидів, які нейтралізують вільні радикали; екстракти зеленого чаю і грейпфруту, що містять флавоноїди катехін і епікатехін [4].

Останнім часом цікавими є дослідження природних антиоксидантів – поліфенольних комплексів винограду, серед яких виділяють проантоціаніди, похідні флаван-3-олів та низку інших похідних флавоноїдів, які мають доведений ефект у запобіганні серцево-судинних захворювань. Відомо, що поліфеноли винограду здатні взаємодіяти з білками плазми та клітинними елементами крові, запобігати передчасному окисненню їх молекулярних комплексів, спричинене оксидативним стресом. Також показано значну бактерицидну й антивірусну дію даних речовин. Загалом виявляється протекторна дія поліфенольних комплексів на деякі системи й органи за умов оксидативного стресу, спричиненому цукровим діабетом і при метаболічному синдромі [1].

Рослинні фенольні сполуки з різним розташуванням гідроксильних груп у бензольному кільці – флавоноїди (рутин, кварцетин, катехіни, антоціани), фенольні кислоти (галова, елагова, оксидинамова), похідні пірокатехіну, пірогалолу, гідрохінону – мають низьку токсичність, добре розчинні у воді (крім рутину і кварцетину), мають високу хімічну активність та характеризуються високою біодоступністю. Ці сполуки виявляють здатність перехоплювати пероксидні та алкоксильні радикали, ефективно знешкоджують гідроксильний і супероксиданіон-радикали, синглетний кисень, чим блокують ініційовані ними реакції пероксидного окиснення ліпідів. Окрім виконання антиоксидантних властивостей поліфенольні комплекси винограду володіють значним антидіабетичним ефектом [1].

Крім того, рослинні поліфеноли демонструють широкий спектр фармакологічних ефектів – проявляють антиоксидантну, мембраностабілізуючу, імуномодельючу та протизапальну активність. Багатим джерелом рослинних антиоксидантів та поліфенолів є виноград. Встановлено, що введення екстракту поліфенолів винограду значно знижує рівень вільних жирних кислот у плазмі крові та нормалізує обмін білків та протеїнів [1].

На сьогоднішній день в Україні відомо безліч препаратів, в основу яких

входять природні поліфенольні комплекси винограду, серед них: «Ресверазин» (Україна), «Корвітин» (Україна), «Еноант» та «Поліфен» (Крим, Україна), «Евелор» (Кіпр). Для виготовлення даних препаратів та виноградних вин необхідно використовувати якісну сировину, яка б не містила в собі різних залишків пестицидів, гербіцидів, важких металів тощо.

Інтенсивне використання хімічних препаратів призводить до порушення екології агробіосистем і виникає ризик екологічної небезпеки продукції [3]. Тому постає потреба в контролі вмісту даних речовин в екосистемі, оскільки пестициди та інші хімічні речовини здатні згубно впливати не лише на ґрунти, води, але й на організм людини, мігруючи харчовими ланцюгами [6].

У той же час показано, що розвиток цукрового діабету першого типу у дітей пов'язаний, в більшості випадках (70 %), з впливом факторів навколишнього середовища. За результатами дослідників [6] вказано, що збільшення внесення пестицидів може зумовлювати екологічно залежне пошкодження ендокринної функції підшлункової залози, з подальшою ініціацією розвитку цукрового діабету першого типу в 21,9 % випадків.

З великого спектру зовнішніх забруднюючих речовин навколишнього середовища найбільш патогенетичними у формуванні цукрового діабету першого типу є оксиди сірки, вуглецю, міді, поліциклічні ароматичні вуглеводи, пестициди, азотні добрива, хлор- та фосфорорганічні речовини; що здатні потрапляти в організм через дихальні шляхи, питну воду та продукти харчування [6].

Отже, для забезпечення високої якості та екологічності лікарської рослинної сировини, для запобігання забруднення природного середовища шкідливими хімічними сполуками виникає необхідність використання біопрепаратів для захисту рослин на основі мікробних агентів.

Біологічні препарати для захисту рослин від шкідливих організмів – це біологічні засоби боротьби зі шкідниками, збудниками хвороб рослин і бур'янами, основою яких є агенти біологічної природи (живі мікроорганізми або продукти їх життєдіяльності). В основу біологічних препаратів покладено корисні для захисту рослин мікроорганізми або продукти їх життєдіяльності, що викликають захворювання і загибель шкідників рослин [5].

За видовою належністю, залежно від природи діючого початку, їх поділяють на три основні групи:

- бактеріальні – виробляються на основі різних видів бактерій у боротьбі зі шкідниками і гризунами, проти фітопатогенів – бактерій-антагоністів;
- грибні – основою є гриби – ентомопатогени з широким спектром дії проти шкідників, та мікроби-антагоністи і гіперпаразити проти хвороб;
- вірусні – виготовляються на основі ентомопатогенних вірусів. Висока специфічність цієї групи обумовлює їх дію переважно на одного шкідника.

За механізмом дії на шкідливі організми мікробіологічні препарати діляться на декілька груп: препарати кишкової дії (бактеріальні, вірусні), контактної (грибні), комбінованої (грибні і деякі бактеріальні) [5].

За токсикологічною оцінкою біопрепарати належать до нешкідливих

речовин. ЛД50 для теплокровних становить 6000-15000 мг/кг, СК50 для риб – 500-600 мг/кг.

За кількістю штамів у препаратах біопрепарати поділяють на моноштамові і препарати на основі двох або декількох штамів мікроорганізмів, що належать до різних систематичних груп [5].

Біологічні препарати випускають у вигляді сухих і змочуваних порошків, пастоподібних, гранульованих, рідких форм. Виробничі форми мають у своєму складі наповнювачі, стабілізатори, прилипачі, що дає можливість застосовувати їх за допомогою сучасної апаратури для обприскування.

За спрямованістю дії біологічні препарати поділяють на такі, що:

- захищають рослини від фітофагів, фітопатогенів, мишовидних гризунів;
- підвищують стійкість рослин до фітопатогенів;
- поліпшують живлення і підвищують урожайність рослин;
- стимулюють ріст і розвиток рослин біологічно активними сполуками;
- поліпшують структуру і родючість ґрунту.

Застосування таких біопрепаратів має ряд переваг перед хімічними засобами рослин, зокрема:

- висока біологічна активність відносно сприйнятливих видів шкідників;
- післядія, що проявляється у загибелі шкідників у наступних фазах розвитку та в наступних поколіннях і вибірковість дії, безпечність для ентомофагів та комах-запилювачів;
- відсутність виникнення стійкості до мікроорганізмів у комах;
- безпечність для теплокровних тварин і людини, відсутність фітотоксичності та впливу на смакові якості продукції, малий строк очікування, можливість застосування в різні фази вегетації рослин та відсутність загрози нагромадження токсичних речовин у навколишньому середовищі [5].

Отже, актуальність вибору на користь біопрепаратів порівняно з хімічними аналогами є очевидною.

Одним з таких препаратів є «Бактофіт», до складу якого входять сапрофітні бактерії – *Bacillus subtilis* штам ИПМ-215, які мають виражену біологічну активність та є безпечними для всіх екологічних ніш (ґрунт, рослини, комахи, тварини, людина) [2].

Такі бактерії, потрапляючи в природне середовище, виділяють значну кількість антибіотичних речовин, ферментів та інших біологічно активних речовин, які пригнічують розвиток фітопатогенних бактерій та грибів. За рахунок швидкого розмноження та біологічної активності бактерії, що входять до складу препаратів, швидко пристосовуються до ґрунтових умов, активно приймають участь у розкладанні органічних з'єднань, процесах нітрифікації та амоніфікації, посиленні мобілізації фосфору та калію, збагачуючи ґрунт поживними речовинами [2].

Даний препарат має вищий титр спор та клітин ($2,5 \times 10^9$ клітин та спор/мл) порівняно з біопрепаратами аналогами та може використовуватись для

захисту рослин не лише від бактеріальних захворювань, а й від грибкових. Крім, того використання «Бактофіту» не лише запобігає захворюванням рослин, а й сприяє підвищенню врожаю [7].

Отже, з вищенаведених даних можна сказати, що застосування поліфенольних комплексів винограду є досить перспективним, оскільки вони є хорошим джерелом натуральних антиоксидантів. Крім того, ці сполуки здатні проявляти імуномодельюючу та протизапальну активність, та мають низьку токсичність, високу хімічну активність та високу біодоступність.

Препарати на основі винограду мають бути безпечними для вживання, що забезпечується використанням для їх виробництва органічної сировини, яка не забруднена пестицидами, гербіцидами, важкими металами та іншими шкідливими речовинами. Це можна забезпечити використанням біологічних препаратів для захисту рослин від шкідливих фітопатогенів. Одним з таких препаратів є «Бактофіт», що у порівнянні з препаратами-аналогами має ширший спектр дії, вищий титр спор та клітин, здатен підвищувати врожайність, не накопичується в рослинах та не фітотоксичний.

Список літератури

1. Гнатуш А.Р., Дрель В.Р., Яланецький А.Я. та ін. Антиоксидантний ефект природних поліфенольних комплексів винограду у сітківці ока щурів зі цукровим діабетом, індукованим стрептозотоцином // Біологічні Студії / *Studia Biologica*. – 2011. – Т. 5, №2. – С. 61–72.
2. Копыльцов С.В. Сенная палочка – *Bacillus subtilis* // *БиоМир*. – 2011. – №2. – С. 6
3. Пат. № 2472337 РФ Способ биологизированной защиты винограда от болезней/ Юрченко Е.Г. – Опубл. 20.01.2013
4. Резніков О.Г., Полумбрик О.М., Бальон Я.Г. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини // *Вісн. НАН України*. – 2014. – № 10. – С. 17-29.
5. Ткаленко Г. Біологічні препарати - "ЗА" екологічно безпечну продукцію // *Агрономія сьогодні*. – 2013. – Т. 254, № 7. – С. 50-54.
6. Черняк И.Ю., Шашель В.А. Эпидемиологические и экологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей и подростков краснодарского края // *Сахарный диабет*. – 2013. – № 3. – С. 30–34.
7. Ярошенко В.А. Микробиологические препараты в растениеводстве // *БиоМир*. – 2011. – № 2. – С. 2-3.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ СКЛАДОВИХ ЧАСТИН КОМБІНОВАНИХ
ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ «МЕЛАНІЗОЛ»**

Должикова О.В., Малоштан Л.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Цервіцити та вагініти, а також їх хронізація є актуальною проблемою для практичного лікаря. Основна скарга яка об'єднує ці патології є синдром вагінальних виділень, що описаний у вітчизняній та зарубіжній літературі. Запальні процеси жіночих статевих органів являється поширеною патологією, поширеність якої збільшується та молодшає. Однією з причин запального процесу є наявність вагінальної інфекції (бактеріальний вагіноз), яка спричиняє ураження шийки матки, тому під терміном «вагініт» нерідко мають на увазі запалення піхви у поєднанні з екзоцервіцитом і ендочервіцитом, хоча іноді зустрічаються і їх локальні ураження [3]. Бактеріальний вагіноз є найбільш поширеною генітальною інфекційною патологією серед жінок репродуктивного віку, серед яких 29% жінок від 14 до 49 років і майже на 40% осіб з високим ризиком розвитку інфекцій, що передаються статевим шляхом. Ці патології пов'язані з серйозними медичними ускладненнями, в тому числі несприятливими наслідками вагітності, ендометритами і запальними захворювання органів таза, також вони збільшують ризик зараження жінки інфекціями, що передаються статевим шляхом, особливо ВІЛ-інфекції [5].

При вагініті, цервіциті виникає порушення трофіки тканин. В основі патогенезу запального процесу лежать процеси альтерації, викликані шкідливою дією мікроорганізмів і їх токсинів, дистрофічні і некробіотичні зміни в клітинах з подальшим порушенням обміну в осередку ураження. При хронічному кольпіті спостерігаються дистрофічні зміни в багатошаровому плоскому епітелії і інфільтрації стромы поліморфно-ядерними лейкоцитами, лімфоцитами, плазмочитами і гістіоцитами. Зменшується вміст глікогену в епітелії, що пов'язано з порушенням ферментативних процесів, які забезпечують самоочищення та інші захисні функції слизової оболонки піхви. Прояви вагінітів різнобічні і залежать від гостроти процесу і фактору, що викликав запальний процес слизової піхви. Але є і загальні прояви - це кількість і якість виділень (лейкорей), гіперемія і набряк стінок піхви, больові відчуття (від дискомфорту, свербіжу, печіння до вираженого больового синдрому).

Лікування вагінітів повинне бути комплексне і потребує застосування комплексних препаратів [1].

Таким чином, актуальним завданням для медицини і фармації є розробка нових комбінованих лікарських засобів для лікування вагінітів.

Мета дослідження. Метою нашої роботи стало вивчення протизапальних властивостей діючих речовин (метронідазолу та олії чайного дерева) комбінованих вагінальних супозиторіїв умовно названих «Меланізол», розроблених на кафедрі ТЛ в НФаУ під керівництвом проф. Ярних Т.Г.

Методи дослідження. Вивчення антиексудативних властивостей метронідазолу та олії чайного дерева проводили на моделі карагенінового набряку, індукцію якого проводили вагінальним введенням 1% розчину карагеніна на тлі механічного пошкодження слизової оболонки піхви. Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самицях масою 200-220 г [2]. Протизапальну властивість метронідазолу та олії чайного дерева визначали за різницею температури, вимірюваної внутрішньопіхво до початку та на тлі запалення. Тварин ділили на 3 групи: 1 група – нелікованих контроль, залишали без змін, 2 група – тварини, яким вводили метронідазол, 3 група – тварини, яким вводили олію чайного дерева, 4 група – тварини, яким вводили препарат порівняння обліпихову олію. Дози досліджуваних речовин і препарату порівняння були розраховані за загальноприйнятим в експериментальній фармакології методу Риболовлева Ю.Р. [4]. Протизапальну активність визначали за здатністю досліджуваних речовин зменшувати температуру у піддослідних тварин в порівнянні з контрольною групою через 1, 2 і 3 години для моделі карагенінового набряку після введення флогогена. Протизапальну (анти ексудативну) активність визначали за загальноприйнятою формулою [2].

Основні результати. Результати проведеного експерименту з вивчення протизапальної активності діючих речовин метронідазолу та олії чайного дерева у порівнянні з обліпиховою олією на тлі гострого карагенінового запалення, свідчать про антиексудативну активність олії чайного дерева та обліпихової олії протягом усього експерименту та відсутність такої у метронідазола (див. таблицю).

Таблиця

Протизапальна активність метронідазолу та олії чайного дерева на моделі карагенінового набряку

Група	Протизапальна активність, %		
	через 1 годину	через 2 години	через 3 години
Олія чайного дерева	39,2	27,4	27,7
Метронідазол	5,4	4,2	3,2
Олія обліпихи	28,3	32,2	30,6

Виходячи з отриманих даних, встановлено, що олія чайного дерева знижує запалення в порівнянні з нелікованим контролем протягом усього експерименту. Найбільш виражений протизапальний ефект у групі тварин, лікованих олією чайного дерева, спостерігався через 1 годину після введення флогогена і перевершував препарат порівняння обліпихову олію, через дві години відзначалося зниження протизапальної активності олії чайного дерева до 27,4 % яка зберігалася на тому ж рівні на 3 годину (27,7 %). Препарат порівняння обліпихова олія на другу та третю годину за антиексудативною активністю перевершував олію чайного дерева. Метронідазол на моделі карагені нового набряку в даному експерименті не провів протизапальної активності. Таким чином, вагінальні супозиторії «Меланізол» до складу яких входять метронідазол і олія чайного дерева проявляють протизапальну дію, що досягає свого максимуму на 1-шу годину досліду та утримується протягом 3-х

годин, за рахунок активності олії чайного дерева, впливають на простагландинову фазу запалення.

Висновки. За умов вагінального введення на моделі карагенінового набряку олія чайного дерева проявила протизапальні властивості протягом усього експерименту та на першу годину досліду перевершила препарат порівняння обліпихову олію. Олія чайного дерева на тлі карагені нового набряку чинила вплив простагландинову ланку запалення. Метронідазол на моделі карагенінового запалення за умов внутрішньопіхвового введення не виявив протизапальних властивостей.

Таким чином, вагінальні супозиторії «Меланізол», до складу яких входять метронідазол та олія чайного дерева, володіють протизапальними властивостями за рахунок наявності в їхньому складі олії чайного дерева і можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення у якості препарату для лікування запальних захворювань піхви.

Список літератури

1. Бурка О.А. Один из подходов в лечении воспалительных вагинитов / О.А. Бурка, Л.М. Семенюк // Газета «Новости медицины и фармации» Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2011. – № 381: тематический номер. – Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/22944.
2. Патент 62115 України на корисну модель, МПК G 09 B 23/28, А 61 К 33/38. Спосіб моделювання асептичного запалення слизової оболонки піхви / Степанова К.О., Должикова О.В., Малоштан Л.М., Малоштан А.В.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u 201101356; заявл. 07.02.2011 ; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15.
3. Прилепская В.Н. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов / Прилепская В.Н., Роговская С.И. // РМЖ. – 2008. – № 1. – С. 5-9.
4. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.
5. Slight Pro-Inflammatory Immunomodulation Properties of Dendritic Cells by Gardnerella vaginalis: The “Invisible Man” of Bacterial Vaginosis? / T. Bertran, P. Brachet, M. Varelle-Delarbre, et al. // J Immunol Res. – 2016. – Vol. 2016, Article ID 9747480. – 13 p.

НЕОБХІДНІСТЬ ПРИЙНЯТТЯ УПРАВЛІНСЬКИХ РІШЕНЬ В АПТЕЧНОМУ ЗАКЛАДІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ІНВЕНТАРИЗАЦІЇ

Дондик Н.Я., Сінча Н.І., Литвиненко О.В.

Запорізький державний медичний університет, Україна

В умовах розвитку фармацевтичного бізнесу власникам аптекних закладів необхідно мати достовірну інформацію не тільки про реальний майновий стан закладу та достовірні результати фінансово-господарської діяльності, але й приймати управлінські рішення за результатами інвентаризації, що було метою нашого дослідження.

При цьому було використано інформацію матеріалів проведення обов'язкової річної інвентаризації на прикладі одного з аптекних закладів м. Запоріжжя.

Згідно з нормативною базою [1-3], з 2015 року фінансовий результат є головним показником для розрахунку податку на прибуток, що спонукає аптекний заклад до проведення достовірної річної інвентаризації активів і зобов'язань, тобто інвентаризація – це підтвердження реальності даних Балансу та фінансової звітності аптеки в цілому. Ми також прийшли до висновку, що надання остаточної інформації про результати інвентаризації керівництву аптекного закладу повинно здійснюватися на стадії формування протоколу інвентаризації, тобто на протязі п'яти днів відповідно до «Положення про інвентаризацію активів та зобов'язань» (наказ МФУ від 02.09.2014 р. № 879), що дає можливість проаналізувати ступінь ефективного управління активами та зобов'язаннями. За актами звірки з контрагентами, в рамках проведення інвентаризації, було встановлено достовірність розрахунків, ефективність здійснення яких забезпечує платоспроможність аптекного закладу.

Таким чином, необхідність прийняття управлінських рішень за результатами інвентаризації в аптекному закладі дає можливість: провести аналіз виявлених нестач та надлишків, причин їх виникнення та винних у цьому осіб; встановити переваги та недоліки управлінських рішень, що прийняті раніше та їх можливі наслідки; визначити способи і методи впливу на осіб, з вини яких виникли нестачі, надлишки чи відбулося псування цінностей; встановити ефективність діючої системи контролю за фінансово-господарською діяльністю закладу та застосувати заходи її удосконалення.

Список літератури

1. Цивільний кодекс України.
2. Закон України «Про бухгалтерський облік і фінансову звітність в Україні» від 16.07.1999 р. № 996-XIV (зі змінами та доповненнями).
3. Наказ МФУ від 02.09.2014 р. № 879 «Положення про інвентаризацію активів та зобов'язань».

ВИКОРИСТАННЯ В НАРОДНІЙ ТА ОФІЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ ПЕРВОЦВІТУ ВЕСНЯНОГО

Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Думич І.І., Новіков В.П.

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Вступ. Первоцвіт весняний (*Primula veris*) – багаторічна рослина родини первоцвітих (Primolaseae), росте в лісових і лісостепових районах, рідше в північно-східних районах степу. Для лікарських потреб заготовляють кореневища з корінням, квітки з чашечкою, рідше – віночок, а також листя [1].

Мета дослідження. Метою даної роботи було дослідження хімічного складу первоцвіту весняного та фармакологічної дії рослини, оскільки останнім часом на основі первоцвіту розробляються нові фітопрепарати для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів.

Методи дослідження. Під час проведення дослідження опрацьовано багато відповідних літературних джерел, вивчено якісний склад первоцвіту весняного та проаналізовано застосування рослини у офіційній та народній медицині.

Основні результати. Коріння первоцвіту містить до 10 % тритерпенових сапонінів, агліконами яких є примулагеніни А, D, SD, глікозиди (примулаверин, примверин), ефірну олію (0,08 %) і каротин. У листі є сапоніни (до 2 %), флавоноїди, каротин (до 3 %). Квіти первоцвіту містять 5-10 % тритерпенових сапонінів, які вважаються основними діючими речовинами, а також ефірну олію, каротин, флавоноїди, аскорбінову та примулову кислоти. *Primula veris* містить лише незначну кількість приміну – основного алергену первоцвіту, наявність якого контролюється при введенні цієї рослини до складу фітозасобів [4]. Всі частини рослини містять значну кількість аскорбінової кислоти. У листі її, наприклад, до 5,9 % (на суху масу) [1,4].

Препарати первоцвіту весняного чинять відхаркувальну дію та підсилюють секреторну активність слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і бронхів. Відхаркувальні властивості обумовлені вмістом в корені рослини тритерпенових глікозидів. Крім того, первоцвіт підвищує активність миготливого епітелію і прискорює вихід секрету з дихальних шляхів; володіє незначними спазмолітичними властивостями. Гамма-ліноленова кислота, яка є у рослині, необхідна для вироблення простагландину першої групи – гормоноподібної речовини, що відіграє важливу роль у функціонуванні нашого організму, адже впливає на імунітет і відновлення клітин та володіє судинорозширювальною дією, тобто знижує тонус стінок кровоносних судин, приводячи тим самим до зниження артеріального тиску. Крім того, гамма-ліноленові кислоти можуть виявитися корисними для лікування хворих з ураженням периферичних судин, що проявляються погіршенням кровотоку в них, а також для лікування певних вроджених захворювань серцево-судинної системи. Простагландини захищають також слизову оболонку шлунку від утворення виразок та токсичної дії аспірину та індометацину. При нестачі гамма-ліноленової кислоти в організмі виникають такі негативні процеси, як

зниження захисних функцій організму, схильність до онкозахворювань, порушення роботи серцево-судинної системи [1,3].

Таблиця

Лікарська рослинна сировина при лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів

Назва рослини	Бронхіт (астматичний, гострий, хронічний)														Бронхіальна астма		Бронхіальна пневмонія			Коклюш		Трахейт	
	Збір 1	Збір 2	Збір 3	Збір 4	Збір 5	Збір 6	Збір 7	Збір 8	Збір 9	Збір 10	Збір 11	Збір 12	Збір 13	Збір 14	Збір 15	Збір 16	Збір 17	Збір 18	Збір 19	Збір 20	Збір 21	Збір 22	Збір 23
Алтея лікарська		•	•																				
Айва довгаста									•														
Багно звичайне		•							•								•					•	
Береза бородавчаста	•									•					•								
Бузина чорна	•		•		•					•					•								
Васильки справжні																•							
Верба біла	•								•	•					•								
Верес звичайний			•																				
Вероніка лікарська			•			•					•								•				
Вишня звичайна	•									•					•								
Глід криваво- червоний																•							
Горобина звичайна	•									•					•								
Гречка звичайна	•									•					•								
Дріоптерис чоловічий	•																						
Дуб звичайний	•																						
Деревій звичайний																•							
Жабрій звичайний								•															
Звіробій звичайний									•														
Калачики лісові				•												•				•			
Конюшина лучна																		•					•
Кульбаба лікарська																•							
Лаванда колоскова																•							
Липа серцелиста	•									•					•								
Льон звичайний																•							
Материнка звичайна		•	•		•																		
Марена красильна	•														•	•							
Меліса лікарська	•			•	•		•					•			•						•		
Миколайчики плоскі												•											
Мох ісландський								•															
Оман високий																•	•					•	
Первоцвіт весняний	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Пирій повзучий	•									•					•								

Продовження табл.

Підбіл звичайний				•				•					•	•		•	•	•				•	•
Подорожник великий			•	•	•	•				•			•			•		•	•				•
Робінія звичайна										•													
Рута садова	•									•						•							
Смородина чорна	•									•						•							
Солодка гола				•				•												•			
Суніці лісові	•									•						•							
Фіалка запашна	•															•							
Фіалка триколірна										•		•								•			
Фенхель звичайний								•															
Хвощ польовий								•					•					•			•		•
Хміль звичайний			•		•																		
Цикорій дикий	•									•						•							
Чебрець звичайний				•	•									•									
Чебрець плазкий								•				•									•		
Чистотіл звичайний										•													
Шандра звичайна			•			•					•									•			
Шипшина травнева	•																•						
Щавель кінський	•									•													

Фізіологічно активні речовини квітів первоцвіту поліпшують регенерацію слизової оболонки, сприяють відновленню її фізіологічних функцій. Народна медицина рекомендує первоцвіт весняний використовувати у складі зборів для лікування бронхіту, ларингіту, трахеїту, бронхіальної астми, кашлю, коклюшу, пневмонії.

Так, проаналізувавши деякі рецепти народної медицини, можна зробити висновок, що фітозбори саме із вмістом первоцвіту весняного найчастіше зустрічаються при лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів (див. таблицю).

За даними Державного реєстру лікарських засобів, на фармацевтичному ринку України є не багато препаратів, які містять у своєму складі екстракт первоцвіту. Заслужовує на особливу увагу лікарський засіб Синупрет[®], котрий випускає один із провідних світових виробників фітотерапевтичних препаратів – німецька фітонірингова компанія «Біонорика АГ». Синупрет[®] – фітопрепарат секретолітичної дії, який призначений для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем і утворенням мокротиння, в тому числі гострого та хронічного бронхіту [4,5]. До його складу входять п'ять рослинних компонентів: корінь генціани, квітки первоцвіту та бузини, трава щавлю та вербени. Ці інгредієнти забезпечують секретолітичну, протизапальну, бронходилатаційну, імуномодулювальну та противірусну дію лікарського засобу. Синупрет нормалізує мукоциліарний кліренс за рахунок зменшення в'язкості слизу, усунення мукостазу, стимуляції клітин, що виробляють мукополісахариди. Препарат усуває набряк, зменшує прояви запального процесу та проникність капілярів, пригнічує реплікацію вірусів грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіального вірусу тощо. Препарат виявляє

імуномодулювальну дію, оскільки відновлює захисну функцію слизової оболонки та підсилює фагоцитоз. Важливою особливістю синупрету є те, що він підвищує ефективність антибактеріальної терапії [4].

Висновки. Поповнення фармацевтичного ринку України фітозасобом із вмістом первоцвіту весняного вітчизняного виробництва заслуговує на особливу увагу, оскільки це буде мати позитивний економічний ефект, що дозволить знизити собівартість нового препарату.

Список літератури

1. Гродзінський А. М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник, К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
2. Попов, А.П. Лекарственные растения в народной медицине, Киев: Здоровья; 315 страниц; 1970 г.
3. Чекман И.С. Фармакология, рецептура, практические занятия, Киев: Рада, 2003 г.
4. Ismail C. (2005) Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound. HNO, 53(Suppl. 1): S38-S42. Ismail C., Wiesel A., März R.W., Queisser-Luft A. (2003) Surveillance study of Sinupret in comparison with data of the Mainz birth registry. Arch. Gynecol. Obstet., 267(4): 196-201.

БУЗИНА ЧОРНА В НАРОДНІЙ ТА ОФІЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ**Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Березюк К.В., Ткачик Л.З., Новіков В.П.**

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Вступ. Останню сотню років в медицині зростає використання лікарських засобів одержаних в результаті хімічного синтезу, а в останні кілька десятиліть – також одержані за допомогою генної інженерії та біотехнології. Разом з цим, інтерес до препаратів на основі природної сировини не зменшується. Рослинні препарати користуються популярністю в українського населення, оскільки викликають довіру будучи нетоксичними та ефективними. Тому розробка фітозасобів, які комплексно впливають на організм хворої людини, є безпечними не викликають алергічних реакцій залишається перспективним та важливим науково-практичним завданням.

Мета дослідження. Метою даного дослідження є аналіз досягнень народної та офіційної медицини в напрямку використання в лікарських цілях бузини чорної та узагальнення їх.

Методи дослідження. Робота з базами даних по зареєстрованих в Україні фітопрепаратах, а також обробка літературних джерел, що висвітлюють досвід народної медицини.

Основні результати. *Sambucus nigra* – гіллястий, 3-6 м заввишки кущ родини жимолостевих. Пагони сіро-зелені, з жовтуватими сочевичками і білою серцевиною. *Листки* супротивні, непарноперисті, з 5-7 видовжено-яйцевидними загостреними гостропилчастими листочками. *Квітки* дрібні, правильні, двостатеві, кремовобілі, у щитковидних суцвіттях з 5 головними гілочками. Плід – чорно-фіолетова куляста кістянка. Цвіте у травні - червні. Плоди досягають у серпні – вересні. Трапляється майже по всій території України у лісах по чагарниках, на лісових порубах, частіше здичавіло. Подекуди розводять як декоративну рослину. Використовують кору, квітки, листя, плоди і коріння. Усі частини рослини містять великий набір біологічно активних речовин: коріння – сапоніни, дубильні й гіркі речовини; кора – ефірну олію, холін, фітостерин, цукри, органічні кислоти, пектинові й дубильні речовини; квітки – ефірну олію (0,025—0,03 %), глікозиди самбунігрин і рутин, слиз, дубильні речовини, холін, цукри, органічні кислоти (кавову, валер'янову, яблучну, оцтову), фітостерин; листя – самбунігрин, алкалоїд коніїн і сонгвінарин, ефірну олію, смоли, вітамін С (280 мг%), каротин (14-50 мг%); у плодах є цукри, органічні кислоти (винна, оцтова, валеріанова, лимонна), каротин, аскорбінова кислота (10-15 мг%), самбуцин, рутин, хризантемін, дубильні речовини, барвники, тирозин, сліди ефірних олій [1].

Останнім часом активно культивують бузину чорну у Данії, Німеччині, Румунії, Словенії, США, Польщі. В Австрії її насадження досить популярні і займають друге місце після яблук. Ця дикоросла рослина відрізняється високою врожайністю (до 50 т/га), стійкістю до хворіб та уражень шкідниками [3].

Фармакологічна дія різних частин рослини не однакова і залежить від кількісного та якісного складу біологічно активних речовин (див. таблиці 1 та

2).

Таблиця 1

Фармакологічна дія бузини чорної та її залежність від морфологічної частини рослини [1]

Фармакологічна дія	Кора	Квітки	Листя	Плоди	Коріння
Муколітична та відхаркувальна		+			
Сечогінна	+	+	+	+	+
Послаблююча	+	+		+	
Заспокійлива		+	+		
Знеболювальна		+	+		
Потогінна	+	+	+		
Протизапальна	+	+	+	+	
Пом'якшувальна		+			
Жовчогінна	+	+	+	+	

Таблиця 2

Захворювання, при лікуванні яких застосовують бузину чорну [1]

Захворювання	Кора	Квітки	Листя	Плоди	Коріння
Невралгії		+		+	
Подагра	+	+	+		+
Артрит	+	+	+		
Анемія	+	+	+		
Ожиріння	+	+	+		
Цукровий діабет	+				+
Псоріаз	+	+	+		
Бронхіт та ларингіт		+			

Також слід пам'ятати, що при використанні препаратів бузини чорної мають місце деякі протипоказання при:

- періоді вагітності;
- гастриті та виразці шлунку;
- хворобі Крона;
- неспецифічному виразковому коліті [3].

При передозуванні препаратами бузини, отруєння, як правило, не відбувається, тим не менш, лікування необхідно проводити під наглядом лікаря і суворо дотримуватися рекомендованих дозувань [3].

Провівши аналіз зареєстрованих в «Державному реєстрі лікарських засобів» фітопрепаратів з вмістом сировини бузини чорної приємним є той факт, що домінуючу позицію на українському фармацевтичному ринку займають фітопрепарати вітчизняних виробників(див. діаграму 1).

За даним Держреєстру лікарських засобів України, усі препарати бузини чорної можна розділити за лікарською формою на збори та розчини спиртові (див. діаграму 2), що, в свою чергу, дає можливість дослідження поведінки та стабільності екстрактів бузини в інших лікарських формах.



Діаграма 1. Співвідношення на ринку фітозасобів із вмістом бузини вітчизняних та зарубіжних виробників [2].



Діаграма 2. Співвідношення на ринку України фітозасобів із вмістом бузини у різних лікарських формах [2].

Висновки. Отже, сучасний фармацевтичний ринок України налічує достатню кількість фітопрепаратів із вмістом бузини чорної, які представлені різними лікарськими формами, як вітчизняних так і закордонних виробників.

Список літератури

1. Гродзінський А. М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник, К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]: <http://www.drlz.com.ua/>.
3. Mratinic, E. Selection of black elderberry (*sambucus nigra* l.) and evaluation of its fruits usability as biologically valuable food [Text] / E. Mratinic, M. Fotiric // Genetika. – 2007. – Vol. 39, Issue 3. – P. 305–314.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОБЛЕМ І ТЕНДЕНЦІЙ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ СУДАНУ ЯК СОЦІАЛЬНО ОРІЄНТОВАНОЇ СТРУКТУРИ

Євтушенко О.М., Осама Абузаїд Мохамед Нур Ахмед

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. За рівнем розвитку систем охорони здоров'я та фармацевтичного забезпечення ВООЗ визначає у світі три групи країн, в основу класифікації яких покладені три показники: витрати на медичне та фармацевтичне забезпечення / на душу населення, питома вага державних витрат на медицину та фармацію від ВВП країни, питома вага державних витрат на медичне та фармацевтичне обслуговування населення у загальному бюджеті системи охорони здоров'я.

Тому, **метою** дослідження стало дослідження проблем і тенденцій розвитку фармацевтичного ринку Судану. У роботі використані загальнонаукові та спеціальні **методи**: системного аналізу, історичний, аналітичний, маркетингових досліджень.

Основні результати. За результатами аналізу встановлено, що Судан за одним із наведених показників, що рекомендований до вивчення міжнародними організаціями, відноситься до середньо розвинутих країн. Так, упродовж 2006-2013 рр. показник витрат, що спрямовані на задоволення потреб населення у медичній та фармацевтичній допомозі, коливався у діапазоні значень від 54,49 (2009 р.) до 120,5 дол. США / душу населення (2011 р.), а середнє значення дорівнювало 104,83 дол. США/душу населення. У 2009 р. та 2012 р. спостерігалось зниження значення показника, що розглядається, на 3,8 та 6,0 % відповідно. Збільшення даних, порівняно з попереднім періодом, спостерігалось у 2007 р., 2008 р., 2010 р., 2011 р. В цілому, з 2006 р. по 2013 р. показник витрат на охорону здоров'я та фармацевтичне забезпечення, що припадають на душу населення, зріс у 2,11 рази. Враховуючи складну за характером динаміку показника, за яким ВООЗ розподіляє країни світу, логічним виглядає наступний етап досліджень, а саме проведення аналізу інших макроекономічних показників, які опосередковано впливають на рівень організації медичного та фармацевтичного забезпечення населення й обсягів національного фармацевтичного ринку (ФР) у динаміці років.

Незважаючи на комплекс негативних факторів, що впливають на рівень розвитку економіки країни, національний ФР Судану розвивається та характеризується позитивною динамікою росту у національній валюті (табл.1).

Як бачимо, обсяг ФР із 2009 р. планомірно збільшувався, а його динаміка характеризувалася різними темпами приросту. Найбільший приріст обсягу ФР спостерігався у 2013 р. (+86,0%), а найнижчий за даними 2010 р. (+23,0%). Середнє значення коефіцієнту ланцюгового росту/зниження (k_i) по роках дослідження дорівнювало 1,48. У 2014 р., порівняно з даними 2009 р. національний ФР Судану зріс практично у 6,7 разів.

У доларах США динаміка змін обсягу ФР мала зигзагоподібний характер. Динаміка показника обсягу національного ФР за 2009-2012 рр. відповідала

характеру змін ВВП країни. Незважаючи на несприятливі умови, насамперед, політичну та соціально-економічну кризу, зниження ВВП у доларовому виразі, початок бойових дій на півдні країни, наприкінці 2013 р. національний ФР продемонстрував значний потенціал розвитку. Середнє значення k_i ланцюгове за показником номінального ВВП у доларах США дорівнювало 1,05, а за обсягом національного ФР – 1,25.

Таблиця 1

Аналіз динаміки змін макроекономічних показників розвитку країни та обсягу національного ФР Судану за 2009-2014 рр.

Показники аналізу за роками дослідження											
2009	2010	2011	2012	2013	2014	Коефіцієнти ланцюгові росту/зниження (ki)					
						2009/ 2010	2011/ 2010	2012/ 2011	2013/ 2012	2014/ 2013	ki сер.
ВВП номінальний країни (млрд дол. США)											
53,15	65,63	73,81	66,48	62,69	67,33	1,23	1,12	0,90	0,94	1,08	1,05
ВВП номінальний, що припадає на душу населення (тис. дол. США)											
1,67	1,99	2,17	1,90	1,73	1,81	1,19	1,09	0,88	0,91	1,05	1,02
Обсяг національного ФР Судану (млн суданських фунтів)											
478,7	587,9	749,5	1056,3	1968,2	3193,9	1,23	1,28	1,41	1,86	1,62	1,48
Обсяг національного ФР Судану (млн дол. США)											
198,4	240,1	288,3	264,1	357,8	550,7	1,21	1,20	0,92	1,36	1,54	1,25
Обсяг національного ФР, що припадає на одного мешканця країни (суданський фунт)											
15,01	17,86	22,06	30,13	54,42	85,65	1,19	1,24	1,37	1,81	1,57	1,44
Обсяг національного ФР, що припадає на одного мешканця країни (дол. США)											
6,22	7,29	8,49	7,53	9,90	14,77	1,17	1,16	0,87	1,31	1,49	1,20

Наступним важливим показником, що характеризує стан розвитку ФР, є його обсяг, що припадає на душу населення, у національній валюті та доларовому виразі. Упродовж 2009-2014 рр. зазначений показник зріс практично у 6 разів.

Аналіз зовнішньоекономічних показників розвитку фармсектора даної Африканської країни показав значну залежність від імпорту, за всіма роками було негативне торговельне сальдо, а частка імпортних препаратів коливалася від 76 до 79%. Аналіз фірмової структури ФР свідчить, що провідні позиції на національному ФР займають приватні фармацевтичні компанії (від 70,87% у 2009 р. до 79,02% у 2014 р.). Відповідно на державний сектор ФР припадало від 20,98% (2011 р.) до 29,13% (2009 р.) обсягу реалізованих товарів на ФР. Середнє значення питомої ваги реалізованих ЛП та товарів аптечного асортименту від приватних фармацевтичних компаній складало 73,75%, а на державні структури припадало біля 26%. Однак, нерівномірний розподіл ресурсів, непрозоре управління системою фармацевтичної допомоги, відсутність сучасних механізмів моніторингу та оцінки якості ЛЗ, асортименту, цін, фізичної та економічної доступності ліків призводить до відсутності позитивного ефекту від функціонування існуючої системи фармацевтичного забезпечення.

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність проведення

досліджень, мета яких буде полягати в розробці методологічних підходів до моніторингу та оцінки доступності ЛЗ для населення Судану.

Висновки.

1. За результатами аналізу показників, представлених міжнародними аналітичними компаніями, можна зробити висновок, що до 2020 р. сегмент ринку країн з економікою, що розвивається, матиме найвищий темп приросту. Крім цього, до 2020 р. очікується збільшення питомої ваги продажів ЛП і товарів аптечного асортименту в структурі світового ФР країн Африканського континенту.

2. Встановлено, що протягом 2006-2013 рр. показник витрат на охорону здоров'я та фармацевтичне забезпечення в Судані, що припадає на душу нас., характеризувався складною динамікою розвитку, а його середнє значення становило 104,83 дол. США / душу нас.

3. Доведено, що в національній валюті обсяг ФР Судану планомірно збільшується, незважаючи на складну динаміку змін номінального ВВП країни. Так, в 2014 р, в порівнянні з даними 2009 року, обсяг ФР збільшився практично в 6,7 раз.

Список літератури

1. Международные корпорации в Африке / Г. Е. Рощин // Азия и Африка сегодня. – 2013. – №12. – С. 30 – 33.

2. Немченко, О. А. Наукове узагальнення сучасних підходів до надання фармацевтичної допомоги населенню в різних країнах світу з традиційною організацією аптечних мереж / О. А. Немченко // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2015. – № 1. – С. 38-42.

3. Пестун, І. В. Порівняльний аналіз окремих складових національної лікарської політики в Україні та за кордоном / Пестун І. В., Мнушко З. М. // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – Выпуск № 1 (70). – С. 51 – 54.

4. Пивень, Е. П. Обоснование методических подходов к проведению маркетинговых исследований мирового и украинского фармацевтических рынков для разработки инновационных программ создания и организации производства лекарственных препаратов / Е. П. Пивень // Фармаком. – 2014. – № 1. – С. 93 – 99.

5. Ali, G. K. Pharmaceuticals in Sudan: Development in regulations, governance and implementation of national drug policies / G. K. Ali, A. M. Omer // Afr. J. Pharm. Pharmacol. – 2012. – № 6 (1). – P. 1 – 12.

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗЫ КАЗАХСТАНСКОГО РЫНКА ТРУДА

Жакипбеков К.С.¹, Тулемисов С.К.², Нурбайулы А.², Датхаев У.М.²

¹Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

Введение. Современная фармацевтическая промышленность Казахстана находится в условиях стремительных изменений. В этот период ключевую роль приобретает оптимизация управления кадровыми ресурсами как важнейшей стратегической составляющей развития отрасли. Очевидно, что в условиях системного кризиса общества и дефицита ресурсов политика ресурсосбережения в фармацевтической отрасли является важнейшим фактором экономической стабилизации отрасли [1, 2].

По данным информационного агентства LS Aqparat, в Республике Казахстан средняя конкуренция составляет 17 человек на одно рабочее место (рис. 1).



Рис. 1. Средняя конкуренция рабочих мест в Республике Казахстан

На сегодняшний день наиболее высокая конкуренция в Казахстане наблюдается в добыче сырья и достигает 35,9 кандидата на одну позицию. Легче всего получить работу в области инсталляции и сервиса, где на вакансию откликаются всего 2,9 кандидата. Бухгалтерам, финансистам и аудиторам приходится работать в высоконкурентной среде – 22,1 человека на место. В отрасли информационных технологий показатель составляет около 10 человек, банки – 9,5 человек, гостиничный бизнес и туризм – 8 человек [3].

Таким образом, на сегодняшний день изучение состояния и перспективы кадрового обеспечения в Республике Казахстан является актуальной.

Цель исследования. Целью нашего исследования является определение основных тенденций развития казахстанского рынка труда и дальнейшее ее прогнозирование.

Методы исследования. При исследовании использовались статистический, расчетно-аналитический, сравнительный, системный и другие методы анализа, а также данные информационного агентства LS Aqparat, сайта

hh.kz, рекрутинговой компании «Antal Kazakhstan».

Основные результаты. Наиболее востребованными на казахстанском рынке труда остаются специалисты в сфере продаж. В 2015 году там наблюдалось наибольшее количество свободных вакансий – 25,9% от общего спроса. На втором месте бухгалтеры – 10,4%. Далее следуют работники административного персонала – 9,8% от общего количества вакансий, информационные технологии и телекоммуникации (IT) – 9,4%, маркетинг, реклама, PR – 8,7% (рис. 2).

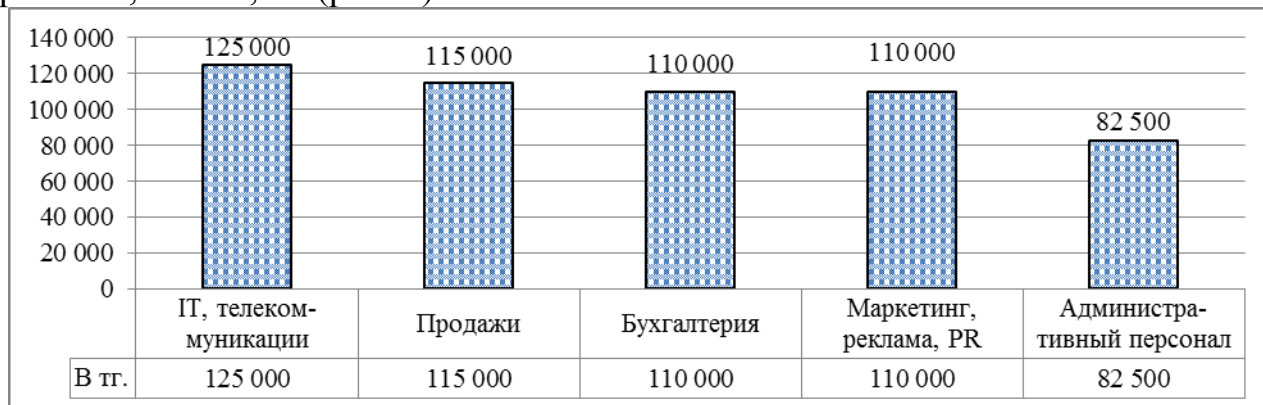


Рис. 2. Средние оклады специалистов

В 2015 году максимальный оклад у местных представителей по продажам составил до 1,5 млн. тг., у руководителей проекта (Экспертов в сфере развития проектов, развлекательных центров) – до 2,8 млн. тг., у помощника руководителя – чуть более 1 млн. тг. и у финансовых директоров группы компаний (GROUP CFO) – до 4,2 млн. тг.

Несмотря на это, самые высокие заработные платы отмечены у топ-менеджеров. Тем не менее, сегодня на сайте hh.kz размещено более полутора сотен предложений для директоров с указанием оклада: Директор (от 500 000 до 750 000 KZT), Член Правления управляющей Компании/Директор по персоналу (от 1 100 000 до 1 800 000 KZT), Chief Executive Officer/CEO (Генеральный директор) (от 2 500 000 до 4 000 000 KZT), Директор по брокеридж (заполнению торговых площадей) в ТРЦ г. Астана (от 3 000 до 4 000 USD), Директор сельскохозяйственного предприятия (от 500 000 KZT), Директор направления электробытовых товаров (до 5 000 USD).

Выводы. Таким образом, по данным многих информационных агентств в 2017 году фармацевтические компании будут продолжать придерживаться выжидательной позиции. Такая тактика сохранится, пока не наступит стабилизация экономической ситуации. По их прогнозам, если 2018 году данная ситуация не изменится, то фармацевтические компании будут временно приостанавливать набор новых сотрудников, а другие – будут пересматривать эффективность текущего персонала. В дальнейшем тенденция к оптимизации штата будет только усиливаться, поэтому в последующие года сокращения кадров продолжатся.

Поскольку многие компании будут приостанавливать или значительно сокращать набор новых сотрудников, они будут намного требовательнее к тем,

кого принимают на работу. Компаниям будет еще важнее эффективность каждого человека, поэтому и требования будут предъявлять намного выше. В то же время сами работники будут более гибкими в переговорах с работодателями и будут готовы идти на уступки в зарплате ради получения стабильного рабочего места.

В долларовом эквиваленте зарплаты будут уменьшаться, но в тенге они останутся на прежнем уровне. Увеличения в заработных платах при нестабильной ситуации в стране не будет наблюдаться. Но, тем не менее, в некоторых компаниях будет происходить небольшое увеличение зарплат благодаря ежегодной индексации. Однако основная часть работодателей процент индексации может сделать ниже обычного из-за экономических трудностей.

Тем не менее, не смотря на сложную ситуацию в стране и в фармацевтических компаниях свободные вакансии будут появляться, но они чаще будут замены, а не открытие новых позиций в компаниях. Также продолжится отток иностранной рабочей силы из Казахстана, так как экспатам будет невыгодно работать в Казахстане из-за изменения курса тенге. В связи с этим будут появляться интересные позиции в разных секторах доступные для локальных менеджеров. Данная ситуация даст возможность для местных сотрудников проявить себя в управленческой деятельности компании.

Учитывая вышесказанное, будет сложно выделить какую-то одну позицию, востребованную в сложные времена, на рынке труда будет встречаться разные вакансии. Для фармацевтических компании будет важнее качества кандидатов, которое будет нужно компании. Такие качества, как: лояльность, гибкость, ориентированность на результат, успешный опыт и глубокие профессиональные знания, будут способствовать выхода компании из сложившегося ситуации, и преодолеть непростой для бизнеса период, сделают соискателя желанным сотрудником для многих работодателей.

Список литературы

1. Назарбеков Д.Б., К. Абдикаримова. Особенности Казахстанского рынка труда и основные тенденции его развития // Известия Национальной Академии наук Республики Казахстан. – 2014. – №1. – С. 191-194.

2. Казахстанский рынок труда. Основные тенденции развития и прогнозы на 2016 год. 15 Февраль 2016.
<http://www.pharm.reviews/stati/kadry/item/861-kazakhstanskij-rynok-truda-osnovnye-tendentsii-razvitiya-i-prognozy-na-2016-god>

3. Куралай АБЫЛГАЗИНА. За какую работу больше всего конкурируют казахстанцы. 15 января 2016 года. ism.kz/za-kakuyu-rabotu-bol-she-vsego-konkuriruyut-kazahstancy-infografika.

ОЦЕНКА ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Жетерова С.К., Кесикова А.А., Ерназарова А.К., Сакипова З.Б.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан

Введение. Риск вирусной контаминации является особенностью фармацевтического производства всех биологических препаратов, в том числе и препаратов крови. Источником контаминации может быть контаминация исходного сырья или случайная контаминация вирусом во время процесса производства, что имеет серьезные клинические последствия. Безопасность данных препаратов в отношении вирусной контаминации обеспечивается применением программы тестирования на наличие вирусов, а также оценкой эффективности удаления (элиминации) и инактивации вирусов в процессе производства.

Имеющийся мировой опыт и исследования в области определения потенциальных источников вирусной контаминации, а также методов очистки, в том числе и агентов, применяемых для вирусной очистки, имеют значение для разработки и реализации исследований для внедрения экономически выгодной и высококачественной вирусной очистки при производстве биологических препаратов.

Биологические препараты, в том числе моноклональные антитела, рекомбинантные белки, вакцины, препараты крови и продукты животного происхождения имеют доказанную эффективность и широко применяются для профилактики и лечения многих видов заболеваний и несут риск передачи инфекционных вирусов. Для контроля вирусной контаминации биологических продуктов используются три основных подхода при производстве биологических продуктов:

- выбор и тестирование исходного сырья на отсутствие контаминации вирусами, способными вызывать заболевания у человека;
- тестирование продукта на различных этапах процесса производства на отсутствие контаминации вирусами;
- оценка возможности элиминировать или инактивировать вирусы в ходе процесса производства.

Широко используемые методы обнаружения вирусов включают такие методы как количественный анализ с использованием инфекционной дозы TCID₅₀, молекулярные методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР), гибридизация, Вестерн-блоттинг и т.д.), электронная микроскопия, образование антител у животных, обратный тест транскриптазы и иммунологический анализ для вирусных специфических белков и т.д. [1]. Однако прямое тестирование само по себе не является достаточным для обеспечения вирусной безопасности из-за ограничений, присущих всем методам обнаружения вирусов. Например, некоторые неизвестные вирусы или варианты вирусов, которые считаются не потенциально патогенными, могут быть не обнаружены. Кроме того, низкие

концентрации вируса не могут быть обнаружены из-за предела чувствительности анализов.

Из-за этих ограничений тестирования оценка производственного процесса на возможность инактивировать и/или элиминировать большое разнообразие известных или неизвестных вирусов крайне необходима для обеспечения вирусной безопасности биологических продуктов.

Регуляторные органы многих стран очень активно занимались проблемой вирусной безопасности для биологических продуктов в течение последних несколько десятилетий. Опасения их были сосредоточены на относительно небольшом количестве известных вирусов, связанных с производством клеточных линий. Сегодня проблема вирусной безопасности стала намного шире и в настоящее время разработаны строгие стандарты, предназначенные для снижения риска передачи вирусов.

Документ Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека (ICH) Q5A «Вирусная оценка безопасности биологических продуктов, полученных из клеточных линий человеческого или животного происхождения» обязал производителя биологического продукта демонстрировать возможность удаления или инактивации известных вирусных контаминантов во время производственного процесса [3].

Точка зрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA USA) выражена в руководстве по производству и тестированию моноклональных антител для использования человеком и клеточных линий, используемых для производства биологических препаратов. Несмотря на то, что этот документ фокусируется на определенной группе биофармацевтической продукции, он обеспечивает надлежащее общее руководство для производителей биологических препаратов с целью консультаций при оценке вирусной безопасности продуктов в процессе разработки [4].

Рекомендации и руководства Европейского агентства лекарственных средств (EMA) по оценке вирусной безопасности биотехнологических исследуемых лекарственных средств, в том числе препаратов крови, описывают подробные рекомендации для производителей биофармацевтической продукции для выполнения валидированных методов инактивации и/или удаления вирусных агентов. Эти рекомендации также устанавливают специфические значения уровней освобождения от вирусов, которые должны быть достигнуты во время производственного процесса.

С внедрением Директивы о клинических испытаниях Европейского Союза 2001/20/ЕС7 от всех производителей государств-членов Европейского Союза требуют представления в исследуемом досье на медицинский продукт (IMPД) всех данных, начиная с фазы 1. Оценка вирусной безопасности является частью требования в IMPД к качеству для биотехнологических продуктов [2,5].

В настоящее время в рамках сотрудничества государств-членов Евразийской экономической комиссии (ЕАЭС) разработан и находится на утверждении после согласования экспертных комиссий ЕАЭС проект правил

проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС были разработаны на основе международных рекомендаций (Всемирной организации здравоохранения, Международной конференции по гармонизации технических требований при регистрации лекарственных препаратов по медицинскому применению, Европейского агентства по лекарственным средствам).

Цель исследования. Изучение возможности эффективного удаления (элиминации) и инактивации вирусов в процессе производства биологических препаратов.

Методы исследования. Методологической основой исследования послужили методы теоретического анализа и изучения материалов научных и периодических изданий по проблеме оценки вирусной безопасности биологических препаратов.

Основные результаты. Был проведен систематический обзор научной литературы по вопросам исследований оценки вирусной безопасности биологических препаратов и изучены руководства регуляторных органов Европейского Союза и США, в том числе рекомендации Всемирной организации здравоохранения.

Как правило, исследование вирусной очистки, начиная от первоначального планирования, включает в себя оценку риска продукта в отношении вирусной безопасности, выбора целевых вирусов для проверки элиминации вируса и стадий процесса, масштабирования выбранных производственных этапов, запуска процесса вирусной очистки с генерацией данных и расчета вирусных факторов.

Оценка рисков вирусной безопасности, связанных с конкретным продуктом, требует рассмотрение нескольких факторов, включая тип исходных материалов, реагентов, используемых в очистке, производственного процесса, фазы разработки продукта, индикации продукта и специфической популяции пациентов. Эта оценка используется для определения соответствующего целевого тестирования вирусов и для изучения вирусной очистки.

На основе оценки риска вирусной безопасности продукта должны быть выбраны вирусы для изучения элиминации вирусов с учетом биологических и лабораторных аспектов вируса, таких как легкость достижения высокого титра, наличие чувствительной и надежной системы анализа и безопасность персонала при использовании высокотитрованного вируса.

Масштабирование производственного процесса, подлежащего оценке, является необходимым условием для выполнения фактического эксперимента для исследования вирусной очистки.

Для того, чтобы исследования, проведенные в лабораторном масштабе, можно было экстраполировать в промышленном масштабе, должна быть доказана обоснованность масштабирования, т.е. должны быть рассмотрены все условия инактивации, а для стадии хроматографии должны быть изучены колонки, высота слоя, скорость линейного потока, время контакта, буферные растворы, pH, концентрация белка, профиль элюирования и температура.

Что касается методов испытаний, то можно сказать, что они имеют ограниченную чувствительность, т. е. возможность обнаружения низких концентраций вирусов при испытании по статистическим причинам зависит от объема образца. Отсутствие вируса в конечном продукте во многих случаях подтверждается не только прямым его обнаружением, но также и способностью используемого способа очистки для элиминации и/или инактивации вирусов.

Тип и объем испытаний на наличие или отсутствие вирусов и определение полноты элиминации вирусов, необходимые на разных этапах процесса производства, зависят от разных факторов и должны рассматриваться пошагово для каждого отдельного случая.

Производители биологических препаратов должны использовать рекомендации регуляторных органов с учетом особенностей производимого биологического препарата и используемого процесса производства, а подход, используемый производителями для обеспечения вирусной безопасности, должен быть документировано обоснован.

Исследования по оценке этапов процесса производства на биологическую безопасность можно считать эффективными при инаktivации/элиминации вирусов с целью оценки суммарного снижения содержания вирусов с помощью таких этапов. Это достигается путем преднамеренного одномоментного добавления значимого количества вирусов в необработанный материал и (или) к различным фракциям, получаемым на различных этапах процесса производства, и подтверждения, что на последующих этапах достигается их необходимая элиминация или инаktivация. Если надлежащая очистка достигается за счет меньшего количества этапов, то анализировать или описывать с точки зрения оценки вирусной безопасности остальные этапы процесса производства не требуется. Известно, что остальные этапы процесса производства могут косвенно влиять на достигнутую инаktivацию/элиминацию. Поэтому производители должны объяснить и обосновать подход, использованный для проведения исследований очистки от вирусов. Снижение инфицирующей способности вирусов достигается за счет элиминации вирусных частиц или их инаktivации и производителю биологического препарата необходимо детально описать возможные механизмы снижения инфицирующей способности вируса на каждом этапе процесса производства, обязательно указав, за счет чего идет достижение цели по вирусной очистке.

Выводы. Настоящее исследование было посвящено изучению подходов к оценке рисков вирусной контаминации при производстве биологических препаратов. Изучив и систематизировав материалы научных и периодических изданий по проблеме оценки вирусной безопасности биологических препаратов, были установлены следующие ключевые факторы, имеющие решающее значение при производстве биологических препаратов:

- 1) тщательный скрининг исходного материала на предмет наличия вирусных контаминантов;
- 2) оценка риска путем выявления контаминантов, тропных к организму человека;

- 3) внедрение надлежащей программы испытаний на посторонние вирусы в необработанном продукте;
- 4) детальное планирование исследований очистки от вирусов с использованием различных методов инаktivации или элиминации вирусов в процессе производства с целью достижения максимальной очистки от вирусов;
- 5) проведение исследований, направленных на анализ степени инаktivации и элиминации вирусов.

Список литературы

1. Грегирчак Н. Н., Лыч И. В. Вирусная безопасность препаратов крови // «Живые и биокосные системы». – 2014. – № 10; URL: <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-8>.
2. CHMP Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003795.pdf.
3. ICH Q5A: ICH harmonized tripartite guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin; URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/viral-safety-evaluation-of-biotechnology-products-derived-from-cell-lines-of-human-or-animal-origin.html>.
4. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, February 28, 1997; URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/UCM153182.pdf>.
5. Volume 2B of the Notice to Applicants, Part II – IX. Concerning chemical, pharmaceutical and biological documentation for biological medicinal products, Part II V: virological documentation; URL: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/pdfs>.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

Жук Ю.М., Васюк С.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Вступ. β -адреноблокатори – це одна з найбільш важливих груп фармакологічних препаратів, яка використовується в кардіологічній практиці для лікування хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця. Також препарати даної групи знайшли використання в очній практиці для лікування глаукоми. В той же час на сучасному фармацевтичному ринку спостерігається чітка тенденція до збільшення асортименту лікарських засобів, в основному за рахунок збільшення числа препаратів-генериків. Тому розробка нових методик кількісного визначення лікарських засобів є актуальною проблемою фармацевтичного світу на теперішній час.

Спектрофотометрія у видимій області спектра займає одне з провідних місць серед фізико-хімічних методів аналізу.

Поряд з перевагами даного методу (висока точність, експресність, зручність у виконанні, доступність відповідного обладнання), існує й ряд проблем, основною з яких є пошук специфічних кольорореагентів. Таким вимогам відповідають сульфоталеїнові барвники. Огляд даних літератури показав, що застосування даних реагентів в аналізі β -адреноблокаторів вивчено недостатньо.

Мета дослідження. Розробка високочутливих, простих у виконанні, валідованих та економічних спектрофотометричних методик кількісного визначення β -адреноблокаторів на основі їх реакцій з сульфоталеїновими барвниками. Для реалізації поставленої мети вирішувались такі завдання:

- встановити оптимальні умови перебігу реакцій аналізованих β -адреноблокаторів з сульфоталеїновими барвниками та розрахувати аналітичні показники чутливості реакцій;
- розробити спектрофотометричні методики кількісного визначення досліджуваних лікарських речовин, у складі готових лікарських форм;
- запропонувати хімізм взаємодії, встановити коефіцієнти стехіометричних співвідношень «реагент – лікарська речовина», виділити та ідентифікувати сполуки, які утворюються в результаті реакцій;
- визначити валідаційні характеристики розроблених спектрофотометричних методик досліджуваних лікарських речовин.

Об'єкт дослідження – розробка спектрофотометричних методик кількісного аналізу β -адреноблокаторів у видимій області спектра.

Предмет дослідження. 7 субстанцій (атенолол, бетаксолулу гідрохлорид, бісопрололу фумарат, карведілол, метопрололу тартрат, небіволулу гідрохлорид, соталолу гідрохлорид), 28 лікарських форм, до складу яких входять досліджувані субстанції.

Методи дослідження. Для розробки нових методик кількісного аналізу досліджуваних лікарських речовин застосовували спектрофотометрію у видимій області спектра. Спектри реєстрували за допомогою спектрофотометра

SPECORD 200. Стехіометричні співвідношення реагуючих речовин встановлювали спектрофотометричними методами: молярних співвідношень та ізомолярних серій. Побудову графіків та розрахунків параметрів лінійної залежності проводили з використанням програми «Sigma Plot v.11.0». ІЧ-спектри реєстрували на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500-400 cm^{-1} з використанням приставки ATR. Хроматомас-спектри – на вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1260 Series, оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. ^1H ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Bruker 500.

Основні результати. В ході роботи було вивчено фактори, що можуть впливати на швидкість та повноту перебігу реакцій, а саме природу та склад розчинника, природу та кількість реагентів, швидкість перебігу реакцій та стабільність досліджуваних розчинів у часі.

Експериментально було встановлено, що ацетон є оптимальним розчинником для проведення реакцій аналізованих лікарських речовин, а саме атенололу, бетаксололу гідрохлориду, карведілолу, метопрололу тартрату, небівололу гідрохлориду та соталолу гідрохлориду з сульфоталеїновими барвниками, а у випадку бісопрололу фумарату оптимальним розчинником виявився хлороформ.

З метою підбору оптимального реагенту для розробки методик кількісного визначення було порівняно спектри поглинання продуктів реакції досліджуваних лікарських речовин з найпоширенішими сульфоталеїновими барвниками. Основним критерієм вибору реагенту була максимальна величина оптичної густини продукту реакції.

Виходячи з результатів проведених досліджень для подальшої розробки спектрофотометричних методик кількісного визначення досліджуваних лікарських речовин було обрано наступні сульфоталеїнові барвники: бромтимоловий синій (БТС) для аналізу атенололу та небівололу гідрохлориду, бромкрезоловий пурпурний (БКП) для аналізу соталолу гідрохлориду, метопрололу тартрату та карведілолу, бромкрезоловий зелений (БКЗ) для аналізу бетаксололу гідрохлориду, тимоловий синій (ТС) для аналізу бісопрололу фумарату.

Стабільність аналізованих розчинів у часі встановлювали шляхом вимірювання оптичної густини отриманих розчинів в оптимальних умовах протягом 30 хв з інтервалом у 5 хв. Було встановлено, що досліджувані розчини стабільні протягом щонайменше 30 хв.

Спираючись на отримані дані було встановлено оптимальні умови перебігу реакцій, а також розроблено загальні методики кількісного визначення досліджуваних β -адреноблокаторів у складі сучасних лікарських форм на основі їх реакції з сульфоталеїновими барвниками.

Для встановлення аналітичних показників чутливості досліджуваних реакцій були виміряні спектри поглинання продуктів взаємодії аналізованих лікарських речовин з сульфоталеїновими барвниками в оптимальних умовах, а також були встановлені максимуми світлопоглинання. Виходячи з отриманих величин було розраховано аналітичні показники чутливості даних

реакцій. Високі значення молярних коефіцієнтів світлопоглинання ($2,16 \cdot 10^3 - 4,21 \cdot 10^4$) та низькі відкривальні мінімуми (0,67 – 5,88 мкг/мл) свідчать про високу чутливість реакцій між досліджуваними лікарськими речовинами та відповідними сульфоталейновими барвниками.

Стехіометричні коефіцієнти реагуючих компонентів «лікарська речовина – реагент» були встановлені на прикладі взаємодії метопрололу тартрату, карведілолу та соталолу гідрохлориду з БКП, небівололу гідрохлориду та атенололу з БТС, бісопрололу фумарату з ТС, а також бетаксололу гідрохлориду з БКЗ. Для цього були використанні найбільш поширені методи: метод неперервних змін (метод ізомолярних серій) та метод насичення (метод молярних співвідношень) [1]. У кожному випадку стехіометричні коефіцієнти становили 1:1.

У відповідності зі встановленими стехіометричними співвідношеннями компонентів реакцій та оптимальними умовами проведення реакцій, було виділено та ідентифіковано забарвлені продукти взаємодії досліджуваних лікарських речовин, а саме, атенололу, бетаксололу гідрохлориду, бісопрололу фумарату, карведілолу та соталолу гідрохлориду з відповідними сульфоталейновими барвниками.

Для встановлення структур виділених продуктів реакцій було застосовано методи ІЧ-спектрофотометрії, хромато-мас-спектрометрії та спектрометрії ядерного магнітного резонансу.

Отримані результати вказують на проходження в досліджуваних розчинах процесів, пов'язаних з формуванням іонних асоціатів.

Для того, щоб аналітична методика зайняла гідне місце в системі забезпечення якості, відповідала своєму призначенню, тим самим гарантувала достовірні та точні результати аналізу, передбачена процедура валідації аналітичних методик. Згідно ДФУ запропоновані методики кількісного визначення досліджуваних β -адреноблокаторів були перевірені за такими валідаційними характеристиками як специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робасність [2].

Для підтвердження коректності методики при виконанні її в іншій лабораторії необхідно проводити прогноз повної невизначеності методики. Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу у кожному випадку не перевищує критичного значення ($max\Delta_{As}$), тобто методики будуть давати коректні результати й в інших лабораторіях.

Згідно ДФУ специфічність визначали використовуючи прямий та непрямий підходи. Прямий підхід повинен демонструвати відсутність/припустимість впливу інших речовин. Використовуючи непрямий підхід, висновок про специфічність роблять після визначення правильності методики. Результати, отримані у кожному випадку вказують на те, що методики характеризуються достатньою специфічністю.

Лінійну залежність досліджували у межах діапазону застосування розроблених методик. Вона була підтверджена безпосередньо на субстанціях, шляхом розведення стандартних розчинів (використано не менше 5 концентрацій для кожної лікарської речовини) та на лікарських формах, до

складу яких входять досліджувані лікарські речовини.

Розраховані числові показники лінійної залежності свідчать про те, що лінійність відповідає вимогам ДФУ в обраних діапазонах концентрацій.

Прецизійність розроблених методик було вивчено на рівні збіжності. Розраховані метрологічні характеристики розроблених методик свідчать про те, що методики є точними на рівні збіжності.

Згідно ДФУ правильність для готових лікарських форм встановлювали методом добавок. Розрахований критерій практичної незначущості не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу, що свідчить про правильність розроблених методик.

Оцінку робастності було проведено на стадії розробки методик під час встановлення оптимальних умов проведення перебігу реакцій та визначення факторів, які здатні впливати на величину оптичної густини: кількість доданих реагентів, стабільність досліджуваних розчинів у часі, а також наявність води у розчиннику.

Було встановлено, що отримані розчини стабільні протягом щонайменше 30 хв, а коливання доданих реагентів у межах $\pm 10\%$ суттєво не впливають на результати дослідження.

У тих випадках, коли для розчинення лікарської речовини використовували воду (метопрололу тартрат, небівололу гідрохлорид, сальбутамолу сульфат, соталолу гідрохлорид та фенілефрину гідрохлорид) було визначено, як саме впливає її кількість на величину оптичної густини та характер спектра. Експериментально встановлено, що максимальна кількість води в аналізованих розчинах, яка не має негативного впливу на перебіг реакцій становить до 4%.

Висновки. Таким чином, проведені дослідження та розрахунки доводять, що розроблені методики відповідають вимогам ДФУ і можуть бути використані в роботі відділів технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств та Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів.

Список літератури

1. Булатов М. И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа – 5-е изд. / М. И. Булатов, И. П. Калинин – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И НАПРЯЖЕННОСТИ ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА

Жуковина О.В., Грецкая А.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение: при проведении санитарно-гигиенической оценки условий труда в процессе аттестации рабочего места [1, 2] обязательными являются исследования тяжести и напряженности трудового процесса [3].

Цель: рекомендовать порядок проведения санитарно-гигиенической оценки показателей тяжести и напряженности трудового процесса.

Основные результаты: оценка и предложение оптимального алгоритма оценки показателей тяжести и напряженности трудового процесса.

Тяжесть труда это характеристика трудового процесса, отображающая уровень общих энергозатрат, преимущественно нагрузку на опорно-двигательный аппарат сердечнососудистую, дыхательную и другие системы.

Напряженность труда это характеристика трудового процесса отражающая нагрузку преимущественно на центральную нервную систему, органы чувств, эмоциональную сферу труда.

Основными показателями тяжести труда являются: физическая динамическая нагрузка; стереотипные рабочие движения; статическая нагрузка; перемещения в пространстве.

Напряженность труда, при проведении аттестации рабочих мест, оценивается только по трем показателям: длительность сосредоточения внимания или плотность перерабатываемых сигналов; степень риска для собственной жизни или ответственности за жизнь других людей; работа в ночное время.

Физический труд требует мышечных усилий, энергетических затрат, а также влияет на функциональные системы организма.

В процессе физического труда возрастает потребление кислорода и может возникнуть кислородная недостаточность при которой в организме человека аккумулируются недоокисленные продукты обмена.

Увеличение обмена веществ и затрат энергии приводят к усилению теплообразования, повышению температуры тела на 1-1,5 °С. Мышечная работа влияет на сердечнососудистую систему увеличивая кровообращение с 3-5 л/мин. до 20-40 л/мин. для обеспечения газообмена. Также возрастает количество сердечных сокращений до 140-180 ударов в минуту, а кровяное давление может увеличиваться до 180 миллиметров ртутного столба.

Под воздействием мышечной работы изменяется морфологический состав крови и ее физико-химические свойства: возрастает количество эритроцитов; содержания гемоглобина; увеличивается количество лейкоцитов;

Это свидетельствует об усилении функции кроветворных органов. При физической работе происходят определенные изменения функции эндокринной системы (повышении содержания адреналина в крови), что свидетельствует о мобилизации энергетических ресурсов организма.

Также для сферы охраны труда одним из ключевых вопросов является оценка напряженности трудового процесса. При выполнении различных работ напряженность труда может стать причиной формирования стресса.

Стресс это состояние повышенного напряжения организма, как защитная реакция на различные неблагоприятные факторы.

К таким факторам относятся и факторы производственной среды: содержание трудовой деятельности; условия труда; режим труда и отдыха (большая продолжительность работы и работа в ночное время).

Среди этих факторов следует особо выделить те факторы, действие которых способствуют формированию сильных эмоций, влияние которых характерно для ряда профессий, связанных с выполнением работ повышенной опасности.

Измерение и оценку показателей тяжести и напряженности трудового процесса рекомендуется выполнять в следующей последовательности:

1. Установление целей и задач проводимого санитарно-гигиенического исследования.

2. Изучение нормативной документации характеризующей трудовую деятельность (регламенты, должностные инструкции, инструкции по охране труда по профессиям и видам работ).

3. Определение соответствия характера труда по профессии и показателей тяжести и напряженности трудового процесса.

4. Проведение предварительного ознакомления с организацией труда на рабочих местах, изучение наличия и состояния устройств и оборудования предназначенных для снижения тяжести и напряженности трудового процесса.

5. Обоснование перечня и объема необходимых исследований для изменения функционального состояния организма работников.

6. Проведения хронометража рабочего времени непосредственное измерение и количественная оценка параметров факторов трудового процесса в соответствии с установленным перечнем и их сравнение со значениями нормативов.

7. Разработка рекомендаций и предложений по доведению параметров факторов трудового процесса на рабочих местах до нормативных значений, мероприятий по предотвращению неблагоприятного влияния факторов на работающих.

Выводы: такой подход к организации определения класса, категории тяжести и напряженности трудового процесса, даст возможность избежать ошибок, субъективизма, принятия необоснованных решений.

Список литературы:

1. Про охорону праці : Закон України, затверджений Постановою Верховної ради України № 2696 від 14.10.2002. – К. : Законодавство України про охорону праці. – Т.1. – 1995. – 250 с.

2. Про проведення атестації робочого місця за умовами праці : Постанова КМУ № 442 від 01.08.1992.

3. Гигиеническая классификация труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса: Приказ МОЗ Украины № 248 от 08.04.2014.

РОЗЧИННІСТЬ 3-(ТРИФЛУОРОАЦЕТИЛ)ІМІДАЗО[1,2-*a*]- ПІРИМІДИНУ ЯК ПОКАЗНИК ЯКОСТІ АФІ

Завада О.О.¹, Журавель І.О.²

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

Вступ. Дуже важливою в сучасних умовах в Україні є тенденція щодо імпортозаміщення лікарських засобів, яка спрямована на підтримку вітчизняного виробника. Слід зазначити, що щодня синтезують декілька тисяч нових органічних сполук, багато з цих речовин проявляють фармакологічну активність, тому представляють інтерес як субстанції перспективні для створення лікарських препаратів різного терапевтичного призначення. Однак врахування особливостей фармакокінетики створених біологічно активних сполук (БАС), найчастіше вказує на неможливість використання їх для ефективного лікування. Відомо, що найважливішою характеристикою лікарських речовин, яка впливає на їх біологічну доступність є розчинність сполук. На жаль багато з існуючих БАС відноситься до речовин класу 2 (низька розчинність, високий ступінь проникнення) або класу 4 (низька розчинність, низький ступінь проникнення) згідно з біофармацевтичною системою класифікації, що є серйозною проблемою при створенні лікарських форм.

Також слід зазначити, що в Україні відповідно до законодавчої та нормативної бази, яка гармонізована із відповідними нормами щодо якості лікарських засобів в Євросоюзі, одним із ключових моментів при створенні нового препарату є контроль якості діючої речовини на кожному етапі життєвого циклу.

Таким чином враховуючи значний фармакологічний потенціал гетероциклічних сполук, а саме похідних імідазолу, зокрема вперше синтезованої субстанції 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-*a*]піримідину, яка за результатами віртуального та мікробіологічного скринінгу зарекомендувала себе як перспективний протигрибковий засіб, актуальною нині постає задача визначення фізико-хімічних властивостей, а саме розчинності.

Мета роботи. Метою роботи є вивчення фізико-хімічних властивостей та визначення показнику якості субстанції 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-*a*]піримідину, а саме тесту «розчинність».

Методи дослідження. Методи контролю якості АФІ проводили відповідно до рекомендацій, наведених у ДФУ [1-5], розділ «СУБСТАНЦІЇ^N», тест «розчинність» визначали візуальним методом;

Основні результати. Вивчення фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, які впливають на якість та фармакокінетичні показники субстанції один із ключових етапів створення нового лікарського засобу. Для підтвердження якості АФІ відповідно до зазначених вимог пропонується до включення до проекту методик контролю якості показник «розчинність».

Методика розчинення та фактичні дані щодо розчинності різних зразків АФІ наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Розчинність субстанції 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину

Розчинник	Дані щодо розчинності	Розчинність вимоги (ДФУ)
Диметил-сульфоксид	100 мг тонко здрібненої на порошок субстанції зважують і поміщають у пробірку з пробкою, додають 0.1 мл розчинника – субстанція не розчинилася; у пробірку додають 0.9 мл розчинника субстанція – розчинилася.	Легко розчинний
Триетиламін		Легко розчинний
Етанол 96%	10 мг тонко здрібненої на порошок субстанції зважують і поміщають у пробірку з пробкою, додають 10 мл розчинника – субстанція розчинилася.	Мало розчинний
Метанол		Мало розчинний
Вода		Мало розчинний

Процедуру розчинення проводили наступним чином: пробірку зі вмістом ретельно струшували протягом 1 хвилини і поміщали у термостат, що підтримує температуру $(25.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$ протягом 15 хвилин. На підставі отриманих експериментальних даних розділ введено у проект МКЯ ЛЗ згідно з ДФУ 5.11 в наступній редакції: «Легкорозчинний у диметилсульфоксиді Р, триетиламіні Р, малорозчинний в метанолі Р, етанолі Р та у воді Р».

Висновки. Таким чином, вивчено фізико-хімічні властивості субстанції 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину, а саме досліджено розчинність нової АФІ у розчинниках різної природи. Встановлено, що субстанція є малорозчинною у воді та метанолі а також 96 % етанолі, та легкорозчинною у диметилсульфоксиді та триетиламіні.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 1 допов. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 494 с.
2. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 допов. – Х. : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». – 1-е изд., 3 доп. ; пер. с укр. – Х. : Гос. предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2010. – 288 с.
4. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 4 допов. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
5. Безуглая Е.П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – №4. – С. 75-82.

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДГПЗ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ:
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА СПОЖИВАННЯ**

Зайченко Г.В., Міщенко О.Я., Равшанов Т.Б., Зайченко В.С., Березняков А.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Введення. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – найпоширеніше урологічне захворювання у чоловіків похилого віку. За статистикою половина з них у віці від 40 до 50 років звертаються до лікаря. З віком ризик захворювання у чоловіків підвищується, але початок цієї патології формується ще в репродуктивному віці. Ранні прояви ДГПЗ – утруднене сечовипускання, зниження лібідо і сексуальної активності – негативно впливають на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів. Лікування хворих з ДГПЗ є складним, тривалим і високовартісним [5]. Зважаючи на це, актуальними для лікарів і фармацевтів є дані аналізу фармацевтичного ринку лікарських засобів (ЛЗ) для лікування ДГПЗ з метою визначення оптимального вибору можливостей терапії.

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз цін і обсягу ринкової реалізації ЛЗ для лікування ДГПЗ вітчизняного та іноземного виробництва протягом 2014 – 2015 рр.

Методи дослідження. Аналітичний огляд фармацевтичного ринку України проводили за даними офіційних джерел інформації про ЛЗ: Державний реєстр лікарських засобів України (2014-2015 рр.), Компендіум 2015 року, Інформаційна пошукова система «Моріон» [1].

Основні результати. Для лікування ДГПЗ використовуються ЛЗ декількох фармакологічних груп: α_1 -адреноблокатори (G04CA), інгібітори 5 α -редуктази (G04CB), препарати рослинного та тваринного походження (G04B X50, G04CX).

На фармацевтичному ринку України у 2014-2015 рр. препарати для лікування ДГПЗ були представлені 47 торговими найменуваннями (ТН) на основі 9 міжнародних непатентованих назв (МНН) як вітчизняними, так і зарубіжними виробниками (див. табл. 1). Кількість іноземних ЛЗ перевищувала кількість вітчизняних представників (28 з 47 ТН). Цінові рамки на ЛЗ значно варіюють, що дає змогу споживачу разом з лікарем та провізором обирати препарат відповідної вартості та ефективності.

Найбільш великою за кількістю ТН та МНН, представлених на фармацевтичному ринку України, є група α_1 -адреноблокаторів. Механізм їх простатопротекторної дії базується на зниженні м'язового тону передміхурової залози (ПЗ), що приводить до зменшення затримки сечі. Швидке зникнення симптомів захворювання значно покращує самопочуття хворих та їх прихильність до лікування [3]. Група α_1 -адреноблокаторів налічує 4 МНН та 20 ТН, з яких 75% іноземного виробництва. Порівняльний аналіз показав, що ці препарати продаються в аптеках найбільш активно – 48% від загальної кількості реалізованих упаковок усіх ЛЗ для лікування ДГПЗ за 2014-2015 рр. (див. рис. 1).

Таблиця 1

Ринкові показники груп ЛЗ для лікування ДГПЗ за 2014-2015 рр.

Групи препаратів	МНН, кількість	ТН, Кількість	Діапазон цін, грн.	Кількість реалізованих упаковок, тис. шт.
α_1 -адрено-блокатори (G04CA)	4	20 (5/15)	51,68 – 942,28 (51,68 – 152,97/ 55,60 – 942,28)	1404 (588/816)
Інгібітори 5 α -редуктази (G04CB)	2	7 (2/5)	55,59 – 582,06 (55,59 – 164,12/ 180,38 – 582,06)	216 (88/128)
Засоби рослинного походження (G04BX, CX)	3	14 (9/5)	18,07 – 390,11 (18,07 – 229,20/ 54,61 – 390,11)	1019 (274/745)
Засоби тваринного походження (G04BX, CX)	1	6 (3/3)	73,40 – 362,50 (73,40 – 229,20/ 298,59 – 362,50)	283 (114/169)
Всього	10	47 (19/28)	18,07 – 942,28 (18,07 – 229,20/ 54,61 – 942,28)	2922 (1064/1858)

Примітка: в дужках – відповідні показники вітчизняних/іноземних ЛЗ.

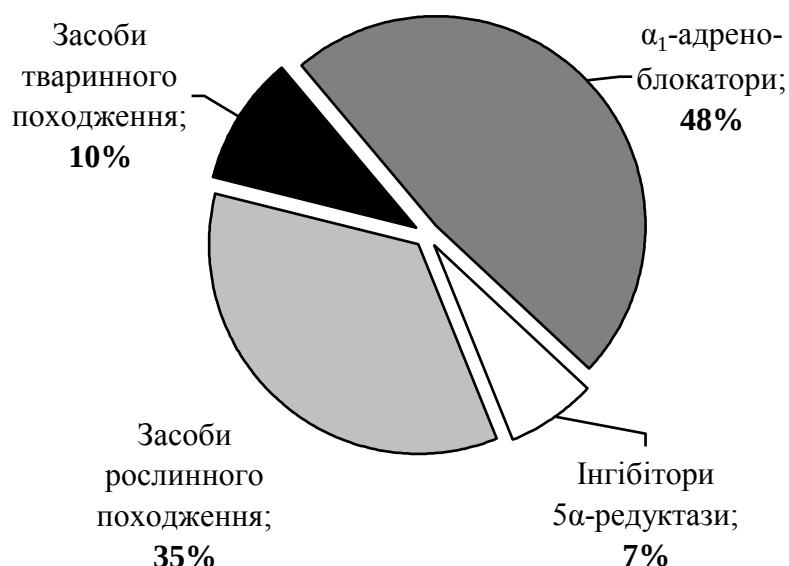


Рис. 1. Структура продаж ЛЗ для лікування ДГПЗ на фармацевтичному ринку України в 2014-2015 рр.: частка (%) реалізованих упаковок кожної групи препаратів

Механізм простатопротекторної дії інгібіторів 5 α -редуктази реалізується за рахунок пригнічення активності тестостерон-5 α -редуктази, що призводить до зниження концентрації дигідротестостерону, який стимулює ріст та диференціацію клітин ПЗ [3]. До переваг інгібіторів 5 α -редуктази та α_1 -адреноблокаторів можна віднести швидкий та виражений терапевтичний ефект, особливо, при комбінованому застосуванні. Інгібітори 5 α -редуктази представлені 8 ТН та 2 МНН, серед яких також переважають препарати іноземного виробництва. Незважаючи на доведену клінічну ефективність ЛЗ цієї групи, обсяг їх реалізації найменший. Це можливо пояснюється їх меншою економічною доступністю.

Лікарські засоби рослинного походження займають другу позицію за кількістю МНН та ТН (3 та 14 відповідно), більшість з яких вітчизняного виробництва. Терапевтичний ефект цієї групи ЛЗ базується на комплексному впливі на фіброепітеліальну тканину периуретральної проксимальної частини ПЗ та подібний до дії інгібіторів 5 α -редуктази [4]. Обсяг реалізації ЛЗ рослинного походження – 1019 уп., що складає 35 % від загального обсягу реалізації всіх досліджуваних засобів (див. рис. 1).

На третій позиції за кількістю реалізованих упаковок після α_1 -адреноблокаторів та ЛЗ рослинного походження знаходяться ЛЗ тваринного походження. Проте їх обсяг продаж вищий, ніж у інгібіторів 5 α -редуктази, незважаючи на меншу кількість МНН та ТН (1 та 6 відповідно). Основу діючої речовини препаратів тваринного походження складає екстракт ПЗ крупної худоби, що комплексно впливає на метаболізм ПЗ та покращує локальну гемодинаміку, зменшуючи таким чином вираженість симптомів ДГПЗ [2].

Препарати рослинного та тваринного походження мають свої переваги та недоліки. При короткочасному курсі лікування вони менш ефективні, ніж α_1 -адреноблокатори та інгібітори 5 α -редуктази. Проте їх тривале курсове застосування приводить до більш стійкого терапевтичного ефекту. Також відмічаються менш виражені побічні ефекти навіть при довготривалому лікуванні у порівнянні з іншими групами ЛЗ. Вибір препарату для лікування полягає в необхідності зваженого підходу з урахуванням ефективності, безпеки та економічної доступності ЛЗ для пацієнта. Останній фактор дуже часто є визначальним при складанні схеми терапії, особливо в умовах відшкодування їх вартості пацієнтом. Тому в реаліях українського фармацевтичного ринку і політико-економічної ситуації в країні чітко простежується залежність: більш доступні ЛЗ – більші обсяги споживання.

Отже, за обсягом проданих упаковок лідерами є α_1 -адреноблокатори, на другій позиції – засоби рослинного походження. Третю позицію займають препарати тваринного походження та останню – інгібітори 5 α -редуктази.

Аналіз динаміки реалізації ЛЗ для лікування ДГПЗ протягом двох років показав, що у 2015 р. попит на них знизився на 26 % порівняно з таким у 2014 році. Ймовірно, це пов'язано із загальним зниженням купівельної спроможності українських пацієнтів.

Висновки. На фармацевтичному ринку України ЛЗ для лікування ДГПЗ достатньо широко представлені як вітчизняними, так і зарубіжними

виробниками. Більшість препаратів іноземного виробництва. Ціни на препарати варіюють у широкому діапазоні, що дає змогу лікарю призначати препарат з урахуванням фінансових можливостей пацієнта.

Найбільшим попитом серед ЛЗ для лікування ДГПЗ користуються α_1 -адреноблокатори та препарати рослинного походження на основі екстракту карликової пальми та олії насіння гарбуза: перша група за рахунок чисельності ТН, а друга – за рахунок більш доступної ціни для вітчизняного споживача.

Список літератури

1. Компендиум OnLine [Електронний ресурс] // Издательство «МОРИОН». – Режим доступу: <http://www.compendium.com.ua/>
2. Ткачук В. Н. Оценка эффективности витапросты у больных хроническим абактериальным простатитом / В. Н. Ткачук, С. Х. Аль-Шукри, А. К. Лотцан-Медведев // Урология. – 2006. – Т. 2. – С. 71-75.
3. Dabanović V. Cost effectiveness comparison of dutasteride and finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: The Markov model based on data from Montenegro / V. Dabanović, M. Kostić, S. Janković // Vojnosanitetski pregled. – 2016. – Vol. 73. – №1. – P. 26-33.
4. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review / R. MacDonald, J. W. Tacklind, I. Rutks, T. J. Wilt // BJU international. – 2012. – Vol. 109. – №. 12. – С. 1756-1761.
5. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia / K. T. McVary, C. G. Roehrborn, A. L. Avins et al. // The Journal of urology. – 2011. – Vol. 185. – №5. – P. 1793-1803.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОРЯДКА ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УКРАИНЕ И НА МАДАГАСКАРЕ

Зарічна Т.П., Абд-ель-кадер Самира

Запорожский государственный медицинский университет

Введение. Лицензирование – это средство государственного регулирования осуществления видов хозяйственной деятельности, подлежащих лицензированию, направленное на обеспечение реализации единой государственной политики в сфере лицензирования, защиту экономических и социальных интересов государства, общества и отдельных потребителей.

Цель работы. Сравнительный анализ порядка лицензирования фармацевтической деятельности в Украине и на Мадагаскаре.

Методы исследования. В ходе исследования использовали метод сравнительного анализа.

Основные результаты. В результате анализа установлено, что порядок лицензирования фармацевтической деятельности в Украине и на Мадагаскаре регламентируется Законами страны, соответственно, «О лицензировании видов хозяйственной деятельности» № 222-VIII от 02.03.2015 (в Украине) и № 2011-002 от 15/07/2011 (на Мадагаскаре).

Органом лицензирования на Мадагаскаре является Министерство здравоохранения. В Украине вопросом лицензирования занимается Государственная служба Украины по лекарственным средствам при Министерстве здравоохранения.

Лицензия на указанный вид деятельности в данных странах выдается на неопределенный срок (в Украине по желанию заявителя лицензии).

В Украине лицензию выдают в течение 10 рабочих дней, на Мадагаскаре – трех месяцев.

В отличие от Украины, где имеют разные виды лицензии (на производство лекарственных средств, на оптовую реализацию лекарственных средств, на розничную реализацию лекарственных средств, на изготовление (в условиях аптеки) и розничную реализацию лекарственных средств и на импорт лекарственных средств (кроме АФИ), на Мадагаскаре выдается только одна лицензия на все виды фармацевтической деятельности.

Сравнительный анализ пакета документов, которые подаются для получения лицензии на фармацевтическую деятельность, позволил установить, что он различный в указанных странах.

Так, на Мадагаскаре для получения лицензии подают следующие документы:

- Диплом фармацевта и копию легализованного диплома фармацевта.
- Данные о регистрации в Национальном ордене фармацевтов Мадагаскара.
- Данные из полиции о своевременной уплате налога за три месяца.
- Свидетельство о рождении.

- Свидетельство о национальности малагасийского гражданина или гражданина страны, с которой подписан договор об открытии аптек на территории Мадагаскара в пределах квоты, устанавливаемой ежегодно приказом министра здравоохранения.

- Данные о постоянном проживании резидента на Мадагаскаре и владении им малагасийским языком.

- Письменное заявление на имя министра здравоохранения, датированное и подписанное фармацевтом, заверенное печатью с указанием места имплантации.

- Заверенная копия устава аптечного учреждения.

- Заверенная копия документа о назначении первого руководителя аптечного учреждения Национальным орденом фармацевтов Мадагаскара.

- План помещений аптечного учреждения, которые должны соответствовать действующим стандартам.

- Документ о наличии квалифицированного персонала.

- Рукописное заявление фармацевта о том, что ему известно о положениях Указа о продаже фармацевтической продукции, и его намерениях их соблюдать.

Файл с документами в трех экземплярах прилагается к заявлению на получение лицензии.

В Украине субъект хозяйствования, который намерен получить лицензию, представляет в орган лицензирования заявление о получении лицензии по определенной лицензионными условиями форме.

К заявлению о получении лицензии прилагаются следующие документы в соответствии с лицензионными требованиями:

На производство лекарственных средств :

- копия досье производственного участка, утвержденного субъектом хозяйствования (для промышленного производства лекарственных средств)

- сведения за подписью заявителя – субъекта хозяйствования (по форме ЛУ) о наличии материально-технической базы и квалифицированного уровня работников (для изготовления лекарственных средств в условиях аптеки).

На оптовую и розничную торговлю лекарственными средствами:

- сведение за подписью заявителя - субъекта хозяйствования (по форме ЛУ) о наличии материально-технической базы и квалифицированного персонала по формам, приведенным в ЛУ.

На импорт лекарственных средств:

- копия досье импортера (по форме, установленной лицензионными условиями), утвержденного субъектом хозяйствования.

Также подаются копия паспорта руководителя соискателя лицензии и описание документов, представляемых для получения лицензии (в двух экземплярах).

Выводы. В результате сравнительного анализа порядка лицензирования фармацевтической деятельности в Украине и на Мадагаскаре установлено, что в Украине имеются разные виды лицензии, для получения которых необходимо

предоставить разные пакеты документов. На Мадагаскаре для осуществления фармацевтической деятельности выдается одна лицензия. Сроки выдачи лицензии на Мадагаскаре длиннее, чем в Украине. При этом на Мадагаскаре отсутствует процедура регистрации субъекта предпринимательской деятельности, предшествующая лицензированию, что в целом делает процедуру получения лицензии на Мадагаскаре проще, чем в Украине.

Список литературы

1. Закон Украины № 222-VIII от 02.03.2015 «О лицензировании видов хозяйственной деятельности».
2. Закон Украины №755-IV от 15.05.2003 «О государственной регистрации юридических лиц, физических лиц – предпринимателей и общественных формирований».
3. Закон Мадагаскара № 2011-002 15.07.2011 «О кодексе здоровья».

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТНОЇ ТА ФІРМОВОЇ СТРУКТУРИ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Зарічна Т.П., Бузівська І.С.

Запорізький державний медичний університет

Вступ. СНІД – одна з найважливіших проблем, що виникла перед людством у кінці ХХ століття. В теперешній час у світі офіційно зареєстровано більше 40 мільйонів ВІЛ – інфікованих.

Україна залишається лідером в Європі по масштабності розповсюдження ВІЛ – інфекції. По оцінкам експертів UNAIDS , в Україні з ВІЛ – інфекціями живе більш 290 тисяч людей. В даний момент епідеміологічна ситуація в нашій країні значно погіршилась. Разом з цим , згідно даних Українського центра нагляду за соціально небезпечними захворюваннями МОЗ України, із-за скороченням програм по боротьбі з СНІДом темпи епідемії почали зростати.

В даній ситуації актуальним являється своєчасне і оптимальне забезпечення ВІЛ – інфікованих хворих якісними і ефективними лікарськими засобами.

Ринок лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції швидко реагує на досягнення медицини. Його асортимент постійно поповнюється, що вимагає від фахівців доброї орієнтації і знання цього ринку. Лікарські засоби відрізняються між собою механізмом дії, складом, вартістю та іншим.

Мета дослідження. Вивчення асортиментної і фірмової структури вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування ВІЛ – інфекції.

Методи дослідження. В ході дослідження було використано наступні методи: статистичний, системного аналізу, групування

Основні результати. Вивчення асортиментної структури проводили згідно з «Державним реєстром лікарських засобів України», в якому зареєстровано 101 найменування ліків зазначеної дії.

Препарати для лікування ВІЛ – інфекції стосовно класифікації АТС відносяться до групи «Противірусні засоби для системного застосування» і розділяються на 5 підгруп (J05):

1. Нуклеотидні і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази («J05AF») (46 лікарських засобів)
2. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази («J05AG») (16 лікарських засобів)
3. Інгібітори протеази («J05AE») (16 лікарських засобів)
4. Інгібітори інтеграли («J05AX08») (1 лікарський засіб)
5. Противірусні засоби для лікування ВІЛ – інфекції, комбінації («J05AR») (22 лікарських засобів)

В результаті дослідження встановлено що, що даний сегмент ринку налічує 25 (24,8 %) оригінальних препаратів і 76 (75,2 %) генериків

Із досліджувальних підгруп 70 (69,3 %) – монопрепарати, і 31 (30,7 %) – комбіновані

В асортименті медичних препаратів представлені різні лікарські форми . Перевагу мають тверді ЛФ: таблетки – 66,4 %, капсули – 13,9 %. Розчини – 16,8 % і суспензії – 2,9 % займають невелику питому вагу.

Наступним кроком було проведення аналізу фірмової структури національного ринку лікарських засобів для лікування ВІЛ – інфекції Дані надані в таблиці 1

Таблиця 1

Дані про виробників лікарських засобів для лікування ВІЛ – інфікованих в Україні

№	Країна	Кількість препаратів	Кількість компаній – виробників	Співвідношення %, до загальної кількості
1	Україна	11	11	10,8%
2	Індія	55	55	55,4%
3	Велика Британія	5	5	4,8%
4	Румунія	1	1	0,99%
5	Канада	4	4	3,9%
6	Польща	5	5	4,9%
7	Швейцарія	1	1	0,99%
8	Італія	4	4	3,9%
9	Іспанія	1	1	0,99%
10	Німеччина	5	5	4,8%
11	Нідерланди	3	3	2,9%
12	США	6	6	5,7%
Всього	12	101	101	100%

Потрібно відмітити, що тільки 10,8 % зазначених лікарських засобів виготовляються в Україні трьома виробниками: ПрАТ «Технолог», Україна; ТОВ «Юрія-Фарм», Україна; ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна

При цьому вітчизняні виробники поставляють на досліджений сегмент ринку тільки нуклеотидні і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (19,5 %) і інгібітори протеази (12,5 %) (таблиця 2)

Таблиця 2

Дані про відношення закордонних і вітчизняних виробників лікарських засобів для лікування ВІЛ – інфекції в Україні

Група	Закордонні препарати	Вітчизняні препарати
Нуклеотидні і нуклеозидні інгібітори зворотної траскриптази	37	9
Ненуклеозидні інгібітори зворотної траскриптази	16	-
Інгібітори протеаз	14	2
Інгібітори інтегрази	1	-
Противірусні засоби для лікування ВІЛ – інфекції, комбінації	22	-
Загальна кількість препаратів	90	11

Висновки. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування ВІЛ - інфекції показав гетерогенність зазначеного сегменту фармацевтичного ринку України: в наявності є тверді і рідкі лікарські форми як оригінальні так і генерики.

Аналіз фірмової структури дозволив встановити, що на національному ринку лікарських засобів для лікування ВІЛ – інфекції переважають іноземні країни – виробники(89,2 %), найбільшу частку з яких складають фармацевтичні компанії з Індії (55,4%). При цьому, вітчизняні фармацевтичні фірми на даний сегмент ринку постачають лише (10,8 %) ліків двох із п'яти груп згідно класифікації АТС. У зв'язку з вищеназваним актуальним є розробка нових лікарських препаратів зазначеної дії та освоєння їх виробництва на території України.

Список літератури

1. Вікіпедія. Вільна енциклопедія.[Електронний ресурс]- Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/ Лікарські засоби для лікування ВІЛ – інфекції](https://uk.wikipedia.org/wiki/Лікарські_засоби_для_лікування_ВІЛ_інфекції)
2. Державний реєстр лікарських засобів.[Електронний ресурс]. – Режим доступу:www.drlz.kiev.ua
3. Компендиум 2014 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко – К.:МОРИОН, 2014. – 2320 с.
4. Мнушко З.М. Менеджмент та маркетинг у фармації . Ч.П. Маркетинг у фармації: підруч. Для студ. ВНЗ. – 2-е вид., доп. та перероб./ З.М. Мнушко. – Х.:НФаУ: Золоті сторінки, 2010. – С.91- 128

К ВОПРОСУ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ АПТЕЧНИХ РАБОТНИКОВ

Заричная Т.П., Грицанюк А.А.

Запорожский государственный медицинский университет

Введение. Управление персоналом аптечного учреждения – это комплекс принципов, методов и форм воздействия на деятельность сотрудников для улучшения результатов их деятельности при выполнении ими трудовых обязанностей. Проблемы управления персоналом остроактуальные не только для руководства, но и для людей, которые работают на предприятии.

При неправильном подходе к руководству кадрами могут возникнуть определенные проблемы: сомнительная репутация предприятия, неудовлетворительное качество обслуживания посетителей аптеки, неблагоприятный микроклимат в коллективе и так далее. Чтобы эффективно управлять персоналом нужно регулярно проводить мониторинг существующих проблем в учреждении.

При исследовании нами проблем в управлении персоналом аптечного учреждения было установлено, что одной из наиболее актуальных проблем является несовершенство системы вознаграждения персонала.

Цель работы. Обобщение литературных данных о системах вознаграждения работников.

Основные результаты. Если проанализировать все виды вознаграждений по принципу возникновения источника, то можно выделить следующие виды: внутренние и внешние вознаграждения.

Внешним вознаграждением называется способ, при помощи которого предприятие может оказывать определенное воздействие на индивида и его поведение на рабочем месте.

Эти способы разделяются:

- по форме воздействия – материальное вознаграждение или моральное (грамота, благодарность руководства и так далее);
- по методу измерения – натуральное вознаграждение или финансовое;
- по способу выплаты – прямое вознаграждение (зарплата работника) и косвенное (подарки компании, различные льготы и так далее);
- по срокам получения персоналом – текущие (получение зарплаты), единовременные (вознаграждения в конце рабочего года, награды за особые поручения и так далее) и периодические (начисление премиальных);
- по периоду длительности – долгосрочное или краткосрочное вознаграждение;
- по обязательности начисления – обязательные (зарплата работника, получение отпускных или больничного и так далее) и необязательные (добавочные льготы);
- по источникам происхождения – корпоративные вознаграждения или государственные;

- по правовым формам – составление нормативных актов, подписание трудовых договоров и так далее.

Внутренним вознаграждением называется состояние психологического удовлетворения от выполненного задания и осознание значительности своего трудового вклада. К таким вознаграждениям могут относиться: вовлечение работников в принятие важных решений, расширение полномочий, увеличение ответственности, возможность продвижения по служебной лестнице и так далее.

Было также установлено, что для определения размера вознаграждения имеют большое значение такие факторы: уровень развития экономики, форма собственности данного предприятия, размер минимальной зарплаты.

Важным для любого аптечного учреждения является разработка собственной системы вознаграждения, которая обусловлена целью и задачами предприятия, политикой руководства и управлением имеющихся ресурсов.

Разрабатывая систему вознаграждения необходимо учитывать результаты общей деятельности предприятия и личный вклад каждого сотрудника в коллективный труд.

Кроме того, для организации эффективного управления персоналом, необходимо учитывать следующие факторы: стимул трудового поведения, контроль над затратами рабочих ресурсов, эффективные решения, соблюдение норм законодательства.

Таким образом, для эффективного решения вопроса о вознаграждении персонала аптечного учреждения руководителю предприятия желательно создать собственную систему вознаграждения, учесть все факторы, которые являются ценными для каждого из сотрудников аптечного учреждения.

Вместе с тем, сотруднику аптеки, со своей стороны, нужно ознакомиться с действующей в организации системой вознаграждения, чтобы рассчитать соотношение своих возможностей с планируемым доходом.

Выводы. Изучены и обобщены литературные данные о подходах к созданию и совершенствованию системы вознаграждения в учреждениях. Результаты обобщения могут быть использованы руководителями аптечных учреждений для повышения качества управления персоналом.

Список литературы

1. Дейнека А.В. Управление персоналом/А.В. Дейнека. М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К», 2010. – 292 с.
2. Ковалёва А.М., Суворова С.П., Галкина Е.А., Парушина Н.В. Основы внутрифирменной стандартизации аудиторской деятельности / А.М. Ковалёва, С.П. Суворова, Е.А. Галкина, Парушина Н.В. - М.: ИД «Форум», 2010. - 321 с.
3. Солодовникова А. И. Управление системами оплаты труда и вознаграждение персонала / А.И. Солодовникова // Молодой ученый. — 2014. — №8. — С. 593-595.

РОЗРОБЛЕННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АДИКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Заярнюк Н.Л., Собетов Б.Г., Кричківська А.М., Федорова О.В., Новіков В.П.

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Вступ. Формування установки на здоровий спосіб життя є непростими задачами в сучасному світі і, зокрема, в Україні. Умови економічної та політичної кризи провокують синдроми вигорання, хронічної втоми, скритої депресії, самодеструкції тощо. Однак, вихід з кризового стану у кожного індивідуума свій і засуджувати його ніхто не вправі. Тому завдання сучасної фармації у наркології, на нашу думку, полягає у доповненні існуючих терапевтичних програм новими лікарськими препаратами, які б дозволили тактовно й адекватно позбавити залежності пацієнта, не принижуючи його гідності та самоповаги.

Метою наших пошуків було дослідження можливості використання пролонгів дисульфіраму для терапії залежностей шляхом створення нових лікарських форм для покращення якості життя пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалами дослідження слугували результати проведеного мета-аналізу, а також опрацювання препаративних методик створення пролонгованих лікарських форм.

Основні результати. В сучасних наукових публікаціях прийнято розглядати виникнення та розвиток адиктивних розладів як каскадний процес. Нами була опрацьована та доповнена спадково-поведінкова схема виникнення та розвитку адиктивних розладів. Формування стійких порушень саморегуляції та самоконтролю є основним особистісним фактором, що призводить до алкогольної та наркотичної залежностей. Це визначає провідну роль психотерапії для корекції поведінкової та психосоціальної дестабілізації у даного контингенту хворих. Велике значення мають методи народної медицини, фітотерапія, гомеопатія, методи детоксикації, стимуляція саногенезу, системи профілактичних і валеологічних заходів, але першою умовою є велике щире бажання бути здоровою людиною, добровільне виконання пацієнтом режиму лікування – комплаєнс. Однак, у більшості випадків не обійтись без фармакотерапевтичних методів.

Оскільки, терапевтичні ремісії спостерігаються за різними даними у 6-25 % пацієнтів, відповідно основною проблемою при лікуванні алкогольної та наркотичної залежностей є мала ефективність протирецидивних програм. Якісне проведення курсу протирецидивної терапії передбачає систематичний щоденний прийом певної дози лікарського препарату впродовж тривалого часу. Проте, у пацієнтів дуже часто відсутня психологічна мотивація до здорового способу життя, що значно знижує кінцеву ефективність лікування. Найкращі результати завжди досягались при максимальній індивідуалізації терапевтичного процесу і налагоджуванні продуктивних взаємовідносин між лікарем-наркологом, пацієнтом та його близькими. Такий підхід відсіює пацієнтів з недостатньою мотивацією, осіб з психопатологічними проявами, а

також тих, у кого відсутня підтримка з боку родичів, які часто теж є залежними. Таким чином, переважна більшість залежних не має можливості досягнути ремісії [1]. Альтернативою є застосування лікарських засобів (ЛЗ) пролонгованої дії, що забезпечує безперервність лікувального процесу та профілактику рецидивів захворювання.

Проблемою розробки нових ЛЗ пролонгованої дії на основі нових та відомих активних субстанцій займаються науковці кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Проведені дослідження дозволили нам розробити комбінований ін'єкційний ЛЗ Налтетлонг пролонгованої дії на основі дисульфіраму та налтрексону для використання в протирецидивній терапії опіїної наркоманії та хронічного алкоголізму [5].

Дисульфірам є офіційно зареєстрованим специфічним протиалкогольним ЛЗ у багатьох країнах світу, він продемонстрував свою ефективність в дослідженнях при терапії кокаїнової залежності, а також при фармакотерапії зловживання кокаїном у хворих на опіїдну наркоманією, які отримують замісну терапію метадоном, в тому числі й у тих, які зловживають алкоголем. Використання комбінації дисульфіраму з налтрексоном виявилось ефективним і безпечним при лікуванні алкогольної залежності в осіб з супутньою депресією та психічними розладами, а також супутніх наркотичної та алкогольної залежностей. При комплексному протирецидивному лікуванні з використанням ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії на основі дисульфіраму Тетлонг-250 вдається досягти повної терапевтичної ремісії приблизно у 70 % пацієнтів. Препарат показав також фармакологічну активність при лікуванні та формуванні терапевтичної ремісії у хворих опіїдною наркоманією. Останнім часом все більшу зацікавленість викликає можливість застосування дисульфіраму для лікування пацієнтів хворих на рак. Проведені нами спільно з Українською асоціацією з проблем наркоманії та алкоголізму дослідження застосування препарату Тетлонг-250 для монотерапії пацієнта-добровольця з раком простати 4 стадії дозволили значно покращити загальний стан та самопочуття хворого [2]. Дисульфірам рекомендований «Стандартами лікування» ВІЧ-інфікованих пацієнтів з супутніми алкогольною та/або наркотичною залежностями. Однак, слід зазначити, що останнім часом через протипокази та побічну дію аверсивна терапія дещо втратила свої позиції. Наприклад, дисульфірам не рекомендований Американською психіатричною асоціацією для постійного використання як препарат першого вибору, але, незважаючи на це, тільки в США до 200 тис. пацієнтів щорічно приймають ЛЗ, які містять дисульфірам. Крім того, алкогольна залежність часто супроводжується великою кількістю захворювань різних систем і органів, постійно відкриваються нові перспективи застосування дисульфіраму. Так у 2015 році у відомому медичному журналі «Lancet» з'явилась публікація стосовно спільної роботи американських (Сан-Франциско) та австралійських науковців про успішне лікування ВІЛ-інфікованих антиалкогольним препаратом – дисульфірамом, який не викликав ніяких побічних ефектів [4].

Нами було проаналізовано та скомпоновано прогнозовані та клінічно

доведені терапевтичні ефекти дисульфіраму та його ін'єкційних пролонгів, а також їх прогнозована токсичність і побічна дія, що представлено у табл. 1.

Проведений аналіз прогнозованої активності дозволив встановити подальші напрямки нашого дослідження, які стосувались: створення ін'єкційних пролонгів, стоматологічних імплантів, фіто та вітамінізованих чаїв, а також лікувальних помад.

Таблиця 1

Прогнозовані, клінічно доведені ефекти та токсичність дисульфіраму

Прогнозовані терапевтичні ефекти дисульфіраму та його ін'єкційних пролонгів	Клінічно доведені терапевтичні ефекти дисульфіраму та його ін'єкційних пролонгів	Прогнозована токсичність і побічна дія дисульфіраму та його пролонгів
Антиалкогольна, антидот	Антиалкогольна, антидот	Токсичність (діарея, гепатотоксичність, кардіотоксичність, нейротоксичність, лейкоцитоз)
Антинаркотична	Антинаркотична	Зниження апетиту
Протипухлинна	Протипухлинна	Слабкість, поведінкові порушення, тремор
Імуностимулююча	Імуностимулююча	Седативна дія, безсоння
Аналгетична	Аналгетична	Розширення зіниць
Нейропротекторна	Імуномодельююча	Головний біль, мігрень
Лікування кокаїнової залежності	Лікування кокаїнової залежності	Водянка
Антиішемічна		Вплив на метаболізм, дефіцит магнію в крові
Міорелаксant		Параліч
Протисвербіжна		
Імуномодельююча		

Оскільки, значну частку залежних від алкоголю та табакокуріння складають жінки нами була вибрана саме форма помади, яка б застосовувалась як косметичний лікувальний засіб. Прототипом для створеної нами помади слугував патент [3]. Застосовуватись така помада може для жінок-курців, які мають доволі великий стаж тютюнопаління та сильну фізіологічну залежність від нікотину. Склад та рецептура засобу забезпечує транспорт лікарських речовин в організм та його пролонговану дію. Загальний вид упакування та помади у розрізі (фото) представлено на рис. 1.

Помада від тютюнопаління дозволяє отримати курцю нікотин, однак не отрує його організм смолами, які й наносять найбільшу шкоду здоров'ю. Перспективою наших подальших розробок є створення помади комбінованої дії, а саме протиалкогольної залежності та тютюнопаління.

Висновки.

1. Ін'єкційні пролонги дисульфіраму значно покращують життя пацієнтів

з адитивними розладами, а також змінюють якість життя їх близьких, родичів, оточуючих та колег по роботі.

2. Вивчення властивостей відомих та нових лікарських форм дисульфіраму дозволить значно розширити спектр їх застосування у терапії різних захворювань.

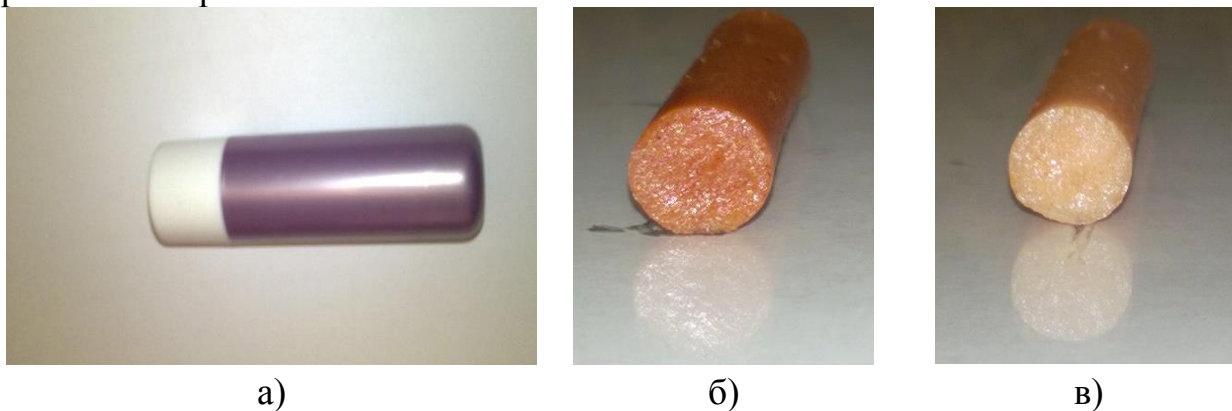


Рис. 1. Загальний вид (а) та розрізи помад та від алкоголізму (б) та від тютюнопаління з нікотин(в).

3. Лікування залежності – комплексна проблема, яка охоплює медичний, біохімічний, фізіологічний, психологічний, соціально-культурний та інші аспекти. Всебічне забезпечення населення багатoeлементним позитивним ідеологічним підґрунтям, яке входить в широке коло поняття «валеологія» є одним з основних засобів протидії адитивним розладам.

Список літератури

1. Авраменко А.С. Практические аспекты использования пролонгированных форм блокаторов опиатных рецепторов различной длительности действия в профилактике рецидивов у больных с опийной наркоманией / Авраменко А.С., Линский И.В. // Матер. XIII Укр. наук.-пр. конф. з міжн. уч. «Довженківські читання: Реабілітація та ресоціалізація осіб зі станами залежності різного походження» – Харків: Плеяда, - 2011. - С.10-13.

2. Заярнюк Н.Л. Нові терапевтичні можливості ін'єкційних пролонгів дисульфіраму / Н.Л. Заярнюк, Б.Г. Собетов, А.М. Кричковська [та інш.] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. Наук. пр. - Київ; Луганськ, - Випуск 4 (124), 2014, – С.167-174.

3. Пат. №35446 Україна, МПК А61К 9/00, А61К 31/00. Лікувально-гігієнічний протикурильний засіб (його варіанти) / Собетов Б. Г., Гасс В. Б., Зіменковський Б. С., Фільц О. О., Сінозацька Н. М.; заявл. 14.10.1999; чинний з 15.03.2001.

4. Препарат від алкоголізму допомагає лікувати СНІД. -// [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.espresso.tv/..preparat_vid_alcogolizmu_dopomagaye_licuvaty_snid_vc..

5. Zagoriy G. Development of THE optimal composition and THE technology OF NEW combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone / G.Zagoriy, N.Zayarnyuk, B.Sobetov [and other] // Research J. of Pharm., Biol.and Chem. Sciences, - № 4(2), 2013. - P.221 - 227.

ЕФЕКТИВНІСТЬ МАЗІ «АЛЕРГОЛІК» НА МОДЕЛІ КОНТАКТНОГО АЛЕРГІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Зегхдані Есам Зургані А., Малоштан Л.М., Шакіна Л.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Предметом особливої уваги сучасної медицини є широка розповсюдженість та неухильне збільшення частоти алергічно-запальних уражень шкіри. Так, алергічний контактний дерматит (АКД) спостерігається у 2-2,5 % населення земної кулі [3], а за даними статистики МОЗ, в Україні рівень АКД стрімко зростає в усіх вікових групах. Вирішення проблеми глобальної поширеності і інтенсивного зростання частоти АКД потребує вдосконалення лікарського забезпечення населення України препаратами для ефективного лікування алергічних захворювань шкіри.

Метою цієї роботи було дослідження протизапальної активності нової мазі «Алерголік», що містить сухий екстракт кореня солодки, на моделі експериментального алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом (ДНХБ).

Методи дослідження. Дослідження було проведене на 24 мурчаках масою 370-410 г. Дослідних тварин розподіляли на 4 групи по 6 тварин у кожній: I – інтактний контроль, II – позитивний контроль – неліковані тварини з АКД, III – дослідні тварини з АКД, яких лікували маззю «Алерголік», IV – група порівняння – тварини з АКД, яких лікували препаратом порівняння – маззю «Фладекс».

Мазь «Алерголік» розроблена на кафедрі технології ліків НФаУ під керівництвом проф. Ярних Т.Г. В якості препарату порівняння використовували 2 % мазь «Фладекс» для зовнішнього застосування (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна).

Антиалергічну дію досліджуваних препаратів вивчали в умовах лікувально-профілактичного режиму, яке починали з першого дня сенсibilізації. Моделювання алергічного контактного дерматиту проводили на мурчаках груп II-IV, яких сенсibilізували за методом Залкан П.М., Ієвлевої Е.А. (1965). В якості алергену використовували 2,4-динітрохлорбензол (ДНХБ), який наносили у вигляді 5 % спиртово-ацетонового розчину по 3 краплі щодня протягом 5 днів на шкіру тварин розміром 2x2 см з лівого боку, з якого попередньо видалили шерстний покрив. Розв'язувальну дозу розчину ДНХБ наносили на 14-у добу від початку сенсibilізації на інтактний (правий) бік.

Вплив досліджуваних препаратів на розвиток патології оцінювали за загальною кількістю лейкоцитів в крові та лейкоцитарним складом, які визначали на до початку експерименту (вихідні дані), на 1-й та 7-й дні після нанесення розв'язувальної дози антигену.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 6.0. Результати вважали дійсними при $p < 0,05$.

Усі дослідження проводили у відповідності з біоетичними нормами в Україні – «Загальноетичними принципами експериментів на тваринах»

(Україна, 2011), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), та схвалені 1-им Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Основні результати. Результати вивчення впливу мазі «Алерголік» на загальну кількість лейкоцитів та лейкоцитарний склад периферичної крові мурчаків на тлі АКД наведені в таблиці.

Таблиця

Показники периферичної крові в умовах модельної патології в щурів
($\bar{X} \pm S_x$, n=6)

Показники		Термін спостереження	Інтактні тварини (група I)	Дерматит без лікування (група II)	Дерматит + мазь «Алерголік» (група III)	Дерматит + мазь «Фладекс» (група IV)
Кількість лейкоцитів, $10^9/\text{л}$	Вихідні дані		5,80±0,13	5,97±0,08	5,85±0,10	5,85±0,12
	1-й день		5,95±0,08	12,63±0,29 *	8,08±0,26 **/**	9,23±0,31 *
	7-й день		5,93±0,10	10,35±0,22 *	6,21±0,24 **/**	7,73±0,24 *
Нейтрофіли:	паличко-ядерні, %	Вихідні дані	1,00±0,45	1,17±0,31	0,67±0,21	0,83±0,17
		7-й день	-	3,83±0,31 */+	1,17±0,31 **/**	3,67±0,21 **/+
	сегментоядерні, %	Вихідні дані	19,67±0,42	19,00±0,58	19,83±0,75	19,00±0,52
		7-й день	-	28,33±0,56 **/+	22,83±0,65 **/**	23,83±0,31 */+
Еозинофіли, %	Вихідні дані		1,00±0,26	1,83±0,31	0,67±0,21	0,83±0,17
	7-й день		-	4,50±0,43 **/+	1,33±0,33 **/**	3,33±0,21 *
Базофіли, %	Вихідні дані		74,17±0,60	73,17±0,60	73,33±0,49	74,00±1,06
	7-й день		--	54,50±1,38 **/+	71,33±1,12 **/**	61,33±0,21 */+
Моноцити, %	Вихідні дані		3,00±0,37	3,83±0,48	3,67±0,42	3,50±0,43
	7-й день		-	6,00±0,58 **/+	2,17±0,60	6,00±0,37 **/+
Лімфоцити, %	Вихідні дані		1,17±0,31	1,00±0,26	1,00±0,37	0,67±0,33
	7-й день		-	2,83±0,31 **/+	1,17±0,54 **	1,83±0,48

Примітки: n - кількість тварин у кожній групі; * - відмінності значущі відносно значень групи інтакту, $p < 0,05$; ** - відмінності значущі відносно значень групи патологія, $p < 0,05$; *** - відмінності значущі відносно препарату порівняння, $p < 0,05$; + - відмінності значущі відносно вихідних даних, $p < 0,05$.

Згідно отриманих даних, моделювання АКД супроводжувалося достовірним зростанням відносно інтактного контролю та вихідних даних в групах II - IV кількості лейкоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів та моноцитів на тлі зменшення кількості лімфоцитів. Ці зміни підтверджують розвиток алергічного і запального процесу в шкірі.

На тлі введення мазі з екстрактом солодки, вже на 1-й день після нанесення розв'язувальної дози антигену, зменшувалися системні прояви

запальної реакції, про що свідчить достовірне зменшення відносно контрольної патології загальної кількості лейкоцитів. На 7-му добу експерименту, на фоні введення мазі з екстрактом кореня солодки, загальна кількість лейкоцитів і лейкоцитарний склад крові достовірно не відрізнялися від вихідних даних.

Слід зауважити, що на 7-й день спостереження, за впливом на показники загальної кількості лейкоцитів, кількості паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів та базофілів периферичної крові досліджувана мазь перевищувала ефективність препарату порівняння – мазі «Фладекс».

Обговорюючи механізм дії мазі «Алерголік», що містить сухий екстракт кореня солодки, можна припустити, що протизапальний ефект мазі «Алерголік» зумовлений компонентами, що входять до її складу. Корень солодки містить сапонін гліциризин (до 23%), який є сумішшю калієвої і кальцієвої солей гліциризинової кислоти. Згідно з літературними даними, гліциризинова кислота уповільнює вивільнення кінінів і синтез прозапальних цитокінів (зокрема простагландинів) [2], інгібує вивільнення лейкотрієну B₄ у вогнищі запалення [4], знижує судинну проникність [5]. Корінь солодки містить також 27 флавоноїдів з вираженою протизапальною активністю, яка реалізується за рахунок пригнічення тканинних медіаторів запалення - цитокінів та метаболітів арахідонової кислоти [1].

Висновки. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що на моделі алергічного запалення шкіри - контактного дерматиту, викликаного 2,4-динитро- хлорбензолом, мазь «Алерголік» з екстрактом кореня солодки мала виражену терапевтичну дію за рахунок протизапального і протиалергічного ефекту. За вираженістю протизапального та протиалергічного ефекту досліджувана мазь достовірно перевищувала ефективність препарату порівняння - мазі «Фладекс».

Список літератури

1. Азаров О.В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О.В. Азаров, Л.П. Галактионова // Химия растительного сырья. – 2012. – №4. – С. 61-78.
2. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / О.М. Ипатова. – Москва: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии, 2005. – 318 с.
3. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбенгер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение – М.: ГЭОТАР, 2000. – 768 с.
4. Glycyrrhetic acid prevents cutaneous scratching behavior in mice elicited by substance P or PAR-2 agonist / Y. Akasaka, T. Yoshida, M. Tsukahara [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – 670. – P. 175-179.
5. Patel S.S. Systematic review of plant steroids as potential anti-inflammatory agents: Current status and future perspectives / Snehal S. Patel, Jignasha K. Savjani // The Journal of Phytopharmacology. – 2015. – 4(2). – P. 121-125.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ-1500 НА ЭКСПРЕССИЮ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕМБРАННЫХ МАРКЕРОВ В ЭРИТРОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Землянских Н.Г., Бабийчук Л.А., Мигунова Р.К.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАНУ, г. Харьков, Украина

Введение. Полиэтиленгликоли (ПЭГ) с различными молекулярными массами являются низкотоксичными биосовместимыми полимерами, широко используемыми в биологии, медицине и фармацевтической промышленности [4]. Одним из направлений использования высокомолекулярных ПЭГов в биотехнологических процессах является преципитация белков, нуклеиновых кислот и вирусов с целью их изолирования и очистки. Кроме того, получение гибридом в клеточных культурах путем слияния двух типов клеток также основано на использовании данного полимера, обладающего выраженными фузогенными свойствами. Модификация поверхностей биообъектов различного уровня путем ковалентного присоединения ПЭГ лежит в основе коммунфляжных биотехнологий, позволяющих снижать иммуногенность молекул и клеток, и продлевать сроков их выживания в условиях *in vivo*. Важным следствием процесса ПЭГилирования является повышение растворимости макромолекул в воде, что улучшает их биосовместимость и представляет особую ценность при разработке лекарственных средств. ПЭГи в сочетании с другими компонентами применяются для формирования гидрогелей, которые используются в медицине для контролируемого высвобождения терапевтических средств.

ПЭГи также продемонстрировали способность защищать клетки от действия экстремальных факторов в процессе криоконсервирования. Полиэтиленгликоль с м.м. 1500 (ПЭГ-1500) является экзоцеллюлярным криопротектором, поскольку не проникает через плазматическую мембрану, и используется в исследованиях, направленных на разработку безотмывочных способов криоконсервирования клеток, в частности эритроцитов человека [1]. Однако перенос криоконсервированных эритроцитов в физиологические условия выявляет латентные повреждения мембран, которые могут быть обусловлены модификацией мембранных компонентов под влиянием не проникающего в клетки ПЭГ-1500. Исследование модификации мембран в присутствии криопротектора может быть ключевым условием для понимания и устранения неблагоприятных последствий взаимодействия полимера с клетками путем.

Целью исследования было изучение влияния ПЭГ-1500 на экспрессию поверхностного маркера мембран эритроцитов CD44, несущего на себе антигены двух систем групп крови AnWj и In a/b.

Методы исследования. Объектом исследования служили эритроциты крови доноров, заготовленной в центре крови г. Харькова. Плотнупакованные эритроциты после отмывки от плазмы и лейкоцитов суспендировали в растворах 20 % и 30 %-ного ПЭГ-1500, дополненных 150 мМ NaCl, 10 мМ

Трис-НСl, рН 7,4. Контрольные образцы нативных эритроцитов экспонировали в среде Рингера. После 20 часов инкубирования при 37 °С к эритроцитам добавляли антитела к маркеру CD44, конъюгированные с флюоресцентным красителем FITC (CD44-FITC) и оценивали связывание эритроцитами CD44-FITC методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibur (Becton Dickenson, США). В каждом измерении просчитывали 30000 событий. Данные анализировали с помощью программы WinMDI 2.8. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного пакета Statgraphics plus 2.1. Данные представлены в виде среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Основные результаты. Метод проточной цитометрии позволяет

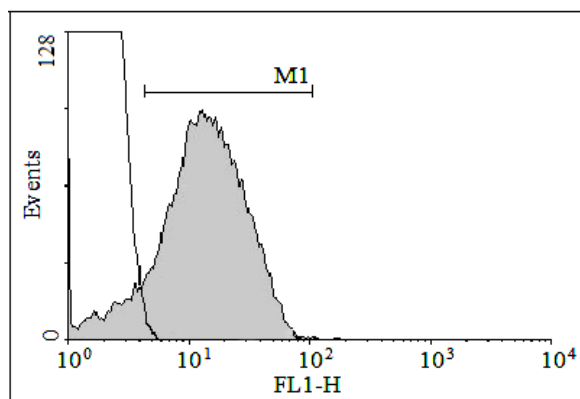


Рис 1. Гистограмма распределения нативных эритроцитов, меченных CD44-FITC. Клетки, не меченные CD44-FITC, показаны контурной линией (негативный контроль). Представлены данные типичного эксперимента.

анализировать индивидуальные характеристики нескольких тысяч клеток в гетерогенной клеточной суспензии при одном измерении. При экспонировании эритроцитов в растворах ПЭГ-1500 определяли: (1) изменение состава клеточных суспензий, т.е. соотношение CD44-позитивных и CD44-негативных эритроцитов (CD44⁺- и CD44⁻ клеток, соответственно) на основании наличия на поверхности клеток мембранного маркера и (2) уровень экспрессии поверхностного маркера CD44, т.е. количество или плотность молекул CD44 в мембранах клеток. Адекватной характеристикой изменения экспрессии CD44 в клетках является медиана

гистограммы распределения клеток, показывающая величину, относительно которой клетки в суспензии разделены на две равные по численности части. Поскольку в суспензии эритроцитов только часть клеток связывает метку

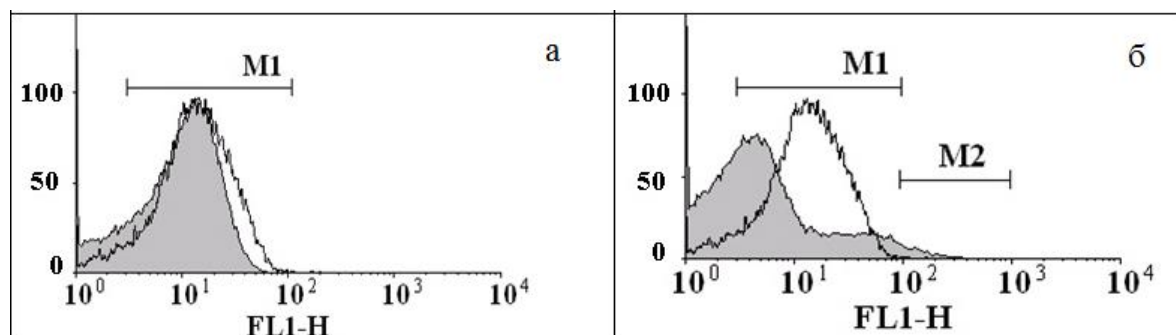


Рис. 2. Гистограммы распределения CD44⁺-эритроцитов, экспонированных в присутствии ПЭГ-1500 (20 % (А) и 30 % (Б)). Гистограмма распределения эритроцитов, экспонированный в среде Рингера (контроль) показана контурной линией. Представлены данные типичных экспериментов.

CD44-FITC, необходимо четко идентифицировать зону CD44⁺-эритроцитов (негативный контроль), в связи с чем определяли распределение нативных эритроцитов, не инкубированных с CD44-FITC, в пределах канала флуоресценции. Отсекая CD44⁺-клетки (см. рис. 1), мы определили границы маркера, соответствующие зоне CD44⁺-эритроцитов. В целом, в нативной суспензии около 80 % (79,3±4,9 %) эритроцитов были CD44-позитивными при значении медианы гистограмм распределения 13,3±1,3 усл. ед. ИФ (интенсивности флуоресценции).

Инкубирование эритроцитов в средах, содержащих ПЭГ-1500, характеризовалось довольно сложными изменениями (см. рис. 2). В суспензии эритроцитов, экспонированных с 20 %-ным ПЭГ-1500, отмечалось уменьшение только числа CD44⁺-клеток (68,6±4,7 % против 79,3±4,9 % в контроле) без значимого изменения уровня экспрессии маркера в зоне CD44⁺-эритроцитов (11,6±1,4 усл. ед. ИФ против 13,3±1,3 усл.ед. ИФ в контроле). В присутствии 30 %-ного ПЭГ-1500 было обнаружено как снижение экспрессии CD44 на до 9,1±1,6 усл. ед. ИФ, так и уменьшение количества CD44⁺-клеток до 41,9±4,8 % в рамках границ маркера M1, с одновременным появлением небольшого количества клеток (2,3±1,0%) с экспрессией CD44 выше контрольных значений, соответствующих маркеру M2 на гистограммах (рис. 2 Б). Значение медианы для данного диапазона гистограмм составляло 157,3±15,1 усл.ед. ИФ FL1.

Изменение экспрессии поверхностного маркера CD44 в присутствии криопротекторного соединения может быть связано с влиянием физико-химических свойств растворов на межмолекулярные взаимодействия в мембране. Наиболее вероятной причиной снижения экспрессии CD44 на поверхности эритроцитов под влиянием раствора ПЭГ-1500 может быть потеря мембранного материала в форме везикул. Везикуляция является общепризнанным механизмом реагирования эритроцитов на стресс или процессы старения клеток [3]. Среди факторов, способствующих везикуляции, можно в первую очередь назвать трансформацию формы клеток в присутствии ПЭГ-1500, проявляющуюся в формировании локальных выпячиваний. Индуцировать такие процессы могут структурные модификации липидного бислоя и/или изменения в системе белок–белковых взаимодействий в мембрано-цитоскелетном комплексе. Особую роль в везикуляции мембран с захватом в состав формирующихся везикул белка CD44 могут играть модификации связей между мембранными белками и цитоскелетом эритроцитов под влиянием криопротекторов. Известно, что CD44 связаны с белками цитоскелетной сети, и одним из адаптеров такой связи является цитоскелетный белок 4.1. Если допустить, что в присутствии криопротектора происходит ослабление взаимодействий белка 4.1. и CD44, то потеря последнего будет усиливаться. Важно отметить, что изменения уровня внутриклеточного Ca²⁺ могут играть ключевую роль в инициации данных процессов, поскольку Ca²⁺ и кальмодулин снижают сродство взаимодействия белка 4.1 с CD44 [5]. Этого могут способствовать изменения активности Ca²⁺-АТразы при экспонировании эритроцитов с ПЭГ-1500.

Особого внимания заслуживает реакция эритроцитов на повышение

концентрации ПЭГ-1500. Появление в присутствии 30 %-ного ПЭГ-1500 небольшого количества клеток с высокой экспрессией маркера CD44 (M2) в условиях отсутствия синтеза белка в клетках, может быть связано со структурными изменениями в мембранах, при которых может происходить слияние различных мембранных систем, что приводит к обогащению отдельных клеток данным маркером. Известно, что ПЭГи способствуют агрегации и слиянию клеток. Тем не менее, известно, что ПЭГ-1500 не вызывает слияния эритроцитов. Для этого используют ПЭГ-6000 в концентрации около 40 %, к тому же слияние клеток требует дополнительных условий, одним из которых является клеточная регидратация. Можно допустить, что в мембранах эритроцитов при контакте с 30 %-ным ПЭГ-1500 все же могут инициироваться структурные перестройки, которые со временем приводят к формированию достаточных по площади участков с измененной структурой, что обеспечивает слияние мембран. Наиболее вероятным представляется слияние части эритроцитов с везикулами, образующимися при фрагментации мембран в условиях стресса.

Изменения, затрагивающие данный маркер под влиянием ПЭГ-1500 могут быть существенны для последующего функционирования клеток в русле крови. В этой связи необходимо четко представлять какими именно могут быть последствия изменения экспрессии данного маркера в эритроцитах исходя из той роли, которую CD44 играет в физиологии крови человека [2]. Прежде всего, маркер CD44 представляет собой молекулу адгезии, опосредующую связь клеток с гиалуроновой кислотой и другими компонентами внеклеточного матрикса. И хотя в норме эритроциты человека не проявляют адгезивной активности, они все же вовлечены в развитие патофизиологических процессов, связанных с вазоокклюзивными состояниями при серповидноклеточной анемии, наследственном сфероцитозе и других заболеваниях. Функции CD44 в эритроцитах связаны также с презентацией антигенов групп крови. Существуют доказательства участия CD44 эритроцитов в межклеточной сигнализации, направленной на стимуляцию лимфоцитов и моноцитов и удаление из организма чужеродных объектов и апоптотных клеток. Связь CD44 с цитоскелетом в эритроцитах, очевидно, может играть определенную роль в модуляции механоэластических свойств мембраны, что подтверждается фактом относительно мягкого фенотипа анемии при генетической модификации, приводящей к потере цитоскелетного белка полосы 4.2 и сопровождаемой повышением ассоциации CD44 с цитоскелетом.

Выводы. Таким образом, ПЭГ-1500 при пролонгированной экспозиции с эритроцитами способствуют изменениям в структуре плазматической мембраны, которые ассоциируются со снижением уровня экспрессии поверхностного маркера CD44 и уменьшением количества CD44-позитивных клеток в суспензии. Данные изменения могут отражать достаточно тонкие перестройки в системе белок-белковых взаимодействий в мембрано-цитоскелетном комплексе эритроцитов, которые возможны при краткосрочном воздействии и способны влиять на устойчивость клеток в процессе криоконсервирования.

Список литературы

1. Бабийчук Л. А., Землянских Н. Г. Оптимизация и преимущества безотмывочного метода криоконсервирования эритроцитов с ПЭО-1500. Проблемы криобиологии. 2001, (1), 35-44.
2. Borland G., Ross J.A., Guy K. Forms and functions of CD44. Immunology. 1998, 93(2), 139–148.
3. Bosman G.J., Lasonder E., Groenen– Döpp Y.A., Willekens F.L., Werre J.M. The proteome of erythrocyte– derived microparticles from plasma: new clues for erythrocyte aging and vesiculation. J. Proteomics. 2012, 76(Spec. №), 203–210.
4. Hutanu D., Frishberg M. D., Guo L., Darie C. C. Recent applications of polyethylene glycols (PEGs) and PEG derivatives. Mod. Chem. Appl. 2014, 2(2), 1-6.
5. Nunomura W., Takakuwa Y., Tokimitsu R., Krauss S.W., Kawashima M. Mohandas N. Regulation of CD44 – protein 4.1 interaction by Ca^{2+} and calmodulin. Implications for modulation of CD44– ankyrin interaction. J. Biol. Chem. 1997, 272(48), 30322–30328.

ВИВЧЕННЯ СТІЙКОСТІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З ФІТОЕКСТРАКТОМ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ

Зубченко Т.М., Марченко М.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Сучасна фітотерапія – це самостійний, популярний напрям коригувальної метаболічної терапії. Ліки з рослин характеризуються системним впливом на організм, здатністю регулювати функції різних взаємозалежних систем і органів, а також забезпечують комплексне надходження біологічно активних речовин, що дуже важливо при лікуванні хронічних захворювань. Ефективність препаратів рослинного походження залежить від цілого ряду чинників: сировини, умов зберігання та виготовлення лікарських препаратів, допоміжних речовин в складі а також правильного їх призначення.

Простими первинними формами застосування лікарських рослин продовжують залишатися рідкі лікарські засоби. Суспензії як лікарська форма характеризуються рядом переваг. На частку суспензій, що випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю, припадає близько 1 % від загальної маси лікарських препаратів. Такий стан пояснюється труднощами щодо забезпечення стабільності суспензії, що не уможливляє точність їх дозування. Застосування суспензій у фармації дає можливість вводити тверді, нерозчинні в дисперсійному середовищі речовини в рідке або в'язке дисперсійне середовище, забезпечуючи при цьому велику сумарну поверхню лікарського речовини і, отже, більшу терапевтичну активність, а також дозволяє отримувати препарати пролонгованої дії. Найбільшого поширення набули суспензії для внутрішнього вживання. Аналізуючи переваги і недоліки ентеральних лікарських форм, можна відзначити, що лікарські препарати в формі суспензії найбільш придатні до медичної практики, особливо в геріатрії та педіатрії. Саме такі лікарські форми дозволяють стабілізувати дію біологічно активних компонентів, коригувати дозування, і головне покращувати органолептичні властивості препарату, що в свою чергу, істотно підвищує психоемоційний стан хворого [2].

Виготовлення такого лікарського засобу вимагає обґрунтованого добору допоміжних речовин (коригентів, стабілізаторів, консервантів, ароматизаторів і т.п.) та відповідних технологічних рішень. Незважаючи на безліч переваг суспензій, вони мають і ряд недоліків, зокрема: нестійкість суспензій при зберіганні і внаслідок цього низький термін придатності; висока залежність ступеня фармакологічного ефекту від технології, допоміжних речовин і ін. У зв'язку з чим завданням даного дослідження є пошук шляху підвищення стабільності суспензії.

Мета дослідження. Дослідження стабілізаторів у складі екстемпоральної суспензії на основі фітоекстракту плодів розторопші.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети вивчали зразки суспензії з екстрактом розторопші виготовлені з використанням різних допоміжних речовин та стабілізаторів.

Суспензії представляють собою дисперсні системи, що складаються з твердої дисперсної фази і рідкого дисперсійного середовища. В медичній практиці найчастіше застосовують суспензії, в яких дисперсійним середовищем є вода, водні витяжки лікарських рослин, гліцерин або жирні олії, а дисперсною фазою - різні порошкоподібні речовини. Серед гепатопротекторів на основі рослинної сировини найбільш часто застосовується силімарин, який представляє собою екстракт розторопші плямистої (*Silybum marianum*) - рослина сімейства складноцвітих. Її активні компоненти включають флаволігнани, вміст яких становить 70-80 % екстракту розторопші плямистої [2, 4]. Сухий екстракт розторопші плямистої під умовною назвою «силімарин», аморфний порошок від коричневого до жовтуватого - коричневого кольору, легко розчинний в 70 % спирті, практично не розчиняється у воді і хлороформі, має виражені гідрофобні властивості [2, 4].

Алгоритм створення нового лікарського фітозасобу у формі екстемпоральної суспензії для забезпечення стабільності та швидкості ресуспендування включає підбір допоміжних речовин-стабілізаторів. Стабільність суспензії характеризують агрегативною та седиментаційною стійкістю [5].

Питання підвищення седиментаційної стійкості суспензії вирішуються в основному двома шляхами:

- зменшення розміру часток;
- забезпеченням необхідної в'язкості дисперсійного середовища;

Для досягнення агрегативної стійкості суспензії необхідне виконання, принаймні, однієї з двох умов:

- забезпечення достатнього зволоження поверхні дисперсної фази дисперсним середовищем;
- наявність стабілізатора.

Різна диспергованість частинок (кристалів і агломератів) лікарських порошків при однакових умовах подрібнення визначається їх структурою, механічною міцністю і механізмом диспергування в різних подрібнювачах. Одним з основних показників, що визначають біологічну дію, є ступінь дисперсності суспензії (середній розмір часток і їх розподіл за розмірами).

Як впливає з даних літератури, суспензії потребують поліпшення своїх властивостей, що визначають, в тому числі і їх стабільність [5]. Окрім технологічних прийомів, ця проблема вирішується введенням до їх складу допоміжних речовин.

Основні результати. Для виготовлення зразків суспензії використовували сухий фітоекстракт плодів розторопші попередньо здрібнений в кульовому млині до розміру часток 0,2 мм.

Виготовлення зразків екстемпоральної суспензії проводили в ступці. Зважаючи на те, що фітоекстракт плодів розторопші не розчинний у дисперсійному середовищі та має погану змочуваність водою, використовували стабілізатори - речовини, які перешкоджають злипанню частинок.

З метою визначення оптимального складу суспензії і параметрів технологічного процесу зразки суспензії виготовляли диспергуванням з

використанням різних високомолекулярних сполук (ВМС) та поверхнево-активних речовин (ПАР) за правилом Дерягіна.

Відновлення дисперсних систем в такому випадку вдається шляхом збовтування.

З характеру кривих на рис.1 видно, що на стійкість суспензії значно впливає вміст твердої речовини. Чим менше початкова концентрація екстракту у суспензії, тим більше швидкість осідання твердих часток в початковий момент і тим вище максимальна кількість відокремленої води.

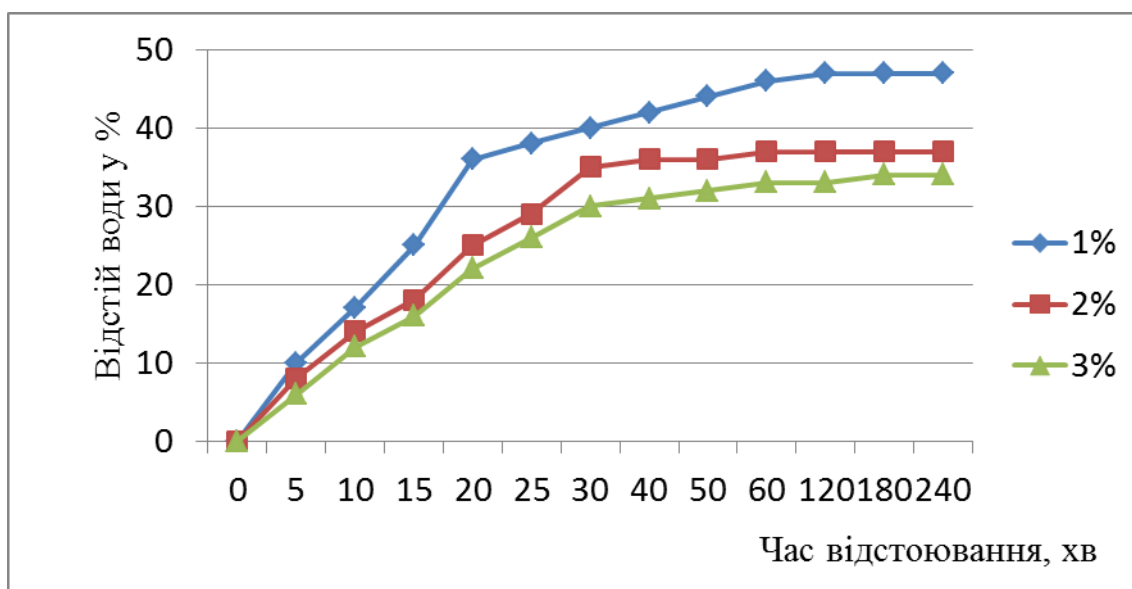


Рис. 1. Вплив концентрації сухого екстракту розторопші на стійкість суспензії

При подрібненні у водному середовищі розклинювальна дія води дає покращення здрібнення та призводить до значного підвищення дисперсності частинок екстракту, що сприяє підвищенню стійкості суспензії екстракту розторопші.

Наступним етапом дослідження стало вивчення впливу ВМС (згущувачів) та поверхнево активних речовин на стабільність суспензії. З цією метою використовували твін-80, розчини метилцелюлози, крохмалю та аравійську камедь. Диспергування екстракту розторопші твіном-80 і аравійською камеддю призводить до коагуляції фітоекстракту. В процесі дослідження було встановлено, що зразки суспензії екстракту розторопші виготовлені з використанням в якості допоміжної речовини розчину метилцелюлози, за своїми фізико-хімічними властивостями були найбільш агрегативно стабільні. Для надання більшої стійкості суспензії до розшарування і дизайну лікарської форми визначали кількість стабілізатора метилцелюлози (МЦ) [1, 3, 5]. Залежність в'язкості суспензії від вмісту МЦ показано на (рис. 2).

Досліджувані модельні зразки суспензії з вмістом розчину метилцелюлози від 0,05 % до 0,6 % оцінювали органолептичним методом. Для чого виготовлені зразки суспензії збовтували і дозували в мірну ложку. За проведеними дослідженнями встановлено, що зразки суспензії з вмістом метилцелюлози до $(0,5 \pm 0,05)$ % являють собою в'язкі рідини, які легко

збовтуються і дозуються в мірну ложку. При цьому відхилення в дозуванні за масою не перевищує $\pm 3\%$, що відповідає вимогам ДФУ [1].

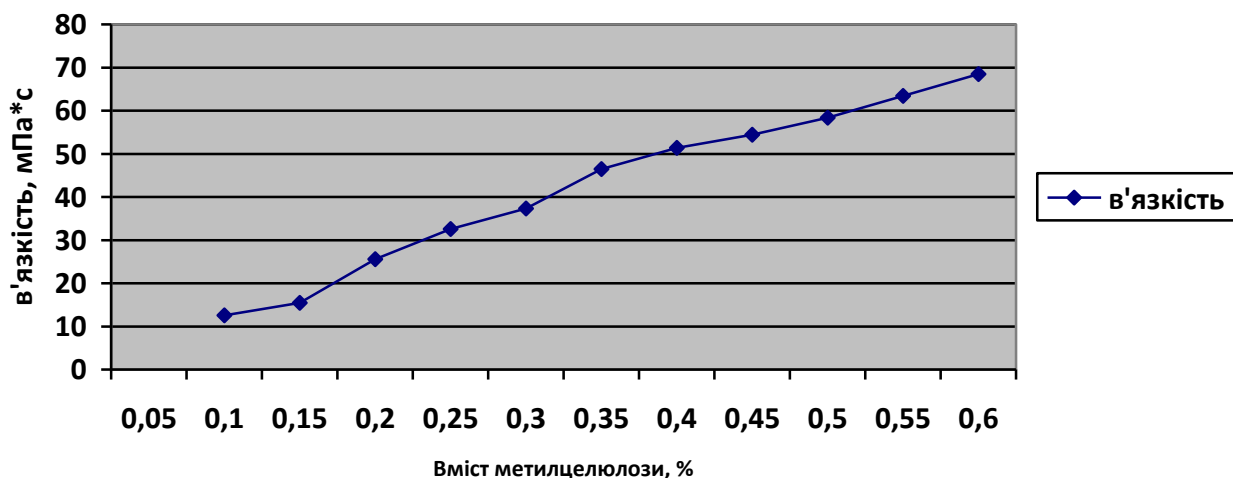


Рис. 2. Графік залежності в'язкості суспензії від вмісту метилцелюлози

При підвищенні концентрації МЦ понад 0,6 % при ре суспендуванні зразки суспензії необхідно збовтувати більш інтенсивно. Точність дозування за масою перевищує $\pm 3\%$, що пояснюється наявністю великих розтягнутих крапель при дозуванні лікарської форми з контейнеру [1, 3]. Дослідження з розробки складу екстемпоральної суспензії продовжуються.

Висновки. Вивчений асортимент допоміжних речовин та їх вплив на стабільність суспензії гепатопротекторної дії на основі фітоекстракту розторопші. За проведеними дослідженнями оптимальна кількість метилцелюлози для стабілізації суспензії становить $0,5 \pm 0,05\%$.

Список літератури

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2 – е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.3. – 732 с.
2. Зубченко, Т. М. Обґрунтування складу та технології рідкої лікарської форми гепатопротекторної дії / Т. Н. Зубченко // Вісник фармації. – 2013. – № 1(73). – С. 26–30.
3. Камаева, С. С. Исследования по разработке лекарственных сиропов / С. С. Камаева, М. И. Лефтерова, А. Н. Анисимов // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2. – С. 2626–2630.
4. Новые фитопрепараты на основе флавоноидов и фенилпропаноидов / В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева и др. // Человек и лекарство : тезисы докл. XIII Российского национального конгресса 19-23 апр. 2011 г. – М. : «Фармединфо», 2011. – С. 583.
5. Пантюхин, А. В. Методологические этапы разработки фармацевтических суспензий / А. В. Пантюхин, А. Ю Петров, Е. В. Пантюхина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2). – С. 415-419.

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРМЕЛИИ БОРОЗДЧАТОЙ КАК ИСТОЧНИКА УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Зуйкина Е.В., Новосел Е.Н.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. В середине XX века в ряде европейских стран, Японии и Соединенных Штатах Америки были проведены исследования антимикробных свойств лишайниковых кислот. Обычно в лишайниках находят производные фенолкарбоновых кислот, например орселлиновую кислоту, а также депсиды (леканоровая и усниновая кислоты) – вещества, состоящие из двух молекул фенольных соединений подобных орселлиновой кислоте. Многие депсиды обладают высокой антибиотической активностью - способностью соединений подавлять жизнедеятельность других организмов, например бактерий. Вещества, подавляющие рост болезнетворных бактерий, имеют большое значение для медицины. Высокую антибиотическую активность проявляет усниновая кислота. Первоначально усниновую кислоту выделили из лишайника рода уснея, затем было обнаружено, что эту кислоту содержат и некоторые другие лишайники, а именно, пармелия бороздчатая.

Целью исследований стало изучение фармакологических свойств усниновой кислоты и содержания ее в лишайнике пармелия бороздчатая (*Parmelia sulcata*) с целью использования ее лекарственного растительного сырья для получения новых отечественных антибактериальных препаратов.

Методы исследований. В работе использованы физико-химические методы, методы маркетинговых исследований, современный литературный анализ зарубежных, отечественных источников и интернет-ресурса.

Основные результаты. Антибиотическая активность лишайников была впервые описана в 1944 г. Самым известным лишайниковым антибиотиком является усниновая кислота, которая одновременно является и очень распространенным в лишайниках веществом. Усниновая кислота имеет строение бензофурана, ее относят к фенольным соединениям, она легко кристаллизуется в виде красивых бледно-желтых игл, плохо растворима в воде, слабо растворима в спирте. Встречается это соединение в двух оптически изомерных формах: D(+) – правовращающийся изомер и L(-) – левовращающийся изомер, а также в рацемической смеси этих изомеров. Антибиотическая активность усниновой кислоты очень зависит от характера оптического вращения, причем D(+) изомер как правило более активен. Все три формы усниновой кислоты были в прошлом широко изучены на антимикробную активность, была найдена их преобладающая активность против грамположительных и кислотостойких микроорганизмов. С середины нашего века препараты усниновой кислоты находят клиническое применение в ряде стран. Усниновая кислота обладает высокой активностью по отношению ко многим патогенным организмам вирусной, бактериальной и грибковой природы, благодаря этим свойствам используется в косметике, стоматологии и других областях медицины.

Установлено, что усниновая кислота обладает свойствами существенно увеличивать процент гибели гусениц пчелиной огневки, личинок колорадского жука, гусениц непарного шелкопряда по сравнению с обычным инфицированием энтомопатогенными грибами, бактериями и вирусами.

Преимуществом использования усниновой кислоты в качестве синергиста инсектицидов на основе энтомопатогенных микроорганизмов в том, что усниновая кислота – вещество природного происхождения, поэтому более безвредное для человека, животных и всей окружающей среды.

Исследования антимикробной активности усниновой кислоты продолжают до настоящего времени. Так в 80-е годы итальянские ученые перепроверили минимальные ингибирующие концентрации усниновой кислоты по отношению к фунгальным и грамотрицательным видам, подтвердив прежние данные. Свои находки авторы удачно применили для лечения и профилактики кариеса, в то время как использование в оральной терапии известных сильных антибиотиков (эритромицин, цкфалоридин, цефуроксим и др.) нарушало баланс микрофлоры полости рта и вызывало стойкие стоматиты. Полученные характеристики делают D(+) – усниновую кислоту вполне подходящим лекарством в современной стоматологической терапии.

Фенольные вещества лишайников, так называемые лишайниковые кислоты, являются многочисленной группой ароматических соединений, это депсиды и депсидоны, дипензофураны и полигидроксиноны. Помимо антибактериальных свойств все они являются специфическими метаболитами лишайников и их традиционно используют при таксономических исследованиях, указывая в дополнение к морфологическим, экологическим и географическим характеристикам изучаемых таксонов. Все организмы вынуждены создавать многоступенчатые защитные системы от губительного действия кислорода, находящегося в атмосфере и растворенного в воде, где он находится в молекулярной форме. Эта защита особенно необходима против активных форм кислорода – перекиси водорода, синглетного кислорода, супероксидного, гидроксильного и иных свободных радикалов кислорода. Можно уверенно утверждать, что большинство патологических состояний человека вызывается нарушением естественного уровня активных форм кислорода в клетках и тканях. Здесь в первую очередь следует назвать сердечно-сосудистые заболевания, естественный процесс старения, воспалительные явления и ожоги, нарушения работы печени и, прямо или косвенно, онкологические заболевания.

Антиоксидантотерапия за последнее десятилетие стала одним из ведущих направлений в фармакологических и клинических разработках. При этом использование синтетических антиоксидантов: ионола, будилгидроксианизола показало их токсичность, и возникла необходимость замены синтетических антиоксидантов в пищевой промышленности и медицине природными соединениями. В этом направлении усниновая кислота также рассматривается как перспективное соединение.

Источником (+) – усниновой кислоты, очевидно, должны быть уснеи, которые, к сожалению, до сих пор являются ненужным отходом вместе с корой

и ветками деревьев при лесозаготовках. Техника снятия растений и их первичная обработка просты. Извлечение вещества и очистка являются стандартными операциями и не связаны с применением опасных химикатов. Производство усниновой кислоты на базе утилизации отходов при лесоповалах, должно быть экономически выгодно и оправданно для осуществления медицинского применения.

Одним из источников усниновой кислоты является пармелия бороздчатая (*Parmelia sulcata*).

Пармелия уникальна по своему составу. Слоевище пармелии содержит усниновую кислоту, которая является сильнейшим природным антибиотиком. На ее основе был разработан препарат бинан – натриевая соль усниновой кислоты. Бинан используется в терапии ларингитов, предотвращает ангину; бинан на пихтовом масле хорошо лечит ожоги. Препарат, полученный из пармелии, даже в концентрации 1:2000000 обладает бактериостатическим действием в отношении микобактерий туберкулеза, стабилен при хранении на протяжении нескольких лет, термоустойчив; действует на грамположительные, а также на некоторые кислотоустойчивые, грамотрицательные бактерии и на отдельные грибы.

В народной медицине при лечении туберкулеза и заболеваний верхних дыхательных путей как источник усниновой кислоты используют пармелию бороздчатую. Благодаря своему химическому составу она входит в ряд рецептов народной медицины для терапии заболеваний бактериальной и вирусной этиологии.

Наружно отвар пармелии применяют в виде промываний и компрессов при гнойных ранах и язвах. Поврежденные кожные поверхности очищаются от гноя и довольно быстро заживают, что свидетельствует о хорошей бактерицидной активности лишайника, которое зависит от наличия в нем особых лишайниковых кислот. В годы Великой Отечественной войны военный врач Г. Свиридов с успехом использовал для лечения раненых вазелиновую пасту с порошком лишайника пармелии.

На сегодняшний день водные извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС) пармелии бороздчатой применяются в народной медицине для лечения ран и ожогов, язвы желудка, заболеваний верхних дыхательных путей. Наиболее популярны следующие прописи:

3 ст. ложки пармелии залить 300 мл воды, 10 минут кипятить, 2 часа настоять, процедить. Использовать отвар в виде компрессов или промываний гноящихся ран и язв.

5 ст. ложек измельченных слоевищ пармелии залить 500 мл воды. Довести до кипения, варить 20 минут на сильном огне. Снять с огня, настаивать при комнатной температуре и остудить. Затем процедить, сырье отжать. Применять наружно.

При туберкулезе: 3 чайные ложки лишайника пармелии кипятить 10 минут в 1 1/2 стакана воды в закрытом сосуде, настаивать 2 часа, процедить. Принимать по 1–2 столовые ложки 3–4 раза в день до еды.

3 ст. ложки измельченного слоевища пармелии залить 0,5 л молока,

кипятить и томить на слабом огне 15 минут, процедить. Употреблять по 1/3 стакана отвара 3 раза в день.

3 ч. ложки измельченной пармелии залить 300 мл воды, 10 минут кипятить, настоять 2 часа, процедить. Употреблять до еды 3-4 раза в день по 1-2 ст. ложки. Курс лечения 30 дней. Хранить отвар в холодильнике не более двух дней.

1–2 столовые ложки измельченного лишайника залить стаканом кипятка. Кипятить в течении 15 минут. Снять с огня, укутать и настаивать при комнатной температуре в течении двух часов. Затем процедить и отжать. Принимать по 1-2 столовых ложки настоя 3-4 р. в день за 30 минут до еды или через час после еды. Курс лечения при туберкулезе и язве желудка до 6 месяцев с перерывами на 2 недели после каждого месяца.

Отвар пармелии от кашля: 1 ст. ложку лишайника залить 1000 мл воды. Довести до кипения, варить полтора-два часа. Пить теплым по 1/3 стакана 3 раза в день за 30 минут до еды. Хранить отвар в холодильнике.

Выводы. Результаты исследований показали, что усниновая кислота, в силу своих фармакологических свойств, может быть использована для создания новых отечественных лекарственных препаратов для лечения заболеваний бактериальной этиологии.

Учитывая достаточную сырьевую базу, экономичность заготовки и положительный опыт использования в народной медицине, пармелия бороздчатая является перспективным источником для разработки фитопрепаратов антибактериального действия.

Список литературы

1. Аньшакова, В. В. Химический анализ лишайников как потенциального биосырья / В. В. Аньшакова, А. В. Степанова, А. Ш. Смагулова / Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.

2. Лекарственные растения. Иллюстративный энциклопедический словарь. – М.: Эксмо, 2007. – 768 с.

3. Слонов, Л. Х. Вторичные лишайниковые вещества и их содержание в слоевищах / Л. Х. Слонов, Т. Л. Слонов // Фундаментальные и прикладные проблемы ботаники в начале XXI века: материалы XII Русского ботанического общества. Ч. 2, Петрозаводск: Кар НЦ РАН, 2008. – С. 238-241.

4. Щербакова, А. И. Биологически активные вещества лишайников / А. И. Щербакова, А. В. Коптина, А. В. Канарский // ИВУЗ, Лесной журнал, 2013. – № 3. – С. 7–16.

5. Эдеева, С. Е. Влияние биологически активных веществ лишайника *Parmelia vagans* на гомеостаз слизистой оболочки желудка белых крыс / С. Е. Эдеева, Н. Н. Абушинова, К. Е. Бадмаева, А. А. Эльбикова // Мат. Науч.-практ. конф. «Адаптационные стратегии живых систем». – АР Крым, Украина: Новый Свет, 2012. – С. 350.

6. Baskorova, M. Variable responses of different human cancer cells to the lichen compounds parietin, atranorin, usnic acid and gyrophoric acid / M. Baskorova [et al.] // Toxicol in vitro, 2011. – P. 37 – 44.

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ
РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО МІСТИТЬ ФІТОЕСТРОГЕНИ,
В ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ**

Зуйкіна С.С., Вишневська Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Історія наукового інтересу до фітоестрогенів починається приблизно з 30-х років минулого століття. Шляхом хімічного аналізу було встановлено, що гормональна активність рослин пов'язана з наявністю в їх складі речовин, близьких за будовою до естрадіолу. У зв'язку з цим гормоноактивні речовини отримали назву фітоестрогенів.

Дещо пізніше фітоестрогени стали розглядатися, як засіб профілактики гормонозалежних пухлин – раку молочної залози, ендометрію, раку передміхурової залози.

Наразі особливий інтерес викликає розробка методик якісного, кількісного вмісту фітоестрогенів у лікарській рослинній сировині та можливість його використання при створенні нових лікарських препаратів для лікування мастопатії і запобігання появи злоякісних новоутворень молочної залози.

Мета досліджень. Дослідження асортименту лікарських рослин, що містять фітоестрагени та механізмів їх фармакологічної дії для подальшого використання в терапії гормонозалежних гінекологічних захворювань.

Методи досліджень. У роботі використані методи маркетингових досліджень та сучасний літературний аналіз зарубіжних, вітчизняних джерел та інтернет-ресурсу.

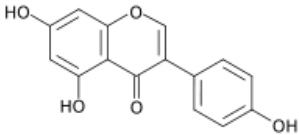
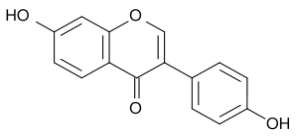
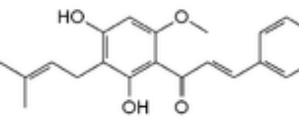
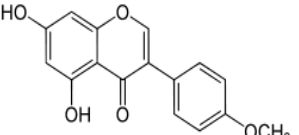
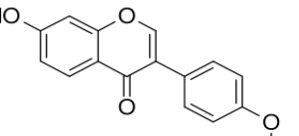
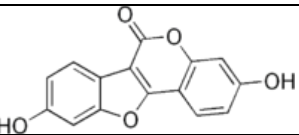
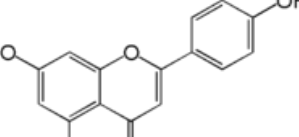
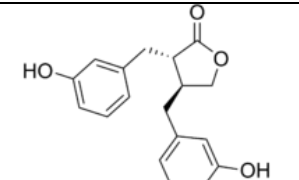
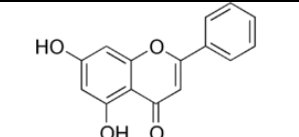
Основні результати. Чільне місце серед рослин, що застосовуються для лікування гормонозалежних пухлин (більше 40 %) посідають лікарські рослини з високим вмістом фітоестрогенів. Їх лікувальний ефект пов'язують зі здатністю до вибіркової блокади естрогенових (та андрогенових) рецепторів на клітинах пухлин, а також зі зміною активності деяких ферментних систем, що беруть участь у синтезі і метаболізмі гормонів (таблиця 1).

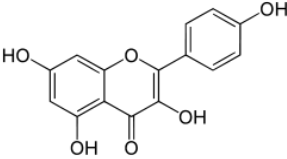
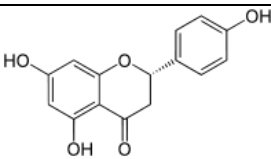
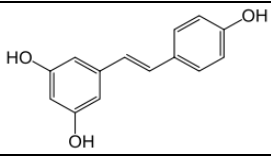
Найчастіше зустрічається спрощена класифікація фітоестрогенів за хімічною будовою, в якій виділяють 3 групи: ізофлавоони (генистеїн, даїдзєїн, апігенін, біоханін і т.д.), лігнани (ентеродіол, ентеролактон), куместани (кумєстрол, ведєлолактон, плікадін).

При вивченні механізмів впливу фітоестрогенів на клітини гормонозалежних органів, а також системні аспекти гормональної регуляції, найчастіше обговорюється селективна модуляція естрогенових (андрогенового) рецепторів, зміна активності ароматази та інших ферментів стероїдогенезу, оптимізація печінкового та кишкового метаболізму гормонів.

Наявність антиароматазного ефекту у багатьох фітоестрогенів, хоча й вираженого різною мірою, дозволяє позиціонувати лікарську рослинну сировину, що їх містить, як засіб багатофакторного впливу на гормонозалежні види пухлин молочної залози і ендометрію (таблиця 2).

Лікарські рослини, що містять фіто естрогени

Назва фітоестрогену	Хімічна формула	Лікарська рослина	Естрогенна активність
Генистеїн		Соя культурна, галега лікарська, конюшина лугова, жарновець молотистий	Висока, вибіркова (селектив- на)
Дайдзеїн			
Ізоксантихумол		Хміль звичайний, конюшина червона	Висока
Біоханін-А		Конюшина лугова, люцерна посівна	Висока
Біоханін-В (формононетин)		Солодка гола, софора жовтіюча, люцерна посівна	Висока
Куместрол		Конюшина лугова, люцерна посівна, соняшник однолітній, пророслі зерна злакових	Помірна
Апігенін		Петрушка посівна, ромашка аптечна, шоломник байкальський, шпинат городний, селера черешкова, авран лікарський, береза повисла, цмин пісковий, валеріана лікарська, подорожник великий	Відсутня
Ентеродіол, ентеролактон		Льон посівний, пшениця звичайна, жито посівне, грецький горіх, рис посівний, плоди вишні, яблуко, морква посівна	Слабка
Хризин		Тополя чорна, шоломник звичайний, шоломник байкальський	Слабка

Назва фітоестрогену	Хімічна формула	Лікарська рослина	Естрогенна активність
Кемпферол		Астрагал шерстистоквітковий, гірчак перцевий, береза повисла, бересклет крилатий, цмин пісковий, будяк польовий, борщівник звичайний, брусниця звичайна, валеріана лікарська, волошка синя, галега лікарська, герань лугова, гірчак перцевий, звіробій плямистий, каштан кінський, конюшина	Відсутня
Нарингенін		Цмин пісковий, волошка синя, верба гостролиста, щавель кінський, яблуня домашня	Слабка
Ресвератрол		Виноград червоних сортів (Мерло, Каберне совінйон, Піно нуар та ін.)	Слабка

Таблиця 2

Зміна активності ферментів стероїдогенезу у клінінах молочної залози під впливом фітоестрогенів

Назва фітоестрогену	Ароматаза	17-бета-HSD
Генистеїн	Пригнічує	Підсилює
Ентеродіол	Пригнічує	Пригнічує
Ентеролактон	Пригнічує	Пригнічує
Ресвератрол	Пригнічує	Пригнічує

Фітоестрогени не обмежують свій ефект гормональним рецептором і ферментами стероїдогенезу. У багатьох з них був виявлений цитостатичний ефект по відношенню як до гормонезалежних видів раку молочної залози і передміхурової залози, так і до пухлин, що не відносяться до гормонезалежної сфери – рак легенів, рак товстого кишечника, рак щитоподібної залози, рак шкіри та ін. Формування протипухлинного ефекту здійснюється завдяки сукупності численних терапевтичних напрямків, з яких не меншу важливість мають доведені антиоксидантний, антигіпоксичний, протизапальний, імуномодулювальний, вазоактивний ефекти фітоестрогенів.

Наукові дослідження останніх років вказують на наявність у фітоестрогенів протипухлинної активності, яка не має відношення до ендокринної регуляції. Зокрема, доведено здатність флавоноїдів індукувати і посилювати апоптоз, блокувати дію ростових факторів на клітину і моделювати імунні реакції по відношенню до злоякісної клітини.

Висновки. Проведено аналіз номенклатури лікарських рослин, що містять у своєму складі фітогормони та вивчено механізми їх протипухлинної дії.

З огляду на полівалентність фармакологічної дії фітоестрогенів, лікарська

рослинна сировина, що їх містить, є перспективним джерелом створення нових оригінальних фітопрепаратів для лікування гормонозалежних гінекологічних захворювань та профілактики злоякісних новоутворень.

Список літератури

1. Алефиров, А. Н. / Фитоэстрогены в онкологии. Лекция №18.XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2010.

2. Вишневська, Л. І. Перспективи використання лікарської рослинної сировини петрушки посівної в терапії мастопатії / Л. І. Вишневська, С. С. Зуйкіна // Пріоритети сучасної медицини : теорія і практика : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції», м. Одеса, 6-7 лютого 2015 року. - С. 156-157.

3. Забара, И. П. Применение фитопрепаратов в терапии мастопатии / И. П. Забара, С. С. Зуйкина // Инновации в медицине и фармации – 2015 : сб. материалов междунар. дистанционной науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных ГМУ. – Минск, 2015. – С. 857-860.

4. Зуйкіна, С. С. Фітогормони в терапії мастопатії / С. С. Зуйкіна, Л. І. Вишневська // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф. м. Харків, 21-23 берез. 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 116–117.

5. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез / И. В. Высоцкая, В. П. Летягин, В. Г. Черенкови др. М., 2015.– 21 с.

6. Lacey M, Bohday J, Fonseka SM, Ullah AI, Whitehead SA. Dose-response effects of phytoestrogens on the activity and expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase and aromatase in human granulosa-luteal cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Aug;96(3-4):279-286.

7. Hertrampf T, Schmidt S, Seibel J, Laudénbach-Leschowsky U, Degen GH, Diel P. Effects of genistein on the mammary gland proliferation of adult ovariectomised wistar rats. Planta Med. 2006 Mar;72(4):304-10.

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АКТИВНОСТІ
ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК
ПРИ ТРИВАЛІЙ ТЕРАПІЇ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ**

Зупанець І.А.¹, Запровальна О.Є.², Грінцов Є.Ф.¹, Отрішко І.А.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
м. Харків, Україна

Вступ. Захворювання серцево-судинної системи (ССЗ) вже не одне десятиліття залишаються головною причиною смертності у світі, щорічно забираючи до 18 мільйонів життів. У Європі від ускладнень ССЗ щорічно гине більше 4 млн. чоловік, що становить майже половину (47 %) всіх випадків смерті. Найвищі показники захворюваності ССЗ як і раніше відзначаються в країнах Східної Європи, в тому числі в Україні [4]. При цьому в європейській структурі загальної смертності відзначаються певні гендерні відмінності: серцево-судинна смертність серед жінок перевищує таку серед чоловіків (42 % проти 38 %) [2]. В Україні ця різниця ще більш значуща: 57,2% і 42,8 %. Даний факт свідчить про невирішену проблему гендерного підходу до терапії ССЗ [1].

Необхідність диференційованого підходу диктують патогенетичні особливості перебігу захворювання, пов'язані зі статтю. Так, гемостатичні порушення, що лежать в основі всіх серцево-судинних подій, істотно розрізняються у чоловіків і жінок. Безпосередній внесок у ефективність лікування можуть вносити і специфічні гендерні відмінності у фармакокінетиці лікарських препаратів. Особливості фармакодинаміки, зокрема, зменшення активності певних ферментів, також можуть відігравати ключову роль як у кінцевому ефекті, так і в розвитку побічних реакцій на прийом лікарських препаратів.

Мета дослідження – порівняльна оцінка активності тромбоцитарного гемостазу у чоловіків і жінок при тривалій терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК).

Методи дослідження. У дослідження було включено 106 пацієнтів з хронічними формами ІХС (постінфарктний кардіосклероз, стабільна стенокардія напруги II-III функціональних класів). Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і відповідних рекомендацій Асоціації кардіологів України. Всі хворі отримували стандартну терапію: АСК (75 мг), статини (аторвастатин 10-40 мг або розувастатин 10-20 мг), бета-блокатори (бісопролол 2,5-10 мг), інгібітори АПФ або блокатори ангіотензину II у відповідних дозах.

Всі пацієнти, які були включені в дослідження, пройшли стандартне загальноклінічне обстеження: фізикальне обстеження, вимірювання індексу маси тіла (ІМТ), визначення ліпідного спектра крові: загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ). Для оцінки метаболічних порушень було проведено визначення показників вуглеводного

обміну (глюкоза натщесерце, глікозильований гемоглобін). Дослідження агрегації тромбоцитів проводили турбидиметричним методом за допомогою агрегометра «Екстрем» виробництва НВО при КНЦ РАМН (Російська Федерація). В якості індукторів агрегації використовували АДФ (кінцева концентрація в кюветі 1×10^{-5} моль/л), арахідонову кислоту (кінцева концентрація в кюветі 1 ммоль/л). Клінічний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі MS-4 № 3B0435 (Франція). Серед отриманих даних оцінювали кількість тромбоцитів, а також середній обсяг тромбоцитів (MPV), дисперсію розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) і тромбокрит (Pct).

Всі отримані дані оцінювали за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows і STATISTICA. Для кількісних показників перевірку гіпотези про нормальний закон розподілу проводили за показником асиметрії.

Основні результати. Порівняльний аналіз клініко-демографічних характеристик чоловіків і жінок, включених у дослідження (табл. 1), виявив такі особливості. При порівнянні тяжкості захворювання (кількість перенесених ІМ і тяжкості стенокардії достовірно не відрізнялися між групами), жінки були достовірно старшими ($p < 0,05$) і частіше страждали на цукровий діабет 2 типу (ЦД2). Спадковий фактор і наявність артеріальної гіпертензії достовірно не розрізнялися. У той же час, у чоловіків в анамнезі в 3 рази частіше зустрічалось тютюнопаління.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів (n=106)

	Чоловіки, n=61	Жінки, n=45
Вік	57,61±7,97	63,16±9,11
Тютюнопаління в анамнезі	45 (73,8 %)	13 (28,9 %)
Обтяжена спадковість по ССЗ	42 (68,9 %)	33 (73,3 %)
Артеріальна гіпертензія	46 (75,4 %)	39 (86,7 %)
Цукровий діабет	29 (47,5 %)	30 (66,7 %)
Наявність ІМ в анамнезі	46 (75,4 %)	35 (77,8 %)
Стабільна стенокардія II ФК	23 (37,7 %)	18 (40,0 %)
Стабільна стенокардія III ФК	31 (50,8 %)	21 (46,7 %)

Достовірні гендерні відмінності спостерігалися і при оцінці клініко-біохімічних характеристик (табл. 2). У групі жінок ІМТ і рівень глюкози були вищими, ніж у чоловіків ($p < 0,05$), що, ймовірно, може бути пов'язано з великою кількістю ЦД2 в групі жінок.

При оцінці ліпідного спектра показники між групами достовірно не відрізнялися, за винятком рівня ліпопротеїдів високої щільності.

Аналіз показників тромбоцитограми також не виявив значущих відмінностей.

У той же час агрегаційна здатність тромбоцитів в групах мала відмітні особливості. Арахідонат-індукована агрегація була значимо вищою у жінок і за сумарним індексом агрегації тромбоцитів (CIAT), і за швидкістю агрегації ($p < 0,05$). АДФ-індукована агрегація тромбоцитів достовірно не відрізнялася за

СІАТ, але мала більшу швидкість в групі у жінок.

Таблиця 2

Основні показники обстежених пацієнтів ($M \pm \delta$) (n=106)

	Чоловіки, n=61	Жінки, n=45	p
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	29,71 $\pm$ 2,34	31,45 $\pm$ 3,46	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,72 $\pm$ 2,71	7,76 $\pm$ 3,04	0,011
HbA, %	6,08 $\pm$ 1,48	6,54 $\pm$ 1,49	0,084
ЗХС, ммоль/л	4,61 $\pm$ 1,34	4,94 $\pm$ 1,29	0,133
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,56 $\pm$ 1,08	2,79 $\pm$ 0,88	0,132
ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 $\pm$ 0,31	1,27 $\pm$ 0,32	0,021
ХС ЛПОНЩ, ммоль/л	0,97 $\pm$ 0,85	0,78 $\pm$ 0,37	0,573
ТГ, ммоль/л	2,14 $\pm$ 1,80	1,75 $\pm$ 0,81	0,683
Показники агрегації тромбоцитів			
СІАТ _{АДФ} , %	59,69 $\pm$ 18,33	63,90 $\pm$ 21,07	0,156
Швидкість АТ _{АДФ} , од./хв	0,13 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,06	0,014
СІАТ _{арах.} , %	11,39 $\pm$ 15,06	15,76 $\pm$ 17,77	0,046
Швидкість АТ _{арах.} , од./хв	0,08 $\pm$ 0,08	0,10 $\pm$ 0,05	0,027
Показники тромбоцитограми			
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	181,88 $\pm$ 58,84	187,69 $\pm$ 43,26	0,281
MPV, fl	8,75 $\pm$ 7,17	8,01 $\pm$ 0,66	0,963
PDW, %	10,40 $\pm$ 3,29	11,05 $\pm$ 3,02	0,493
Pct, од.	0,14 $\pm$ 0,05	0,17 $\pm$ 0,13	0,264

За нашими даними, тривалий прийом АСК в стандартному дозуванні чинив менший вплив на агрегаційну здатність тромбоцитів у жінок, ніж у чоловіків, причому це було найбільш виражено при арахідонат-індукованій агрегації тромбоцитів, тобто могло бути безпосередньо пов'язане з відповіддю на АСК.

У даній роботі не досліджені показники тромбоцитарного гемостазу без застосування антитромбоцитарної терапії, у зв'язку з неможливістю відміни даних препаратів у пацієнтів з ІХС з етичних міркувань.

Незважаючи на те, що сучасні рекомендації з лікування ІХС не передбачають особливої тактики призначення лікарських препаратів в залежності від статі, не припиняються дискусії про можливі механізми значущих відмінностей результатів ССЗ між чоловіками і жінками. Однією з можливих причин називається низька ефективність антитромбоцитарної терапії при лікуванні ССЗ у жінок. Результати окремих досліджень, що свідчать про підвищену реактивність тромбоцитів і більш часту аспіринорезистентність у жінок, не підтверджуються результатами інших досліджень.

Беккер зі співавт. порівнюючи ефект високої дози (81 мг на день) АСК на тромбоцити серед здорових осіб середнього віку: жінок з обтяженим за ІХС сімейним анамнезом і чоловіків, виявили високу вихідну реактивність тромбоцитів у жінок, порівняно з чоловіками [3]. Подальший прийом АСК

знизив реактивність тромбоцитів у чоловіків і жінок приблизно на однакову величину. Але, і після прийому АСК, у жінок реактивність тромбоцитів виявилася вищою, за рахунок більшого початкового значення. Підвищення дози АСК (325 мг) не пододала цей ефект [5].

Висновки. Існують гендерні відмінності у відповіді на монотерапію АСК при ІХС. Залишкова реактивність тромбоцитів у жінок при прийомі АСК достовірно вища, ніж у чоловіків. Це може мати значення на перебіг і результат захворювання. Недостатність базових знань у сфері гендерних відмінностей лікування ССЗ обумовлює необхідність проведення подальших досліджень із зазначеної проблеми, з можливою наступною розробкою диференційованих за гендерною ознакою стандартів лікування.

Список літератури

1. Мітченко О.І. Менопауза та фактори серцево-судинного ризику / О.І. Мітченко // Здоров'я України. – 2015. – Кардіологія (тем.номер). – С. 20-21.
2. Юрєнева С.В. Половые гормоны и сердечно-сосудистый риск: критические периоды в жизни женщин / С.В. Юрєнева, Л.М. Ильина, В.Б. Мычка // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 13. – С. 32-37.
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P.1849-1860.
4. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition / M. Nichols, N. Townsend et al. // [http://www.escardio.org/The ESC/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics](http://www.escardio.org/The_ESC/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics)
5. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy / D.M. Becker, J. Segal, D. Vaidya et al. // JAMA. – 2006. – N 295. – P. 1420-1427.

ВИКОРИСТАННЯ БІОДЕГРАДАБЕЛЬНИХ ПЛІВОК З TiO_2 У ХАРЧОВІЙ ПРОМИСЛОВОСТІ

Зусько К.В., Грегірчак Н.М.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Діоксид титану (TiO_2) – барвник білого кольору, який широко застосовується як добавка в засоби особистої гігієни, декоративну косметику, оболонки фармацевтичних препаратів; як матеріал для фотокаталітичної стерилізації в медицині та харчовій промисловості, а також для вирішення екологічних проблем за допомогою фотокаталітичного розкладання шкідливих органічних домішок у воді та повітрі [1,4]. Поєднання оброблення оксиду титану з ультрафіолетовим опроміненням являється однією з кращих дезінфікуючих технологій, оскільки, на відмінну від інших, у цьому разі не відбувається утворення небезпечних сполук [5].

Значного застосування діоксид титану в якості добавки набув в харчовій промисловості. Його використовують при виробництві сипких, порошкоподібних продуктів, сухого молока, сніданків швидкого приготування. За допомогою цієї речовини відбілюють м'якоть риби, з якої роблять крабові палички. Також діоксид титану додають і в кондитерську глазур, і білий шоколад, і майонез, і в жувальну гумку. Але все ж основним споживачем діоксиду титану виступає хлібопекарська промисловість, адже саме з допомогою цього освітлювача надають товарний вигляд недорогому борошну [3].

Крім того, діоксид титану володіє і антибактеріальними властивостями, але жодних досліджень з використанням харчових продуктів та пакувань не проводилося [1].

Мета дослідження. Дослідження властивостей TiO_2 як складової пакувань харчових продуктів і його вплив на їх якість.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були плівки на основі полівінілового спирту (ПВС) з різною концентрацією TiO_2 . Визначали інгібуючу дію нанодисперсного порошку TiO_2 на тест-культури мікроорганізмів поверхневим методом (чашковий) за різних умов: при денному освітленні, в термостаті 30 °C та при УФ-опроміненні. В якості об'єктів дослідження використовували культури *E. coli* IEM-1, *B. subtilis* БТ-2, *C. albicans* Д-6, *A. niger* Р-3. Крім того проводили дослідження з визначення антагоністичних властивостей плівки з TiO_2 методом агарових дисків [2].

Основні результати. Результати досліджень наведено в табл. 1.

Розчини TiO_2 різних концентрацій за різних умов (при денному світлі, при 30°C, при УФ-опроміненні) не проявляють інгібуючої дії на *C. albicans* Д-6 та *A. niger* Р-3, оскільки в порівнянні з початковими їх концентраціями ($1,8 \times 10^7$ та $2,3 \times 10^5$ відповідно) значної різниці у значеннях не спостерігалось (табл. 1). Незначна різниця у значеннях може бути пов'язана з можливим відбором проб з меншим вмістом TiO_2 , ніж в інших, чи навпаки.

Найоптимальнішим варіантом є оброблення TiO_2 УФ-випромінюванням,

адже таким чином можна використовувати мінімальну концентрацію (2,5 %) суспензії TiO_2 . Без оброблення розчину УФ доцільним є використання розчину TiO_2 концентрацією вище 10 %.

Таблиця 1

Інгібуюча дія розчинів TiO_2 на мікроорганізми

Умови	Концентрація TiO_2 , %	Загальне мікробне число, КУО/г			
		<i>E. coli</i> ІЕМ-1	<i>B. subtilis</i> БТ-2	<i>C. albicans</i> Д-6	<i>A. niger</i> Р-3
Денне освітлення	2,5	$8,9 \times 10^4$	$9,8 \times 10^4$	$7,4 \times 10^6$	$7,2 \times 10^6$
	5	$6,7 \times 10^4$	$6,9 \times 10^4$	$8,5 \times 10^5$	$3,8 \times 10^4$
Денне освітлення	10	+	+	$4,2 \times 10^6$	$2,2 \times 10^4$
	20	+	+	$5,3 \times 10^6$	$3,4 \times 10^4$
Термостат 30 °	2,5	$8,7 \times 10^4$	$9,7 \times 10^4$	$7,4 \times 10^6$	2×10^5
	5	$4,9 \times 10^4$	$5,5 \times 10^4$	$3,2 \times 10^6$	$1,6 \times 10^5$
	10	+	+	$2,5 \times 10^6$	$1,6 \times 10^5$
	20	+	+	$2,7 \times 10^6$	$1,1 \times 10^4$
УФ-опромінення	2,5	+	+	$4,4 \times 10^6$	$1,2 \times 10^5$
	5	+	+	5×10^6	1×10^5
	10	+	+	$4,2 \times 10^6$	$5,2 \times 10^4$
	20	+	+	$5,3 \times 10^6$	$1,2 \times 10^5$
Контроль		$1,6 \times 10^6$	$5,7 \times 10^6$	$1,8 \times 10^7$	$2,3 \times 10^5$

Примітка. «+» – пригнічує повністю; «К» – початкові концентрації мікроорганізмів без TiO_2 .

Також з метою визначення впливу TiO_2 на якість плівки проводили дослідження з виявлення її антимікробних властивостей методом агарових дисків [2]. Результати досліджень наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Антимікробні властивості плівок

Тест-культури*	Початкове мікробне число, КУО/г	Зона затримки, мм			
		K_1	K_2	Zp_1	Zp_2
<i>E. coli</i> ІЕМ-1	$3,5 \times 10^3$	0,00	0,00	9	15
<i>B. subtilis</i> БТ-2	$2,7 \times 10^3$	0,00	1	6	7
<i>C. albicans</i> Д-6	$1,4 \times 10^3$	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>A. niger</i> Р-3	$1,3 \times 10^3$	0,00	0,00	0,00	0,00

Примітка. K_1 , K_2 – контрольні зразки ПВС-пектин-гліцерин 60:10:30

Zp_1 , Zp_2 – з додаванням до контрольного зразку 1 і 2 % TiO_2 відповідно

TiO_2 у складі плівки дійсно пригнічує розвиток бактерій (*E. coli* ІЕМ-1, *B. subtilis* БТ-2), оскільки спостерігається їх затримка росту. На життєдіяльність грибів та дріжджів TiO_2 не впливає.

Висновки. Отже, на основі отриманих даних, можна сказати, що впровадження біодеградабельної плівки з антибактеріальними властивостями є доцільним і потребує розробки або перегляду існуючої нормативної документації. Невисока ціна запропонованої нанодисперсної добавки істотно не

вплине на собівартість плівки, що є дуже важливим в складних економічних умовах України.

Список літератури

1. Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген // Имуннопатология, Аллергология, Инфектология. – 2015. – №1. – С. 71–77.
2. Грегірчак Н.М. Мікробіологія харчових виробництв: Лаб. практикум. – К.: НУХТ, 2009. – 302 с.
3. Діоксид титану – властивості, застосування, можлива шкода / [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://likuvan.in.ua/dioksid-titanu-zastosuvannya-vlastivosti-mozhlivu-shkodu.html>
4. Хороших В.М., Белоус В.А. Пленки диоксид титана для фотокатализа и медицины // ФИП. – 2009. – №3. – С. 223–238.
5. Carp O., Huisman C.L., Reller A. Photoinduced reactivity of titanium dioxide // Progress in Solid State Chemistry. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 33–177.

ВИБІР ДРІЖДЖІВ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА КУМИСУ З КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

Івахненко О.Л., Калюжная О.С., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. На сьогоднішній день населення України потребує збільшення кількості незамінних амінокислот, вітамінів та мікроелементів у щоденному раціоні харчування. Цьому сприяють розвиток концепцій адекватного та функціонального харчування, а саме, введення у продукти повсякденного споживання добавок чи використання живих пробіотичних мікроорганізмів для їх отримання. Подібна біопродукція є конкурентоспроможною завдяки натуральності, безпечності, високій біологічній цінності та доволі невисокій собівартості. Одним з подібних секторів продуктів лікувально-профілактичного призначення є виробництво кисломолочної продукції – сиру, кисляка, йогурту, кефіру, ряженки тощо. Вона покращує апетит, надає послаблюючу дію, виводить радіонукліди, солі важких металів, токсини та шлаки [1].

В останні роки в Україні збільшується попит на нетрадиційні для нашого регіону кисломолочні напої, отримані за рахунок сумісного використання спиртової та молочнокислої мікрофлори, – тан, айран, кумис тощо. Тому на кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету проводяться роботи з розробки складу та технології кумису з коров'ячого молока для приготування в домашніх та промислових умовах [2]. Важливою частиною рецептури напою лікувально-профілактичного призначення є види мікроорганізмів, що входять до складу закваски. Відомо, що за класичною технологією у виробництві кумису з кобилячого молока застосовують ацидофільну паличку та лактозброджуючі дріжджі *Saccharomyces lactis* [3]. У технології, що розробляється, пропонується у кумисі для домашнього приготування застосовувати молочнокислу закваску та спиртову мікрофлору – дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*. Відомо, що на інтенсивність протікання спиртового бродіння у кисломолочному напої впливає фізіологічний стан клітин посівного матеріалу, а від вибору виду дріжджів залежить швидкість процесу сквашування продукту [1, 3].

Мета дослідження. Вибір дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* для приготування кисломолочного напою лікувально-профілактичного призначення – кумису з коров'ячого молока.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження було обрано дріжджі хлібопекарські пресовані «Харківські» (ТОВ «Компанія БАЛЕКС», м. Харків) та «Львівські» (ПАТ «Компанія Ензим», Львів). Експериментальні зразки містять у своєму складі дріжджі-сахароміцети та є найпопулярнішими на ринку Харкова та Харківської області.

Для визначення стійкості дріжджів до низьких значень рН в поживному рідкому середовищі Сабуро корегували значення рН до $2,9 \pm 0,1$ за допомогою молочної кислоти. Після чого вносили посівний матеріал та культивували протягом 24 год за температури (24 ± 2) °С. По закінченню культивування

підраховували кількість клітин в лічильній камері Горяєва-Тома та порівнювали з контролем (культурою, що виросла у рідкому середовищі Сабуро без додавання молочної кислоти) [4].

Також для визначення міри інтенсивності метаболічних процесів або фізіологічного стану живих клітин досліджуваних об'єктів застосовували тест «сили підкислення». Вимірювали значення позаклітинного рН дріжджової суспензії до і після додавання глюкози. Чим більша різниця між початковим і кінцевим значеннями рН, тим вище активність дріжджів. На вагах с точністю до 0,1 г зважували наважку дріжджів масою 4 г. Дріжджі промивали водою, у кількості 100 мл, центрифугували протягом 10 хв при 6000 об/хв, потім ретельно перемішували у 100 мл води та визначали початкове значення величини рН. Далі, з метою встановлення запасу глікогену, що витрачається в період лаг-фази росту дріжджів, проводили виміри величини рН через 5 та 10 хв.

За допомогою формули визначали швидкість падіння рН. Чим більша швидкість падіння рН, тим більший вміст резервних вуглеводів у клітинах і тим інтенсивніше протікають процеси метаболізму та коротше лаг-фаза росту дріжджів.

$$V = \frac{\ln\left(\frac{pH_1}{pH_2}\right)}{t_1 - t_2},$$

де V – швидкість падіння рН, хв,

pH₁ – значення активної кислоти

Після зняття показань (через 10 хв) додавали 5 мл 20%-го розчину глюкози і перемішували ще 10 хв. В ході інкубації протягом 20 хв щохвилино вимірювали значення величини рН суспензії, після чого будували графічну залежність зміни рН в часі та оцінювали стан фізіологічної активності досліджуваних об'єктів [5].

Основні результати. При виробництві кисломолочних напоїв на життєдіяльність дріжджових клітин негативно впливають гідростатичний стрес, механічний стрес та, в першу чергу, різке зниження рН середовища за рахунок метаболічних процесів молочнокислої мікрофлори. В цілому, дріжджі розмножуються у доволі широкому діапазоні рН від 2 до 6. Однак, при різких коливаннях порушується активність ферментів та збільшується кількість мертвих клітин. Тому особливо є важливим дослідження стійкості дріжджового посівного матеріалу до низьких значень рН при розробці технології виготовлення кумису. При визначенні кислотостійкості досліджуваних об'єктів, як видно з таблиці 1, було з'ясовано, що для обох зразків характерне зменшення кількості дріжджових клітин у порівнянні з контролем: для «Харківських» – у 2,4 рази, для «Львівських» – у 1,7 рази. Однак, не зважаючи на це, клітини продовжують розмножуватися.

На наступному етапі експериментальних досліджень проводили дослідження інтенсивності метаболічних процесів за допомогою тесту «сили підкислення». Це метод, який вимірює зниження значення позаклітинного рН

дріжджової суспензії до (спонтанне зниження) та після додавання глюкози. Рівень спонтанного зниження є індикатором вмісту глікогену, індукований глюкозою – індикатор швидкості проходження гліколітичного шляху. Цей метод дозволяє швидко та зручно оцінити життєздатність дріжджових клітин. Вважається, що чим більше різниця між початковим та кінцевим значеннями рН, тим вища активність дріжджів.

Таблиця 1

Кількість дріжджових клітин при визначенні кислотостійкості

Назва зразка	Кількість дріжджових клітин, млн/мл	
	«Харківські»	«Львівські»
Дослід	1,7±0,3	2,3±0,4
Контроль	4,1±0,2	3,9±0,3

Примітки: n = 5; P = 95 %.

Було досліджено фізіологічний стан «Харківських» та «Львівських» дріжджів у трьох повторях та побудовано графічну залежність рН дріжджової суспензії від часу вимірювання.

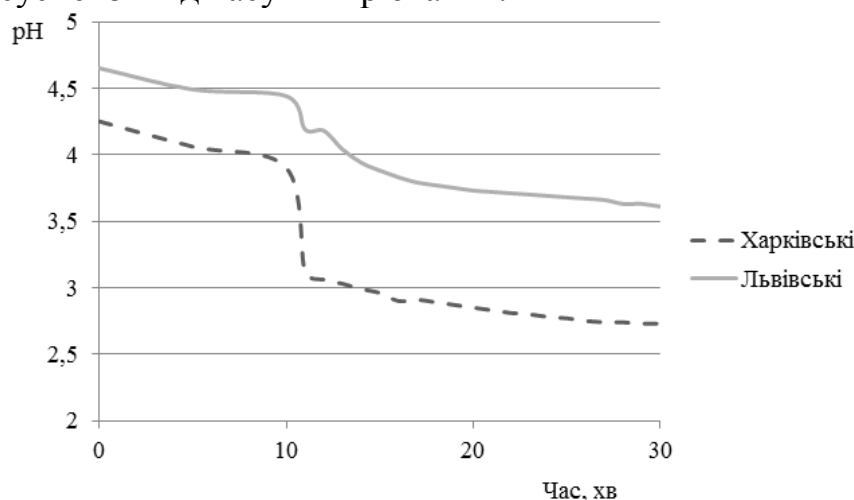


Рис. 1. Тест «сили підкислення»

Як показано на рисунку 1, питома швидкість падіння рН більше у дріжджів ТМ «Харківські» (0,0086), ніж у дріжджів ТМ «Львівські» (0,0046), і, як наслідок, вище фізіологічна активність.

Висновки. Таким чином, ґрунтуючись на отриманих результатах експериментальних досліджень можна зробити висновок, що не зважаючи на більшу стійкість «Львівських» дріжджів до кислого середовища, для виготовлення кумису на основі коров'ячого молока рекомендується застосовувати дріжджі ТМ «Харківські», які мають коротшу лаг-фазу та більший вміст глікогену у клітинах, що, в свою чергу, дозволить скоротити технологічний процес сквашування кумису.

Список літератури

1. Боброва И.А. Пробиотическая терапия: от простого кефира до пробиотиков 5-го поколения – БИФИТЕНА по технологии MURE / И.А. Боброва // Семейная медицина. – 2015. - № 5 (61). – С. 84-90.
2. Калюжная О.С. Вивчення деяких властивостей функціонального продукту харчування кумису / О.С. Калюжная // Ліки України. – 2015. - № 5 (191). – С. 33-35.

3. Technology development of kumis functional drink / R. Maksyutov, E. Solovieva, A. Mamtsev [et al.] // Ukrainian Journal of Food Science. – 2013. – V. 1, № 2. – P. 175-180.

4. Бойко Л.М. Физико-химические методы контроля бродильных производств – Киев: Техника, 2012. – 179с.

5. Manual of industrial microbiology and biotechnology. 2nd ed. – Wash., 2009. – 135с.

ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТРАВИ ДЕЯКИХ СОРТІВ РОДУ ЖОРЖИНА

Ільїнська Н.І., Гонтова Т.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Одним із актуальних напрямків фармації є дослідження хімічного складу перспективних дикорослих рослин або тих, що культивуються в Україні і мають значну сировинну базу та невибагливі у вирощуванні. На даний час для вітчизняної фармації перспективним є створення сучасних фітохімічних препаратів з певною терапевтичною активністю, з низькою токсичною активністю, тривалою дією, відсутністю побічної дії та алергічних реакцій.

При розробці препаратів на основі лікарської рослинної сировини важливо забезпечити максимальне вилучення діючих речовин. Для цього необхідно підібрати розмір часток, оптимальні умови екстрагування суми БАР (вид екстрагенту, температурний режим та умови екстрагування). Обов'язковим є вивчення технологічних параметрів сировини.

Показники питомої, об'ємної та насипної маси, пористість дозволяють визначити об'єм, який займає суха і оброблена екстрагентом сировина; необхідні співвідношення сировини та екстрагенту, впливають на вибір обладнання для проведення процесів подрібнення, екстрагування та ін. На величини насипної та об'ємної мас сировини впливають ступінь подрібнення та пресування, біологічні властивості рослинної сировини. Ступінь подрібнення сировини дає змогу оцінити розміри часток, ступінь руйнації тканин і поверхню екстрагування, ступінь підготовки сировини до процесу екстрагування.

В Україні рослини роду жоржина у ботанічних садах представлені широкою колекцією сортів. Для досліджень нами було обрано найбільш розповсюджені на території України сорти, які менше схильні до шкідників ці мають значну фітомасу. Бульби жоржин давно вивчаються вченими та вже знайшли своє застосування у складі домішок до харчових продуктів для хворих з порушеннями ліпідного, вуглеводного обмінів та травлення. Незважаючи на відомості про вивчення рослин роду жоржина у науковому світі, дослідження трави з точки зору хімічного складу, отримання на її основі субстанцій, вивчення спектру фармакологічної дії раніше не проводилися.

Метою роботи було порівняльне вивчення технологічних параметрів трави сортів роду жоржина.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були зразки трава наступних сортів жоржин: «Gitts Attention», «Nenecazy», «Colorado Classic» та «Gebu». Сировину заготовляли у Національному ботанічному саду ім. М. М. Гришка НАН України у вересні 2015 року.

Сорт «Gitts Attention» – клас декоративних жоржин. Висота сягає 100-120 см, суцвіття махрові білого кольору. Язичкові квітки розташовані концентричними колами.

Сорт «Nenecazy» – клас кактусоподібних. Рослини заввишки 120 см, Язичкові квітки, що розташовані по периферії суцвіття рожеві, а ближче до

центру з жовтуватим відтінком.

Сорт «Colorado Classic» – клас декоративних. Висота рослини – 120-150 см, суцвіття рожево-фіолетового кольору, язичкові квітки плоскі, злегка закручені.

Сорт «Gebu» – клас напівкактусоподібних. Висота рослини – близько 150 см. Суцвіття махрові, язичкові квітки відігнуті приблизно на половину їх довжини.

Сировину подрібнювали за допомогою млина відцентрованого. За зовнішніми ознаками подрібнена трава жоржини являє собою шматочки стебел, листя, квітколожа, обгортки, квіток розміром 1-3 мм. Колір подрібненої сировини темно-зелений або сірувато-зелений з вкрапленнями квіток білого, рожевого або світло-фіолетового кольору. Запах специфічний. Смак гіркуватий.

Визначення втрати в масі при висушуванні проводили згідно з методикою Державної фармакопеї України 1-го вид. (п. 2.2.32.) [1]. Вивчення показників: питома, насипна та об'ємна маси, порозність, пористість шару та вільний об'єм визначали за методикою, яка описана у літературі [2, 3]. Середній розмір часток визначали за формулою Козені [3].

Результати та їх обговорення. У таблиці приведені експериментальні данні основних технологічних параметрів сировини чотирьох сортів роду жоржина.

Як видно з даних таблиці втрата в масі при висушуванні у досліджуваних зразках трави коливалась від $8,93 \pm 0,07$ % («Colorado Classic») до $11,06 \pm 0,04$ % («Nenecazy»). Визначення питомої маси показало, що найбільший показник становив $1,529 \pm 0,089$ г/см³ і був характерний для трави сорту «Colorado Classic». Значення питомої маси для трави сортів «Gebu» та «Gitts Attention» майже не відрізнялось та дорівнювало $1,467 \pm 0,084$ г/см³ і $1,4471 \pm 0,0810$ г/см³ відповідно. У траві сорту «Nenecazy» даний показник був приблизно у 1,2 рази менший, ніж у зразках інших сортів (див табл.).

Найбільше значення насипної маси було для трави сорту «Colorado Classic» ($0,440 \pm 0,120$ г/см³), у 1,5 рази менше для трави сорту «Gitts Attention» ($0,301 \pm 0,110$ г/см³) та у 1,1 разів менше для трави сорту «Gebu» ($0,260 \pm 0,089$ г/см³) та сорту «Nenecazy» ($0,220 \pm 0,101$ г/см³).

Показники об'ємної маси для трави сортів «Gitts Attention» та «Nenecazy» майже не відрізнялись і становили $0,4423 \pm 0,1201$ г/см³ та $0,4546 \pm 0,1071$ г/см³ відповідно. Для трави сорту «Colorado Classic» об'ємна маса дорівнювала $0,3010 \pm 0,1001$ г/см³, а для трави сорту «Gebu» – $0,3800 \pm 0,1011$ г/см³.

Порозність шару для трави сортів «Nenecazy» та «Gebu» становила $0,6313 \pm 0,0801$ та $0,6644 \pm 0,0701$ відповідно. Несуттєво відрізнявся цей показник для трави сортів «Gitts Attention» та «Colorado Classic» ($0,5233 \pm 0,0711$ та $0,5045 \pm 0,0900$ відповідно).

Значення показнику пористості шару розподілились наступним чином: трава сорту «Colorado Classic» – $0,6300 \pm 0,0681$, сорту «Gitts Attention» – $0,6145 \pm 0,0900$, сорти «Nenecazy» – $0,5901 \pm 0,0901$ та «Gebu» – $0,5807 \pm 0,0779$. Показник вільного об'єму шару у досліджуваних зразках коливався в межах

0,7722±0,0802 до 0,8005±0,1001.

Середній розмір часток трави чотирьох сортів коливався від 2,67±0,10 мм до 2,70±0,12 мм.

Таблиця

Результати визначення основних технологічних параметрів трави сортів роду жоржина (n=5)

Показники	Назва сорту			
	«Gitts Attention»	«Nenecazy»	«Colorado Classic»	«Gebu»
Втрата в масі при висушуванні, %	9,55±0,06	11,06±0,04	8,93±0,07	10,23±0,04
Питома маса, г/см ³	1,4471±0,0810	1,339±0,102	1,529±0,089	1,467±0,084
Насипна маса, г/см ³	0,301±0,110	0,220±0,101	0,440±0,120	0,260±0,089
Об'ємна маса, г/см ³	0,4423±0,1201	0,4546±0,1071	0,3010±0,1001	0,3800±0,1011
Порозність шару	0,5233±0,0711	0,6313±0,0801	0,5045±0,0900	0,6644±0,0701
Пористість шару	0,6145±0,0900	0,5901±0,0901	0,6300±0,0681	0,5807±0,0779
Вільний об'єм шару	0,7799±0,0611	0,7900±0,0721	0,8005±0,1001	0,7722±0,0802
Середній розмір часток, мм	2,70±0,10	2,67±0,10	2,70±0,12	2,69±0,11

Висновки. Вперше проведено порівняльний аналіз основних технологічних параметрів трави сортів жоржин «Gitts Attention», «Nenecazy», «Colorado Classic» та «Gebu».

Отримані результати будуть використані при підборі умов екстрагування суми БАР та обладнання, розробці технології отримання фітосубстанцій.

Список літератури

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Теоретичні основи фармацевтичної технології. Є. В. Гладух, О. О. Ляпунова, І. В. Сайко та ін. – Х.: ФОП «Азамаєв. Р.», 2012. – 87 с.
3. Технологічні параметри рослинної сировини / П. П. Ветров, С. В. Гарна, С. О. Прокопенко, О. В. Кучер // Фармац. журн. – 1986. – № 3. – С. 52–55.

**ВИЗНАЧЕННЯ ORAC У ПЛОДАХ З ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ
СИРОВИНИ *in vitro*****Казарян В.К., Стремоухов О.О.**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Тема вільних радикалів і реакційно-здатних кисневмісних часток продовжує привертати підвищену увагу з боку наукового співтовариства і все більшою мірою зацікавлює широкий загал. Яку ми споживаємо їжа і стан навколишнього середовища впливають на біологічне виробництво вільних радикалів. Вільним радикалом вважається хімічна сполука, що має один або більше неспарених електронів, утворене в результаті якої втрати, або придбання одного електрона. Неспареним вважається електрон, що займає в однині молекулярну або атомну орбіталь. Висока реакційна здатність радикалів призводить до фізіологічних умовах до прискорення процесів окислення, що руйнують молекулярну основу клітини, і викликає в результаті численні патологічні стани [1].

Кисень є потужним окиснювачем, реакції окислення з його участю – джерело енергії для багатьох живих організмів. З іншого боку, в процесі метаболізму утворюються сполуки кисню, які руйнують структуру і речовини клітини. В результаті в клітині і в усьому організмі порушується обмін речовин. Роль антиоксидантів - зв'язати і вивести з організму вільні радикали [2].

Сполуки, здатні зв'язувати містять неспарені електрони частки з утворенням менш активних або зовсім неактивних радикалів, називають антиоксидантами. Антиоксиданти відіграють важливу роль в регуляції протікання вільно-радикальних перетворень в організмі, істотно впливаючи на його стан, тому антиоксиданти і дослідження антиокисних властивостей з'єднань останнім часом набули широкого поширення. Найбільш перспективними джерелами антиоксидантів вважаються рослинні об'єкти. Велика увага в даний час приділяється биофлавоноидам - великій групі сполук з поліфенольної структурою. Є відомості про їх антиоксидантної активності. Антиоксиданти рослинного походження широко використовують в медицині і харчовій промисловості у вигляді екстрактів [3].

Мета дослідження – визначення антиоксидантної активності у свіжих плодах лікарських рослин.

Методи дослідження. Метод визначення адсорбційної ємності по відношенню до кисневих радикалів («Oxygen Radical Absorption Capacity» – ORAC), є одним з найбільш вживаних в даний час. Цей метод використовує флуоресцеїну в якості флуоресцентного агенту зв'язку у аналізі як гідрофільних так ліпофільних антиоксидантів. Аналітичні дані з літератури, засновані на методах, які використовували β-фікоеритрин (β-PE) в якості зонда були використані в цьому збірнику, як β-PE може привести до порушення цілісності [4].

Плоди спочатку подрібнювали в млині для отримання дрібнодисперсної суміші. Потім 0,5 г порошку точно зважують, і додавали 20 мл 50 % спирту. Екстракційну суміш струшують при 400 обор./хв при кімнатній

температурі на орбітальному шейкері протягом 1 ч. Екстракти центрифугували при 14000 обор./хв протягом 15 хв, і супернатант розбавили 75 мМ калій-фосфатного буфера (рН 7,4) для подальшого аналізу.

Реагент і стандарт підготовки. Точну навіску 0,414 г 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (ААПД), повністю розчиняли в 10 мл 75 мМ фосфатного буфера (рН 7,4) до кінцевої концентрації 153 мМ, і витримували в холодильнику при 5 °С. Невикористаний розчин ААРН відкидали протягом 8 годин. Флуоресцеїновий розчин β -РЕ ($4,19 \times 10^{-3}$ мМ) було зроблено в 75 мМ фосфатному буфері (рН 7,4) і витримували при 4 °С в темному стані (вихідного розчину). Розчин β -РЕ в такому стані може тривати кілька місяців. Свіжої робочий розчин β -РЕ у концентрації $8,16 \times 10^{-5}$ мМ робили щодня, шляхом подальшого розведення вихідного розчину у фосфатному буфері (рН 7,4). Стандарт Trolox отримували наступним чином: 0,250 г Trolox розчиняли в 50 мл 75 мМ фосфатного буфера (рН 7,4) з отриманням 0,02 М розчину, подали цей розчин розбавляли тим же фосфатним буфером до 50, 25, 12,5 і 6,25 мкМ для отримання робочих розчинів [2].

Аналіз ORAC проводили, за методом Хуенга [2], для цього був використаний «FL600 microplatefluorescencereader» (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT) з флуоресцентних фільтрів для довжини хвилі збудження 485 ± 20 нм і довжиною хвилі випромінювання 530 ± 25 нм, з програмним забезпеченням KC4 3.0 (редакція 29). Розведення зразка здійснювалося за допомогою системи автоматичного піпетування «Precision 2000» (Bio-Tek Instruments, Inc.) під керуванням програмного забезпечення (версія 1.0).

Основні результати. Метод заснований на вимірюванні інтенсивності флуоресценції певного з'єднання і її зміні від часу протікання реакції. У присутності сполук, що зв'язують кисневі радикали, збільшується час флуоресценції внаслідок захисної дії антиокислювачів. Кількісне визначення антиоксидантної активності (АОА) здійснюється по площі між двома кривими – вільної реакції і з додаванням антиоксидантів (рис. 1).

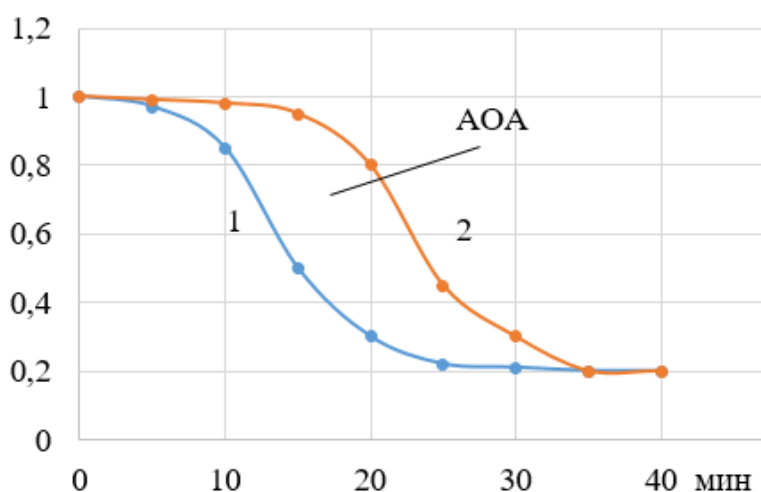


Рис. 1. Принцип визначення АОА: 1 – кінетика флуоресценції в відсутність антиоксидантів; 2 – в присутності антиоксидантів

Ступінь зменшення флуоресценції є міра ступеня деградації флуоресціюючого з'єднання під впливом кисневих радикалів. Значення ORAC у

таблиці 1 наведені для гідрофільно-ORAC (H-ORAC), ліпофільного-ORAC (L-ORAC), загальна-ORAC (T-ORAC) та вмісту фенольних сполук (TP).

Таблиця 1

Значення ORAC для свіжих плодів

Сировина	H-ORAC	L-ORAC	T-ORAC	TP
Аронії плоди	15874±82	249±12	16539±81	2010±10
Бузина плоди	14292±75	197±10	14697±74	1950±10
Журавлина плоди	9660±47	208±10	9868±48	739±4
Чорниця плоди	6714±33	36±5	6746±33	531±3
Ожина плоди	5401±26	103±10	5506±27	660±3,5
Малина плоди	4886±24	142±7	4027±26	502±3
Полуниця плоди	3646±18	36±5	3683±18	368±1,85
Агрус плоди	3689±18	23±5	3374±17	518±3
Грейпфрут плоди	1557±2	35±5	1594±8	214±1,1
Ківі плоди	883±43	24±5	908±4	267±1,35

Діапазон значень H-ORAC для плодів коливалися від 883 до 15874 мкМ; тоді як значення L-ORAC були майже у 40 разів менші і знаходились у діапазоні від 23 до 249 мкМ. Загальна антиоксидантна здатність була розрахована шляхом об'єднання L-ORAC і H-ORAC. Відмінності значень ORAC в різній сировині відносно невеликі. Згідно з даними таблиці, найбільший показник значення ОРАК для гідрофільних речовин містять плоди аронії і бузини. Вони ж і мають більший показник в загальному аналізі ORAC. Для ліпофільних речовин вищі значення є в плодах аронії і журавлини. Вміст фенольних сполук був найбільший у плодах аронії та бузини.

Висновки.

Визначили антиоксидантну активність у свіжих плодах лікарських рослин, для ліпофільних і гідрофільних сполук, за здатністю до абсорбції кисневих радикалів з флуоресцеїном. Встановлено, що плоди аронії мають високу антиоксидантну властивість порівняно з іншими зразками завдяки вмісту фенольних сполук.

Список літератури

1. Awika J. M. Screening methods to measure antioxidant activity of sorghum (*Sorghum bicolor*) and sorghum products. / J. M. Awika, L. W. Rooney, X. Wu // J. Agric. Food Chem., 2003, 51:6657-6662.
2. Huang D. Development and validation of oxygen radical absorbance capacity assay for lipophilic antioxidants using randomly methylated β -cyclodextrin as the solubility enhancer / Huang D., Ou B., Hampsch-Woodill M. et al // J. Agric. Food Chem. 2002, 50:1815-1821
3. Prior R. L. Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORACFL)) of plasma and other biological and food samples / Prior R. L., Hoang H., Gu L. et al // J. Agric. Food Chem., 2003, 51:3273-3279.
4. Wu X. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States / Wu X., Beecher G. R., Holden J. M. et al // J. Agric. Food Chem., 2004, 52:4026-4037.

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ ФІЛЬТРУЮЧИХ ЕЛЕМЕНТІВ У ВИРОБНИЦТВІ АНТИБІОТИЧНОЇ РЕЧОВИНИ ПІОЦІАНІНУ БІОТЕХНОЛОГІЧНИМ МЕТОДОМ

Повідомлення 1

Калюжная О.С., Івахненко О.Л., Стрілець О.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. На сьогоднішній день широковідомою є проблема резистентності інфекційних агентів до антибіотиків, тому гостро постало питання пошуку нових антимікробних засобів. Перспективною антибіотичною субстанцією є сполука феназинового ряду – піоціанін (5-метіл-L-гідроксіфеназин) [4], яка продукується бактерією *Pseudomonas aeruginosa* в процесі її природної життєдіяльності. З літературних джерел відомий механізм дії антибіотиків феназинового ряду: мають здатність легко проникати всередину бактеріальних клітин і вступати в окисно-відновні реакції, приймаючи електрони від глутатіону і NADH, перетворюючись у відносно стабільні аніони, дані речовини викликають генерацію активних форм кисню (O^{2-} , OH^- і H_2O_2), результатом чого є індукція окисного стресу і подальша загибель мікроорганізмів. Дана антибіотична речовина проявляє високу активність щодо бактерій *Bacillus subtilis*, *Moraxella lacunata*, *Shigella flexneri* та інших грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і грибів [4].

На сьогоднішній день основним перспективним способом отримання антибіотиків є біосинтез, що здійснюється шляхом ферментації відповідного продуценту, а завершальною стадією будь-якого біотехнологічного виробництва є виділення цільового продукту з культурального середовища різними методами, у тому числі й фільтрацією, з подальшим очищенням [3].

У реалізації процесу фільтрації велика увага приділяється вибору фільтруючого матеріалу, який має суттєвий вплив на якість фільтрації і на продуктивність фільтруючого обладнання. Серед великої кількості запропонованих на ринку конструкцій фільтрів та фільтроелементів різного складу, ми зупинились на нешироко розповсюджених на сьогоднішній день у біотехнології фторопластових фільтруючих елементах. Невисока вартість і хороша експлуатаційна якість (тривалий ресурс роботи при високій продуктивності процесу) робить їх конкурентноздатними, а використання у технологічних схемах фільтрації представляється оптимальним по співвідношенню ціна-якість [2].

Метою нашої роботи є дослідження можливості використання фторопластових фільтруючих елементів у виробництві перспективної антибіотичної субстанції піоціаніну методами біотехнології.

Об'єкти та методи дослідження. Об'єктами дослідження є продуцент піоціаніну *Pseudomonas aeruginosa* та фторопластові фільтруючі елементи типу ФЕП (фільтруючі елементи пористі).

Клітини продуцента – дрібні грамнегативні палички (0,3-0,6) мкм, поодинокі або з'єднані парами, мають 1-2 полярно розташованих джгутика,

рухливі, спор не утворюють, мають пілі (фімбрії). Культивуючи *P. aeruginosa* отримували культуральну рідину із піюціаніном, що використовувалась як модельний зразок для фільтрації. Піюціанін – темно-синій водорозчинний пігмент, має форму темно-синіх голчастих кристалів, Тпл 133 °С, добре розчинний у хлороформі, гарячій воді, етиловому спирті, ацетоні; окислена форма пофарбована в синій колір, відновлена – безбарвна [4].

Фторопластові фільтруючі елементи типа ФЕП (вид – диск, діаметр – 90 мм, висота – 4,6 мм; тонкість фільтрації – 1 та 5 мкм,) надані за договором про наукову співпрацю із кафедрою технології матеріалів ННІ Технічного сервісу Харківського національного технічного університету сільського господарства ім. Петра Василенка. Серед головних характеристик політетрафторетилена або фторопласту слід виділити широкий діапазон механічних та діелектричних властивостей, високий рівень електричної міцності і низький коефіцієнт тертя, зносу. Співробітниками кафедри ХНТУСГ був розроблений метод виробництва фільтруючих елементів на основі фторопласту, який полягає у формуванні пор певного розміру за рахунок змішування суміші фторопласту з пороутворювачем (NaCl), її запікання для стійкості форми, а потім ретельного послідовного вимивання пороутворювача [2]. Завдяки використанню цього методу вартість виробу суттєво зменшується.

Нас зацікавили відомості авторів про високі регенеруючі властивості фільтроелементів на основі фторопласту та їх висока продуктивність, що й було обґрунтуванням вибору даного виробу в якості об'єкту досліджень з метою пошуку шляхів використання у біотехнологічних процесах.

Вивчення можливості застосування фільтруючих елементів на основі фторопластів базувалося на проведенні процесу фільтрації культуральної рідини продуцента за різних умов та підрахунку кількості клітин до і після фільтрації. При цьому постійно проводили контроль наявності саме клітин модельного зразка та відсутності сторонніх та вивчення антимікробних властивостей класичними мікробіологічними методами.

Основні результати. Піаціанін можна отримати як хімічним, так і біотехнологічним методами. Хімічний метод є складним багатостадійним процесом та на сьогоднішній день використовується в лабораторних умовах для отримання досить невеликих об'ємів речовини. При цьому використовуються дорогі і токсичні речовини, які можуть залишитися в кінцевому продукті у формі домішок, крім того реакція проходить при високих температурах протягом тривалого часу, що є економічно не вигідним.

На відміну від цього біотехнологічний метод отримання піюціаніну є більш простим, безпечним та вигідним. *P. aeruginosa* – продуцент піюціаніну – невибагливий, добре розвивається на середовищах загального призначення, культивування проводять при 30 °С протягом 168 год в умовах аерації [4]. Піюціанін є екзопродуктом, тобто виділяється безпосередньо в культуральну рідину. Таким чином проаналізувавши дані літератури була складена технологічна схема отримання піюціаніну біотехнологічним методом (див. рисунок 1), за якою проведений процес ферментації до стадії отримання культуральної рідини, яку вже й використовували як модельний зразок для

фільтрації у подальших експериментах.

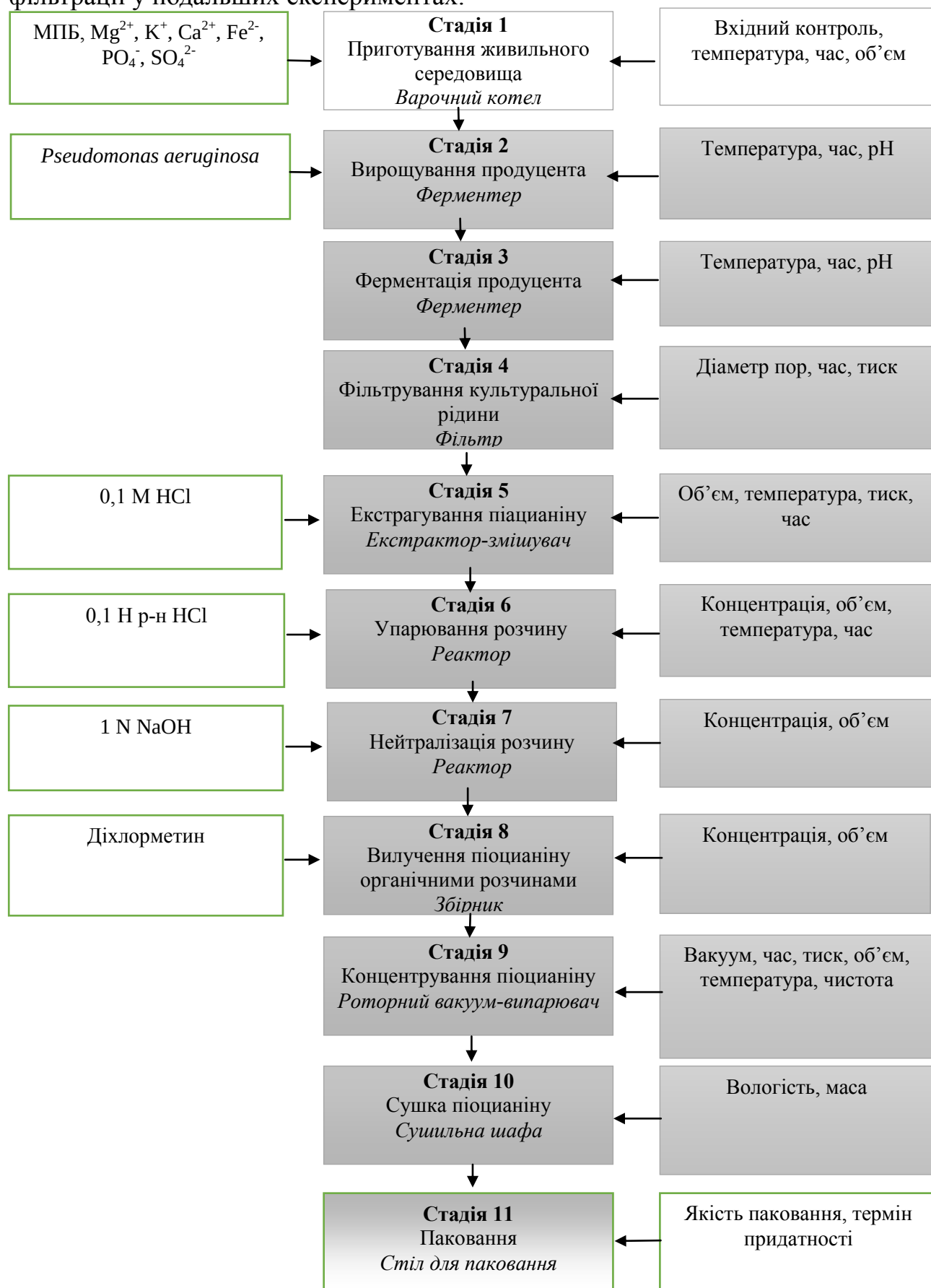


Рис. 1. Загальна технологічна схема отримання піоціаніну біотехнологічним методом

Застосуванню пористих фільтруючих елементів у промисловості передуює велика кількість досліджень з визначенням, в першу чергу, проникності, або пропускної здатності пористих матеріалів, яка обумовлена будовою пористого тіла. Проникність є основою фізичною величиною, яка визначається як швидкість, з якою рідина (або газ) проходить скрізь одиницю площі або одиницю товщини зразка матеріалу при певному тиску та основана на застосуванні закону Пуазейля стосовно течії рідини по капілярах [1].

Слід відмітити, що за цим законом на проникність впливає багато чинників, перш за все склад рідини, що фільтрується (її в'язкість, густина), тиск на вході та виході, довжина та структура капілярів або пор тощо. Також слід зауважити, що на сьогоднішній день як у вітчизняній, так і закордонній літературі існує багато підходів та математичних моделей як до вивчення проникності, так й до інших показників ефективності фільтрації [3]. Вже на основі проникності визначається продуктивність матеріалу, життєвий цикл матеріалу, регенеруючи властивості тощо [1]. Також, хотілось б відзначити, що багато коефіцієнтів та показників визначається експериментальним шляхом для кожного конкретного випадку. У цьому повідомленні зупинимось лише на експериментальному обґрунтуванні можливості використання пористих фільтруючих елементів на основі фторопласту мікробіологічними методами.

Таблиця 1

Кількість клітин *P. aeruginosa* у рідині до та після фільтрації*

Кількість процесів фільтрації, що проведені крізь один і той же елемент**	Кількість клітин, КУО***/мл	
	Після фільтрації	Контроль (до фільтрації)****
1	117±3	0,5×10 ⁹
2	101±1	
3	108±5	
4	102±3	
5	96±7	
6	100±9	
7	108±10	
8	95±8	
9	10±1	
10	10±1	

Примітки: (M±m) – довірчий інтервал; * – тонкість фільтрації 1 мкм, товщина h=6 мм; ** – площа фільтруючого елемента (із зневагою «мертвого» простору, що утворився від суперклею на межі шприцу та фільтруючого елемента); d = 19 мм; *** – колонієутворюючі одиниці (визначали, як середньоарифметичне значення для 3-х паралельних чашок); **** – вибір початкової концентрації обумовлений стандартом каламутності на 5 ОД (відповідно 0,5 млрд. клітин в 1 мл).

Обґрунтування можливості використання пористих фільтруючих матеріалів на основі фторопласту будували на визначенні та порівнянні кількості клітин обраних нами модельних мікроорганізмів у культуральній рідині до фільтрації (контроль) та після фільтрації крізь смонтований у шприці фторопластовий матеріал, а для підтвердження тривалого ресурсу використання визначення кількості клітин після серії фільтрацій проводили крізь один й той самий елемент. Всі досліді проводили в асептичних умовах

ламінарного боксу зі стерильним посудом та попередньо обробленими шприцами з вмонтованими фільтроелементами. Паралельно у всіх дослідах контролювали чистоту культури, тобто наявність у фільтраті тільки *P. aeruginosa* та відсутність сторонньої мікрофлори.

Результати досліджень (табл. 1) показали, що у порівнянні із контролем кількість клітин після фільтрації суттєво зменшилась; також бачимо, що зі збільшенням кількостей процесу фільтрації кількість клітин після фільтрації зменшується, але це не є статистично значущим фактом та може бути обумовлено утворенням додаткового фільтруючого шару із клітин, що просторово допомагали затримувати інші клітини.

Таким чином, визначення ефективності фільтрації культуральної рідини *P. aeruginosa* крізь фторопластові фільтри, показало значно меншу кількість клітин у фільтраті із збереженням проникності фільтроелементу після серії фільтрацій.

Висновки. Враховуючи, що піоціанін не вимагає особливих умов культивування продуцента, простий у виділенні, досить стійкий та може стати ефективним антибіотиком, та дані, що отримані у дослідженнях, можна рекомендувати продовжувати дослідження з визначення перспективності використання фторопластових фільтроелементів для біотехнологічних цілей.

Список літератури

1. Жужиков В. А. Фильтрование: Теория и практика разделения суспензий / В. А. Жужикова. – М.: Химия. – 1980. – 400 с.
2. Калюжный А. Б. Формирование структуры и свойств высокопористых материалов на основе фторопласта-4 / А. Б. Калюжный, В. Я. Платков // Тр. Междунар. конф. «XIV Петербургские чтения по проблемам прочности» - Санкт-Петербург, 2003. - С. 233.
3. Османов В. К. Методы выделения и очистки продуктов биотехнологических производств / В. К. Османов, О. В. Бирюкова, А. В. Борисова. - Нижний Новгород, 2005. - 27 с.
4. Хохлова И. Ю. Выделение и исследование абиотической активности метаболита *Pseudomonas aeruginosa* пиоцианина // IX международная конференция студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», 2012.

ФЕРМЕНТНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ РЕГУЛЯЦІЇ ТРАВЛЕННЯ НА РИНКУ УКРАЇНИ: ОЦІНКА СТРУКТУРИ СПОЖИВАННЯ

Кириченко О.М., Пісклова В.І.

Кафедра фармакоекономіки

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Спостереження за споживанням лікарських засобів на ринку України дозволяє оцінити реальний стан використання препаратів тієї чи іншої групи лікарських засобів, охарактеризувати наявні тенденції в призначенні і використанні лікарських препаратів, оцінити і при необхідності поліпшити фармацевтичну опіку, а також проаналізувати та оптимізувати витрати як суспільства, так і окремого громадянина.

Стрімкий темп сучасного життя, перш за все, негативно позначається на процесах травлення людини і призводить до зниження якості життя, порушення працездатності хворого та істотних витрат для хворого та держави. Так, за статистичними даними, понад 37% з числа людей, які щодня звертаються до терапевтів стосовно захворювань травної системи є люди працездатного віку. Не поліпшують становище і потужна, активна реклама та доступність численних ферментних препаратів. Ці чинники призвели до того, що у значній кількості випадків ферментні препарати застосовуються пацієнтами самостійно при будь-яких порушеннях травлення без обґрунтованих показань для їх призначення.

В клінічній практиці для регуляції екзокринної функції підшлункової залози та корекції порушень травлення і всмоктування найчастіше застосовуються ферментні препарати, що містять панкреатичні ензими: амілазу, ліпазу і протеази. Вони представлені на ринку 2-ма лікарськими формами – традиційною, у вигляді таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою, та капсулами з гастрорезистентними гранулами у вигляді мікросфер та мінітаблеток. В порівнянні з таблетованими формами за рахунок обумовленого діаметру мінімікросфер (1,2-1,4 мм) інкапсульовані мінімікросферичні форми ферментних препаратів мають велику площу поверхні, а значить і більшу площу контакту з хімузом та значно більшу інтрадуоденальну ліполітичну активність. Саме мікротаблетовані препарати відносять до найсучасніших поліферментних препаратів для замісної терапії, що відповідають критеріям доказової медицини [1,2]. На відміну від багатьох країн світу фармацевтичні ринки країн СНД позначаються потужним вживанням таблетованих форм ферментних препаратів. В Україні за даними споживання на фармацевтичному ринку в 2009-2011 років саме традиційні таблетовані форми ферментних препаратів займали провідну позицію в сегменті А09АА (засоби замісної терапії, що застосовуються при розладах травлення, включаючи ферменти). Лідером споживання серед таблетованих форм в 2010 р. на нашому ринку був мезим® форте, який в сегменті групи А09АА акумулював 30% в грошовому та 45% в натуральному вираженні від роздрібної реалізації всіх лікарських препаратів цього сегменту.

У формулярному довіднику Великобританії зазначено 9 торгових найменувань панкреатину. Всі вони представлені інкапсульованими мінімікросферичними формами та тільки один препарат «pancrex V®» поряд з мінігранулами пропонують використовувати у вигляді таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою. Популярний на нашому ринку лікарський засіб «мезим® форте» взагалі не включений до Британського національного формуляру [3]. На теперішній час в Державному формулярі сьомого випуску частка інкапсульованих мінімікросферичних форм панкреатину складає 35% [4].

З огляду на вищевказане представляється доцільним проаналізувати структуру сучасного споживання ферментних лікарських засобів для регуляції травлення на фармацевтичному ринку України протягом 2015 року. Такий аналіз визначить як реальне становище, так і допоможе в подальшому при необхідності внести корективи в напрямок застосування препаратів сегменту А09 АА.

Мета дослідження: оцінка наявної структури споживання ферментних лікарських засобів, що застосовуються при розладах травлення, на ринку України за даними 2015 року.

Методи дослідження: аналітичний, з використанням даних обсягів реалізації лікарських засобів довідково-пошукової системи «Лікарські засоби» компанії «Моріон».

Результати дослідження. За даними дослідження станом на кінець 2015 року український фармацевтичний ринок в сегменті А09АА представлений 4 міжнародними непатентованими назвами (МНН): панкреатином, поліферментними препаратами (ліпаза, протеаза та ін.), солізімом та групою «інші препарати» і 50 торговими найменуваннями. Вітчизняний ринок сформований як за рахунок препаратів закордонного виробництва – 32 пропозиції, так і вітчизняного виробництва – 18 пропозицій.

Серед лікарських форм найбільшу групу представляє лікарська форма у вигляді таблеток або драже вкритих кишковорозчинною оболонкою (60% від усіх представлених). Тверді капсули з гастрорезистентними гранулами у вигляді мікросфер та мінітаблеток займають 34% ринку ферментних препаратів для травлення, доля сиропів відповідно складає 6%.

Аналіз обсягів споживання в 2015 р. свідчить, що за МНН найбільша доля використання даного сегмента ринку як у натуральному, так і в грошовому еквіваленті припадає на панкреатин. Другу позицію за об'ємами реалізації займають лікарські засоби з групи «поліферментні препарати (протеаза, ліпаза та інші)».

За торговими найменуваннями (ТН) серед лікарських засобів панкреатину, що випускаються в таблетках або драже, вкритих кишковорозчинною оболонкою, за підсумками 2015 року провідну позицію за кількістю проданих упаковок, як і в попередні 5 років, займає мезим форте. Його об'єми споживання в натуральному виразі склали 2,60 млн. упаковок (уп.). Але, у 2015 р. в порівнянні з 2010 роком споживання мезиму форте суттєво зменшилося на 35,37%. Друга та третя позиції належать вітчизняному

лікарському засобу «Панкреатин 8000», Лекхім ЧАО (Київ) та «Панкреатин», Sopharma (Болгарія). Їх об'єми споживання в 2015 році відповідно склали 2,18 та 1,02 –(табл.).

Таблиця

Обсяги споживання лікарських засобів панкреатину за ТН (кількість упаковок) на фармацевтичному ринку України за даними 2015 р.

№ п/п	Торгове найменування, виробник	Кількість реалізованих упаковок
<i>Лікарські засоби панкреатину, що випускаються у вигляді таблеток або драже вкритих кишковорозчинною оболонкою</i>		
1	КРЕАЗИМ, ПрАТ "Технолог", м. Умань	118 787
2.	МЕЗИМ® ФОРТЕ, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	2 609 704
3.	ПАНГРОЛ®, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	1 961
4.	ПАНЗИНОРМ ® ФОРТЕ, КРКА, Словенія	180 786
5.	ПАНКРЕАЗИМ, ПрАТ "Технолог", Україна	608 838
6.	ПАНКРЕАТИН 8000, Лекхім ЧАО Україна	2 185 299
7.	ПАНКРЕАТИН ФОРТЕ, Sopharma, Болгарія	346 058
8.	ПАНКРЕАТИН, Sopharma, Болгарія	1 018 666
9.	ПАНКРЕАТИН, ТОВ "Тернофарм", Україна	502 936
10.	ПАНКРЕАТИН-ЗДОРОВ'Я, ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна	714 063
11.	ПЕНЗИТАЛ, Шрея Лайф Саєнсіз Пвт. Лтд., Індія	935
12.	ЕНЗИСТАЛ П, Торрент Фармасьютікалс Лтд, Індія	61 770
13.	ЕРМІТАЛЬ, Нордмарк Арцнайміттель ГмбХ та Ко. КГ, Німеччина	99 346
	Усього:	2 516 693
<i>Лікарські засоби панкреатину, що випускаються у вигляді мікросфер та мікротаблеток (тверді капсули з гастрорезистентними гранулами)</i>		
1.	КРЕОН®, Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина	721 507
2.	МІКРАЗИМ, СТИ-Мед-Сорб ОАО, Росія	89
3.	ПАНГРОЛ®, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	139 575
4.	ПАНЗИНОРМ®, КРКА, Словенія	92 329
	Усього:	953 500

Серед лікарських засобів панкреатину за ТН, що випускаються у вигляді мікросфер та мікротаблеток (тверді капсули з гастрорезистентними гранулами) перше місце за кількістю реалізованих упаковок належить креону. Його обсяги споживання у 2015 р. в натуральному виразі склали 721507 уп. (табл.) Використання цього лікарського засобу в порівнянні з 2010 роком збільшилося майже на 16%. Серед лікарських засобів торгової назви «Пангрол®», Berlin-Chemie/Menarini Group (Германия), що випускаються в 2-х лікарських формах збільшилися об'єми реалізації мікротаблетованих лікарських форм на 45,65% та зменшилися на 97,23% в таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

Обсяги споживання лікарських засобів панкреатину за ТН на фармацевтичному ринку України за даними 2015 р. за 2-ма лікарськими формами представлено в таблиці.

В групі «поліферментні препарати (протеаза, ліпаза та інші)» лідером за обсягами споживання як у натуральному, так і в грошовому вираженні є фестал.

Об'єми його продажів у 2015 році в натуральному вираженні склали 2,01 млн. уп. Споживання фесталу в порівнянні з 2010 роком збільшилося на 50,31%.

Висновки. Характерними рисами вітчизняного ринку ферментних лікарських засобів, що застосовуються при розладах травлення за даним 2015 р. є:

- реалізація в значно більшому обсязі препаратів, що випускаються в таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою, в порівнянні з капсулами у вигляді мікросфер та мінітаблеток;

- суттєве зростання в порівнянні з 2010 роком продажів таких ЛП як фестал та інкапсульованих мінімікросферичних форм ферментних препаратів (креон, пангрол);

- залежність від імпорту в сегменті препаратів, що випускаються у вигляді мікросфер та мінітаблеток.

Для визначення необхідності внесення корективів при реалізації ферментних препаратів ОТС-груп населенню доцільно провести соціологічне опитування з метою створення портрету споживача препаратів досліджуваної групи та підвищити дотримання алгоритму консультування (алгоритму фармацевтичної опіки) при реалізації ферментних препаратів.

Список літератури

1. Дорофеев А.Э., Тарасенко С.А. Эффективность и безопасность ферментных препаратов с точки зрения доказательной медицины / А.Э. Дорофеев, С.А.Тарасенко// Гастроэнтерология. - 2013. - №3(49). – С.113-119.

2. Маев И. В. Клинико-фармакологический анализ эффективности лечения панкреатической недостаточности с помощью заместительной ферментной терапии / И. В. Маев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — № 4. — С. 65–73.

3. British National Formulary (BNF) 67 – Joint Formulary Committee, March 2014 –September. – 2014. – Режим доступа: <http://www.bnf.org>.

4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск сьомий. – К., 2015. – 1202 с. [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: <http://www.moz.gov.ua>

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ТА ПОСТІЙНИХ
МАГНІТНИХ ПОЛІВ НА *Saccharomyces cerevisiae***

**Клап Я.А., Палюх Г.Ю., Яремкевич О.С., Заярнюк Н.Л.,
Червецова В.Г., Новіков В.П.**

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Вступ. Ситуація, яка склалася в Україні із забезпеченням її економіки достатніми обсягами енергоносіїв власного видобутку, гостро ставить проблему пошуку альтернативних видів палива. З проблемами сучасної енергетики тісно пов'язані проблеми екологічні: необхідність розробити наукові методи і технології одержання енергії одночасно з вирішенням питань щодо захисту навколишнього середовища від забруднень. Одним із методів біологічної конверсії є алкогольне бродіння з одержанням етанолу. Обробку водних систем фізичними полями широко використовують для удосконалення багатьох технологічних і біологічних процесів. Безліч досліджень показують, що магнітні та постійні магнітні поля впливають на біохімічні процеси в живому організмі. Сутність і природа цього впливу до кінця не вивчена. В результаті різноманітних експериментів встановлено, що організми різних видів – від одноклітинних до людини – чутливі до магнітних полів: як постійного магнітного поля (ПМП), так і електромагнітного поля (ЕМП) різних частот [2]. За думкою багатьох науковців біологічні ефекти ЕМП, ПМП, акустичного поля, УФ-опромінення та інш. зумовлені впливом на молекули води, розчинені в ній речовини та стан клітинних мембран. Майже усі дослідники при вивченні біологічної дії магнітного поля стикаються з явищем, коли поля здатні як інгібувати, так і стимулювати певні фізіолого-біохімічні процеси у мікроорганізмах [1]. Наприклад, ріст та виживання бактерій *E. coli*, *Leclercia adecarboxylata*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* значно пригнічується за дії як ЕМП частотою 50 Гц, а також мікрохвильовим випромінюванням (7-12 ГГц) [4].

Культура дріжджів *S. cerevisiae* згідно з даними, наведеними у наукових публікаціях, є достовірно сприйнятливою до дії ЕМП та ПМП. Слід зазначити, що є дані щодо відсутності мутагенних ефектів дії ЕМП мікрохвильового діапазону (900 МГц) на *S. cerevisiae*, ЕМП в діапазоні частот 50-55 ГГц проявляють стимулюючу дію і покращують показники збродження в технології виробництва етанолу [3,5]. Основну увагу науковців привертають дослідження впливів електромагнітних хвиль міліметрового діапазону (частот 50-100 ГГц), хоча показано, що з невідомих причин досить часто слабкі поля (з частотами до 500 Гц) є ефективнішими [5].

Метою цього дослідження є вивчення впливу ЕМП частотою 51 МГц та ПМП напруженістю 800 кА/м на *S. cerevisiae* та визначення перспективності застосування цих полів для збільшення виходу біоетанолу.

Методика дослідження.

Об'єктом цього дослідження були дріжджі *S. cerevisiae*. Як поживне середовище використовувалося пивне сусло, котре було стерилізоване

автоклавуванням у пробірках при температурі 121°C і тиску 1,2 атм. впродовж 30-40 хв. Розводили мікроорганізми на стерильній водопровідній воді до 10^6 кл та тестували за тестом мутності. У дослідах використовували два типи магнітних полів: ПМП, створене магнітною системою зі сплаву «ніомакс» - Fe-Nd-B, що давало у зазорі 10 мм напруженість 800 кА/м та ЕМП, створене генератором електромагнітного поля високої частоти, частотою 51 МГц та.

Готову суспензію *S. cerevisiae* (по 0,5 мл) поміщали у пробірки, додавали до 4,5 мл середовища та піддавали опроміненню вищезгаданих полів, паралельно проводили контрольний дослід. Перед опроміненням проводили початкові заміри контролів на оптичній густині (D) в порівнянні з середовищем, вимірювання проводили на спектрофотометрі ЛМФ-72 М. Опромінення ЕМП проводили протягом 5 хв, 10 хв, 15 хв, а ПМП опромінення здійснювали протягом 10 хв, 20 хв, 30 хв. Після опромінення і контроль, і дослідні пробірки поміщали в термостат при 30 °C на п'ять діб, кожну добу проводячи заміри оптичної густини всіх зразків (контроль та експериментальні зразки), визначаючи ріст дріжджів за її величиною. Одночасно проводили мікроскопування проби та встановлювали морфологічні зміни та кількість мертвих клітин.

Основні результати. Результати наших досліджень показали, що ЕМП частотою 51 МГц має пригнічуючий вплив на *S. cerevisiae*, при чому прямої залежності між часом опромінення та дією не має (див. рисунок 1).

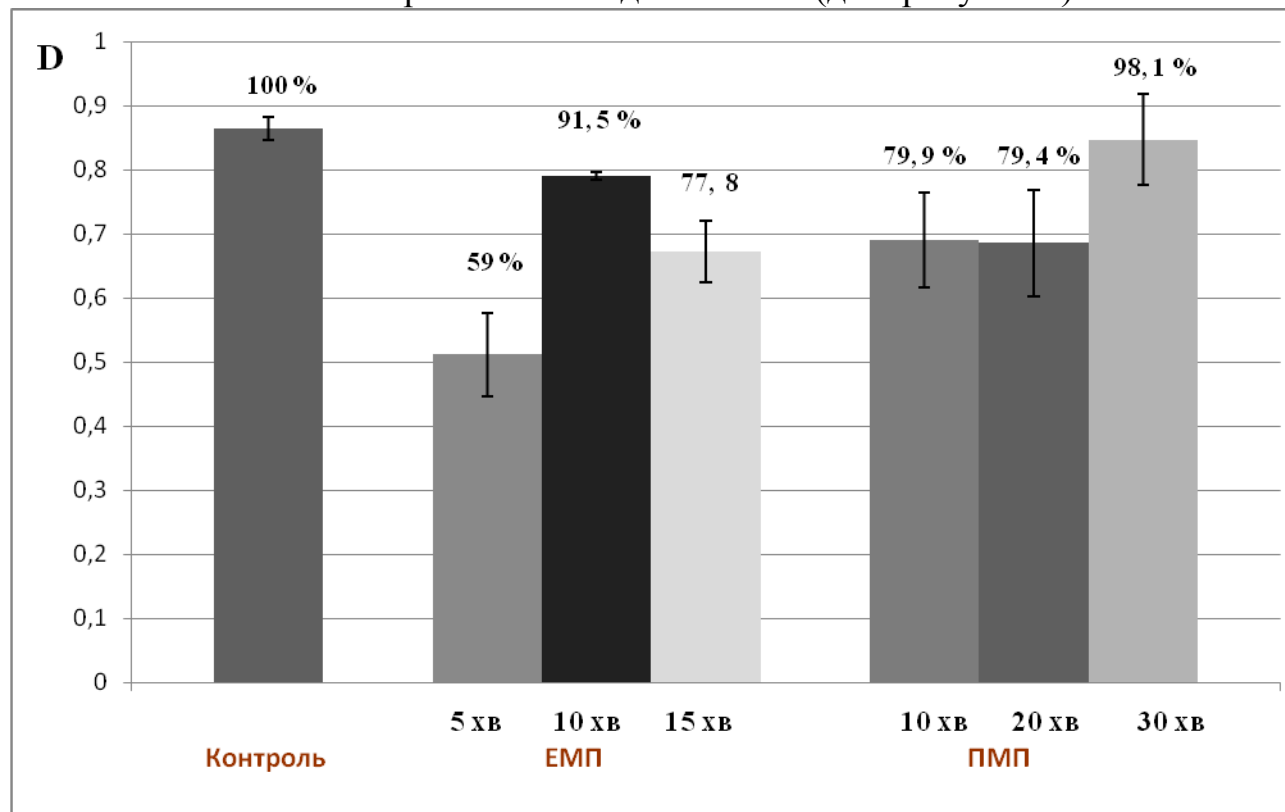


Рис. 1. Залежність показників поглинання світла від росту дріжджів через три доби після впливу ЕМП частотою 51 МГц та ПМП напруженістю 800 кА/м

Найменший ріст спостерігався у дріжджів після п'ятихвилинного опромінення ЕМП, кількість мертвих клітин через добу експерименту складала

29 %. Пригнічуюча дія очевидна і спостерігається як через три, так і через п'ять діб після опромінення. Вплив ПМП тривалістю 30 хв. показав найбільший ріст мікроорганізмів через три доби після проведення опромінення, проте був дещо менший в порівнянні з контролем, мертвих клітин у пробах на першу добу після опромінення не спостерігалось. Таким чином, дія ЕМП найменшою тривалістю (5 хв.) спричинює найбільший пригнічуючий вплив на *S. cerevisiae*, що очевидно зумовлено стадією розвитку дріжджів, особливостями їх будови, хімічного складу та метаболізму. Було також досліджено вплив опромінення дріжджів на показники збродження ними цукрового сусла. Виявилось, що дія ПМП протягом 30 хв. мала стимулюючий ефект і призвела до збільшення виділення вуглекислого газу та відсотку етанолу (на 1 %) порівняно з контролем. Ефекти, під дією яких перебувають мікроорганізми, зазвичай зумовлені спільною дією декількох факторів, тому вирішення задач, пов'язаних із практичним застосуванням ЕМП, ПМП у виробництві біоетанолу, потребує їх подальшого вивчення.

Висновки. Таким чином, вплив ЕМП та ПМП полів на *S. cerevisiae* потребує додаткового дослідження. Наступним етапом нашої роботи є зброджування за допомогою опромінених дріжджів лігноцелюлозних матеріалів (макулатури та сміття) після попереднього хімічного та ферментативного оцукрювання.

Список літератури

1. Голант М. Б. О механизме синхронизации культуры дрожжевых клеток КВЧ-излучением [Голант М. Б., Кузнецов А. П., Божанова Т. П.] // Биофизика. – 1994. – 39, № 3. – С. 490–49.
2. Лошицький П. П. Вплив електромагнітного випромінювання на молочнокислі бактерії / П. П. Лошицький, Л. О. Косоголова, Я. В. Дем'янова, К. М. Яблонська // Проблеми екологічної біотехнології. - К., 2014. – № 1. – С. 65-72.
3. Нижельская А.И. Оптимизация экспериментальных исследований резонансной реакции *Saccharomyces cerevisiae* на воздействие ЭМИ миллиметрового диапазона / А.И. Нижельская, А.В. Якунов // Физика живого. – 2004, (1). – С. 53–62.
4. Погорелов В. В. Чувствительность фазы G1 клеточного цикла дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* к электромагнитным волнам миллиметрового диапазона // [Укр. гос. ун-т пищев. технологий. – Киев, 1996. – 8 с. Укр. – Дер. в ГНТБ Украины 10.09.96., № 1796 – Ук. 96.
5. Якунов А.В. Влияние обработки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* миллиметровыми волнами на показатели сбраживания в технологии производства биоэтанола / А.В. Якунов, А.И. Нижельская, Маринченко Л.В., Маринченко В.А., Макара В.А. // Электронная обработка материалов. – 2015. - №51(2). – С.55-60.

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЕКСТРАГЕНТА ДЛЯ КОРЕНЕВИЩА ЧОРНОГОЛОВНИКА РОДОВИКОВОГО

Клеванова В.С., Тржецинський С.Д.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Вступ. Серед представників роду *Poterium* L., які відомі своїм широким використанням в народній медицині в якості цукрознижуючих засобів, в Україні найперспективнішим є чорноголовник родовиковий. Основний фітохімічний склад чорноголовника родовикового представлений поліфенольними сполуками, головним чином танінами та тритерпеновими сапонінами, які більшою мірою сконцентровані в підземній частині рослини. Також відомо, що представники роду *Poterium* L. містять у своєму складі тритерпеновий сапонін потеріозид, який володіє інсуліноподібною дією.

Мета дослідження. Обґрунтувати вибір екстрагенту для біологічно активних сполук кореневища чорноголовника родовикового з метою подальшого фармакологічного вивчення його антидіабетичних властивостей.

Методи дослідження. Визначення кількісного вмісту флавоноїдів, поліфенольних сполук та тритерпенових сапонінів проводили на спектрофотометрі ULAB 108UV. Для аналізу виготовляли рідкі спиртові екстракти в співвідношенні 1:20 з використанням водно-спиртових сумішей з різним вмістом етанолу (50, 70, 90 і 96 %). Проводили трьохкратну екстракцію на водяній бані при температурі кипіння екстрагенту зі зворотним холодильником кожен раз по 30 хв. Витяжку охолоджували, фільтрували, доводили відповідним екстрагентом до початкового об'єму та перемішували. Вміст суми флавоноїдів визначали методом диференційної спектрофотометрії в перерахунку на кверцетин [1]. Вміст поліфенольних сполук визначали спектрофотометричним методом в перерахунку на пірогалол [1]. Визначення вмісту тритерпенових сапонінів проводили спектрофотометричним методом за реакцією з сірчаною кислотою в перерахунку на олеанолову кислоту [2].

Основні результати. Отримані результати свідчать, що досліджувані нами класи біологічно активних сполук, найкраще екстрагувалися 50 % етанолом, оскільки зі збільшенням концентрації екстрагенту спостерігалось достовірне зниження суми сполук у досліджуваних зразках ($p < 0,01$).

Так, вміст поліфенольних сполук при екстрагуванні 50 % етанолом склав $2,11 \pm 0,011\%$; 70% – $1,93 \pm 0,023\%$; 90% – $1,71 \pm 0,018\%$; 96% – $1,61 \pm 0,013\%$. Отже, простежувалась достовірне зменшення в загальній сумі поліфенольних речовин зі зростанням концентрації етанолу. Така тенденція особливо яскраво проявилась під час аналізу флавоноїдів, оскільки можна було спостерігати зменшення загальної суми майже в 4 рази при використанні в якості екстрагенту 96% етанолу. Так сума флавоноїдів при використанні 50%, 70%, 90% та 96% етанолу відповідно склала $0,32 \pm 0,01\%$, $0,18 \pm 0,006\%$, $0,19 \pm 0,005\%$ та $0,09 \pm 0,005\%$. Отже, для виділення поліфенольних сполук, у тому числі і флавоноїдів, найкращим екстрагентом є 50% етанол (див.таблицю 1).

Загальна сума тритерпенових сапонінів у екстракті чорноголовника

родовикового зростала від $1,50 \pm 0,08$ % до $4,27 \pm 0,07$ % при зміні концентрації від 96 до 50 %. Отже, найнижча з обраних концентрацій спирто-водної суміші (50 %) була найкращою для екстракції цих сполук з сировини чорноголовника.

Таблиця 1

Вміст біологічно активних речовин екстракту чорноголовника родовикового, $(X \pm S_x)$, n=6

Екстрагент	Вміст поліфенольних сполук, %	Вміст флавоноїдів, %	Вміст тритерпенових сапонінів, %
50%	$2,11 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$	$4,27 \pm 0,07$
70%	$1,93 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,01$	$3,98 \pm 0,06$
90%	$1,71 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,01$	$3,10 \pm 0,07$
96%	$1,61 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$1,50 \pm 0,08$

У результаті попередніх наших досліджень якісного складу сировини підземних органів чорноголовника родовикового, була встановлена присутність тритерпенових сапонінів, полісахаридів, поліфенольних сполук та флавоноїдів.

Згідно з літературними даними, кожен зі встановлених класів сполук здатен проявляти гіпоглікемічну активність. Тому доцільним було отримати екстракт з максимальним вмістом екстрактивних речовин, які б проявляли потужну комплексну дію. Для цього була оцінена залежність кількості сухого залишку екстрактів виготовлених з використанням 50, 70, 90 та 96% концентрації спирто-водної суміші. Результати аналізу показали, що при застосуванні 70% етилового спирту вміст сухого залишку був найбільший ($24,99 \pm 0,09\%$).

Таблиця 2

Результати визначення сухого залишку, $(X \pm S_x)$, n=6

Екстрагент	50 %	70 %	90 %	96 %
Сухий залишок, %	$21,98 \pm 0,50$	$24,99 \pm 0,09^*$	$20,63 \pm 0,48$	$20,78 \pm 0,71$

Примітки: * – статистично значущі відмінності порівняно з показниками 50%, 90% та 96% концентрацією спирто-водної суміші ($p < 0,01$).

Висновки. Отже, для подальшого проведення фармакологічних випробувань, екстракт чорноголовника родовикового доцільно виготовляти з використанням 70% спирто-водної суміші. Екстракт кожного разу після отримання стандартизувати за кількісним вмістом поліфенольних сполук, яких в ньому повинно бути не менше $1,93 \pm 0,02\%$, флавоноїдів – не менше $0,18 \pm 0,01\%$ та тритерпенових сапонінів – не менше $3,98 \pm 0,06\%$.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Держ. П-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 доп. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
2. Джан Т. В. Визначення вмісту пентациклічних тритерпенових сполук у плодах і насінні хеномелесу (*Chaenomeles*) / Т. В. Джан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. 24, № 2. – С. 65-66.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Кобец М.Н., Кобец Ю.Н., Филипова О.В.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Актуальность эффективной и безопасной фармакотерапии обусловлена высокой встречаемостью побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) во всем мире. В Украине существует система фармаконадзора – Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины, который занимается сбором, оценкой и предотвращением побочных эффектов ЛС. Так, в 2015 г. известно 4 случая смерти, возникших после приема ЛС вследствие развития анафилактического шока. Также известны сообщения о других 48 ЛС, вследствие приема которых возникли непредвиденные побочные реакции, летальные случаи или же наблюдалось отсутствие эффективности, подозрение на качество ЛС [1]. Согласно рекомендациям ВОЗ для оценки деятельности фармаконадзора используется интегральный показатель, характеризующий соотношение количества сообщений о побочных реакциях /отсутствие эффективности на 1 млн. населения в регионе. В 2015 г. этот показатель в Украине превысил критерии, рекомендованные ВОЗ, на 54,6% (400 побочных реакций /отсутствие эффективности на 1 млн. населения в регионе) [4].

Персонализированная медицина как инновационный подход современной медицины базируется на выявлении индивидуальных генетических особенностей конкретного пациента и предполагает использование фармакогенетических тестов, на основании которых выдаются генетические паспорта, содержащие информацию о ДНК и являющиеся актуальными в течение всей жизни пациента.

Инструментом для фармакогенетического тестирования часто является полимеразная цепная реакция. При этом в качестве биологического материала используется буккальный эпителий или кровь пациента. Подобные исследования предлагаются различными лабораториями по всей территории Украины. Мировой тенденцией является снижение стоимости данных анализов со временем. Большое количество полиморфных генов принимает участие в метаболизме ЛС. Термин «полиморфные» означает, что в данных местах генома нуклеотидная последовательность у различных людей неодинакова.

Неэффективность препаратов может быть вызвана носительством генов, связанных с быстрым или медленным метаболизмом ЛС [2]. Еще в 1885 г. З. Фрейд выявил, что у разных пациентов отмечаются различные фармакологические реакции на кокаин.

При назначении индивидуального лечения зачастую определяют статус метаболитора по цитохромам семейства CYP-450. Данные ферменты отвечают за метаболизм более половины выпускаемых в мире ЛС [2]. Цитохром P450 появился 3,5 млрд. лет назад, а впервые был выделен лишь в 1958 г. Если идентичность аминокислотного состава более 40%, то такие изоферменты цитохрома P450 объединяются в семейства. Известно 36 таких

семейств (например, CYP1, CYP2, CYP3 и др.). Если же аминокислотный состав идентичен более чем на 55%, то такие изоферменты цитохрома P450 объединяются в подсемейства. Известно 39 таких подсемейств (A, B, C, D, E). Изоферменты семейства цитохрома P450 имеют следующие обозначения: первая арабская цифра – обозначает семейство, вторая – латинская буква обозначает подсемейства, затем арабская цифра обозначает изофермент (например, CYP1A2) [3].

Цель работы – изучение генотипических особенностей выборки жителей украинских мегаполисов на примере полиморфизма цитохромов CYP1A2 (rs762551) и CYP2B6 (rs3745274). Данное исследование в Украине проводится впервые.

Методы исследования: ПЦР-диагностика.

Для исследования полиморфизма CYP2B6 (rs37452743) и CYP1A2 (rs762551) использовался буккальный эпителий добровольцев, не состоящих в родственных связях. Всего было обследовано 102 человека.

Результаты исследований.

Цитохром CYP1A2 отвечает за метаболизм ацетаминофена (парацетамола), такрина, кофеина, теофеллина и др. ЛС [3].

CYP2B6 является основным ферментом в метаболическом пути противовирусного препарата эфавиренза, ингибирующего обратную транскриптазу ВИЧ. Серьёзным побочным эффектом препарата является его токсическое воздействие на нервную систему.

Также CYP2B6 (rs3745274) связан с метаболизмом бупропиона – антидепрессанта, применяемого в числе прочего при лечении никотиновой зависимости. В ходе исследований изучено распределение генотипов для CYP2B6 (rs3745274): 57 % GG, 38 % GT, 7 % TT. Установлено теоретически ожидаемое число генотипов: 56 % GG, 38 % GT, 6 % TT. Частоты аллелей составили: $p_G = 0,75$ и $q_T = 0,25$.

Для сравнения можно привести данные, полученные при исследовании этого же полиморфизма гена CYP2B6 (rs37452743) в Китае. Среди 79 ВИЧ-инфицированных пациентов, определяли частоту мутации CYP2B6 G516T и концентрацию эфавиренза в плазме. В выборке у 42 человека был определён генотип GG, у 34 – GT и у 3 – TT. При этом соответствующие точечные концентрации эфавиренза в плазме составили 3,4, 4,1 и 8,1 мг/л. Частота аллеля 516 G>T составила 0,25. Фармакокинетическое исследование завершили 18 человек, среди которых лица с генотипом TT имели самый длительный период полувыведения, наивысшую концентрацию эфавиренза в плазме и наибольшую площадь под кривой «концентрация-время». Фармакокинетика эфавиренза значительно отличалась у лиц с генотипом TT по сравнению с пациентами с генотипами GG и GT. Накопление эфавиренза может происходить с течением времени, приводя к нейротоксичности у лиц с генотипами TT и GT [5]. Приведенный конкретный пример указывает близость частоты фармакогенетически значимого признака, хотя и в столь генетически разнородных популяциях. Следовательно, подобные фармакокинетические различия можно предположить и при проведении терапии ЛС,

метаболізуємими CYP2B6, в українському населенні. Однак в інших випадках міжпопуляційні відмінності можуть мати місце, що необхідно враховувати не тільки при підборі індивідуальної терапії для конкретного пацієнта, але й при оцінці ймовірності виникнення побічних ефектів на популяційному рівні.

Вивчено розподіл генотипів для CYP1A2 (rs762551): 37% AA, 50% AC, 15 % CC. Особи з генотипом AC – гетерозиготи або CC – гомозиготи – вважаються повільними метаболізаторами. Особи з генотипом AA вважаються швидкими метаболізаторами. Встановлено теоретично очікуване число генотипів, згідно розподілу Харді-Вайнберга: 36 % AA, 48 % AC, 16 % CC. Частоти алелів склали: $p_A = 0,6$ і $q_C = 0,4$.

Висновки:

1. В ході досліджень вивчено розподіл генотипів для CYP2B6 (rs3745274) і для CYP1A2 (rs762551).

2. Показано відповідність розподілу генотипів в популяційній вибірці рівновазі Харді-Вайнберга.

3. Відслідковано генетичний поліморфізм по обоим варіантам цитохромів в населенні України, що необхідно враховувати при індивідуальному підборі ЛС, метаболізуємих досліджуваними ферментами.

Список літератури

1. Аналіз випадків побічних реакцій з летальним наслідком для пацієнтів у 2015 році / О.Л. Хоромська, Л.О. Фіголь, О.В. Кашуба, О.В. Матвєєва, І.О. Логвінова // матер. IV наук. практ. конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», 11-12 жовтня 2016 р. – 2016 р. – С. 60 – 61.

2. Введение в психогенетику [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Л.А. Атраментова, О.В. Филиппова. – 3-е изд., стер. М. : Флинта. 2014. – 472 с.: ил.

3. Изоформа CYP1A2, как составная часть суперсемейства цитохрома P450 / Новицкая Я.Г., Жердев В.П., Виглинская А.О., Литвин А.А. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – №1. – С. 4-13. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/izoforma-cyp1a2-kak-sostavnaya-chast-supersemeystva-tsitohroma-p450>

4. Матвєєва О.В. Подання закладами охорони здоров'я України статистичних звітів про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів при медичному застосуванні / О.В. Матвєєва, І.О. Логвінова, Л.О. Пушкар // матер. IV наук. практ. конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», 11-12 жовтня 2016 р. – 2016 р. – С. 65 – 66.

5. Pharmacokinetics of plasma efavirenz and CYP2B6 polymorphism in southern Chinese / To KW, Liu ST, Cheung SW, Chan DP, Chan RC, Lee SS. // Ther Drug Monit. – 2009. – 31(4):527-30.

АКТУАЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МАКРОМІЦЕТІВ У ЯКОСТІ СИРОВИНИ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА МЛФ

Ковальов В.М., Бен Слиман Наржисс, Ковальов В.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Фунготерапія – метод лікування різних захворювань людини, заснований на використанні лікувальних властивостей грибів та комплексних препаратів з них. Методики переробки грибів для отримання фунго-препаратів орієнтовані не на виділення хімічно чистої діючої речовини, а на збереження всього комплексу біологічно активних речовин в найбільш простих і наближених до природних формах (відвар, настій, екстракт та ін.).

Дослідження вчених України, Росії, Білорусії, Японії, Австралії, та інших країн показали, що багато їстівних грибів містять лікувальні та антибіотичні речовини, які пригнічують ріст хвороботворних бактерій та вірусів [1-14].

Мета дослідження. Метою нашої роботи було здійснення аналізу актуальності використання екстрактів макроміцетів у якості сировини для виробництва МЛФ.

Методи дослідження. Для досягнення основної мети було проведено аналіз та узагальнення літературних даних з питання вибору та застосування АФІ грибів для виробництва МЛФ на їх основі.

Основні результати. На сьогодні багатьма вченими доведено, що деякі вищі гриби мають протипухлинні властивості, фармацевтичні корпорації виготовляють з них ліки, наприклад, лентіан з *Lentinus edodes* (шіітаке) (Японія), гріфолан з гріфолі кучерявої (мейтаке) (Японія), GL-1 (Китай), крестин (Японія) і ПСП (Китай) з коріолу різнобарвного (рейші). Серед вітчизняних грибів найбільшої уваги за протипухлинною дією заслуговують базидіальні гриби – *Pleurotus ostreatus* Fr. Kumm. (глива, плеврот), *Phallus impudicus* (L.) Pers. (фалус смердючий, веселка звичайна, сморчок вонючий), *Flammulina velutipes* (Fr.) Sing. (зимовий опеньок) [3, 4, 7, 11, 14].

У медицині широко використовуються галенові препарати такі як «Бефунгін», спиртова настоянка *Inonotus obliquus*, різні біологічно активні добавки. Препарати з березового гриба чаги часто застосовують при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту (виразки дванадцятипалої кишки і шлунку, різного роду гастритів і т. п.) і онкологічних захворювань (для профілактики і полегшення болю у пацієнтів у важкій стадії) [2, 9, 13]. Препарати чаги мають широкий спектр біологічної активності: імуномодуючої, антиоксидантної, антитоксичної, антивірусної, гепопротекторної, радіопротекторної, ауксіноподібної, адаптогенної та ін. Відомо їх вплив на активність ферментів крові, на діяльність дихальної, серцевої і нервової систем живого організму. Меланіни губки проявляють сорбційні і хелатуючі властивості. Витяжка з плодових тіл печериць гальмує ріст золотистого стафілокока, збудника тифу і паратифів [5-8, 10, 11].

В результаті комплексних досліджень російських вчених під керівництвом професора Герасименя В. П. [4] лікарської дії екстракту міцелію

гливи звичайної (*Pleurotus ostreatus* (Fr.) Kumm.) встановлена його ефективність у разі застосування в комплексній терапії онкозахворювань.

Група дослідників під керівництвом професора медичного університету м. Осаки Йосиуки Кімура [13] здійснювала ряд досліджень по вивченню дії речовин, що виділили з *Pleurotus ostreatus*, на ракові пухлини. В результаті цих досліджень було виявлено біологічно активні речовини, які блокували ріст кровоносної системи пухлини – ергостерол і натрієвий піроглютамат.

Одним із перспективних об'єктів для досліджень є *Phallus impudicus* (L.) Pers. (фалус смердючий, веселка звичайна, сморчок вонючий), який успішно використовують в народній медицині. Народна медицина слов'ян здавна використовувала веселку як антиревматичний та антиподагричний засіб. В народній медицині використовують водні та спиртові настоянки зі свіжих або сухих грибів. Їх вживають внутрішньо при гастритах, виразках шлунку і тонкого кишківника, серцево-судинних захворюваннях, тромбофлебітах, при міомах, мастопатіях, кістах яєчників, аденомі простати, будь-яких злоякісних пухлинах, статевій слабкості, псоріазі та екземі, подагрі, під час хіміо- та променевої терапії, з метою попередження метастазів і рецидиву онкологічних хвороб. Протипухлинні властивості веселки пов'язують з відкритими в вищих грибах полісахаридами – β -глюканами, які активують специфічний клітинний імунітет, активуючи пригнічені цитотоксичні Т-лімфоцити або природні кілери, що розпочинають виробляти білки-перфоріни, які руйнують ракові клітини [8, 14].

Також відкриті грибні «фітонциди», які згубно впливають на віруси, починаючи від рино-вірусів (нежить) до СНІД та ін. Чемпіонами по кількості цих летких речовин є японські гриби – шіітаке та наші – фалус смердючий, хрящі-молочники [7, 10]. В селекційно-генетичному інституті – науковому центрі насінництва і сортовивчення УААН спільно з Біотехнологічним центром рослинництва УААН та МОН України в м. Одеса, було отримано настоянки з культури плодового тіла фалуса яка показала позитивний ефект у разі лікування шкірних трофічних виразок та профілактики епідемій грипу та простудних захворювань. В Латвії компанія SO «Veselibas Laboratorija» спільно з AS «Biolat» зараз виробляє сік та крем з фалуса смердючого (веселки). В анотації зазначено, що продукти з веселки застосовують у супутній та допоміжній терапії онкохворих як засоби, що знижують побічну дію хіміо- та променевої терапії. Крем з веселки застосовують для профілактики захворювань вен та трофічних виразок, він зменшує ризик утворення набряків і тромбів, має протизапальну дію при ревматизмі та подагрі [7, 10].

Перспективним грибом для дослідження як джерела біологічно активних речовин широкого кола дії та цінних поживних речовин є опеньок зимовий (*Flammulina velutipes* (Fr.) Sing.), вивченням властивостей якого в Україні займаються в інституті ботаніки НАН України ім. М. Г. Холодного. Протипухлинна дія була виявлена у низькомолекулярного бета-глюкан-протеїнового комплексу, який виділено з плодових тіл опеньок. Дослідження показали, що регулярне вживання плодових тіл зимового опенька та його екстрактів є ефективним профілактичним і лікувальним засобом при різних

хворобах та сприяє підвищенню імунітету. Ці препарати виявляють низьку токсичність при регулярному вживанні навіть у великих дозах [5, 7].

Висока антиоксидантна активність була відмічена в міцелярному екстракті *Flammulina velutipes* при 5,1 мг/мл (57 %) та культуральній рідині 0,1 мл (51 %), а максимальна антиоксидантна активність була в екстракті з плодових тіл опеньок 20 мг/мл (29 %) [14]. Окрім антиоксидантної та протипухлинної дії ферментний комплекс зимового опенька має фібрино- і тромболітичну активність, що дає змогу використовувати його також у комплексній терапії захворювань серцево-судинної системи [6].

Висновки.

1. Біологічно активні речовини макроміцетів – *Lentinus edodes* (шіітаке), *Grifola frondosa* (грифола кучерява), *Pleurotus ostreatus* (глива), *Phallus impudicus* (фалус смердючий), *Flammulina velutipes* (зимовий опеньок), *Inonotus obliquus* (чага) – є цінною сировиною для отримання лікарських препаратів та біологічно активних добавок для фармацевтичної промисловості.

2. Для фармацевтичної галузі вирощування грибів з різко вираженою фармакологічною дією необхідно здійснювати в штучних контрольованих умовах з метою стандартизації вмісту основних біологічно активних компонентів та забезпечення санітарно-гігієнічної безпеки продукції.

3. Препарати отримані з макроміцетів, у тому числі екстракти, використовуються у засобах для зовнішнього застосування, можуть проявляти протипухлинну, антиоксидантну, протівірусну, бактеріостатичну (по відношенню до золотистого стафілокока, збудника тифу і паратифів), протизапальну, фібрино- і тромболітичну активності.

4. Сировина отримана з макроміцетів може бути використана у якості АФІ при виготовленні м'яких лікарських форм.

Список літератури

1. Бабицкая В.Г., Щерба В.В., Иконникова Н.В., Бисько Н.А., Митропольская Н.Ю., Билай В.Т. Антиокислительное и генопротекторное действие лекарственных базидиальных грибов *Inonotus obliquus* и *Phellinus robustus* // Усп. мед. микологии. – 2005. – Т. 5. – С. 174–175.

2. Баландайкин М. Э. К вопросу об изучении химической структуры и лечебных свойств *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil //Химия растительного сырья. – 2013. – №. 2. С. - 15-22

3. Белова Н.В. Перспективы использования биологически активных соединений высших базидиомицетов // Микол. и фитопатол. 2004. Т. 38, вып. 2. – С. 1-6.

4. Герасимень В. П. Антимикробные, антитоксические, радиопротекторные и радиосорбционные свойства новой биологически активной добавки к пище «Экстракт мицелия вешенки «ОВО-Д» //Успехи медицинской микологии: Материалы Первого Всероссийского конгресса по мед. микологии/Под ред. ЮВ Сергеева.-Москва: Нац. академия микологии. – 2003. – Т. 1. – С. 265-267.

5. Денисова Н. П. Лечебные свойства грибов. Этномикологический очерк //Санкт-Петербург. Изд-во СПбГМУ. – 1998.

6. Змитрович И. В., Псурцева Н. В., Белова Н. В. Эволюционно-таксономические аспекты поиска и изучения лигнинразрушающих грибов-активных продуцентов окислительных ферментов //Микология и фитопатология. – 2007. – Т. 41. – №. 1. – С. 57-78.
7. Корж З.В. Протипухлинні властивості макроміцетів в Україні // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №. 2. – С. 3-9.
8. Корсун В.Ф., Краснопольская Л.М., Корсун Е.В., Авхукова М.А. Противоопухолевые свойства грибов. – М.: Практ. мед., 2012. – 210 с.
9. Кузнецова О. Ю. и др. исследование экстрактов и меланинов гриба *Inonotus Obliquus* (Pers.) Pil., полученных после обработки сырья вче-плазмой // Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки. – 2016. – Т. 158. – №. 1. С. - 23-33
10. Макаревич Е. В. и др. Исследования вируснейтрализующих свойств экстрактов высших грибов группы порядков гастеромицеты *in vitro* в отношении вируса гриппа А // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – №. 2. С. 126-127.
11. Яценко О. В. Харчова та біологічна роль їстівних та лікарських грибів в харчуванні населення //Гігієна населених місць. – 2012. – №. 59. – С. 234-240.
12. Hu H., Zhang Z., Lei Z., Yang Y., Sugiura N. Comparative study of antioxidant activity and antiproliferative effect of hot water and ethanol extracts from the mushroom *Inonotus obliquus* // J. Biosci. Bioeng. – 2009. – V. 107, No 1. – P. 42–48.
13. Kim Y.-R. Immunomodulatory activity of the water extract from medicinal mushroom *Inonotus obliquus* // Mycobiology. – 2005. – V. 33, No 3. – P. 158–162. – doi: 10.4489/MYCO.2005.33.3.158. 14
14. Won D.P., Lee J.S., Kwon D.S., Lee K.E., Shin W.C., Hong E.K. Immunostimulating activity by polysaccharides isolated from fruiting body of *Inonotus obliquus* // Mol. Cells. – 2011. – V. 31, No 2. – P. 165–173.

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІПОФІЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ

Ковальова Т.М., Половко Н.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Серед широкого асортименту засобів лікувальної косметики відомі такі, що перешкоджають та уповільнюють процеси старіння, зменшують сухість, покращують зовнішній вигляд шкіри, підвищують еластичність, відновлюють рівень процесів життєдіяльності до норми. Механізм дії таких засобів часто забезпечується емолентами (emollient – зволожувач або пом'якшувач), які відповідають за трансепідермальну втрату вологи шкірою й загальний обсяг води у шкірі. Ряд досліджень, опублікованих у періодичних та фахових медичних виданнях, свідчать про ефективність емоментів в якості компонентів засобів комплексної терапії таких захворювань як атопічний дерматит, псоріаз, екзема, червоний плоский лишай.

За хімічною природою емоленти можуть бути як гідрофільними, так і гідрофобними, що окреслює два абсолютно різних механізми, за допомогою яких змінюється гідратація рогового шару шкіри. Ліпофільні емоленти створюють оклюзійну плівку, яка помякшує роговий шар за рахунок гідратації та зменшення втрат води з епідерміса, стимулює ферментативні реакції, які сприяють дозріванню кератиноцитів епідерміса. Гідрофільні емоленти, так звані зволожувачі, абсорбують вологу навколишнього середовища, косметичного засобу або забезпечують затримку води в роговому шарі шкіри іншими компонентами рецептури. Природні емоленти шкіри також представлені речовинами гідрофобної (цераміди) та гідрофільної (складники природного зволожувального фактора шкіри – natural moisturizing factor NMF) природи.

На даний час виробники засобів лікувальної косметики пропонують досить широкий вибір продукції для профілактики та догляду за сухою та старіючою шкірою, різної як за віковими категоріями (25+, 35+, 45+ 75+), так і за складом. Серед ліпофільних емоментів найбільш вживаними є рослинні олії, парафінові масла, жирні спирти, складні ефіри на основі насичених та ненасичених жирних кислот рослинного походження або тваринних жирів, а також воски, кремнійорганічні ліпіди. Парфумерно-косметична промисловість на даний момент використовує понад 2000 натуральних жирів та олій, які є джерелами жироподібних речовин. Як відомо, джерелом ненасичених жирних кислот є рослинні олії. Найбагатшими оліями вважають олію ши, макадамії, ослинника, зародків пшениці, бурячника, оливкова та інші. Нестача ненасичених жирних кислот є частою причиною сухості шкіри та дерматитів. Ці кислоти у складі довголанцюгових керамідів забезпечують ефективність захисного бар'єру шкіри. До того ж, рослинні олії значно впливають на консистентні властивості емульсійних кремів, не потребують сплавленні з рідкими емульгаторами і раціональні у випадку застосування технології холодного емульгування. Тому вибір компонентів масляної фази емульсійного

крему є важливим і актуальним етапом його розробки.

Мета досліджень. Обґрунтування якісного складу масляної фази лікувально-профілактичного крему для корекції вікових змін шкіри.

Матеріали та методи. Об'єктами даного дослідження були літературні дані щодо хімічного складу, фізико-хімічних властивостей та терапевтичної дії рослинних олій.

Основні результати. Аналіз літературних джерел показав ряд рослинних олій, які надають пружності сухій старіючій шкірі та сприяють розгладжуванню зморшок. Це олія абрикоса, авокадо, аргану, виноградних кісточок, горіха волоського, жожоба, кави зеленої та чорної, кавуна насіння, мигдалю, моркви, кмину чорного, кукурудзи, кунжуту, кокосу, маकाдамії, обліпихи, ожини, оливи, пальми, персика, пшениці зародків, розторопші, ши, шипшини [1].

За здатністю до висихання усі рослинні олії поділяють на висихаючі (льону олія), напіввисихаючі (соняшника, кукурудзи олія) та невисихаючі (рицинова, оливкова, персика, мигдалю олія). Перші відрізняються високим вмістом ненасичених жирних кислот (лінолева, ліноленова), мають високе йодне число, швидко окислюються на повітрі, особливо під впливом сонячного випромінювання, і висихають з утворенням еластичної плівки. Невисихаючі олії містять невелику кількість гліцеридів високоненасичених (олеїнова, гідроксиолеїнова) кислот, мають низьке йодне число, утворюють плівку через більш тривалий час. Найбільш придатними для денного догляду за сухою шкірою дерматологи вважають невисихаючі олії, а для нічного – висихаючі та напіввисихаючі. Проте найбільш вдалим вважається комбінація висихаючих та невисихаючих олій, що забезпечує наявність широкого спектру жирних кислот у кремі або стабілізація суміші стійкими до окислення тригліцеридами капринової та каприлової кислот, кремнійорганічними сполуками, тваринними жирами.

Аналіз жирнокислотного складу рослинних олій показав переважання певного типу жирних кислот в кожній конкретній олії (табл. 1). Проте всі олії в різному відсотковому співвідношенні містять оліїнову, лінолеву, пальмітолеїнову, пальмітинову, стеаринову, альфа-ліноленову та гамма-ліноленову жирні кислоти. Поєднуючи декілька рослинних олій в одній композиції, досягають синергізму їх дії. Так, аналіз літератури показав, що зріла, суха, старіюча шкіра відчуває дефіцит і потребує переважання в рецептурі олеїнової, пальмітинової та лінолевої кислот, а ліноленова кислота має доповнювати спектр їх дії. Крім того, рослинні олії, які містять олеїнову кислоту, добре, але повільно всмоктуються шкірою, захищають її, в той час як олії, багаті лінолевою кислотою, відносно швидко всмоктуються без ефекту жирності [2].

Встановлено, що деякі жирні кислоти є структурними елементами фосфоліпідів клітинних мембран, учасниками процесів мітозу клітин, їх регенерації, а також синтезу гормонів. Особливе значення у цих процесах мають лінолева й ліноленова кислоти, які здатні зберігати баланс ліпідів всередині клітини, в той час як насичені кислоти, залишаючись на поверхні

шкіри, забезпечують її пом'якшення і захисну функцію. Деякі рослини, наприклад, соняшникова, виноградних кісточок, кукурудзи, окрім лінолевої та ліноленової кислот, містять токоферолі, що виконують роль природних антиоксидантів й уповільнюють вільнорадикальні реакції, тим самим гальмуючи процеси старіння шкіри. Важливою характеристикою рослинних олій, яка впливає на тактильні характеристики кінцевого продукту, є розтікання. Аналіз олій з низьким розтіканням показав, що вони здатні тривалий час знаходитись на поверхні шкіри, проте не давати тривалого відчуття гладкості, що робить їх незамінними у нічних засобах догляду. Олії, які мають високе розтікання, швидко створюють відчуття гладкості та м'якості, проте швидко поглинаються шкірою й ефект є короточасним.

Таблиця 1

Жирнокислотний склад найбільш поширених рослинних олій
(у відсотках від загальної маси)

Рослинна олія	Насичені ЖК	Моно-ненасич. ЖК	Поліненасичені ЖК		
		олеїнова (омега-9)	лінолева (омега-6)	α-ліноленова (омега-3)	γ-ліноленова (омега-6)
Льону	8-10	14	25-50	21-45	30
Кедру	7-10	22,6-25	44-45,8	0-0,3	18
Коноплі	4,5	14	65	16	4
Зародків пшениці	15	28	44	10	дані відсутні
Сої	7,2-15,1	32,5-35,6	51,7-57	3-8	-
Гірчиці	5,4	25-28	14-20	3	10-15
Рапсу	5	20	14	2-3	-
Ріпака	4	20,5	25	2	22,4
Оливи	9,1-14,2	70-87	4-12	-	дані відсутні
Соняшнику	9	33,3	39,8-60	-	дані відсутні
Кукурудзи	11,9	44,8-45,4	41-48	-	дані відсутні
Пальми	40,9-50	35-45	3-13	0-0,5	-
Виноградних кісточок	12	18	70	-	дані відсутні
Кунжуту	14	40	43	-	дані відсутні
Арахісу	15-25	40-66	18-33	-	-
Маку	7,2	28,3	58,5	-	дані відсутні
Мигдалю	5,4	80-83,7	14-16	0-0,4	дані відсутні
Абрикоса	11,5	39-70	13-38	-	дані відсутні
Горіха	8	9-15	58-78	3-15	дані відсутні
Касторова	3	3-9	3-5	-	дані відсутні

Висновки. Аналіз жирнокислотного складу, показників розтікання, фізико-хімічних властивостей та терапевтичної дії рослинних олій на шкіру дозволив нам обрати олії (кукурудзяну, виноградних кісточок, зародків пшениці, жожоба, рапсу) для подальшого дослідження з метою опрацювання складу крему, призначеного для сухої старіючої шкіри.

Список літератури

1. Kawamura, A Dietary supplementation of gamma-linolenic acid improves

skin parameters in subjects with dry skin and mild atopic dermatitis. / Kawamura, A et al // J Oleo Sci. 60(12). – 2011. – P. 597-607.

2. Lamer-Zarawska, E. Rośliny w kosmetyce i kosmetologii przeciwstarzeniowej. Lamer-Zarawska, E., Gwardys A.: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПОБУДОВИ МЕХАНІЗМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ПЕРСОНАЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Козирєва О.В., Гладцинов М.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Динамічні зміни зовнішнього середовища, його турбулентність вимагають постійного розвитку та вдосконалення системи управління підприємством, розробки нових прогресивних методів і механізмів, здатних зменшити вплив негативних факторів на загальні показники діяльності підприємства. У таких умовах висуваються нові вимоги до формування механізму управління підприємством, ефективність функціонування якого повинна забезпечуватися як під впливом удосконалення організації виробництва, праці та управління, так і спроможністю його пристосування до сучасних умов господарювання.

Мета дослідження. Метою дослідження є розвиток науково-методичних положень удосконалення механізму забезпечення ефективності управління персоналом фармацевтичних підприємств.

Методи дослідження. Методичною основою дослідження є фундаментальні положення економічної теорії, макроекономіки, теорії управління, праці вітчизняних і зарубіжних науковців, які стосуються вдосконалення механізму забезпечення ефективності управління персоналом підприємств.

Основні результати. У теорії та практиці економіки й управління існує величезна кількість напрямів забезпечення ефективності діяльності підприємств, серед яких: удосконалення технологічних процесів виробництва й торгівлі, обслуговування клієнтів, розширення ринків збуту продукції, поліпшення якості продукції, зниження цін, збільшення обсягів виробництва й продажів, підвищення продуктивності праці, поліпшення соціально-психологічного клімату в колективах, удосконалення способів і форм мотивації та стимулювання праці, що передбачає турботу про підвищення економічних показників або поліпшення техніко-технологічного, людського факторів підприємства, покращення соціально-психологічних методів впливу або вдосконалення системи мотивації та стимулювання, оптимізації функції контролю або планування [1].

Головною умовою сучасного розвитку є не просто побудова механізму управління персоналом як такого на кожному підприємстві, а й його використання на підприємствах запропонованих напрямів, які можуть забезпечити реальну соціально-економічну віддачу. У зв'язку із цим у рамках дослідження найактуальнішим є питання щодо формування ефективного механізму забезпечення ефективності управління персоналом і прогнозування рівнів ефективності діяльності фармацевтичних підприємств на основі розробленої та запропонованої методики. Узагальнюючи розглянуті положення, можна вважати, що механізм забезпечення ефективності

управління персоналом – це комплекс довгострокових методів, форм і технологій управління людським капіталом для досягнення стратегічних цілей підприємства й отримання конкурентних переваг в умовах динамічного зовнішнього середовища.

Теоретичні дослідження й практичний досвід дають можливість стверджувати, що механізм ефективності управління персоналом забезпечує взаємозв'язок із поточними і стратегічними цілями та загальною концепцією розвитку підприємства в цілому. Функціонально-структурна схема забезпечення ефективності управління персоналом фармацевтичного підприємства представлена на рис.

Насамперед необхідно проаналізувати методичні підходи до економічного змісту поняття «механізм забезпечення ефективності діяльності управлінського персоналу підприємств», переваги яких можуть бути підґрунтям для визначення особливостей побудови механізму формування та використання управлінського персоналу.

Найбільш методологічно чітким можна вважати визначення механізму управління персоналом підприємств, запропоноване В. С. Пономаренком: «це сукупність форм, структур, методів і систем управління, що поєднуються спільністю мети (доцільна сукупність), за допомогою яких здійснюються узгодження суспільних, групових і особистих інтересів, забезпечуються функціонування та розвиток підприємства як соціально-економічної системи» [2]. Перевагою такого трактування є чіткий перелік інструментів, за допомогою яких функціонує система.

Необхідною умовою для підвищення ефективності діяльності персоналу фармацевтичного підприємства є розробка такого управлінського інструментарію, який зможе забезпечити реальну соціально-економічну віддачу.

У зв'язку із цим у рамках дослідження найбільш актуальним є питання щодо формування ефективного механізму забезпечення ефективності управління персоналом та прогнозування рівнів ефективності діяльності підприємств на основі науково-методичного підходу до вдосконалення процесів його формування.

Формування ефективного механізму управління персоналом – це ключова ланка підвищення конкурентоспроможності підприємства, що вимагає вирішення таких завдань [3]:

- забезпечення потреби підприємства в персоналі необхідних кількості та кваліфікації;
- досягнення обґрунтованого співвідношення між організаційно-технічною структурою виробничого потенціалу та структурою трудового потенціалу;
- створення умов для високопродуктивної праці та високого рівня її організованості, мотивованості й самодисципліни;
- закріплення працівника на підприємстві, формування стабільного колективу як умова окупності засобів, що витрачаються на робочу силу (залучення, розвиток персоналу);

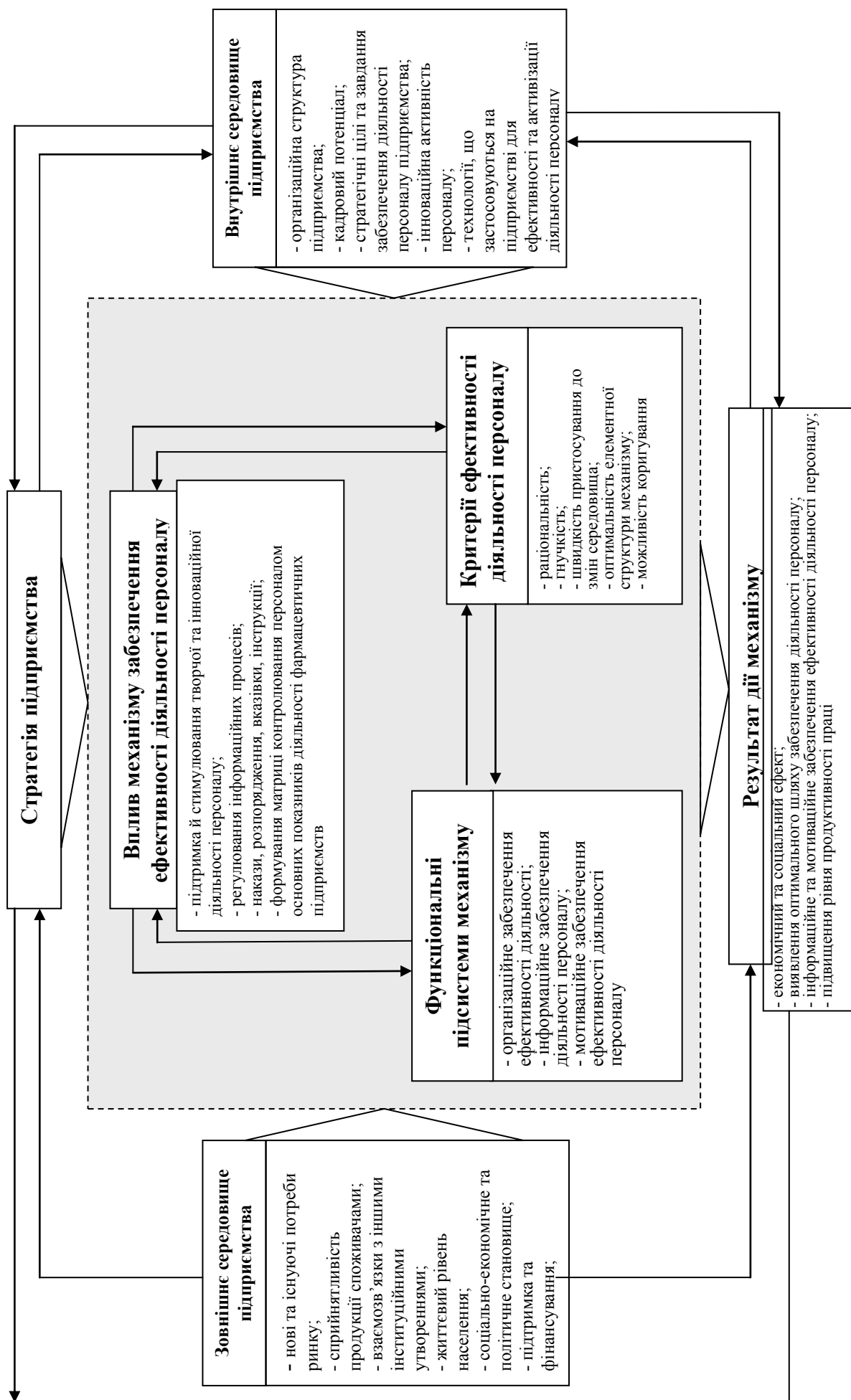


Рис. Функціонально-структурна схема забезпечення ефективності управління персоналом фармацевтичного підприємства

– гарантування реалізації бажань, потреб та інтересів працівників відносно змісту та умов праці, можливостей професійно-кваліфікаційного й посадового просування;

– узгодження виробничих і соціальних завдань (збалансованість інтересів підприємства й працівників, економічна й соціальна ефективність).

Висновки. Отже, механізм забезпечення ефективності управління персоналом – усебічно обґрунтована сукупність компонентів управління персоналом, спрямованих на нарощування конкурентних переваг підприємства.

Список літератури

1. Сардак О.В. Позиція персонал-маркетингу в управлінні працівниками підприємств / О.В. Сардак // Економічний аналіз. – 2011. – Вип. 8, ч. 2. – С. 303-307.

2. Лукашевич В.М. Економіка праці та соціально-трудові відносини / Лукашевич В. М. – Львів : «Новий світ - 2000», 2014. – 248 с.

3. The Global Information Technology Report 2013. Growth and Jobs in a Hyperconnected World – Режим доступу до журн. : http://www3.weforum.org/docs/WEF_GITR_Report_2013.pdf.

ПОКАЗНИКИ ІНТЕНСИВНОСТІ РОСТУ ТОМАТІВ, ОБРОБЛЕНИХ БІОПРЕПАРАТОМ АЗОТОФІТ®-Р

Колісник Ю.Л., Шаповалова О.В., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. До негативних наслідків антропогенного впливу в галузі сільського господарства належать деградація ґрунтів, динамічне зниження кількості різних груп ґрунтових бактерій, зменшення їх фізіологічної активності, навіть порушення структури біоценозів і екосистем [2].

У зв'язку з цим велика увага приділяється мікроорганізмам, дія яких сприяє підвищенню родючості ґрунтів та покращенню врожайності рослин. До найбільш значущих представників мікрофлори ґрунту відносяться бактерії, які здатні фіксувати азот з атмосфери, продукувати велику кількість природних стимуляторів росту рослин та відновлювати структуру ґрунту. До них належать вільно існуючі в ґрунті мікроорганізми роду *Azotobacter*. В наш час біологічні особливості цих бактерій добре вивчені [4]. Це слугує основою для обґрунтування їх використання у складі ефективних біопрепаратів, які широко застосовуються в рослинництві в якості альтернативи мінеральним добривам.

Біологічні препарати – це препарати, які отримують біотехнологічними методами. Вони є більш екологічно безпечнішими для людини, тварин, рослин та мікроорганізмів, ніж хімічні стимулятори росту, антибіотики тощо. Біопрепарати можуть бути застосовані разом з органічними добривами.

Біопрепарати здатні підвищувати продуктивність рослин і якість врожаю, зберігати природні властивості ґрунтів та екологічну рівновагу в довкіллі [1]. Тому інтерес до біологічних препаратів постійно зростає.

На сьогодні препарати, до складу яких входять живі клітини бактерій роду *Azotobacter*, широко представлені на ринку України. Це – Біокомплекс АТ, Бактофіт марки Б, Бактофіл, Азотер, Азорхіз, Азогран, Агрінос. Вони рекомендовані для використання у зерновому господарстві, кормовиробництві, овочівництві і баштанництві.

Серед овочевих рослин одними з найпопулярніших є томати. Їх плоди мають багатоцільове використання. Вони містять до 1,5-4,9% вуглеводів, до 1,65% білка, органічні кислоти, пектинові речовини, ферменти, алкалоїди, жири, каротин – 0,2-1,6 мг/100 г, вітаміни С – 12,0-35,7 мг / 100г, В1, В2, мінеральні солі (натрій, калій, магній, фосфор і ін.). Багатий хімічний склад плодів дозволяє широко застосовувати їх в лікувальному харчуванні як додаткове джерело поповнення організму вітамінами і мінеральними солями.

Мета дослідження. Вивчити вплив універсального біопрепарату Азотофіт®-Р (виробник: ПП «БТУ-Центр», Україна, Вінницька обл., м. Ладижин) на схожість насіння та ріст розсади томатів.

Методи дослідження. Досліджували біопрепарат Азотофіт®-Р, діючою основою якого є живі клітини бактерій виду *Azotobacter chroococcum*, мікро- та макроелементи, ферменти, амінокислоти, вітаміни та фітогормони.

Експерименти проводили в весняний період. Об'єктом досліду було

обрано томати сорту Волгоградські.

На початку досліджень все насіння витримували в 1% розчині KMnO_4 протягом 30 хвилин з послідовним промиванням у 1% розчині харчової соди 30 хвилин.

Після цього розділили насіння навпіл і одну половину замочували в препараті Азотофіт®-р в концентрації 10 мл препарату на 0,5 л води на 3 години (дослідне насіння). А іншу половину насіння замочували в відстояній воді з водопроводу на 3 години (контрольне насіння).

Потім оброблене препаратом і не оброблене насіння висушували протягом 12 годин при кімнатній температурі.

В першому експерименті визначали енергію проростання (на 5 день) та схожість насіння (на 10 день) за ГОСТ 1203-84 [3]. Дослідне та контрольне насіння у кількості по 50 шт. розміщували для проростання на вологому фільтрувальному папері у чашках Петрі, які утримували у темноті при кімнатній температурі.

В другому експерименті, який тривав 60 днів, вивчали інтенсивність росту розсади згідно рекомендацій, викладених в керівництві [5]. Для вирощування розсади використовували ґрунт «Універсальний», полив проводили відстояною водопровідною водою.

Касети з розсадою ($n=55$) розміщували під прямим сонячним світлом (дослід 1 та контроль 1) та на відстані 2 м (дослід 2 та контроль 2). Дослідження виконували у двох повторях.

Проводили фотодокументування результатів, визначали лінійні та масові параметри коріння, стеблин та листя рослин.

Математичну обробку даних проводили загальноприйнятими методами з використанням пакета програм «Excel–2010».

Основні результати. Отримані результати свідчать, що енергія проростання насіння, обробленого препаратом, складала 31%, що на 13% перевищувало даний показник необробленого насіння. Схожість дослідного насіння була 84%, що перевищувало показник схожості контрольного насіння на 3%. Таким чином, біопрепарат позитивно впливав на обидва показники.

Було встановлено, що препарат також ефективно змінював параметри росту розсади томатів. Хоча лінійні розміри коренів істотно не відрізнялися, довжина стебел розсади після обробки біопрепаратом вірогідно перевищувала розміри контрольної розсади. Маса дослідної розсади вірогідно перевищувала контрольну - коренів та стебел в 1,5 рази, листя – в 1,3 рази (таблиця 1).

Таблиця 1

Лінійні та вагові параметри росту розсади томатів ($M \pm m$)

Група	Довжина коренів, см	Довжина стебел, см	Маса коренів, г	Маса стебел, г	Маса листя, г
Дослід ($n=92$)	$6,43 \pm 0,38$	$11,28 \pm 0,03^*$	$5,29 \pm 0,51^*$	$13,68 \pm 0,02^*$	$9,08 \pm 0,03^*$
Контроль ($n=89$)	$6,75 \pm 0,48$	$10,46 \pm 0,07$	$3,60 \pm 0,40$	$9,35 \pm 0,14$	$6,79 \pm 0,20$

Примітка. * - $P < 0,05$

За результатами спостережень, корені розсади обох груп, яка зростала під прямими сонячними променями, росли менш інтенсивно; їх довжина була вірогідно нижчою як у оброблених, так і у необроблених препаратом рослин. При цьому довжина коренів розсади, отриманої з обробленого насіння, перевищувала цей показник у контролі. В той же час довжина стебла усіх дослідних рослин була вищою за контроль, а у рослин, які гірше освітлювались, спостерігали вірогідну різницю за цим показником (рис. 1).

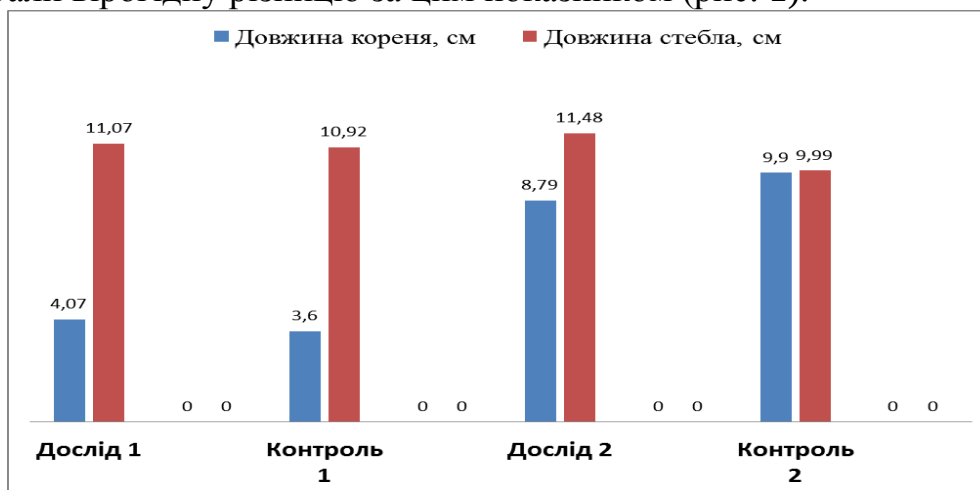


Рис. 1. Довжина коренів та стебла розсади томатів за різних умов освітлення

Вплив біопрепарату Азотофіт®-Р на масу розсади за різних умов освітлення наведено на рисунку 2. Дослідна розсада в обох групах мала більшу масу, ніж контрольні рослини. У рослин, які вирощували під прямими прямим освітленням, маса коренів була більшою в 2,6 ($P < 0,05$); стебла – в 1,6, листя – в 1,7 рази. За умов непрямого сонячного освітлення маса коренів та стебла відрізнялась більш суттєво. Вона у дослідних рослин була більшою у 1,3 рази. У всіх рослин, оброблених біопрепаратом, незалежно від умов освітлення, маса листя була більшою.

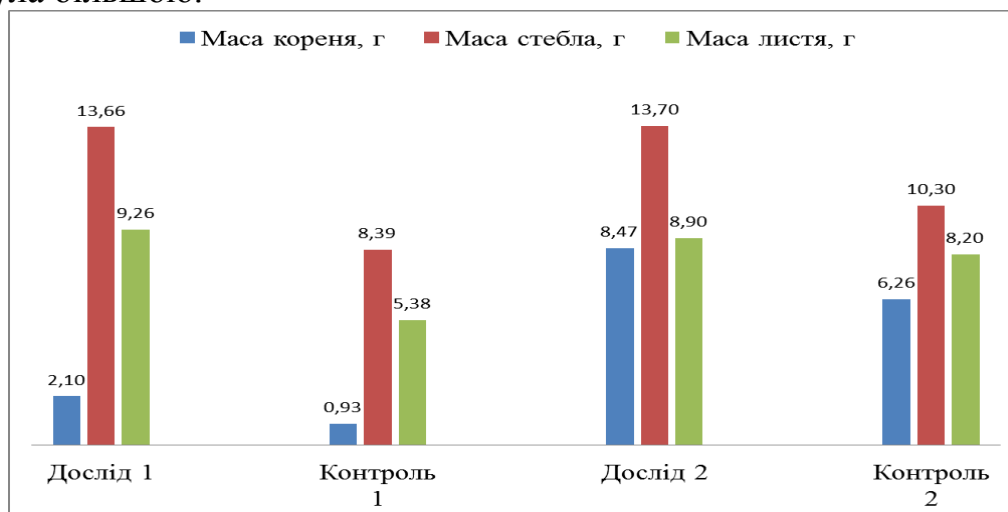


Рис. 2. Маса коренів та надземної частини розсади томатів за різних умов освітлення

Висновки. Доступність азоту позитивно впливає на розвиток рослин.

Біопрепарат Азотофіт®-Р, що вміщує живі клітини азотфіксуючих бактерій *Azotobacter chroococcum* та елементи живлення рослин, підвищує енергію проростання насіння томатів на 13 %, схожість насіння на 3 %. Розсада, яку виростили з обробленого препаратом насіння, відрізняється більшою довжиною та масою коренів та надземної частини рослин. За умов вирощування під прямим сонячним світлом показники маси коренів, стебла та листя дослідної розсади перевищують параметри контрольної в 2,6; 1,6 та 1,7 рази відповідно.

Отримані результати підтверджують перспективність використання біопрепаратів, до складу яких входять живі азотфіксуючі мікроорганізми та їх метаболіти, з метою інтенсифікації росту овочевих культур.

Список літератури

1. Волкогон В. В. Мікробні препарати у землеробстві: теорія і практика / В. В. Волкогон, О. В. Надкернична, Т. М. Ковалевська. – Київ: Аграрна наука, 2012. – 312 с. – (2).
2. Екологічна біотехнологія: у 2 кн. Кн. 1/ О.В. Швед [та інш.]. – Львів: Львівська політехніка, 2010. – 424 с.
3. Методы определения всхожести ГОСТ 12038-84/ Межгосударственный стандарт. – Москва: Стандартинформ, 2011. – С. 64.
4. Сытников Д. М. Биотехнология микроорганизмов азотфиксаторов и перспективы применения препаратов на их основе// Біотехнологія. – 2012. - Т. 5, №4. – С. 34-45.
5. Шульгина Л.М. Выращивание рассады, овощных и бахчевых культур в пленочных теплицах. – 2-е изд., доп. и перераб. – К.: Урожай, 1984. – 112 с.

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Коноваленко И.С., Половко Н.П.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. Необходимостью создания препарата на основе лекарственного растительного сырья для негормональной терапии пред- и постклимактерического синдрома является малое количество на рынке Украины лекарственных препаратов, обладающих негормональной активностью и одновременно обладающие широким спектром действия на климактерический синдром.

Цель исследования. Несмотря на то, что заместительная гормональная терапия продолжает оставаться основным методом лечения вазомоторных и урогенитальных симптомов в пред- и постменопаузе, многие женщины имеют противопоказания или предубеждения к применению гормональных препаратов. В связи с этим актуальным является поиск альтернативных методов лечения климактерического синдрома, в том числе препаратов растительного происхождения. В пользу последних особенно убедительно говорит небольшой спектр побочных явлений и низкая токсичность, что выгодно отличает их от препаратов микробного и химического синтеза. Не случайно в настоящее время лекарственные вещества природного происхождения, особенно растительного, составляют около 30% всех препаратов, применяемых в современной медицине. Обоснование целесообразности использования и поиск лекарственного растительного сырья в состав препаратов для устранения климактерических расстройств [4,5].

Методы исследования. В качестве объекта исследования использовали лекарственное растительное сырье: листья шалфея, листья крапивы, трава тысячелистника, цветы календулы, шишки хмеля и плоды шиповника, а также сбор, состоящий из вышеуказанного ЛРС. Соотношение лекарственного растительного сырья было подобрано согласно данным литературных источников и прописям экстенпоральных рецептов сборов. Предложенный состав сбора содержит: 2 части листьев шалфея, 2 части шишек хмеля, по 1 части листьев крапивы, травы тысячелистника, цветков календулы, плодов шиповника. В ходе экспериментальных исследований изучали влагосодержание и фракционный состав отдельных компонентов и готового сбора согласно методик ДФУ 2.0 [1, 2,4].

Основные результаты.

Результаты исследования влагосодержания наведены в таблице 1. Экспериментально установлено, что влажность сырья находится в пределах: листья шалфея – $7,74 \pm 0,013\%$, листья крапивы – $6,56 \pm 0,015 \%$, трава тысячелистника – $5,23 \pm 0,016 \%$, цветки календулы – $9,73 \pm 0,011 \%$, плоды шиповника – $0,38 \pm 0,010 \%$, шишки хмеля – $5,81 \pm 0,012 \%$. Влажность сбора для лечения климактерического синдрома составляет 7,28 %.

Таблица 1

Влагосодержание сырья

ЛРС	Влагосодержание сырья, %
Листья шалфея	$7,74 \pm 0,013$
Листья крапивы	$6,56 \pm 0,015$
Трава тысячелистника	$5,23 \pm 0,016$
Цветки календулы	$9,73 \pm 0,011$
Плоды шиповника	$0,38 \pm 0,010$
Шишки хмеля	$5,81 \pm 0,012$
Сбор	$7,28 \pm 0,0137$

Результаты исследования фракционного состава приведены в таблице 2. Фракционный анализ показал, что около 73 % фракции сбора проходит через сито диаметром пор от 2,0 до 0,5 мм. Частицы больше 2,0 составляют 13 % и пыль 14 %.

Таблица 2

Фракционный состав сбора и лекарственного растительного сырья

ЛРС	Диаметр сит, мм										
	10	7	5	4,5	3,25	2,0	1,4	1,0	0,7	0,5	пыль
Сбор	$0,16 \pm 0,01$	$0,151 \pm 0,01$	$1,73 \pm 0,01$	$1,545 \pm 0,01$	$6,59 \pm 0,01$	$6,53 \pm 0,02$	$8,93 \pm 0,02$	$8,46 \pm 0,03$	$5,54 \pm 0,02$	$3,52 \pm 0,02$	$9,81 \pm 0,02$
Листья шалфея	$0,06 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,02$	$1,20 \pm 0,02$	$1,79 \pm 0,02$	$5,52 \pm 0,01$	$6,48 \pm 0,01$	$9,08 \pm 0,01$	$10,47 \pm 0,01$	$4,79 \pm 0,02$	$4,27 \pm 0,02$	$7,07 \pm 0,12$
Листья крапивы	$0,0 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,18$	$1,34 \pm 0,011$	$3,32 \pm 0,08$	$3,43 \pm 0,07$	$6,86 \pm 0,06$	$7,28 \pm 0,05$	$11,65 \pm 0,01$	$6,15 \pm 0,014$	$9,19 \pm 0,03$
Трава тысячелистника	$0,23 \pm 0,08$	$2,19 \pm 0,06$	$3,88 \pm 0,08$	$3,32 \pm 0,08$	$10,77 \pm 0,01$	$8,80 \pm 0,08$	$8,0 \pm 0,01$	$4,63 \pm 0,01$	$4,0 \pm 0,07$	$1,83 \pm 0,06$	$1,63 \pm 0,08$
Цветки календулы	$0,0 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,03$	$4,81 \pm 0,01$	$2,91 \pm 0,04$	$13,74 \pm 0,01$	$14,52 \pm 0,01$	$4,85 \pm 0,01$	$3,82 \pm 0,01$	$3,81 \pm 0,07$
Плоды шиповника	$0,0 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,13$	$0,69 \pm 0,13$	$1,07 \pm 0,03$	$10,79 \pm 0,01$	$17,27 \pm 0,01$	$9,19 \pm 0,03$	$3,87 \pm 0,03$	$3,34 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,013$	$2,62 \pm 0,03$
Шишки хмеля	$0,80 \pm 0,08$	$3,28 \pm 0,07$	$3,34 \pm 0,05$	$1,19 \pm 0,06$	$4,5 \pm 0,08$	$0,49 \pm 0,09$	$6,73 \pm 0,08$	$10,16 \pm 0,01$	$4,66 \pm 0,01$	$4,65 \pm 0,08$	$10,34 \pm 0,18$

Фракционный анализ ЛРС показал, что около 66 % фракции листьев шалфея проходит через сито диаметром пор от 2,0 до 1,0 мм, частицы больше 2,0 составляют 20 % и пыль 13 %; около 60 % фракции листьев крапивы проходит через сито диаметром пор от 2,0 до 0,5 мм, частицы больше 2,0 составляют 27 % и пыль 13 %; 66 % фракции травы тысячелистника проходит

через сито диаметром пор от 2,0 до 0,5 мм, частицы больше 2,0 составляют 20 % и пыль 13 %; 75 % фракции цветков календулы проходит через сито диаметром пор от 2,0 до 0,5 мм, частицы больше 2,0 составляют 20 % и пыль 5 %; 76 % фракции плодов шиповника проходит через сито диаметром пор от 2,0 до 0,5 мм, частицы больше 2,0 составляют 20 % и пыль 4 %; 78 % фракции шишек хмеля проходит через сито диаметром пор от 2,0 до 0,5 мм, частицы больше 2,0 составляют 10 % и пыль 12%. Это обуславливает необходимость дополнительного измельчения и просеивания некоторых видов ЛРС выбранных для изготовления сбора. Полученные результаты будут учтены при изготовлении экстракционных препаратов на основе комплекса данного лекарственного растительного сырья.

Выводы.

Изучена влажность и фракционный состав лекарственного растительного сырья и сбора для лечения климактерического синдрома.

Установлено, что преимущественное количество фракций лекарственного растительного сырья находится в диапазоне 2,0 до 0,5 мм, фракция сбора – от 2,0 до 0,5 мм, что соответствует требованиям ДФУ.

Полученные результаты будут использованы при разработке технологии сбора и изготовлении экстракционных препаратов на основе комплекса данного лекарственного растительного сырья.

Список литературы

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш.учебн.завед.: перевод с укр.: в 2 ч. Ч.1; перевод с укр.яз./ [В.И.Чуешов, Е.В.Гладух, И.В. Сайко и др.]. – Винница : Нова Книга, 2014. – 696 с.
3. Вихляева, Е. М. Стратегия заместительной гормональной терапии при постменопаузальном синдроме. Негормональная коррекция системных изменений в менопаузе / Е. М. Вихляева // Медицинский журнал. -»МИК», 2007:22-34. – С. 30-41.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – 2-е вид. – 3 т.: РІПЕГ, 2014. – 732 с.
5. Geola F. L., Frumar A. M., Tataryn I. V. et al. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women // J. clin. Endocr. – 2014. – Vol. 51. – P. 620-625.

РОЗРОБКА ЗБОРУ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ

Коновальчук А.Г., Стремоухов О.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ.

Гіпотиреоз – патологічний стан, що виникає у людини при недостатності гормонів щитоподібної залози внаслідок зниження або повного випадіння функції щитоподібної залози, недостатній дозі тироксину при замісній терапії. Для лікування цих патологічних процесів використовуються препарати українського та закордонного виробництва. В офіційній медицині призначення гормональної (замісної терапії), а не рідко й операції, обов'язкові. Але проблема захворювання часто залишається не вирішеною. При радикальному рішенні - операції, людина приречена на довічне прийняття гормональної терапії, внаслідок видалення гормонопродукуючої ділянки щитовидної залози, а часом і поверненню до первісної ситуації, тільки вже до виникнення процесу в іншій ділянці органа. Тому люди, які страждають цим захворюванням, часто шукають інші безмедикаментозні і безопераційні шляхи. І тут на допомогу приходять методи традиційної народної медицини [5].

Фітотерапія як метод лікування може використовуватись у комплексі з фармакотерапевтичним лікуванням або окремо при легких формах захворювання, в період між курсами медикаментозного лікування, а також для профілактики в проблемних осіб. Для цього використовуються лікарські рослини, що містять у своєму складі органічний йод, покращують його всмоктування в кишечнику, стимулюють біосинтез тиреоїдних гормонів (T_3 , T_4), а також зменшують прояви симптомів захворювання. Фітотерапія гіпотиреозу повинна бути практично безперервною. Причому кожні 2-3 місяці потрібно змінювати склад зборів лікарських трав [1, 5].

Мета дослідження. Розробка екстемпорального лікувально-профілактичного збору з лікарської рослинної сировини для лікування гіпертиреозу.

Методи дослідження. Для перетворення лікарської рослинної сировини (ЛРС) на лікарський засіб, необхідно вивчити характерні числові показники та технологічні властивості, які необхідно мати на увазі при подрібненні сировини, її транспортуванні, проведенні процесу екстрагування. Головними числовими показниками та технологічними параметрами рослинної сировини є вологість (втрата в масі при висушуванні); загальна зола; зола, нерозчинна в 10 % розчину кислоти хлористоводневої; вміст діючих речовин, питома, об'ємна та насипна маса, пористість, вільний об'єм шару сировини та ін. З метою обґрунтування оптимального складу екстемпорального збору для лікування гіпертиреозу нами були вивчені і проаналізовані літературні дані стосовно лікарської рослинної сировини, яку найчастіше використовують при даній патології. У таблиці 1 наведено деякі рослини, які застосовуються при захворюваннях на гіпотиреоз у народній медицині.

Хімічний склад та фармакологічні властивості ЛРС

Назва ЛРС	Хімічний склад	Фармакологічні властивості
Трава настурції лікарської	містить ефірну олію, глюкозид глюконастурцин, калієву сіль глюконастурцієвої кислоти $C_{15}H_{20}O_9S_2K$, роданову сполуку, таніни, цукри, каротин, віт. С (до 210мг%), провітамін А, віт. В ₁ В ₂ і Е, з хімічних елементів - йод (5мг%), калій, залізо і миш'як	має протизапальні, діуретичні, легкі проносні та протиалергічні властивості, застосовується при захворюваннях щитовидної залози, які супроводяться гіпофункцією
Трава дроку красильного	містить алкалоїди (спартеїн, цитизин, метилцитизин та інші), флавонові глікозиди лютеолін і геністеїн, органічні кислоти, ефірну олію (0,02-0,03 %), барвник скопарин, тритерпенові сапоніни, гіркоти, слиз та мінеральні солі	має сечогінний, жовчогінний, судинозвужувальний, проносний, заспокійливий, кровоспинний та кровоочисний засіб, використовують при всіх видах жовтяниці, при серцевій недостатності зі зниженим тиском крові при хворобах щитовидної залози
Трава кропиви дводомної	містить глікозид уртицин, дубильні речовини (понад 2 %), каротиноїди (каротин, ксантофіл, ксантофілєпоксид, віолаксан-тин), хлорофіл (до 5%), віт. С, В ₂ , В ₃ , органічні кислоти, мікро- і макро-елементи (кремній, залізо - 41мг%, мідь - 1,3мг%, марганець - 8,2мг%, бор - 4,3 мг% , титан - 2,7 мг%, нікель - 0,03 мг%).	має кровоспинні, сечогінні та загальнозміцнюючі властивості, виявляє слабку жовчогінну дію, виявляє стимулюючу й тонізуючу дію, активізує основний обмін речовин, посилює діяльність серцево-судинної системи і дихального центру, стимулює грануляцію
Плоди аронії чорноплідної	містять 5-6% фенольних сполук (флавоноїди і фенолокислоти), до 2,5% пектинових речовин, цукри (4,6-9,4%), фенолкарбонові кислоти, віт. В ₉ , В ₂ , В ₃ , Е, С, та мікроелементи (йод – 5-6 мкг/100 г, молібден, марганець, мідь, бор, кобальт і інші)	має гіпотензивні, спазмолітичні, протизапальні, капілярно-зміцнюючі, сечогінні й жовчогінні властивості; завдяки вмісту фенолкарбонових кислот і йоду їх застосовують у комплексній терапії тиреотоксикозу
Трава нетреби колючої	містить значну кількість йоду, алкалоїди, глікозид ксантострумарин, аскорбінову кислоту та інші речовини.	має антимікробні, потогінні, жарознижуючі та седативні властивості; застосовують при діареї, дизентерії, хворобах простудного характеру, шкірних захворюваннях та хворобах щитовидної залози.

Для виготовлення даного збору необхідно використати лікарську рослину сировину, що регулюють рівень тиреоїдних гормонів в організмі, усувають метаболічні порушення у хворих. Такими компонентами є йод (нормалізує рівень гормонів у крові), кальцій (для зміцнення кісток, волосся, нігтів), залізо, органічні кислоти, вітаміни – А, С, Е, К, вітаміни групи В та інші.

Теоретичне обґрунтування технології збору проводили згідно з технологічною схемою, представленою в Методичних рекомендаціях та наказу МОЗ України [3, 4]. Основними технологічними стадіями є: санітарна підготовка виробництва, підготовка сировини (подрібнення і просіювання), приготування збору (перемішування сировини), фасування та пакування.

Виготовлення даного лікарського збору розпочинали з підготовки ЛРС. На даному етапі проводили органолептичний контроль сировини, встановлювали наявність домішок, якості та кількості вміст діючих речовин. На другому етапі сировину подрібнюють за допомогою січкарень, просіюємо за допомогою сит і змішуємо ЛРС у барабанному змішувачі.

Як компоненти збору нами була обрана ЛРС яка традиційно використовується в Україні для лікування гіпотиреозу, має комплексну терапевтичну дію на організм та є економічно доступною [1]. Дані щодо хімічного складу та терапевтичної дії надані у таблиці 1

Для приготування збору ми використовували наступний склад:

Рр:	Трава настурції лікарської	20,0
	Трава нетреби колючої	20,0
	Трава кропиви дводомної	20,0
	Трава дроку красильного	20,0
	Плоди аронії чорноплідної	20,0

Спосіб приготування: 3 столових ложки суміші залити 500 мл окропу, настоювати 30 хвилин. Процідити, вживати 3 рази в день по 200 мл.

Для розробки методів контролю якості збору згідно ДФУ нами було визначено вологість, золу, вміст екстрактивних речовин [2]

Основні результати. Для формування лікарського збору було проаналізовано 12 лікарських рослин: настурція лікарська, дрік красильний, мох ісландський, кропива дводомна, шипшина собача, любисток лікарський, м'ята перцева, деревій звичайний, сухоцвіт багновий, полин гіркий, аронія чорноплідна, нетреба колючатакі за хімічним складом та фармакологічною дією. На основі літературних даних нами був запропоновано склад збору для лікування гіпотиреозу, до складу якого увійшли п'ять рослин вітчизняної флори.

За зовнішнім виглядом збір є сумішшю шматочків лікарської рослинної сировини різної форми світло-зеленого кольору, з включенням частинок темно-синього кольору і має специфічний запах. Експериментально встановлено, що вологість в досліджуваному зборі становить 6,57 %, загальна зола – 9,50 %. Вміст екстрактивних речовин (екстрагент – вода) у зборі складає – 17,67%.

Необхідно відмітити, що фітотерапія гіпотиреозу повинна бути практично безперервною. Причому кожні 2-3 місяці потрібно змінювати склад зборів лікарських трав. Поряд із зборами бажано рекомендувати фітопрепарати, що стимулюють функцію кори надниркових залоз (солодка гола, кропива

дводомна, череда, паслін).

Висновки. Узагальнені літературні дані щодо використання ЛРС у терапії гіпотиреозу. На основі літературних даних, запропоновано склад лікарського багатокомпонентного збору, для профілактики та лікування гіпотиреозу. Проведено товарознавчий аналіз вихідної ЛРС (зовнішні ознаки, вологість, мінеральні та органічні домішки, загальна зола і кількісне визначення) та встановлено, що вона відповідає вимогам нормативної документації. Встановлено вологість, загальну золу, та золу не розчину в НСІ, екстрактивні речовини збору. Отримані дані будуть використані для подальшої стандартизації збору.

Список літератури

1. Владимірова І. М. Фармакотерапевтичні напрямки застосування йодовмісних лікарських рослин при різних групах захворювань щитоподібної залози / І. М. Владимірова, В. А. Георгіянц // ScienceRise. Фармацевтичні науки. – 2015. – № 11(4). – С. 46-54.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 730 с. – ISBN 978-966-96478-8-7

3. Методичні рекомендації «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек». – Київ: - МОЗ України, 2005. С.98.

4. Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812 «Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках».

5. Приступюк О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем / О. М. Приступюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – Донецьк, 2011, № 4. – С. 104-109.

ВИЗНАЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЯК КОМПОНЕНТА М'ЯСНИХ ПРОДУКТІВ

Корх Н.С., Тетеріна С.М., Сімахіна Г.О.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. У сучасній м'ясопереробній промисловості чітко простежується тенденція до пошуку й розроблення інноваційних технологічних рішень для виробництва продукції, що характеризується високим рівнем якості, екологічності, біологічної безпеки, а також функціональністю [1].

М'ясо тварин і птиці містить мікроорганізми, які потрапляють в нього в наслідок мікробного обнасення тканин тварин до і після їх забою. Мікроорганізми, що знаходяться в м'ясі, активно розмножуються, оскільки цей продукт є гарним поживним середовищем для їх існування [5]. Видовий склад мікроорганізмів м'ясної сировини дуже різноманітний: гнильні бактерії, мікрококи, молочнокислі, маслянокислі, оцтовокислі, пропіоновокислі бактерії, плісневі гриби, дріжджі, актиноміцети. Поряд із сапрофітами в продуктах можуть міститися патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми – збудники зооантропонозів, харчових токсиніфекцій і токсикозів [3]. Одним із шляхів зниження мікробного обнасення сировини та підвищення біологічної цінності м'ясних продуктів є застосування натуральних антимікробних компонентів, які можуть замінити хімічні консерванти.

В якості альтернативи хімічним консервантам можна використовувати безпечні для людини сполуки природного імунітету рослин і тварин – біополімери, фітонциди і екстракти прянощів. Завдяки останнім досягненням науки значну кількість таких речовин вдалося ідентифікувати і виділити. Джерелом для виробництва бактеріостатичних компонентів природного походження може бути вторинна сировина харчової промисловості, малоцінні і невикористовувані в їжу частини рослинної продукції. Такі протимікробні речовини природного походження можуть використовуватися для харчових продуктів, які зазнають мінімальної обробки. Фітонциди і фітоалексини – антибактеріальні речовини, які можуть бути виділені з ряду відомих рослин: часник (*Allium sativum*), цибуля (*Allium cepa*), гірчиця (*Sinapis alba*), хрін (*Armoracia rusticana*), редька (*Raphanus sativus*) та ін. [5].

Сила і спектр антимікробної дії фітонцидів дуже різноманітні, вони можуть запобігати розвитку багатьох видів найпростіших, бактерій і нижчих грибів, тому добавки на основі рослинної сировини можна використовувати як інгібітори біохімічних і мікробіологічних процесів. Крім того рослинна сировина може бути додатковим джерелом біологічно цінних речовин підвищуючи тим самим функціональність готових продуктів. Серед перспективних натуральних рослинних компонентів, які можуть бути використані в якості додаткового джерела біологічно активних речовин при виробництві харчових продуктів розглядають зелену масу рослин, зокрема черемші [4].

Мікроорганізми є постійними супутниками не тільки людини і тварин,

але і, в рівній мірі, вищих рослин, зокрема використовуваних, як біологічні добавки до продуктів харчування. Мікроорганізми можуть міститися, як на поверхні, так і усередині зелених частин рослин, їх коріння, насіння, плодів. Так, епіфітна мікрофлора, що знаходиться на поверхні наземних частин рослин. По якісному складу вона досить одноманітна, типовими її представниками є *Pseudomonas furbicola aurum*, *Pseudomonas fluorescens*. Рідше зустрічаються спорові бактерії *Bacillus mesentericus*, цвілеві і дріжджові гриби. Епіфітні мікроорганізми є антагоністами фітопатогенних бактерій, захищаючи рослини від захворювань [2].

Отже, рослинна сировина поруч з позитивними моментами, підвищення біологічної цінності їжі та інгібуючим впливом на розвиток мікрофлори основної сировини для її виготовлення, може виступати додатковим джерелом мікроорганізмів, що негативно може впливати, як на технологічний процес виробництва харчових продуктів так і на безпечність та біологічну стійкість готових продуктів харчування. Тому, доцільним було проведення досліджень мікрофлори зразків рослинної сировини перспективної для застосування в технології м'ясних продуктів.

Мета дослідження. Визначення мікробіологічних показників зразків рослинної сировини, а саме висушених і подрібнених зелених частин наступних рослин: часнику, черемші, подорожника та кропиви, з метою перевірки можливості їх застосування в рецептурах м'ясних продуктів.

Методи дослідження. При відборі проб рослинної сировини дотримувались умов асептики, для відбору необхідної маси продукту використовували підготовлені лабораторні шпателі, відбір та зважування проводили з дотриманням умов асептики.

Наважку рослинної сировини вносили у стерильну у колбу з 90 см³ стерильної водопровідної води. Аналіз проводили методом Коха виконуючи серію послідовних десятикратних розведень.

Посів на певні середовища проводили:

- для визначення кількості мезофільних аеробних та факультативно анаеробних мікроорганізмів (МАФAM) на щільне поживне середовище м'ясопептонний агар (МПА), інкубування проводили за температури 37 °С,
- для визначення у зразках кількості плісневих (міцеліальних) грибів і дріжджів на щільне поживне середовище сусло-агар, інкубування проводили за температури 30 °С,
- для визначення кількості спорових бактерій на середовище МПА (суспензію перед висівом витримували на водяній бані з температурою 90 °С протягом 20 хв.).

Терміни обліку мікроорганізмів залежно від групи мікроорганізмів становили: для визначення кількості МАФAM та кількості спорових бактерій (середовище МПА) на другу – третю добу інкубації, для визначення кількості міцеліальних грибів і дріжджів (середовище сусло-агар) на п'яту – сьому добу.

Для виявлення бактерій групи кишкових паличок (БГКП) проводили висів суспензії у накопичувальне середовище Кеслера. Інкубували посіви за температури 37 °С протягом 24-48 годин. Через дві доби у разі спостереження

газоутворення (підймання скляного поплавка) та зміни зовнішнього вигляду (помутніння, зміна забарвлення) проводили пересів на щільне середовище Ендо і проводили інкубування ще дві доби за температури 37 °С. Після інкубування чашок з середовищем Ендо оцінювали характерність культуральних ознак утворених колоній та їх відповідність колоніям БГКП.

Для виявлення сульфїтредукувальних клостридій проводили висів суспензії відповідного розбавлення продукту в ряд пробірок з напіврідким селективно-діагностичним середовищем. Інкубування пробірок проводили за температури 37 °С протягом 48-72 годин після чого перевіряли на наявність характерних колоній.

Основні результати. Окрім проведення кількісного визначення мікробіологічних показників (табл. 1), було проведено дослідження якісного складу мікробіоти досліджених зразків. З цією метою ізольовані колонії, що відрізнялись від решти за культуральними ознаками, досліджували мікроскопіюванням фіксованих препаратів (профарбованих за Грамом) та препаратів живих клітин (роздавлена крапля).

Найбільш різноманітною виявилась мікробіота сировини отриманої з зеленої маси кропиви та часнику. Серед виявлених морфотипів переважають культури подібні за більшістю ознак до: бактеріальних *Micrococcus*, *Bacillus*, *Bacterium* та міцеліальних грибів роду *Aspergillus* і *Penicillium*.

Таблиця 1

Узагальнені мікробіологічні показники рослинної сировини.

Тип рослинної сировини	Кількість виявлених морфотипів	Середній вміст мікроорганізмів, КУО/г		
		Спороутворювальні бактерії	МАФАМ	Міцеліальні гриби та дріжджі
Кропива	4	$5,7 \times 10^3$	$6,1 \times 10^4$	$6,8 \times 10^2$
Подорожник	5	$4,3 \times 10^2$	8×10^4	$1,2 \times 10^2$
Черемша	7	$3,4 \times 10^2$	$7,6 \times 10^4$	$2,8 \times 10^2$
Часник	11	$5,8 \times 10^3$	$4,5 \times 10^5$	$3,3 \times 10^2$
Нормативні вимоги			5×10^5	1×10^3

Оскільки нормативні вимоги до такого виду сировини на даний час не затверджено, тому отримані результати порівнювали з показниками наведеними у стандарті на прянощі готові до вживання. Результати представлені у табл. 1 свідчать про значний вміст спороутворювальних бактерій у зразках кропиви та часнику, однак вищевказаним стандартом даний показник не нормується.

Слід відмітити, що в досліджуваних пробах БГКП та сульфїтредукувальні клостридії не виявлено у 0,01 г, що відповідає заявленим у стандарті вимогам та свідчить про безпечність всіх досліджених зразків.

Висновки. Встановлено, що дослідні зразки рослинної сировини отримані із зелені часнику, черемші, подорожника та кропиви за мікробіологічними показниками характеризуються певним вмістом мікроорганізмів, що не перевищує нормативні вимоги. Отже, на підставі

проведених досліджень можна сказати, що обрані зразки рослинної сировини можна безпечно використовувати в якості збагачуючих добавок до харчових продуктів зокрема в технології м'ясних виробів.

Список літератури

1. Баль-Прилипко Л. В., Леонова. Б. І. Біотехнології виробництва м'ясних продуктів. Сучасний стан // *Biotechnologia Acta*, V. 7, No 5, 2014.
2. Желдакова Р. А., Мямин В. Е. Фитопатогенные микроорганизмы: Учеб.- метод. комплекс для студентов биол. фак. – Мн. : БГУ, 2006. – 116 с.
3. Пирог Т.П., Решетняк Л.Р., Поводзинський В. М., Мікробіологія харчових виробництв. - Вінниця:Нова Книга, 2007. – 464 с.
4. Солодко, Л. М., Сімахіна Г. О. Перспективи отримання протеїнових концентратів із зеленої маси рослин // *Наукові праці НУХТ*. - 2008. - № 24. - С. 5-9.
5. Хлыбов Н.А., Бараненко Д.А. Экстракция фитонцидов чеснока для увеличения микробиологической стабильности мясопродуктов при холодильном хранении // *Науч. журн. НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств»*. 2014. № 4. С. 222-229.

**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИТЯГУ ТРАВИ
ЛАСКАВЦЮ ЗОЛОТИСТОГО**

***Котенко О.М., Бондаренко А.С., Валігура Ю.Г.,
Живора Н.В., Крючкова Т.М.***

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

Вступ. Практично кожен лікарський засіб, окрім основної бажаної терапевтичної дії, чинить на організм побічний вплив різної спрямованості та сили. Побічна дія лікарських засобів виявляється в 4 – 29 % випадках їх застосування. Широке розповсюдження та агресивна реклама лікарських препаратів, достатньо часте застосування їх без контролю з боку медичних працівників обумовлюють збільшення випадків негативного впливу лікарських препаратів на здоров'я пацієнтів і актуальність пошуку шляхів його зменшення [1, 2].

Найчастіше негативний вплив на організм чинять хіміопрепарати, а одним з перших органів, який страждає від побічної дії лікарських засобів, є печінка. Враховуючи роль печінки в метаболізмі хімічних речовин, можна апіорно стверджувати, що не існує лікарських засобів, які в певних умовах не викликали б пошкодження печінки. На сьогодні перелік гепатотоксичних лікарських препаратів налічує понад 1000 найменувань і постійно поповнюється, спостерігається чітка тенденція до збільшення випадків медикаментозних уражень печінки [3].

Одним зі шляхів зменшення побічної дії лікарських засобів є створення комплексних препаратів, в яких можливий побічний вплив основного активного фармацевтичного інгредієнта упереджений введенням додаткових компонентів до складу препарату [4]. Фармакологічний скринінг низки рослинних екстрактів виявив високу гепатопротекторну активність витягу трави Ласкавцю золотистого по упередженню гепатотоксичної дії низки сульфаніламідних препаратів [5-].

Мета дослідження. Розробка оптимальної технології витягу трави Ласкавцю золотистого.

Методи дослідження. Перед екстрагуванням сировину подрібнювали на траворізці та просіювали через сита з круглими пробивними отворами розміром 1 мм та 3 мм. Для визначення технологічних властивостей та подальшого екстрагування використовували сировину з розміром часток не менше 1 мм і не більше 3 мм.

Для визначення технологічних властивостей трави Ласкавцю золотистого користувалися загальноприйнятими методиками. Вміст вологи у сировині визначали на аналізаторі вологи Sartorius MA150, вимірювання проводили по програмі Р2 при температурі 105 °С.

Екстрагування проводили водою очищеною та спиртом етиловим різної концентрації при різних температурних режимах, співвідношення сировина – екстрагент складало 1:10. Екстрагування водою при температурі 20 °С здійснювали на екстракторі Timatic Micro італійської фірми Technolab методом

дробної мацерації з примусовою циркуляцією розчинника, в екстракторі створювався надлишковий тиск, який періодично змінювався на розрідження. Екстрагування водою очищеною при нагріванні на киплячій водяній бані проводили методом дробної мацерації. Екстрагування спиртом етиловим різної концентрації при нагріванні на киплячій водяній бані проводили у круглодонній колбі зі зворотнім холодильником без повторного екстрагування. Настоювання в усіх випадках проводили на протязі двох годин.

Отримані витяги упарювали окремо один від одного на роторному випарнику при нагріванні на водяній бані під вакуумом. Концентровані витяги зливали у випарні чашки та висушували на киплячій водяній бані. Вихід гідрофільного комплексу розраховували окремо для першої та другої екстракції у перерахунку на суху сировину.

Аліквотні частини отриманих витягів сировини в подальшому аналізували на вміст основного біологічно – активного компоненту – суми флавоноїдів у перерахунку на вільні та утворені при гідролізі гідрофільних комплексів аглікони у перерахунку на гіперозид.

Основні результати. Питома маса подрібненої трави Ласкавцю золотистого складає 0,948 г/см³; об'ємна маса 0,495 г/см³; насипна маса 0,162 г/см³; пористість 0,466, порізність 0,674, вільний об'єм шару 0,8268. Коефіцієнт водопоглинання для трави Ласкавцю золотистого дорівнює 2,57, втрата в масі при висушуванні складала 12,93 %.

Водний витяг трави Ласкавцю золотистого являє собою рідину світло – коричневого кольору з приємним запахом. Вихід екстрактивних речовин після першого циклу екстрагування на екстракторі Timatic Micro при температурі 20 °C склав 16,54 %, після другого – 4,82 %, загальний вихід екстрактивних речовин у перерахунку на суху сировину склав 21,36 %. Другий етап екстрагування забезпечує достатньо високий вихід екстрактивних речовин, що вказує на необхідність його проведення.

Слід відзначити отримання значного виходу екстрактивних речовин – понад 20% при екстрагуванні водою при кімнатній температурі на екстракторі Timatic Micro. Це вказує на достатньо високу ступінь подрібнення сировини і добру розчинність у воді окремих сполук сировини (це можуть бути спирт рибит, моно- та олігосахариди та інші сполуки).

При екстрагуванні водою методом дробної мацерації при нагріванні вихід екстрактивних речовин після першого циклу склав 25,80 %, після другого – 9,06 %, загальний вихід екстрактивних речовин у перерахунку на суху сировину склав 34,86 %.

При порівнянні результатів екстрагування водою за двома технологіями видно, що дробна мацерація при нагріванні забезпечує в 1,6 рази більший вихід гідрофільного комплексу трави Ласкавцю золотистого. Очевидно, що речовини, які екстрагуються з сировини, погано розчинні в холодній воді, інтенсифікація екстрагування за допомогою примусової циркуляції розчинника та змінного тиску екстрагенту не забезпечує достатньо високого виходу екстрактивних речовин.

Вихід екстрактивних речовин при екстрагуванні при нагріванні на

киплячій водянній бані спиртом етиловим концентрації 40 % склав 18,3 %, при концентрації спирту етилового 50 % – 49,1 %, при концентрації спирту етилового 70 % – 40,0 %. Таким чином, екстрагування спиртом етиловим концентрації 50 % забезпечує в 2,7 рази більший загальний вихід гідрофільного комплексу трави Ласкавцю золотистого, ніж при екстрагуванні водою очищеною. Вміст суми флавоноїдів найвищий у витягах, отриманих екстрагуванням спиртом етиловим концентрації 50 %.

Висновки. Екстрагування гідрофільного комплексу з трави Ласкавцю золотистого найбільш доцільно проводити спиртом етиловим з концентрацією 50%.

Список літератури

1. Зборовский А. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков, Ю. Б. Белоусов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
2. Якимів А. І. До питання безпеки фармакотерапії: гепатотоксичність лікарських засобів / А. І. Якимів, Б. Л. Парновський, А. Б. Зіменковський // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація». – 2010, № 3–4. – С.160–166.
3. Глущенко А.В., Георгіянц В.А., Валігура Ю.Г. Аналітичний огляд фармацевтичного ринку сучасних гепатопротекторних препаратів // Фармацевтичний журнал, 2014, №4, С. 17–23.
4. Упередження побічної дії лікарських препаратів на етапі фармацевтичної розробки / Котенко О.М., Живора Н.В., Валігура Ю.Г., Хуарі С.З. // Управління якістю в фармації: Матеріали X наук. -практ. конф., м. Харків, 20 травня 2016 р. – Х.: НФаУ, 2016. – С 95.
5. Набока О.І. Морфологічне дослідження можливої гепатотоксичної дії Бі-толу та корегуючого впливу екстрактів Ласкавця золотистого та Кураю пагорбкового у порівнянні з силібором і кверцитином / О.І.Набока, С.З.Хуарі, О.Ю.Кошова, А.В.Глущенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. - № 6 (35). – С.64-72.
6. Morphological examination of possible pancreotoxic and immunomodulatory action of Co-trimoxazole and corrective action on these effects of extracts of Bupleurumaureum and Hill-growing Saltwort Herb in comparison with Siliborum and Quercetin / Khouari Samer, Gluschenko A. V., Georgiyants V. A., Valyhura Iu. G. and Naboka O. I. // J. Chem. Pharm. Res., 2015, 7(2): 952-964.
7. Docking studies of the chemical components of the composition of Bupleurum aureum plant in relation to hepatoprotective biotargets / A. V. Glushchenko, L. A. Perekhoda and V. A. Georgiyants // Der Pharma Chemica, 2015, 7(4). – P 201-206.

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДІВ ЗНЕШКОДЖЕННЯ ТА УТИЛІЗАЦІЇ ВІДХОДІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Кочкин О., Сагайдак-Нікітюк Р.В.

Національний фармацевтичний університет

Вступ. Відповідно до законодавства, відходи – це будь-яка речовина (субстанції, матеріали або лікарські засоби (ЛЗ)), що утворюється в процесі діяльності фармацевтичних підприємств (ФП) і населення та не має подальшого використання за місцем утворення і призначена для видалення відповідно до положень національного законодавства.

Більшість відходів фармацевтичного виробництва відноситься до небезпечних, що пов'язано з фізичними, хімічними та біологічними властивостями активних речовин, які застосовуються при виробництві ЛЗ.

Метою дослідження є розробка науково-практичних підходів до управління відходами фармацевтичної галузі на засадах логістики.

Основні результати. Основними принципами політики поводження з відходами фармацевтичної галузі є захист навколишнього середовища та здоров'я населення від негативного впливу відходів та забезпечення ефективного (максимального) використання матеріальних ресурсів.

Відходи фармацевтичної галузі поділяються на промислові відходи (відходи виробництва) та відходи комерційні (відходи споживання). До твердих відходів фармацевтичного виробництва належать: відбраковані субстанції, матеріали та ЛЗ; субстанції, матеріали і ЛЗ, по яких минув строк придатності; складські залишки; відходи пакувальних матеріалів; залишки напівпродуктів (таблет-, суппозиторної маси та ін.); миючі засоби (після мийки); скляні (ампул, флаконів та т.п.); ганчір'я; матеріали для прибирання; некондиційна тара, пробки, ковпачки та прокладки; залишки сировини; відпрацьовані фільтрувальні матеріали, сорбенти; блістери, ампули, флакони, пляшки, тубики з некондиційним продуктом; шрот; залишки фітосировини; нерозфасовані або не упаковані ЛЗ; допоміжні матеріали, що використовуються у виробництві; некондиційні елементи таропакувальних матеріалів; одержані в результаті технологічного процесу інші речовини та побічні продукти.

Знешкодження фармацевтичних відходів відбувається в кілька етапів:

1. Прийняття рішення про необхідність знешкодження фармацевтичних відходів.
2. Узгодження порядку знищення відходів з відповідними державними органами.
3. Планування витрат на фінансування експертизи, кадрів, витрат часу, площ, обладнання та методів знищення відходів.
4. Сортування ЛЗ за окремими категоріями, які вимагають різних методів знешкодження.
5. Знешкодження фармацевтичних відходів.

Сортування відходів повинно здійснюватися за лікарськими формами:

- тверді, напівтверді, порошки (таблетки, капсули, креми, суппозиторії

тощо);

- рідкі (розчини, сиропи, суспензії і т.п.);
- аерозольні балончики.

На підставі проведених досліджень виявлені основні підходи до утилізації відходів фармацевтичної галузі, до яких належать:

- вивезення на полігон ТПВ, тобто розміщення відходів на наземному смітнику без попередньої обробки чи підготовки. На теперішній час розрізняють три види полігонів ТПВ:

1 вид – відкритий неконтрольований необладнаний смітник – найбільш розповсюджений метод захоронення відходів. Він не забезпечує достатнього рівня ізолюваності відходів від водоносного шару та призводить до забруднення ґрунтових вод;

2 вид – обладнаний полігон ТПВ забезпечує певний захист від попадання хімікатів у ґрунтові води;

3 вид – високообладнаний санітарний полігон ТПВ, який являє собою викопану яму, ізолювану від водотоків, розташовану над рівнем ґрунтових вод;

- герметизація відходів в капсули, тобто зв'язування відходів у твердий блок, який поміщається в пластмасову чи металеву бочку. Бочку заповнюють на 75 %, а решту бочки заповнюють цементним, цементно-вапняним розчином, пінопластом, бітумним піщаником. Потім бочку розташовують в нижній шар смітника і накривають шаром побутових твердих відходів;

- інактивація – метод знищення пакувальних матеріалів, паперу, картону. Перевагою цього методу є відносна дешевизна. Основні вимоги – наявність певного обладнання (наприклад, дробарки або машини, що розмелюють відходи);

- злив до каналізації (використовується для рідких форм ЛЗ, наприклад, сиропів. Вони розбавляються водою і зливаються до каналізації невеликими обсягами);

- спалення в відкритих контейнерах. Цей метод використовується лише для пакувальних (паперових і картонних) матеріалів. Спалення ЛЗ при низьких температурах є небезпечним, тому що в повітря попадають шкідливі речовини;

- спалення при середній температурі (можливе лише при розбавленні фармацевтичних відходів великими обсягами побутових відходів);

- спалення при високій температурі;

- хімічне розкладання [1-6].

Крім того, існують фармацевтичні відходи, які потребують спеціального знешкодження: наркотичні та психотропні ЛЗ; протиінфекційні, протипухлинні, токсичні, антисептичні та дезінфікуючі ЛЗ.

На даний час відомо понад 20 методів знешкодження та утилізації відходів, які за кінцевою метою поділяться на ліквідаційні (методи, що вирішують в основному санітарно-гігієнічні завдання) та утилізаційні (методи, що вирішують завдання використання вторинних відходів).

Рекомендовані методи знешкодження ЛЗ за формами і видами наведено в таблиця.

Як свідчать дослідження, найкращим метод знешкодження фармацевтичних відходів є їх спалення при високій температурі (понад 1200°C) у спеціальних установках. Ці установки облаштовані приладами для контролю

за викидами. Вони використовуються в промислово розвинених країнах, але є дуже дорогими. Витрати на спалення коливаються від 2,2 до 4,1 дол. США/кг [5].

Таблиця

Категорії фармацевтичних відходів і методи їх знешкодження

№ п/п	Категорія ЛЗ	Метод знешкодження	Примітка
1	2	3	4
1	Тверді, напівтверді матеріали та порошки	Утилізація на полігонах ТПВ	Не більш 1 % від загального обсягу відходів за добу, їх скидають на нижній шар і присипають значних обсягом побутових відходів
		Високотемпературне спалення	При значних обсягах фармацевтичних відходів
		Спалення при середніх температурах	За умов їх змішування зі значними обсягами сміття
		Поміщення в капсулу	
2	Рідкі ЛЗ		
2.1	Нетоксичні ЛЗ або ЛЗ з низькою токсичністю	Слив до каналізації	
2.2	Інші рідкі ЛЗ	Слив до каналізації	Розбавлення значною кількістю води, за умов негайного розсіювання та розбавлення проточною річною водою. Заборона скиду в каналізацію протипухлинних і дезінфікуючих ЛЗ
		Поміщення в капсулу	З заливкою цементним розчином
		Високотемпературне спалення	
3	Ампули	Утилізація на полігонах ТПВ	1) розбивка на твердих поверхнях (в металевих діжках, відрах) за допомогою дерев'яної болванки чи молота; 2) розбите скло змітають і поміщають у ємкість, пригідну для гострих предметів; 3) вивезення на полігон ТПВ; 4) рідину з ампул розбавляють та знешкоджують залежно від дозволених методів.
4	Протиінфекційні ЛЗ	Високо- та середнетемпературне спалення	
		Поміщення у капсулу	
		Інактивація відходів	
		Слив до каналізації	Після розчинення у воді, рідину залишають на два тижня, лише потім зливають у каналізацію
		Утилізація на полігонах ТПВ	Можливе лише з попереднім поміщенням їх у капсули або їх інактивацією
5	Контрольовані ЛЗ	Поміщення у капсулу	
		Інактивація відходів	З наступним розсіюванням поміж побутових відходів на полігон ТПВ
		Утилізація на полігонах ТПВ	Можливе лише з попереднім поміщенням їх у капсули або їх інактивацією
		Високотемпературне спалення	

Продовження табл.

1	2	3	4
6	Протипух- линні ЛЗ	Високотемпературне спалення	Температура повинна бути не менше 1200°C. Спалення здійснюється у дожигателі (вторин- ній камері) двохкамерного сміттєспалювача, забезпеченого обладнанням для очищення газів
		Поміщення в капсулу	Без попереднього зйому картонних коробок або упаковок
		Інактивація відходів	
		Утилізація на полігонах ТПВ	Можливе лише з попереднім поміщенням їх у капсули або їх інактивацією
		Слив до каналізації	Необхідне попереднє хімічне розкладання
7	Дезинфі- куючі ЛЗ	Спалення в печі для випалу цементу	
		Використання в побуто- вих цілях (мийка унітазів, раковин, полів тощо)	
8	Аерозольні ЛЗ	Утилізація на полігонах ТПВ	
		Поміщення в капсулу	
9	ПВХ, пласт- маса, скло	Утилізація на полігонах ТПВ	
10	Папір, картон	Переробка	
		Спалення	
		Утилізація на полігонах ТПВ	

Висновки. Розглянуто актуальність управління відходами фармацевтичної галузі з позиції логістики. Запропоновано класифікацію відходів фармацевтичної галузі та етапи їх знешкодження. Визначені основні підходи до утилізації і знешкодження відходів фармацевтичної галузі.

Список літератури

1. Старков М. Отходные технологии: Медики и фармацевты Екатеринбурга задумались об утилизации мусора / М. Старков // Фармацевтический весник. - № 18 (297). - 27.05.2003. // <http://www.pharmvestnik.ru/cgi-bin>

2. Садчикова Р. Система централизованного сбора и утилизации медицинских отходов / Р. Садчикова // Фармацевтический весник. // <http://www.pharmvestnik.ru/cgi-bin>

3. Утилизация медицинских отходов // <http://www.guesswho.com.ua/archive/greenport/projects/medical.html>

4. Руководство по безопасному уничтожению ненужных фармацевтических препаратов во время и после экстренных ситуаций // Всемирная организация здравоохранения, 1999.

5. Крапива С. Грязные деньги / С. Крапива // Бізнес. - № 26. - 2006. - С. 98 - 100.

6. Сагайдак Р.В. Актуальність впровадження реверсивної логістики в умовах фармацевтичної галузі / Р.В. Сагайдак // Український вісник психоневрології. - Том 14. - Вип. 2 (47). - Додаток. - 2006. - С. 194-195.

ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ КАПСУЛ ІМУНОМОДЕЛЮЮЧОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ГРИБІВ МАЙТАКЕ І ШИЇТАКЕ

Крамар І.В., Бобрицька Л.О., Кулікова Н.В.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

Вступ. Для лікування інфекційно-запальних захворювань, які найчастіше викликаються герпесвірусами, бактеріями, і найпростішими та впливають на стан імунної системи використовуються високоактивні антимікробні препарати системної дії [1].

Порушення імунної відповіді характеризується зниженням загальної кількості Т- і В-клітин, зміною їх функціональної активності, порушенням макрофагальної ланки імунітету, в системі інтерферону, що і є головною причиною виникнення вірусних захворювань. Тому при лікуванні вірусних захворювань найчастіше використовують комплексний підхід з включенням імунотерапії (специфічної і неспецифічної). Неспецифічна імунотерапія включає в себе використання: 1) імуноглобуліну; 2) інтерферонів та індукторів інтерферону; 3) препаратів, що стимулюють Т і В ланки клітинного імунітету і фагоцитоз. Тому корекція імунітету при таких захворюваннях залишається на сьогодні однією з найважливіших проблем сучасної медицини [1].

Особливий інтерес серед імуностимулюючих засобів викликають препарати рослинного походження, в тому числі на основі грибів, а саме гриба Шиїтаке (*Lentinula edodes*) і Майтаке (*Grifola frondosa*), які вигідно відрізняються від синтетичних аналогів біологічною спорідненістю до тканин організму, низькою токсичністю та м'якою дією, що знижує ризик виникнення алергічних реакцій. Основним діючим компонентом з грибів є полісахаридна фракція і бета-глюкан [2].

Гриби Майтаке і Шиїтаке ростуть в дикому вигляді в Японії і на сході Китаю, але вирощуються в безлічі грибних господарств південно-східної Азії [2].

За даними літератури відомо, що фармакологічна активність діючих речовин з гриба Шиїтаке надзвичайно широка. Його препарати використовуються при слабкій імунній системі як імуномодулятори для підвищення загального стану організму при інфекційних захворюваннях, що спричинені бактеріями, грибами, паразитами, вірусами (герпесу, стоматиту, гепатиту, грипу, СНІДу), для лікування різноманітних пухлин, атеросклерозу, неврологічних та інших захворювань. Імуномодулююча властивість гриба Шиїтаке проявляється за рахунок активної речовини полісахаридної природи – лентинану, яка активує макрофаги, стимулює ріст Т-лімфоцитів, що збільшує виробництво антитіл, інтерлейкінів та інтерферону. Також до складу гриба Шиїтаке входять протеїни, вуглеводи, вітаміни (С, В1, В2, В12, В6, Е, D2), мінерали, жирні кислоти та інші речовини [3].

У комплексній терапії багатьох захворювань також застосовується гриб Майтаке, лікувальна дія якого пов'язана з бета-глюканом, речовина полісахаридної природи, яка підвищує стан імунної системи. За свою

унікальність цей бета-глюкан отримав власну назву – Гріфолан [3].

Світовими лідерами по виробництву препаратів з комбінацією грибів Шіїтаке і Майтаке є Японія, Китай, Корея, Росія, США, Канада. Біологічна активність компонентів гриба залежить від ефективного субстрату, умов та методів культивування. На основі інформації, зібраних з даних фармацевтичних ринків, відомо, що більшість препаратів грибів Майтаке і Шіїтаке формуються за рахунок зарубіжних виробників. Зарубіжні препарати на фармацевтичному ринку України представлені імпортованими виробниками США, Росії та Китаю. Найпоширенішим препаратом з комбінацією грибів Майтаке і Шіїтаке є капсули компанії Swanson Health Products (США) [4].

Мета дослідження. Вивчити фармако-технологічні властивості комбінації порошків грибів Майтаке та Шіїтаке, обґрунтувати вибір допоміжних речовин для розробки складу і технології капсул з цими речовинами.

Методи дослідження. При розробці складу допоміжних речовин були проведені фармако-технологічні дослідження. Насипну густину і густину після усадки визначали на приладі фірми «Pharma Test» (Німеччина), плинність і кут природного укусу на приладі ВП-12А, розпадання на апараті «Erweka» (Німеччина). Плинність оцінювали за показником Карра і коефіцієнтом Гауснера [5].

Основні результати. Для розробки складу та технології капсул з комбінованою субстанцією порошків грибів Майтаке та Шіїтаке на першому етапі досліджень були вивчені фармако-технологічні властивості суміші порошків.

Аналіз технологічних властивостей досліджуваної субстанції показав, що комбінація порошків грибів Шіїтаке та Майтаке має низьке значення плинності, яке підтверджується високим значенням кута природного укусу і відповідно, дрібнодисперсністю та неправильною формою часток порошку. Різниця в значеннях насипної густини та густини після усадки вказує на здатність порошку до грудкування. Показники Hausner Index та Carr Index також свідчать про незадовільне значення плинності [5].

Тому наступні дослідження були присвячені вибору допоміжних речовин для одержання капсул. Із групи наповнювачів використовували наступні речовини: лактоза 80, МКЦ 101, кальцію фосфат двоводневий та старлак. Лактоза і крохмаль широко використовуються в якості фармацевтичних наповнювачів природного походження. Їх областями застосування є пероральні тверді лікарські форми. Лактоза в основному використовується в якості наповнювача. Крохмаль застосовується як в якості наповнювача, так і в якості розпушувача.

Старлак отримують на розпилювальній сушарці із суспензії, що містить лактозу і кукурудзяний крохмаль. Старлак придатний для прямого пресування і, зокрема, для виготовлення таблеток, які відповідають тесту розпадання згідно вимогам ДФУ. Відмінною особливістю Старлаку є незалежність часу розпадання від міцності таблеток і відсутність впливу концентрації ковшної речовини на пресуємість. Враховуючи отримані результати значень плинності,

доцільно використовувати для комбінації порошків грибів Шиїтаке та Майтаке в якості наповнювача старлак в кількості 18 % [5].

Враховуючи здатність порошків до вологого поглинання, при розробці складу та технології капсул необхідно використовувати допоміжні речовини з вологосорбційними властивостями. З літературних джерел відомо, що в капсулюванні аеросил використовується як допоміжна речовина, адсорбент, поліпшує плинність сумішей. Аеросил здатний за рахунок водневих зв'язків створювати коміркоподібний каркас, що дозволяє обмежувати температурний вплив. Він має добрі сорбційні властивості, поглинає від 15 до 60 % різних рідин залежно від їх природи, не змінюючи зовнішнього вигляду і сипкості порошку. Перший шар води адсорбує аеросил за рахунок створення водневих містків (хімічна адсорбція), а подальші шари – за рахунок фізичної адсорбції [5].

Висновки. Для підвищення ефективності лікування інфекційно-запальних захворювань, враховуючи параметри синергідної сумісності, рекомендовано комплексну терапію із використанням препаратів імуностимулюючої дії на основі комбінації порошків грибів Майтаке та Шиїтаке, що посилюють захисні сили організму. Експериментально обґрунтовано застосування комплексу допоміжних речовин з різними властивостями з групи наповнювачів, розпушувачів та ковзних.

Список літератури

1. Lentinus edodes: A Macrofungus with Pharmacological Activities/ P. S. Bisen, R. K. Baghel, B. S. Sanodiya [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2010. – № 17. – P. 2419-2430.
2. Wasser S. P. Medicinal Mushrooms. Lentinus edodes (Berk.) Singer, Shitake Mushroom / S. P. Wasser, A. L. Weis. - Ed.: Peledfus Publ. House: Haifa, Israel, 1997; 95 p.
3. Wasser S. P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides / S. P. Wasser // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2002. - № 60. – P. 258-274.
4. Yap A. T. Immunopotentiating properties of lentinan (1-3)-p-D-glucan extracted from culinary-medicinal shiitake mushroom Lentinus edodes (Berk.) Singer (Agaricomycetideae) / A. T. Yap, M. L. Ng // Int. J. Med. Mushr. - 2003. - № 5. – P. 352-372.
5. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. : перевод с укр.: в 2 ч. Ч. 1; перевод с укр. яз. / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. – Вінниця: Нова Книга, 2014. – 696 с.

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЕМЯН
ГРЕЧИХИ ТАТАРСКОЙ (*Fagopyrum tataricum*)**

Кузнецова Е.А.¹, Селифонова Н.А.¹, Кузнецова Е.А.¹, Шубертова З.²

¹Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Орел,
Российская Федерация

²Словацкий сельскохозяйственный университет в Нитре,
Словацкая республика

Китай является одним из регионов происхождения гречихи татарской и страной, где ее впервые начали культивировать. Гречиха татарская имеет специфические механизмы устойчивости к жестким условиям внешней среды, может выдерживать низкие температуры, дефицит влаги, неприхотлива к содержанию питательных веществ в почве, обладает защитой от ультрафиолетовых лучей солнечного спектра. В современных условиях, когда в мире наблюдается тенденция к употреблению так называемой «здоровой пищи», гречиха татарская может занять видное место в ряду натуральных продуктов, которые имеют положительное терапевтическое действие на организм человека [1]. Все это обусловлено высоким содержанием флавоноидов, в особенности рутина, который известен своим медицинским действием при лечении хрупкости кровеносных сосудов, которая сопровождается гипертонией, проявляет антиоксидантную активность[2]. В семенах гречихи обнаруживается высокое содержание селена, цинка, фагопирина. Во всем мире употребляются мучные блюда, приготовленные из гречихи татарской: макаронные изделия, блины, гречневый хлеб. В продуктах из муки гречихи некоторое количество рутина превращается в кварцетин, но это не снижает антиоксидантной активности продуктов питания.

Гречиха татарская широко используется в селекции во ГНУ ВНИИ зернобобовых и крупяных культур, где выведены новые сорта этой культуры, произрастающие в Орловской области. Известно, что регион возделывания оказывает большое влияние на химический состав и биологическую ценность семян этого растения. Изучение особенностей сортов местной селекции гречихи татарской является очень актуальной проблемой, в связи с определением ниши для ее использования в пищевых и фармтехнологиях.

Цель работы состояла в том, чтобы дать сравнительную характеристику антиоксидантной активности семян гречихи татарской и широко распространенного на Орловщине сорта гречихи посевной – Богатырь.

Задачи исследования:

1. определение антиоксидантной активности семян гречихи
2. определение суммарного содержания флавонолов в семенах гречихи
3. изучение микроструктуры поверхности семян гречихи

Антиоксидантную активность семян гречихи определяли путем изучения антирадикальной активности с помощью раствора 2,2-дифенил-1-пикрилгиразида как в целых, так и в измельченных семенах. Массу флавонолов в пересчете на рутин определяли спектрофотометрическим методом с хлоридом

алюминия в измельченных семенах. Микроструктуру поверхности семян гречихи определяли с использованием электронного сканирующего микроскопа фирмы Nikon.

Результаты определения антиоксидантной активности и суммарного содержания флавонолов в семенах гречихи представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антиоксидантная активность и суммарное содержание флавонолов в семенах гречихи

Вид гречихи	Суммарное содержание флавонолов в пересчете на рутин, %	Антиоксидантная активность, % ингибирования радикала ДФПГ	
		В семенах гречихи	В муке из семян гречихи
Гречиха татарская	1,16±0,08	57,4±1,4	68,2±1,8
Гречиха посевная	0,26±0,02	19,0±0,9	23,8±0,9

Проведенные исследования показали, что содержание флавонолов в пересчете на рутин в семенах гречихи татарской в 4,5 раза выше, чем в гречихе посевной сорта Богатырь. Показатель антиоксидантной активности в семенах гречихи татарской также был выше в 3 раза по сравнению с гречихой посевной. Нами исследовано влияние измельчения семян гречихи на показатель антиоксидантной активности. Установлено, что при измельчении семян гречихи посевной антиоксидантная активность пробы возрастает на 20,2 %, а при измельчении семян гречихи татарской на 15,8 %.

На рисунке 1 представлены микрофотографии поверхности семян гречихи двух видов. Изображение на фотографиях показывает, что для гречихи посевной характерно расположение на поверхности семени клеток более крупных размеров и более рыхлой текстуры. Вероятно, процент выхода веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, из семян гречихи посевной по сравнению с гречихой татарской ниже за счет разной упаковки клеток семенной оболочки на поверхности семян.

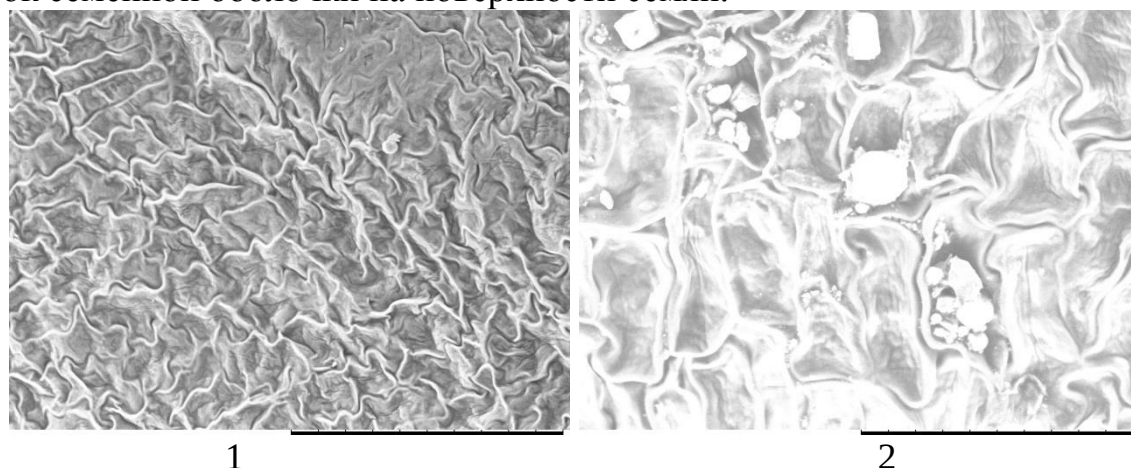


Рис. 1. Микроструктура поверхности семян гречихи (1 – гречиха посевная, 2 – гречиха татарская), x100

Таким образом, исследование антиоксидантных свойств семян гречихи двух видов – гречихи татарской и гречихи посевной, показало, что этот показатель у семян гречихи татарской в 5 раз выше. Главным образом антиоксидантную активность в семенах гречихи определяют флавонолы. Их содержание в пересчете на рутин также выше в семенах гречихи татарской в 3 раза. Измельчение семян при подготовке пробы к анализу для определения антиоксидантной активности влияет на выход антиоксидантов в экстракт. Увеличение выхода антиоксидантов в экстракт из семян гречихи связано со строением клеточных стенок семенных оболочек.

Данная статья была подготовлена при активном участии исследователей международной сети AgroBioNet по выполнению международной программы «Агробιοразнообразие для улучшения питания, здоровья и качества жизни» (TRIVE ITMS 26110230085) в рамках проектов «Содействие инновационных технологий специальных натуральных продуктов для здорового питания людей» (ITEBIO ITMS 26220220115) в Центре сохранения и использования агробιοразнообразия на Факультете агробιολογии и продовольственных ресурсов Словацкого аграрного университета и проекта АГРОБИОТЕХ (ITMS 26220220180). Соавторы Кузнецова Е.А. и Селифонова Н.А., хотели бы выразить благодарность Словацкому сельскохозяйственному университету в Нитре за предоставленную возможность по прохождению научной стажировки и получение стипендии в рамках программы Erasmus+ для проведения исследований, в течение которой были получены экспериментальные результаты и подготовлена эта научная публикация.

Список литературы

1. Bonafaccia, G., Marocchini, M., Kreft, I. Composition and technological properties of the flour and bran from common and tartary buckwheat //Food Chemistry, 2003, Volume 80, Issue 1, January, Pages 9-15
2. Lee, M.-H., Cho, J.-H., Kim, J.-C., Kim, B.-K. Effect of roasting conditions on the antioxidant activities of tartary buckwheat // Korean Journal of Food Science and Technology, 20014, Volume 46, Issue 3, Pages 390-393

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ГІДРОКОЛОЇДУ

Кухтенко Г.П., Гладух Є.В., Кухтенко О.С., Лазуренко Т.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Емульсії є гетерогенними дисперсними системами, що потенційно не стійкі і для стабілізації яких використовують речовин різної стабілізуючої дії. Це в першу чергу поверхнево-активні речовини, розчини гідроколоїдів та структуроутворюючі речовини, що мають високу температуру плавлення. Емульсійні м'які лікарські форми відрізняються високою біодоступністю та косметичними перевагами в порівнянні із традиційними мазями. Структурно-механічні або реологічні показники є найважливішою характеристикою, що визначає стійкість в'язко-дисперсних систем. Вивчення цих показників має важливе значення при розробці лікарського засобу, встановленні температурних режимів технологічного процесу виробництва та стандартизації готового лікарського засобу.

Мета дослідження. Дослідження структурно-механічних властивостей 1 % гелю ксантану та їх зміну при введенні 9 % масляної фази.

Методи дослідження. Ксантан є природним полісахаридом, отриманий шляхом ферментації з використанням бактерій *Xanthomonas campestris*. Масляна фаза та емульгатори були представлені такими речовинами: вазелінова олія, ізопропілмірикат, диметикон, цетостеариловий спирт та сорбітану оліват.

Емульгування та гомогенізацію зразків проводили на гомогенізаторі Polytron®System PT 2500 E («Kinematica AG», Швейцарія).

Дослідження структурно-механічних властивостей виконували на ротаційному віскозиметрі «Rheolab QC» (Anton Paar, Австрія) з циліндричною вимірювальною системою C-CC27/SS, що відповідає вимогам стандарту ISO 3219. Реологічні параметри досліджували при температурі $25 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Хід експерименту керувався за допомогою програмного забезпечення RheoPlus. Вимірювання проводились в три етапи:

1. лінійне збільшення швидкості зсуву від $0,1 \text{ c}^{-1}$ до 150 c^{-1} з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 5 с;
2. постійний зсув при швидкості зсуву 150 c^{-1} , одна точка виміру тривалістю 5 с;
3. лінійний спад швидкості зсуву від 150 c^{-1} до $0,1 \text{ c}^{-1}$ з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 5 с.

Окрім дослідження реологічної кривої та кривої в'язкості, визначали точку плину за допомогою моделі Гершеля-Балклі. Точку плину розраховували в діапазоні від $0,1 \text{ c}^{-1}$ до 150 c^{-1} .

Основні результати.

Результати виміру структурно-механічних показників наведені на рис. 1, 2 та табл. 1.

1% гель ксантану та емульгель на його основі має пластичний тип течії. Реограми плину відображають поведінку дисперсної системи під впливом

рушійної сили. Тобто під дією зовнішньої сили (внутрішнього циліндру, що обертається із наростаючою швидкістю) відбувається переміщення одного його шару відносно іншого (плин), при цьому в системі виникає напруга, яка спрямована на протидію зовнішній силі. Мінімальне значення величини напруги зсуву, необхідне та достатнє для початку плинності системи, називається граничною напругою зсуву або точкою плинності.

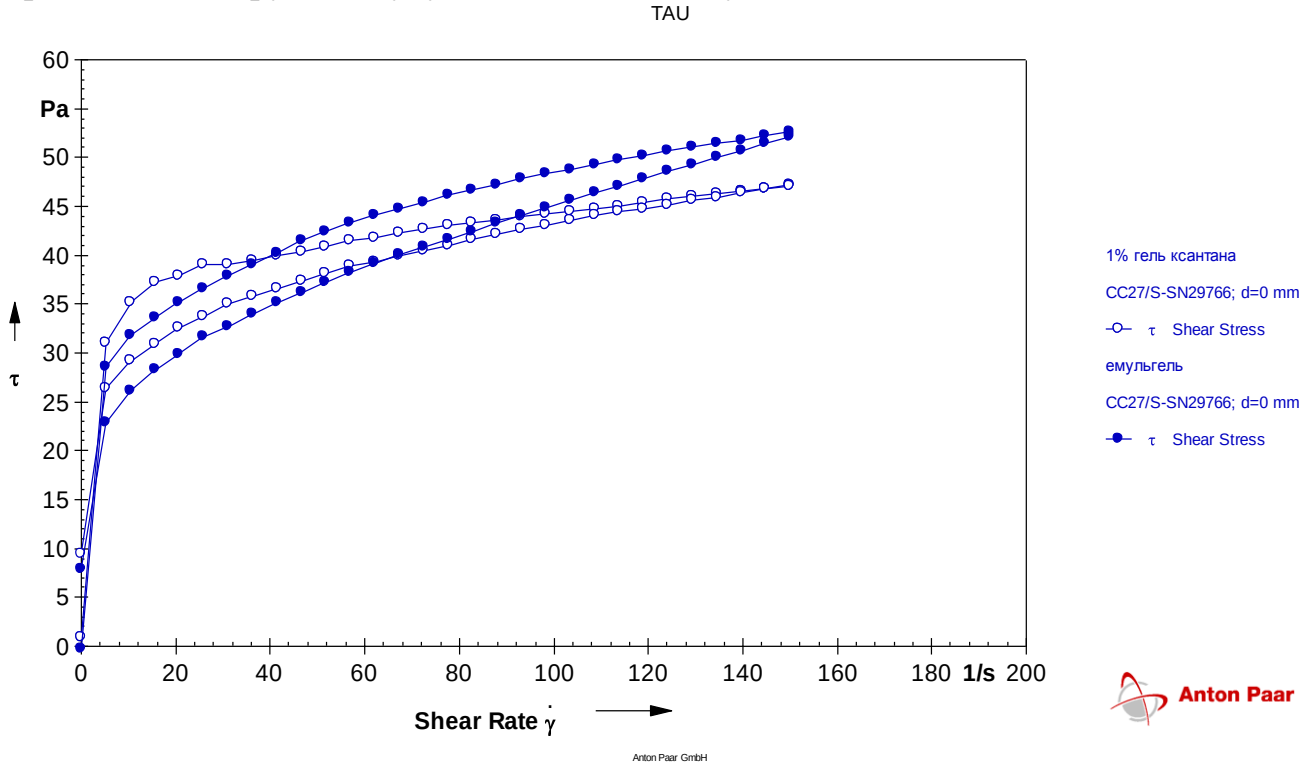


Рис. 1. Реограми плинності гелю та емульгелю

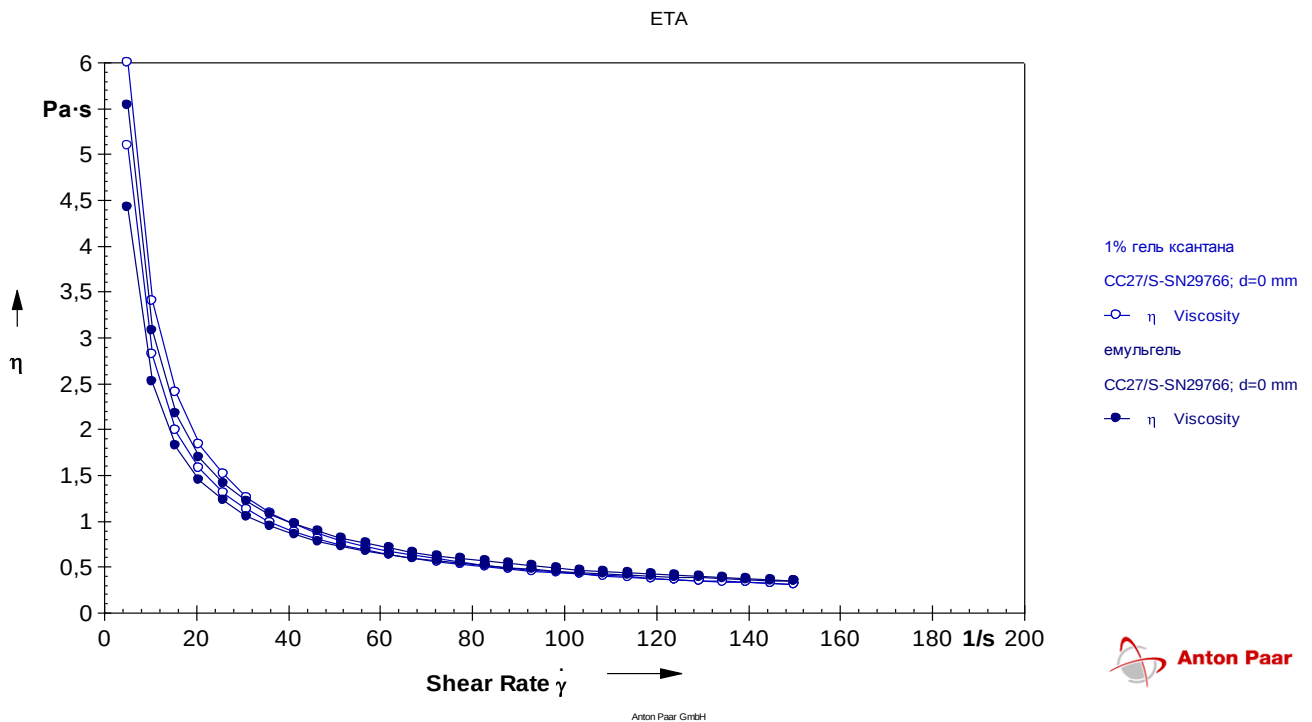


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості від швидкості зсуву

Гель ксантану починає свій плин по досягненні граничної напруги зсуву 2,64 Па, введення масляної фази збільшує граничну напругу зсуву – 14,05 Па (табл. 1). На проміжку малих швидкостей зсуву зміна в'язкості більша, аніж при дуже високих швидкостях зсуву. При поступовому збільшенні швидкості зсуву в'язкість системи прагне до постійного граничного значення. Аналізуючи характер кривої плинущого гелю ксантану видно, що структура гелю майже повністю зруйнована, оскільки виникаюча напруга в системі майже не змінюється. В'язкість на проміжку швидкості зсуву 130 с^{-1} – 150 с^{-1} практично не залежить від величини напруги зсуву та є сталою. Емульгель на всьому проміжку швидкостей зсуву чинить опір рушійній дії, що виражене поступовим збільшенням напруги зсуву. Площа петлі гістерезису емульгелю збільшена у порівнянні із гелем, тобто відновлення структури запізнюється. Відновлення дисперсної системи гелю ксантану відбувається на 94,77 %, він характеризується більшою механічною стабільністю [1, 2, 3, 4, 5].

Таблиця 1

Структурно-механічні показники досліджуваних зразків

Зразки	τ_0 , Па	Площа петлі гістерезису, Па/с	$\eta'_{5,17}$, Па·с	$\eta''_{5,17}$, Па·с	η_{150} , Па·с	МС	Відновлення структури, %
1% гель ксантану	2,64	318,88	6,0	5,09	0,314	1,18	94,77
емульгель	14,05	549,54	5,53	4,42	0,351	1,25	93,65

Висновки. Виконано дослідження структурно-механічних показників гелю ксантану та емульгелю на його основі. Введення 9% масляної фази зменшує механічну стабільність гелю, збільшує площу петлі гістерезису та збільшує точку плинущого гелю.

Список літератури

1. Goodwin J., Hughes R. (2000) Rheology for Chemists: An Introduction, Cambridge: Royal Society for Chemistry.
2. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko, Iu. Iudina, G. Kuhtenko, V. Chueshov, Ie. Gladukh // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології : монографія / головний ред. В. Новіков. – Львів : вид-во Львівської політехніки, 2015. – 256 с.
3. Mezger T. Rheology Handbook, Hannover: William Andrew. AppliedSci. Publishers.
4. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / Ie.V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. № 7(4). – P. 729-734.
5. Кухтенко Г.П. / Исследование реологических свойств эмульсионных систем в зависимости от состава эмульгирующей смеси и технологии изготовления // Рецепт. – 2015. - № 5(103). – С. 85-89.

ДОСЛІДЖЕННЯ В'ЯЗКО-ПЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОНЦЕНТРОВАНОЇ ЕМУЛЬСІЇ ТИПУ М/В

Кухтенко Г.П., Гладух Є.В., Товстоноженко А.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. В останні роки все більшу перевагу при розробці м'яких лікарських форм віддають емульсійним дисперсним системам. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям, ці носії забезпечують високу ефективність і стабільність введених лікарських речовин та характеризуються високими біофармацевтичними показниками.

Мета дослідження. Дослідження в'язко-пластичних властивостей концентрованої емульсії типу м/в (1 роду).

Методи дослідження. Дисперсною фазою у складі концентрованої емульсії м/в виступали вазелінова олія, ізопропілміристат, диметикон, дисперсійним середовищем слугувала вода очищена. Кількість дисперсної фази – 21 %. Стабілізацію емульсії проводили сумішню поверхнево-активних речовин: ПЕГ-100 стеарат (емульгатор 1 роду), гліцерилмоностеарат (емульгатор 2 роду) та цетил-стеариловий спирт (емульгатор 2 роду). Емульгуючу суміш використовували у кількості 10 %. Емульсію готували з дотриманням високо/високотемпературного режиму, емульгування проводили на гомогенізаторі Polytron®System PT 2500 E («Kinematica AG», Швейцарія) протягом 10 хв. із швидкістю 5000 об/хв.

Дослідження в'язко-пластичних властивостей зразку виконували на реометрі «Rheolab QC» (Anton Paar, Австрія) з циліндричною вимірювальною системою C-CC27/SS, що відповідає вимогам стандарту ISO 3219. Реологічні параметри досліджувались при температурі $25 \pm 0,2$ °C. Хід експерименту керувався за допомогою програмного забезпечення RheoPlus. Дослідження реологічної кривої та кривої в'язкості виконували у три етапи:

1) лінійне збільшення швидкості зсуву від $0,1 \text{ c}^{-1}$ до 150 c^{-1} з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 5 с;

2) постійний зсув при швидкості зсуву 150 c^{-1} , одна точка виміру з тривалістю виміру 5 с;

3) лінійний спад швидкості зсуву від 150 c^{-1} до $0,1 \text{ c}^{-1}$ з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 5 с.

Окрім дослідження реологічної кривої та кривої в'язкості, визначали точку плину за допомогою моделі Кесона. Точку плину розраховували в діапазоні від $0,1 \text{ c}^{-1}$ до 150 c^{-1} .

Дослідження в умовах «руйнування – відновлення» виконували у три етапи:

1) постійний зсув при швидкості 1 c^{-1} , 5 точок виміру, тривалість точки виміру 5 с.

2) постійний зсув при швидкості 100 c^{-1} , 50 точок виміру, тривалість точки виміру 1 с.

3) постійний зсув при швидкості 1 c^{-1} , 250 точок виміру, тривалість

точки виміру 1 с.

Основні результати.

Дослідження в'язко-пластичних властивостей є обов'язковим етапом фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів. Сукупність таких показників дозволяє охарактеризувати дисперсну систему з позиції споживчих властивостей, тобто намазуваності та екструзії з туби, а також визначити температурні та швидкісні параметри технологічного процесу виробництва м'якої лікарської форми.

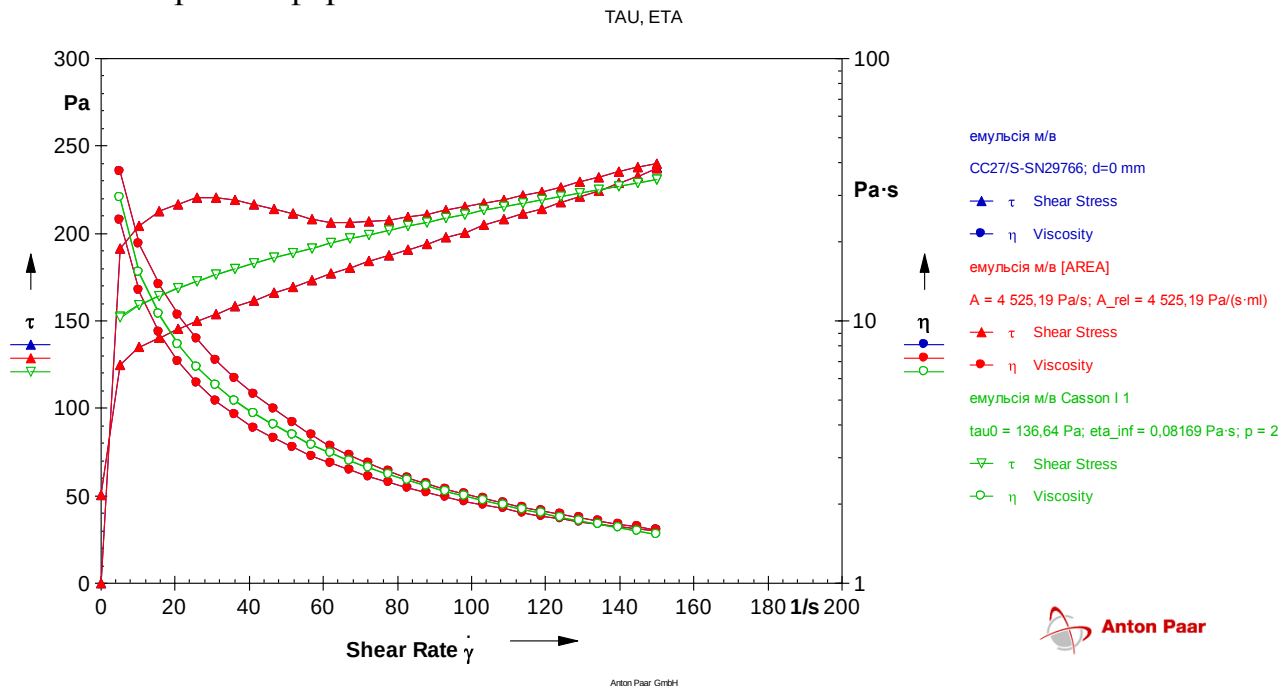


Рис. 1 Реограма плинущі емульсії м/в та залежність структурної в'язкості емульсії від швидкості зсуву

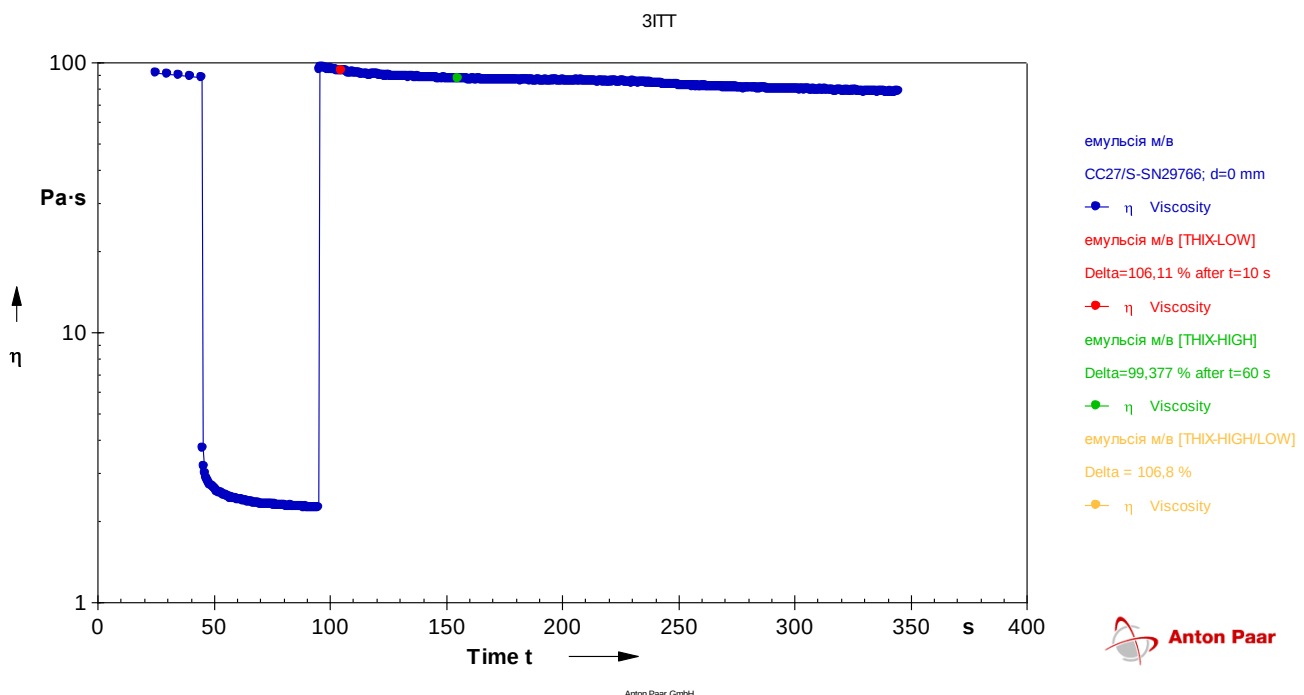


Рис. 2 Залежність структурної в'язкості емульсії м/в від швидкості зсуву
Результати дослідження реологічної кривої та кривої в'язкості наведено

на рис.1. Емульсійна система типу м/в має пластичний тип течії. В багатьох моделях для опису реологічної кривої приймається, що в'язкість прагне до постійного граничного значення при високих швидкостях зсуву. Тому її часто називають «в'язкістю при безкінечній швидкості зсуву».

Використання реовіскозиметру «Rheolab QC», що має програмне забезпечення, за допомогою математичної моделі Кесона дозволяє розрахувати «в'язкість при безкінечній швидкості зсуву», яка складає – 0,08169 Pa·s, точку плину системи – 136,64 Pa та площу петлі гістерезису – 4525,19 Pa/s. Точка плину системи 136,64 Pa достатньо висока, наприклад для 1% гелю ксантану та емульгелю на його основі точка плину складає 2,64 Pa та 14,05 Pa відповідно. На проміжку малих швидкостей зсуву зміна в'язкості більша, аніж при дуже високих швидкостях зсуву, так при швидкості зсуву від 5,18 с⁻¹ до 46,6 с⁻¹ в'язкість зменшується від 36,9 Pa·s до 4,6 Pa·s. Таким чином, досліджувана емульсія має високі консистентні показники, тому концентрацію емульгуючої суміші бажано зменшити та дослідити стабільність емульсії [1, 2, 3, 4, 5].

Дослідження дисперсних систем в умовах «руйнування – відновлення» характеризує їх механічну стабільність. Після 50 с механічного руйнування емульсії типу м/в зі швидкістю зсуву 100 с⁻¹ спостерігається повне відновлення структури. При чому після 10 с відновлення відбувається на 106,11 %, після 60 с – 99,377 %.

Висновки. Проведено дослідження в'язко-пластичних властивостей емульсії типу м/в, досліджено тип плину системи, точку плину, площу петлі гістерезису, досліджено механічну стабільність. Досліджувана емульсія придатна за всіма показниками для подальших досліджень і може бути використана як основа для м'якого лікарського засобу.

Список літератури

1. Goodwin J., Hughes R. (2000) Rheology for Chemists: An Introduction, Cambridge: Royal Society for Chemistry.
2. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko, Iu. Iudina, G. Kuhtenko, V. Chueshov, Ie. Gladukh // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології : монографія / головний ред. В. Новіков. – Лівів : вид-во Львівської політехніки, 2015. – 256 с.
3. Mezger T. Rheology Handbook, Hannover: William Andrew. AppliedSci. Publishers.
4. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / Ie.V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. № 7(4). – P. 729-734.
5. Кухтенко Г.П. / Исследование реологических свойств эмульсионных систем в зависимости от состава эмульгирующей смеси и технологии изготовления // Рецепт. – 2015. - № 5(103). – С. 85-89.

**ВИЗНАЧЕННЯ КРАТНОСТІ ЕКСТРАКЦІЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ
КАРДІОТОНІЧНОЇ ДІЇ***Кухтенко О.С., Гладух Є.В.*

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

Вступ. Напружений ритм життя сучасної людини пов'язаний з фізичним і психічним стресом, що в даний час ще більше посилюється економічною кризою. Хронічний стрес зумовлений різними порушеннями фізіологічних функцій організму, насамперед з боку серцево-судинної та нервової систем (вегетосудинною дистонією). Фізіологічними засобами зняття стресу є заняття фізкультурою, повноцінний відпочинок (фізичний і психічний), позитивні емоції. Однак це вимагає певних умов або матеріальних витрат. Тому в якості альтернативи люди все частіше вдаються до лікарських препаратів.

Найбільш оптимальним є використання фітопрепаратів кардіотонічної дії, які характеризуються м'якою дією і практичною відсутністю побічних ефектів, що дає можливість їх тривалого застосування. Вони можуть надавати кардіотонічну і седативну дію і здавна застосовуються при патології серцево-судинної системи [1,2].

Отримання рідких препаратів з лікарської рослинної сировини передбачає підбір багатьох критеріїв, таких як температура та кратність екстракції, співвідношення екстрагенту та сировини, а насамперед виду екстрагенту та його концентрації.

Складна настойка кардіотонічної дії, що розробляється на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету включає в себе комплекс діючих речовин з трави кропиви собачої, шишок хмелю, плодів глоду та трави меліси.

Мета дослідження. Визначення концентрації етанолу як виду екстрагента та визначення ефективної кратності екстракції суміші рослинної сировини.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були обрані лікарські рослини, що володіють кардіотонічними властивостями – шишки хмелю звичайного, трава собачої кропиви, трава меліси лікарської та плоди глоду.

Екстракцію проводили за допомогою лабораторного перколятора. У нижній частині якого є перфорована сітка, на якій розташовували фільтруючий матеріал і завантажували сировину. Для замочування та настоювання використовували від 50 до 60 % екстрагенту відносно маси сировини. Після перемішування сировину залишали на 12 годин у закритій ємності протягом яких була досягнута рівноважна концентрація. Зверху притискали перфорованим диском і заливали екстрагентом так, щоб максимально витиснути повітря до отримання ефекту «дзеркала». Висота слою екстрагента над сировиною становила близько 30-40 мм. Зливання перколяту та одночасну подачу зверху екстрагента проводили зі швидкістю, що не перевищує 1/24 для частини робочого об'єму перколятора за 1 годину. При цьому насичена витяжка витісняла екстрактивні речовини з рослинного матеріалу потоком свіжого

екстрагенту і створювала різницю концентрацій речовин, що екстрагуються у сировину, і екстрагенту. Перколяцію закінчували одержанням приблизно десятих об'ємів (у залежності від властивостей сировини) витяжки стосовно маси завантаженої сировини [3].

Температура процесу становила 20-25 °С.

В отриманій настойці визначали вміст екстрактивних речовин (за ДФУ) та використовуючи експрес-аналізатор «SARTORIUS MA-150» досліджували вологовміст [4].

Основні результати. Першим етапом наших досліджень стало визначення екстрагенту, який би максимально сприяв виходу екстрактивних речовин з вищенаведеної сировини.

З цією метою кожна сировина подрібнювалась та екстрагувалась етанолом різної концентрації та водою очищеною. За виходом екстрактивних речовин було визначено більш ефективний екстрагент.

Отримані дані наведені на рисунку (див. рис. 1).

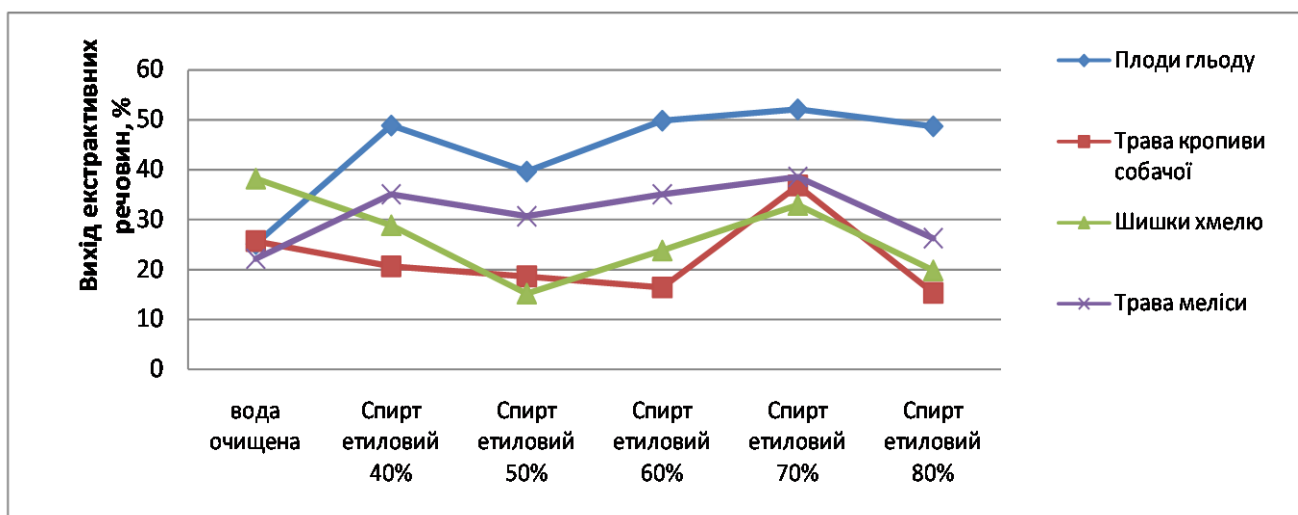


Рис. 1. Вихід екстрактивних речовин в залежності від виду та концентрації екстрагенту

Згідно отриманих даних видно, що максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігається при екстрагуванні сировини спиртом етиловим в концентрації 70 %. Саме при цій концентрації спирту вихід екстрактивних речовин максимальний в траві кропиви собачої та плодах гльоду. У випадку з шишками хмелю – дещо вищі показники виходу екстрактивних речовин має використання води очищеної, але вони знаходяться в межах статистичної помилки з виходом екстрактивних речовин при використанні спирту етилового 70 %.

Таким чином, в подальших дослідженнях з вибору оптимальної технології екстракції складної настойки нами було використано спирт етиловий 70 %.

Наступним етапом нашої роботи стало визначення кратності екстракції сировини, що входить до складу складної настойки на підставі проведення

аналізу сухого залишку у витягах з лікарської рослинної сировини. Кожен з екстрактів відбирався фракційно з кроком DER 1:1. Для кожного зразку було проведено кількісне визначення та розраховані основні показники динаміки процесу. Процес екстракції проводили до одержання сумарного екстракту DER 1:10. Для кожного зразку екстракту було визначено сухий залишок та знято основні фізико-хімічні характеристики. З метою визначення оптимальних умов екстрагування сировини, для кожного з експериментів було побудовано діаграми залежності основних критеріїв ефективності процесу екстрагування від зміни співвідношення «сировина:екстракт».

Згідно отриманих даних кількість екстрактивних речовин, що виходять при екстрагуванні у витяг зростає поступово до третього – п'ятого зразку в залежності від сировини. Аналізуючи витяги від п'ятого і до десятого можна побачити, що кількість екстрактивних речовин та сухого остатку змінюється у незначній мірі і проведення перколяції з отриманням витягів більше 5 призведе до збільшення витрат екстрагенту і зменшення виходу діючих речовин на весь об'єм екстрагенту.

З урахуванням необхідності отримання складної настойки, що складається з комплексу БАР отриманого з чотирьох рослин, нами було проведено дослідження з визначення кратності екстракції комплексної сировини, куди в рівному об'ємі (по 25 %) були введені подрібнена трава кропиви собачої, шишки хмелю, плоди глоду та трава меліси. Умови екстракції (перколяції) були ідентичні умовам екстракції (перколяції) кожної окремої сировини, сумарна маса наважки складала 50 г.

Згідно отриманих даних ефективною кратністю екстракції є 4. При продовженні екстракції кількість екстрактивних речовин та сухого залишку в сумарному комплексі значно не підвищується.

Висновки. На підставі проведених досліджень з визначення екстрактивних речовин в лікарській рослинній сировині (шишки хмелю, трава кропиви собачої, плоди глоду та трава меліси) визначено ефективний екстрагент – спирт етиловий 70 %. Визначено ефективну кратність екстракції кожного з компонентів та сумарного комплексу ЛРС для отримання складної настойки; проаналізовані отримані дані.

Список літератури

1. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М. Ковальов, О.І. Павлій, Т.І. Ісакова і ін. – Х.: Прапор, 2000. – 638 с.
2. Кухтенко О.С. Актуальність розробки препаратів кардіотонічної дії на основі рослинної сировини / О.С.Кухтенко, Е.В.Гладух // Фармакоекономіка в Україні: Стан та перспективи розвитку. Матеріали VII науково-практичної Internet – конференції (Харків, 20 листопада 2014 року) – С. 133-134.
3. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фар мац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр – 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІРУЛЕНТНОСТІ ВІРУСУ ЕНЦЕФАЛОМІОКАРДИТУ ВІД СКЛАДУ КАПСИДУ

Лабовка І.Л.

Національний університет харчових технологій, м.Київ, Україна

Вступ. Вірус енцефаломікардит (ВЕМК) був вперше виділений в 1945 році, Хелвигом і Шмідтом в Майамі. Він був виділений з гібона чоловічої статі, що раптово помер від набряку легенів і міокардиту. Мишей щепили внутрішньовенно, підшкірно, шляхом інтраназального закапування з фільтрованої набряклої рідини. В результаті відбувався параліч задніх кінцівок і міокардит з подальшою смертю протягом тижня. Збудник в той час був названий вірус енцефаломікардита.

У 1948 році вірус *Mengo* був виділений в *Mengo* районі Ентеббе в Уганді. Він був виділений з спійманої макаки-резусу, в якій розвинувся параліч задніх кінцівок. У 1949 році перехресні дослідження показали, що *Mengo*, ВЕМК були антигенно схожі, тобто вони є частиною одного і того ж виду. Проте, вони відрізнялися від мишачого енцефаломієліту вірусу *Theiler*, іншого *Cardiovirus*, який відповідає, в залежності від штаму, за гострий поліомієліт або хронічне захворювання демієлінізацію зі збереженням вірусу в центральній нервовій системі.

Мета дослідження. Мета дослідження полягає у теоретичному вивченні та аналізі мутацій вірусу енцефаломікардиту пов'язаних з різними клінічними проявами. Обґрунтування створення молекулярно-генетичних методик з детекції і генотипуванні цього вірусу.

Методи досліджень. Провести аналіз наукових публікацій стосовно структури вірусу енцефаломікардиту і розглянути його структуру РНК та білка капсиду. Розглянути наслідки мутації вірусу та їх вплив на його вірулентність.

Основні результати. ВЕМК, як і інші *Picornaviridae* віруси, невеликий з ікоседричним капсидом 30 нм в діаметрі і геномом, що складається з одноланцюгової РНК приблизно 7,8 т.п.н., що дозволяє пряму трансляцію РНК в поліпротеїн.

Вірусна РНК є інфекційною, тому вірусні білки не потрібні для ініціації експресії вірусних генів, і, таким чином, його введення за допомогою трансфекції в клітини досить для отримання інфекційних вірусних частинок. РНК вірусу діє як мРНК в процесі трансляції та як матриця в процесі реплікації генома. Геном має унікальну кодуєчу область, в оточенні двох нетрансльованих областей (УТР). 5'– УТР становить від 800 до 1200 нуклеотидів (нт) в довжину, в той час як 3'–УТР становить близько 120 нт довжиною і складається з коротких структур, за якими слідує полі (А) хвіст змінної довжини (від 20 до 70 нуклеотидів) [3].

РНК вірусу кодує великий поліпротеїн (L-1ABCD-2ABC-3ABCD), який розщеплюється для отримання приблизно 13 зрілих білків. Білки і попередники ВЕМК, разом з іншими вірусами *Picornaviridae* отримують свої імена в

залежності від позиції поліпротеїну, це головного білка (L), попередника P1, що містять білки капсида: 1A, 1B, 1C і 1D, відповідно один раз інтегровані у віріон. P2 і P3 є попередниками неструктурних білків: 2A, 2B та 2C і 3A, 3B, що також називаються VP4, VP3, VP2 і VP1 [3].

Mengo вірус було кристалізовано і проаналізовано за допомогою рентгенівської дифракції. Вірусний капсид організований в ікосаедр з рівно 60 копій кожного структурного білка. Основною одиницею капсида є протомер, утворений об'єднанням VP1, VP2, VP3 і VP4. Білок VP4 розташований у внутрішній поверхні капсида і взаємодіє з вірусною РНК. П'ять протомерів збираються в пентамер, а 12 пентамер необхідні, щоб сформувати капсид. Капсид організований навколо симетричних осей 2-, 3-, і 5-кратної симетрії. П'ять VP1 білків згруповані навколо 5-кратної осі симетрії, в той час як VP2 і VP3 чергуються навколо 3-кратної осі симетрії. У випадку *Mengo* і вірусу *Theiler* п'ять копій VP1 утворюють плато з п'ятьма гілками у формі зірки. Кінцівки гілок складаються з структур у вигляді петлі, які найбільшою мірою схильні до області на поверхні капсида. Кожна гілка зірки відокремлена ділянкою, яка називається ямою. Яма відповідає області контакту між VP1 і VP3. Яма розглядається як аналог «каньйону» знайденого на капсиді PV. За аналогією, було припущено, що яма *Mengo* служить в якості сайту зв'язування з рецептором [4].

ВЕМК зараження відбувається при попаданні в організм забруднених продуктів харчування і води. Цей вірус дуже стійкий і може залишатись заразним протягом декількох днів, навіть не в оптимальному середовищі. Існує значна різниця в ступені важкості і локалізації ушкоджень, викликаних ВЕМК в широкому діапазоні заражених мікроорганізмів. Проте патогенез цього вірусу в основному вивчений у гризунів, свиней і мавп.

Загальні симптоми в нелюдських приматів, таких як бабуїни, гібони, шимпанзе, в основному, смерть і важке дихання пов'язане з гострою серцевою недостатністю. Підшкірне щеплення бабуїнів або африканських зелених мавп викликає міокардит і нервові розлади, що призводять до смерті протягом тижня. Інфекція мавп може привести до високої смертності, як це мало місце в колонії бабуїна в Сан-Антоніо в 1992 році і зовсім недавно в групі макак-резусів [4].

У свиней. ВЕМК зазвичай викликає гострий міокардит з раптовою смертю. Спостерігаються інші симптоми такі як анорексія, апатія, параліч та задишка. У чутливих свиней розвивається важка форма міокардиту, в той час як у більш стійких легка форма і може залишатись безсимптомною. Інфіковані в порядку експерименту поросята показують високу температуру, а потім смерть протягом 2-11 год. Смертність у поросят до відбирання може вирости до 100 %. Смертність знижується з віком.

У свиней, серце вважається основним органом-мішенню. Через кілька днів після зараження, віруси можуть бути ізольовані від багатьох інших органів, таких як мозок, селезінка, кишечник, підшлункова залоза, печінка, нирки, серце, легкі і лімфатичні вузли. Серця часто розширені і показують координаційні зони некрозу (з нерівномірним сірувато білим знебарвлення).

Вірус може бути виявлений в міокарді, навіть коли інфаркти малі або відсутні.

Гістологічний аналіз серця поросля виявляє міокардит, пов'язаний з локалізованою інфільтрацією і накопиченням моноклеарних клітин, судинних заторів, набряків з некрозом. У головному мозку, гіперемія супроводжується менінгітом, навколосудинною інфільтрацією моноклеарних клітин і дегенерації нейронів. Порушення репродуктивної системи, включаючи аборти, смерть плоду або муміфікації були описані у інфікованих самок.

У гризунів. ВЕМК інфекція може протікати безсимптомно, але у мишей, як правило викликає енцефаліт, параліч, міокардит або діабет 1-го типу. ВЕМК інфекція може також привести до порушення репродуктивної функції у вагітних мишей, тестикулярні поразки (орхіт) у мишей, а також уражень в слинних і слізних залоз.

Міокардит у мишей. ВЕМК-індукований міокардит характеризується некрозом міокарда і клітинною інфільтрацією. Він широко використовується в якості моделі для дослідження вірусів індукованих міокардитом. В останні роки дослідження показали, що огрядні клітини також грають критичну роль в прогресуванні серцевої недостатності, викликаній ВЕМК у мишей.

Параліч задніх кінцівок і енцефаліт. Параліч задніх кінцівок і енцефаліт були зафіксовані під час ВЕМК інфекції. Це вказує на те, що мишача центральна нервова система (ЦНС) зазнає пошкодження під час ВЕМК інфекції. При введенні високих доз прищепного матеріалу, у мишей виявляють енцефаліт і параліч протягом 4 днів інфекції і ніякого відновлення. ВЕМК також викликає ушкодження спинного мозку, що включають фокусну дегенерацію, лімфоцитарну інфільтрацію, м'який нейронний некроз. Щеплення низькою дозою вірусу призводить до двофазного паралічу задніх кінцівок з можливим відновленням. ВЕМК, на відміну від вірусу *Theiler*, не призводить до хронічної інфекції головного мозку. Параліч задніх кінцівок виникають в процесі ВЕМК інфекції через інфільтрацію макрофагів і лімфоцитів: лікування мишей з антитілами проти макрофагів, CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитів було досить, щоб обмежити розвиток паралітичного синдрому і зменшення поразок в спинному мозку, що вказує, що ці типи клітин, можуть брати участь в пошкодженнях ЦНС [1].

Діабет. Інфікування генетично схильної ліній мишей з високою дозою ВЕМК (D) призводить до діабету. Діабет, зароджується через гостре руйнування панкреатичних клітин шляхом реплікації вірусу без участі імунної системи. На противагу цьому, під час інфекції з низькою дозою ВЕМК, було встановлено, що імунна система, особливо макрофаги, грає центральну роль в руйнуванні панкреатичних β-клітин. Інактивація макрофагів, що передуює вірусній інфекції повністю запобігає ВЕМК-індукованому діабету. Виявилось, що при низьких дозах зараження мишей вірус спочатку розмножується в панкреатичних клітинах, що призводить до набору макрофагів, які активуються в панкреатичних острівцях. Ці активовані макрофаги виробляють розчинні медіатори, такі як інтерлейкін-1 β (IL-1 β) і виробляють TNF-α і оксид азоту (NO), який індукує апоптоз в β-клітин[5].

ВЕМК вірулентність. Як вже було описано ВЕМК викликає міокардит,

цукровий діабет і розлади в репродуктивній та нервових системах. Вважається, що симптоми і хвороби варіюють в залежності від штаму вірусу, також виду тварини, статі і віку, які як відомо, є важливими факторами для ВЕМК вірулентності. Нижче буде розглядатись, що потрібно розглядати як потенційні фактори в ВЕМК вірулентності.

Адсорбція та проникнення. Перший крок, який може змодельовати вірулентність вірусу є його здатність до адсорбції на клітині і можливість проникнення в цитоплазму. Вірусні білки капсида мають здатність взаємодіяти з клітинними рецепторами, що є вирішальним аргументом при проникненні вірусу всередину клітини, і також може розглядатись, як чинник який може моделювати ВЕМК вірулентність. Мутація однієї амінокислоти (аланін-776) в поліпротеїні капсидного білка VP1 з діабетичного ВЕМК робить цей вірус не-діабетогенний. Ця мутація змінює нативну конформацію білка VP1, і таким чином пригнічує приєднання вірусу до рецептора β -клітин підшлункової залози. Що стосується діабету індукованого ВЕМК, то генетичний фон мишей також є важливим фактором. Аутосомний рецесивний ген був описаний для модуляції рівня експресії вірусного рецептора на поверхні панкреатичних клітин, і як виявилось відповідає за чутливість мишей до діабету. У зв'язку з цим було встановлено, що SJL/J миші чутливіші до діабету індукованого ВЕМК в той час як миші C57BL/6 ні. Цю відмінність зазвичай пов'язують з більш низьким рівнем адсорбції вірусного рецептора на поверхні β -клітин мишей C57BL/6. Також науковці спостерігали, що мутації треоніну в положенні білка VP1 зменшує нейровірулентність ВЕМК. З цього було зроблено висновок, що мутація в вірусних білках капсида може послабити вірулентність вірусу. Замін треоніну на ізолейцин або пролін, знижує здатність ВЕМК розмножуватись в головному мозку заражених мишей. У мутантів індуковані тільки помірні запальні реакції і менше пошкодження головного мозку, але всеодно викликає смерть при інокуляції у великих дозах [2].

Таким чином, білок VP1 впливає на вірулентність ВЕМК, тому що це структурна одиниця за допомогою якої вірус прикріплюється до рецептора клітини і має важливе значення для адсорбції вірусу і його проникнення в клітину.

L протеїн. L білок так званий «вірусний білок безпеки», який не має великого впливу на реплікацію вірусу, але грає значну роль, для виконання функцій вірусу, які є консервативними серед вірусів. Основною функцією вірусних білків безпеки це не збільшення вірулентності, а протидія захисним силам організму, щоб сприяти поширенню вірусу всередині зараженого господаря.

Серед вірусів, які мають L білок, відзначається різноманітність у функціях і реплікації. Наприклад, L білок афтовірусів має каталітичну активність, в той час як у кардіовіруса не спостерігається ця активність. Навіть серед *Cardiovirus* є помітні відмінності. L білок відтворює найбільшу відмінність між вірусом *Theiler* і ВЕМК (35 % ідентичність амінокислот). ВЕМК L білок має довжину 67 амінокислот і містить атиповий цинковий палець і кислотний домен.

Висновки. ВЕМК вірус із швидкою летальною дією. Він викликає

раптову смерть, міокардит, енцефаліт, нервові розлади і діабет. Його патогенність і захворювання, залежать від штамів вірусів і факторів, які впливають на вірулентність. Білки L і 2A є основними відомими факторами вірулентності, але розуміння деяких з їх функцій на молекулярному рівні обмежена. Також ВЕМК патогенез, корелюється в залежності від сили імунної реакції, яка може сприяти вірулентності в природних умовах. У багатьох дослідженнях описано більшу кількість виживших мишей, коли різні компоненти імунної відповіді показують низькі показники активності. Але також було описано, що при активній імунній відповіді на вірус кількість загинувших мишей теж підвищувалась. Це протиріччя може відтворювати крихкий баланс між корисним ефектом і згубним впливом сильної імунної реакції. Подальші дослідження необхідні щоб з'ясувати, як ВЕМК може маніпулювати процесами гибелі клітин, щоб покращити знання про вірус і внести істотний внесок в розуміння біології ВЕМК.

Список літератури

1. Ano Y., Sakudo A., Kimata T., Uraki R., et al. Oxidative damage to neurons caused by the induction of microglial NADPH oxidase in encephalomyocarditis virus infection // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol.469. – P.39–43. doi: 10.1016/j.neulet.2009.11.040.
2. Kang Y., Yoon J.W. A genetically determined host factor controlling susceptibility to encephalomyocarditis virus-induced diabetes in mice // *J Gen Virol.* – 1993. – Vol.74. – P.12–13. doi: 10.1099/0022-1317-74-6-1207.
3. Palmenberg A.C., Kirby E.M., Janda M.R., et al. The nucleotide and deduced amino acid sequences of the encephalomyocarditis viral polyprotein coding region // *Nucleic Acids Res.* – 1984. – Vol.12. – P.69–85. doi:10.1093/nar/12.6.2969.
4. Scraba D.G., Functional aspects of the capsid structure of Mengo virus // *J Struct Biol.* – 1990. – Vol.104. – P.52–62. doi: 10.1016/1047-8477(90)90057-J.
5. Yoon J.W., Jun H.S. Viruses cause type 1 diabetes in animals // *Ann N Y Acad Sci.* – 2006. – Vol.1079. – P.38–46. doi: 10.1196/annals.1375.021.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ГЕОГРАФІЧНОГО ПОШИРЕННЯ
МІКСОМІЦЕТІВ РОДИНИ RETICULARIACEAE**

Леонтьєв Д.В.^{1,2}

¹Харківська державна зооветеринарна академія, кафедра біотехнології

ім. акад. Ф.І. Осташка, м. Харків, Україна

²Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди,
кафедра ботаніки, м. Харків, Україна

Вступ. Дослідження закономірностей поширення міксоміцетів, або плазмодіальних слизовиків (*Mucomycetes*, *Mucogastria*) є складним завданням, оскільки, на відміну від справжніх грибів, ці організми практично не культивуються в аксенійних умовах, а представники окремих родин не вдається виростити навіть на харчових культурах бактерій. У той же час, визначення видової і таксономічної структури угруповань цих організмів має суттєве практичне значення, оскільки саме міксоміцети, разом зі спорідненими з ними амебоїдними протистами, є основними регуляторами чисельності ґрунтових бактерій [3].

Існують дві гіпотези, що описують закономірності поширення міксоміцетів. Перша, так звана ЕіЕ-гіпотеза (від англ. everything is everywhere) постулює, що «все є скрізь, але у окремому біотопі проявляються лише адаптовані види» [1]. Альтернативну систему поглядів пропонує гіпотеза помірною ендемізму, яка стверджує, що принаймні деякі міксоміцети мають обмежені ареали, причому їхню обмеженість не можна пояснити сучасними бар'єрами [2]. Надійним способом перевірки вищеописаних гіпотез є філогеографічний аналіз, тобто аналіз закономірностей географічного розподілу філогенетичних груп [4]. Метою нашого дослідження було визначення особливостей географічного поширення міксоміцетів родини *Reticulariaceae* з метою встановлення відповідності між спостережуваних закономірностей вищеназваним гіпотезам.

Матеріали і методи. Філогеографічний аналіз міксоміцетів родини *Reticulariaceae* був проведений нами на основі даних про поширення окремих риботипів (рРНК-генотипів) цих організмів, визначених шляхом секвенування 5'-домену гену 18S рРНК. Зазначену ділянку генома ми екстрагували за технологією Invisorb Spin Plant MiniKit (Strattec, Germany) і далі ампліфікували з використанням праймерів S1F, SFATri, SF1Tri, S1, SR4Bright і SR4Lys. ПЛР проводили протягом 40 циклів (95°C, 150 сек.; 52°C, 30 сек.; 72°C, 60 сек.) з використанням ДНК-полімерази GoTaq (Promega, USA). Результати ПЛР візуалізували шляхом електрофорезу на агарозному гелі в розчині Safe Red (NBS Biologicals Ltd, UK). Очищення ампліконів здійснювали за допомогою MSB Spin PCRapace (Strattec, Germany). Для отримання нуклеотидних послідовностей використовували проточний 16-капілярний секвенатор ABI 3130xl Analyzer BigDye 3.1. Філогенетичний аналіз був проведений методами максимальної правдоподібності (1000 BR) та Байєсівського аналізу на

платформах MEGA5.1 і MrBayes, відповідно.

Результати і обговорення. Одержані результати показали, що більшість досліджених риботипів мають добре окреслені і відносно невеликі ареали, що надає їм ознаки географічних рас. Так, у *T. ferruginosa* s. str. генотипи gt 1 і 2 зафіксовано у Європі, генотип gt 3 – в Азії, gt 4 та gt 5 – у Північній Америці, а gt 6 і gt 7 – у Центральній Америці. Більш того, філограма, накладена на карту поширення цих генотипів, показує, що генетичні дистанції добре узгоджуються з географічними відстанями: два філогенетичні кластери, на які розпадається *T. ferruginosa*, відповідають зразкам з Євразії та Америки, причому у межах першого кластеру простежується поділ на європейську і азіатську частини, а у другому – на північно- та південноамериканську.

Аналогічну структуру мають і ареали риботипів *T. montana*. Ареали генотипів *T. montana* обмежені такими регіонами: Східна Європа (gt1–3), Західна Європа (gt4), Азія (gt5–6) та Північна Америка (gt7–11); у Центральній Америці, і взагалі у тропічних широтах, *T. montana* не трапляється. Підтверджується для вказаного виду і відповідність між географічною та генетичною дистанціями, спорідненість і єдність походження американського і євразійського генотипічних кластерів, а також виражене розмежування європейської та сибірської підгруп у межах останньої групи. При цьому, накладення ареалів споріднених генотипів у *T. montana* носить ще більш регулярний характер, ніж у *T. ferruginosa* s. str.: шість з одинадцяти досліджених генотипів цього виду траплялися в одному місцезнаходженні з іншими.

Цікаві філогеографічні закономірності демонструють види роду *Reticularia*. У *R. jurana* генотипи gt 1 і gt 2 мають невеликі ареали: перший відмічений у Великій Британії та Нідерландах, а другий – в Карелії. Однак третій генотип цього виду має незвично широкий ареал, що простягається від України до Каліфорнії та о. Вогняна Земля. Це – єдиний відомий наразі 18S-генотип міксоміцета родини Reticulariaceae, поширений як у Північній, так і у Південній півкулях. Закономірно, що він філогенетично відокремлений від двох інших генотипів *R. jurana*. Слід зауважити, що підчас останнього льодовикового максимуму Британія, Нідерланди і Карелія (ареал генотипів 1 і 2) були вкриті льодовиками або тундрою, у той час як Україна та Північна Італія, разом з іншими частинами ареалу генотипу 3, мали розвинений рослинний покрив.

В цілому, у видів дослідженої родини спостерігаються принаймні чотири типи ареалів: ендемічний (*Alwisia lloydiae*, *A. morula*, *A. repens*), голарктичний (*Reticularia splendens*, *Rigidotubula reticulata*, *R. violacea*, *Siphoptychium casparyi*, *Tubifera applanata*, *T. dudkae*, *T. montana*, *T. magna*, *T. pseudomicrosperma*), пантропічно-австралійсько-голантарктичний (*Alwisia bombardia*, *Thecotubifera dictyoderma*, *Tubifera corymbosa* (?), *T. dimorphotheca*, *T. microsperma*) та космополітний (*Lycogala epidendrum*, *Reticularia jurana*, *Tubifera ferruginosa* s. str.).

Більшість досліджених таксонів мають неперервні ареали, які межують або перекриваються з ареалами споріднених груп. Ареали родів і видів,

поширених в екваторіальній зоні та на Південній півкулі (*Alwisia*, *Thecotubifera*, дрібноспорові *Tubifera*), є переважно диз'юнктивними, що можна пояснити розпадом материнських таксонів під час фрагментації континентів.

Висновки. Значна частка видів міксоміцетів родини Reticulariaceae розділяється на географічні раси, яким на молекулярному рівні відповідають споріднені (генетична дистанція $p \leq 0,11$) риботипи. Кожній з рас властивий ареал, що охоплює великі частини континентів (Західна Європа, Сибір, Центральна Америка тощо), але є принципово меншим за ареал цілого виду. Ареали окремих генотипів часто накладаються один на одного, що, однак, не призводить до вільного схрещування між особинами, які належать до різних генотипів.

Кордони між ареалами видів та рас міксоміцетів зумовлені їхньою еволюційною історією і не знаходять пояснення у селективній дії екологічних умов на «проявлення» певного генотипу у сучасних умовах. Це спростовує для міксоміцетів родини Reticulariaceae космополітичну гіпотезу і дозволяє стверджувати, що стабільна відсутність певного таксону на окремій території зумовлене не стільки екологічними особливостями біотопу, скільки відсутністю пропагул цього таксона за межами цього постійного ареалу.

Дослідження проведено на базі Грайфсвальдському університету ім. Е.М. Арндта (Німеччина) і Арканзаського університету (США), і профінансовано грантами DAAD A/12/04515 і Fulbright Scholar Program #68130017.

Список літератури

1. Fenchel T. The ubiquity of small species: patterns of local and global biodiversity / T. Fenchel, B.J. Finlay // *BioScience*. – 2004. – V.54, №8. – P. 777–784.
2. Stephenson S.L. Studies of Neotropical mycetozoans / S.L. Stephenson, M. Schnittler, C. Lado, A. Estrada-Torres, D. Wrigley de Basanta, J.C. Landolt, Yu.K. Novozhilov, J. Clark, D.L. Moore, F.W. Spiegel // *Systematics and Geography of Plants*. – 2004. – №74. – P. 87–108.
3. Urich T. Simultaneous Assessment of Soil Microbial Community Structure and Function through Analysis of the Meta-Transcriptome / T. Urich, A. Lanzén, J. Qi, D. H. Huson, C. Schleper, S. C. Schuster // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3. – P.2527
4. Мосякін С.Л. Роль філогеографічних методів і підходів у сучасних реконструкціях історії рослинного світу Європи / Мосякін С.Л., Мосякін А.С., Безусько Л.Г. // *Укр. ботан. журн.* – Т. 62, № 5. – С.624–631.

**СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД
НОВИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИНУ***Лозинський А.В.¹, Матійків О.В.¹, Засідко В.В.², Лесик Р.Б.¹*¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна²Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна

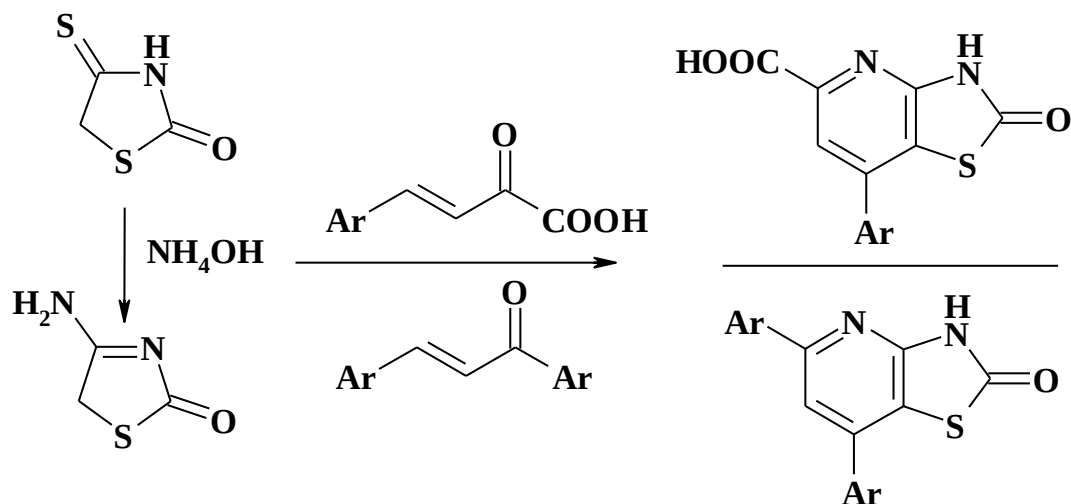
Вступ. Похідні 4-тіазолідинону є широко відомий клас біологічно активних сполук. Так серед них віділено ряд агентів, що мають виразну протимікробну, протипухлинну, протизапальну та протипаразитарну активності. Останнім часом на основі похідних тіазолідинону було створенно ряд інноваційних лікарських засобів: подвійних інгібіторів ЦОГ-2/5-ЛОГ (дарбуфелон); протидіабетичних препаратів, (піоглітазон), діуретиків (етозолін) тощо. Не менш цікавими є похідні піридинового ряду, які є основою значної кількості біологічно активних речовин та ефективних лікарських засобів. Так, понад 10 % з півтори тисячі найбільш регулярно вживаних ліків припадає на частку сполук, що мають піридиновий фрагмент у молекулі. Серед лікарських засобів, що містять зазначений фрагмент є чимало серцево-судинних, ноотропних, антигістамінних, хіміотерапевтичних засобів. Тому актуальним є вивчення похідних які містять у структурі анельований тіазолідиновий та піридиновий біофорні фрагменти, особливо серед тіазоло[4,5-*b*]піридинів та їх аналогів. Слід зазначити, що сполуки цього класу виявляють афінитет до інтегральнозв'язаної кінази, H₃-гістамінових, метаботропних глутаматних рецепторів, фосфодіестерази тощо [1].

Мета дослідження. Розробка препаративних методів синтезу тіазоло[4,5-*b*]піридинів та вивчення їх протимікробної активності.

Методи дослідження. Хімічний синтез, ЯМР-спектроскопія, метод дифузії в агар.

Основні результати. З метою синтезу похідних тіазоло[4,5-*b*]піридинів нами було апробовано взаємодію 4-аміно-5*H*-тіазол-2-ону [2,3] та серії ариліденпіровиноградних кислот та халконів в умовах реакції [3+3]-циклоконденсації. Синтезовані сполуки були протестовані на предмет їх протимікробної активності. Вивчення протимікробної активності синтезованих сполук виконано методом дифузії в агар. На поверхню поживного агару в чашках Петрі рівномірно висівали стандартизовані за оптичним стандартом мутності (концентрація 1×10⁷ КУО/мл) суспензії тест-культур. В лунки агару діаметром 4,0±0,1 мм вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук (концентрація 1000 мкг/мл) в розчині спирт/DMSO/вода 2:1:1. Після культивування впродовж 24-48 год. визначали діаметри зон затримки росту тест-культур. Слід зазначити, що синтезовані сполуки проявили активність, що наближається до показників існуючих протимікробних засобів при низькому токсикометричному профілі. Дослідження протимікробної активності дозволило ідентифікувати ряд сполук, які проявили виражену протимікробну

дію щодо метацилінчутливого та метацилінрезистентних штамів *S. aureus* а також штаму дріжджоподібних грибів *Candida albicans* ST-1.



Висновок. Встановлено, що [3+3]-циклоконденсація 4-аміно-5H-тіазол-2-ону з ариліденпіровиноградними кислотами та халконами дозволяє одержати неописані в літературі похідні тіазоло[4,5-*b*]піридину, які є перспективними об'єктами у пошуку потенційних «лікоподібних молекул».

Список літератури

1. Chaban, T. I., et al. Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of Novel 5, 7-dimethyl-3 H-Thiazolo [4, 5-B] Pyridines. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements 188.11 (2013): 1611-1620.
2. Komaritsa, I. D. Studies on azolidones and their derivatives. Chemistry of Heterocyclic Compounds 4.3 (1968): 324-325.
3. Komaritsa, I. D., and A. P. Grishchuk. Azolidine-4-thiones, their derivatives and analogs. Chemistry of Heterocyclic Compounds 4.4 (1971): 517-519.

ВИКОРИСТАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Acinetobacter calcoaceticus IMB B-7241

ДЛЯ РУЙНУВАННЯ БІОПЛІВОК

Луцай Д.А., Сидор І.В.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. В останні роки спостерігається підвищений інтерес до розробки нових стратегій руйнування біоплівки. За оцінками, тільки в США щорічно реєструють 17 мільйонів інфекційних захворювань, спричинених біоплівками, серед яких до 550 тисяч смертельних випадків [1]. Це викликано тим, що клітини у складі біоплівки характеризуються вищою стійкістю до несприятливих факторів, у тому числі й дії антимікробних агентів, ніж вільно існуючі мікроорганізми [2]. Крім того, колонізація поверхонь мікроорганізмами є причиною пошкодження обладнання, забруднення цільового продукту та втрат енергії. На боротьбу з цими явищами витрачаються мільярди доларів [2].

На сьогодні звичайні стратегії дезінфекції та очищення не є достатньо ефективними щодо руйнування утворених біоплівок через їх специфічну фізіологію та фізичні бар'єри, зумовлені екзополісахаридами, синтезованими бактеріальним угрупованням. З літератури [3] відомо, що мікробні поверхнево-активні речовини (ПАР) здатні не лише попереджувати адгезію мікроорганізмів на абіотичних та біотичних поверхнях, а й руйнувати уже сформовані на них біоплівки. Так, раніше було встановлено, що ПАР *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241, синтезованим на етанолі, гліцерині та *n*-гексадекані, притаманні антиадгезивні властивості [4].

Мета дослідження. Дослідити здатність ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241 руйнувати біоплівки.

Методи дослідження. Продуцент ПАР – штам *Acinetobacter calcoaceticus* К-4, зареєстрований в Депозитарії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України за номером IMB B-7241.

Штам *A. calcoaceticus* IMB B-7241 вирощували в рідкому мінеральному середовищі такого складу (г/л): $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ – 0,35; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; NaCl – 1,0; Na_2HPO_4 – 0,6; KH_2PO_4 – 0,14; вода дистильована – до 1 л, pH 6,8–7,0. У середовище додатково вносили дріжджовий автолізат – 0,5 % (об'ємна частка) і розчин мікроелементів – 0,1 % (об'ємна частка), (г/100 мл): $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 1,1; $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – 0,6; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – 0,004; $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,03; H_3BO_3 – 0,006; KI – 0,0001; ЕДТА (Трилон Б) – 0,5 [4].

Джерело вуглецю та енергії в середовищі культивування – етанол, *n*-гексадекан (2 %, об'ємна частка) і гліцерин (1 %, об'ємна частка) [4].

Як інокулянт використовували культуру в середині експоненційної фази росту, вирощену у середовищі наведеного вище складу з $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ без дріжджового автолізату та розчину мікроелементів. При отриманні посівного матеріалу джерелом вуглецю у середовищі слугував етанол, *n*-гексадекан та гліцерин в концентрації 0,5 % (об'ємна частка). Кількість інокулянту становила

5 % від об'єму середовища культивування (10^4 – 10^5 клітин/мл). Культивування бактерій здійснювали в колбах об'ємом 750 мл із 100 мл середовища на качалці (320 об/хв) при 30 °C упродовж 120 год [4].

Для досліджень використовували наступні препарати:

- препарат 1 – супернатант культуральної рідини, отриманий з постферментаційної культуральної рідини шляхом центрифугування упродовж 45 хв (5000 g) для осадження біомаси [4];
- препарат 2 – розчин ПАР, виділених екстракцією сумішшю Фолча (хлороформ і метанол, 2:1) з супернатанту культуральної рідини (препарату 1) згідно методики, описаної у роботі [4].

Концентрацію ПАР у препаратах 1 і 2 визначали після екстракції сумішшю Фолча ваговим методом [4].

Як тест-культури для утворення біоплівки використовували культури бактерій *Bacillus subtilis* БТ-2, *Escherichia coli* ІЕМ-1, *Staphylococcus aureus* БМС-1 та дріжджів *Candida albicans* Д-6 з колекції живих культур кафедри біотехнології та мікробіології Національного університету харчових технологій.

Для формування біоплівки у полістиролові мікропланшети вносили 180 мкл м'ясо-пептонного бульйону (МПБ) чи рідкого суслу та 20 мкл суспензії одностовової тест-культури (концентрація клітин 10^8 – 10^9 КУО/мл), інкубували упродовж 24 год при оптимальній для тест-культури температурі, після чого зливали культуральну рідину і вносили 180 мкл свіжого МПБ (рідкого суслу) і 20 мкл суспензії тест-культури і ще інкубували впродовж наступних 24 год. Через 48 год культуральну рідину зливали, а в лунки мікропланшета (з попередньо сформованою на них біоплівкою тест-культури) вносили по 200 мкл препаратів ПАР різної концентрації (0,005–1,28 мг/мл). У контрольні варіанти (лунки) замість препаратів ПАР вносили стерильну водопровідну воду (200 мкл) [3]. Через 24 год експозиції лунки тричі промивали 200 мкл дистильованої води і визначали кількість адгезованих клітин спектрофотометричним методом так само, як і в роботі [4]. У попередньо промиті водопровідною водою лунки планшета вносили 200 мкл метанолу (99 %) і витримували 15 хв для фіксації клітин біоплівки, після чого адгезовані шари біоплівки фарбували генціанвіолетом (1,0 %) впродовж 15 хв. Барвник змивали водою та висушували планшет при кімнатній температурі. Після висушування в кожную лунку вносили по 200 мкл 33 % розчину оцтової кислоти і в результаті отримували забарвлену суспензію адгезованих клітин біоплівки.

Ступінь руйнування біоплівки (%) визначали як різницю між адгезією клітин у необроблених і оброблених ПАР лунках полістиролового планшета.

Основні результати. На першому етапі досліджували здатність ПАР *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241, синтезованих на поживних середовищах з різними джерелами вуглецевого живлення, руйнувати бактеріальні біоплівки *S. aureus* БМС-1, *E. coli* ІЕМ-1 (табл. 1,2) та *B. subtilis* БТ-2 (рис. 1).

У ході досліджень було встановлено, що всі препарати ПАР у концентрації 0,04–1,28 мг/мл незалежно від природи джерела вуглецю (етанол, гліцерин, *n*-гексадекан) і ступеня очищення (супернатант, розчин ПАР) руйнували

біоплівку *E. coli* ІЕМ-1 на 25–53 %, причому ступінь руйнування підвищувався зі збільшенням концентрації ПАР у препаратах. Слід зазначити, що ефективнішими щодо *E. coli* ІЕМ-1 виявилися препарати ПАР, синтезовані на етанолі: максимальний ступінь деструкції після обробки супернатантом і розчином ПАР (1,28 мг/мл) становив 53 % і 49% відповідно.

Таблиця 1

Вплив природи джерела вуглецю в середовищі культивування *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241 на здатність синтезованих ПАР руйнувати біоплівку *E. coli* ІЕМ-1

Джерело вуглецю в середовищі	Препарати	Руйнування (%) біоплівки після обробки препаратом ПАР, мг/мл					
		0,04	0,08	0,16	0,32	0,64	1,28
Етанол	супернатант	31	41	42	49	51	53
	розчин ПАР	33	37	39	39	47	49
Гліцерин	супернатант	25	35	37	37	41	37
	розчин ПАР	31	33	35	35	37	41
н-Гексадекан	супернатант	25	27	29	29	31	37
	розчин ПАР	39	43	43	45	47	47

Дані, наведені у табл. 2, показали, що препарати ПАР *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241 за концентрації 0,04–1,28 мг/мл руйнували біоплівку *S. aureus* БМС-1 на 25–88 % (табл. 2). Проте найвищий ступінь руйнування біоплівки (88 %) був досягнутий за наявності розчину ПАР (1,28 мг/мл), синтезованих на н-гексадекані. Зазначимо, що вже за концентрації 0,04 мг/мл таких ПАР спостерігали руйнування біоплівку тест-культури на 54 та 58 % відповідно.

На відміну від біоплівок *E. coli* ІЕМ-1 та *S. aureus* БМС-1, ступінь руйнування біоплівки *B. subtilis* БТ-2 (рис. 1) за наявності препаратів ПАР, синтезованих на етанолі, у концентраціях 0,04, 0,16 і 0,64 мг/мл, був значно вищим і становив 54, 71 та 86 % відповідно.

Таблиця 2

Вплив препаратів ПАР *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241, синтезованих на різних субстратах, на деструкцію біоплівки *S. aureus* БМС-1

Джерело вуглецю у середовищі	Препарати	Руйнування (%) біоплівки після обробки препаратом ПАР, мг/мл					
		0,04	0,08	0,16	0,32	0,64	1,28
Етанол	супернатант	25	19	27	31	38	42
	розчин ПАР	31	35	46	50	54	54
Гліцерин	супернатант	31	42	54	58	62	65
	розчин ПАР	42	56	50	54	58	62
н-Гексадекан	супернатант	54	58	61	62	69	73
	розчин ПАР	58	65	67	69	73	88

У табл. 3 наведені порівняльні дані щодо здатності відомих з літератури мікробних ПАР спричиняти руйнування біоплівки *S. aureus*. На підставі цих даних можна зробити висновок, що ПАР *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241 порівняно з рамноліпідами *Pseudomonas aeruginosa* LBI та сурфактином *Bacillus subtilis*

RT7 є більш ефективними деструкторами бактеріальних біоплівочок, оскільки препарати штаму ІМВ В-7241 навіть за концентрації 1,28 мг/мл руйнували біоплівку тест-культури на 88 %. У той же час ступінь руйнування біоплівки *S. aureus* за високих концентрацій рамноліпідів *P. aeruginosa* LBI (10 мг/мл) та сурфактину *B. subtilis* RT7 (5 мг/мл) становив всього 63 і 58 % відповідно.

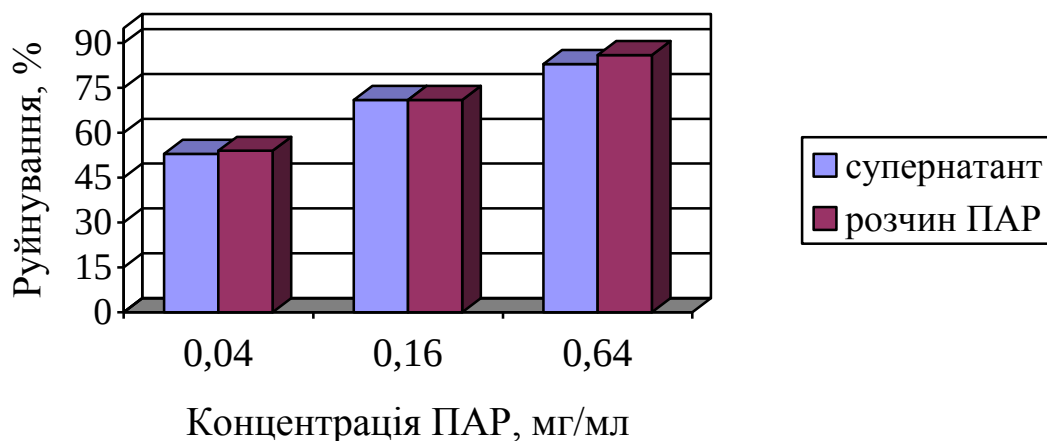


Рис. 1. Ступінь руйнування біоплівки *B. subtilis* БТ-2 препаратами ПАР *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241, синтезованими на етанолі

Таблиця 3

Здатність різних мікробних ПАР руйнувати біоплівку *S. aureus*

ПАР	Концентрація, мг/мл	Максимальний ступінь руйнування біоплівки, %	Література
Рамноліпіди <i>Pseudomonas aeruginosa</i> LBI	10	63	[1]
Сурфактин <i>Bacillus subtilis</i> RT7	5	58	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ІМВ В-7241	1,28	88	Наші дослідження

На другому етапі досліджували здатність ПАР *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241 руйнувати біоплівку *C. albicans* Д-6 (рис. 2).

Порівняно бактеріальними біоплівками, найвищий ступінь руйнування біоплівки *C. albicans* Д-6 (рис. 2) спостерігався при обробці препаратами ПАР, синтезованими на *n*-гексадекані. Ефективність препаратів ПАР штаму ІМВ В-7241 щодо *C. albicans* Д-6 була нижче – максимальний ступінь руйнування біоплівки (42 %) спостерігався при застосуванні препаратів ПАР концентрацією 1,28 мг/мл (рис. 2).

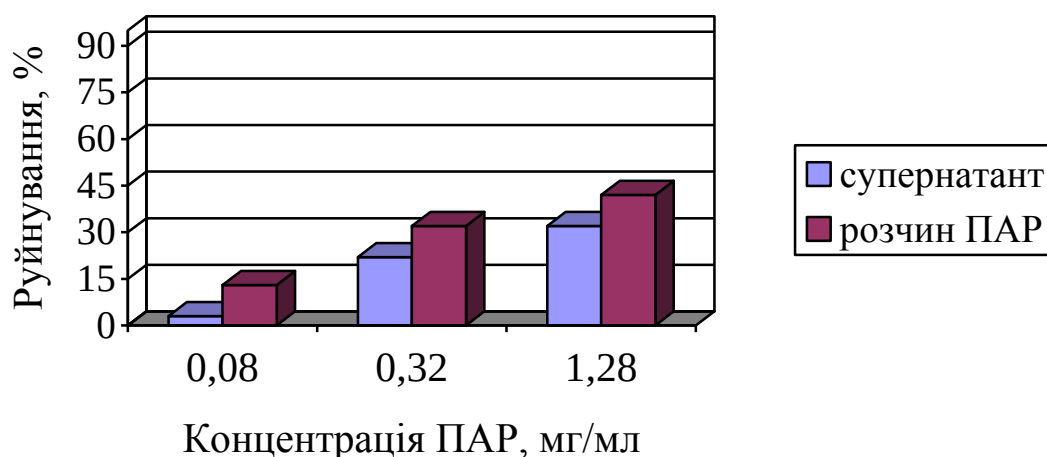


Рис. 2. Деструкція біоплівки *C. albicans* Д-6 препаратами ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241, синтезованими на *n*-гексадекані

Висновки. Експерименти показали, що незалежно від природи джерела вуглецевого живлення в середовищі культивування *A. calcoaceticus* IMB B-7241, а також ступеня очищення препаратів, все синтезовані ПАР в концентрації 0,04–1,28 мг/мл руйнували бактеріальні біоплівки. Проте ефективними деструкторами дріжджової біоплівки *C. albicans* виявилися препарати ПАР, синтезовані на *n*-гексадекані.

Таким чином, встановлена здатність поверхнево-активних речовин *A. calcoaceticus* IMB B-7241 руйнувати раніше сформовані бактеріальні і дріжджові біоплівки, що свідчить про можливість використання мікробних ПАР для створення нових ефективних дезінфікуючих засобів.

Список літератури

1. Joseph R., Naugolny A., Feldman M., Herzog I.M. et al Cationic pillararenes potently inhibit biofilm formation without affecting bacterial growth and viability // J. Am. Chem. Soc. – 2016 – V. 138, № 3. – P. 754 – 757.
2. Yang L, Liu Y, Wu H, Song Z. et al. Combating biofilms // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2012. – V. 65, № 2. – P. 146-157.
3. Gomes M., Nitschke M. Evaluation of rhamnolipid and surfactin to reduce the adhesion and remove biofilms of individual and mixed cultures of food pathogenic bacteria // Food Control. – 2012. – V. 25. – P. 441–447.
4. Пирог Т.П., Савенко И.В., Шевчук Т.А. Влияние условий культивирования *Acinetobacter calcoaceticus* ИМВ В-7241 на антиадгезивные свойства поверхностно-активных веществ // Микробиол. журнал. – 2016. – Т. 78, № 1. – С. 2–12.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С МАСЛОМ МОЖЖЕВЬЕЛЬНИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Лысых Е.Г., Жиликова Е.Т.

Белгородский национальный исследовательский университет
НИУ «БелГУ», г. Белгород, Российская Федерация

Введение. В последнее время распространённость заболеваний пародонта резко повысилась и приобрела значимость как общемедицинской, так и социальной проблемы. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания пародонта встречаются у 68-98 % пациентов, по данным стоматологического обследования среди населения 53 стран. В России общая заболеваемость пародонтитом к 40 годам достигает 98,5 % [4]. На сегодняшний день Российский фармацевтический рынок для лечения патологии пародонта представлен рядом лекарственных средств, преимущественно с действующими веществами химической природы. Однако они имеют существенные недостатки – токсичность и аллергические реакции, поэтому проведение исследований по разработке технологии выделения комплекса биологически активных веществ из оптимально подобранных лекарственных сборов и создание лекарственных форм на их основе – актуально.

Цель исследования. Разработка состава и технологии геля стоматологического с комплексом биологически активных веществ.

Методы исследования. Экстракция перколяцией, дисперсионный анализ пектина, изучение желирующей способности пектина, изучение антибактериальной активности модельных смесей.

Основные результаты. На рис. 1а представлена диаграмма анализа ассортимента Российского рынка стоматологических препаратов для лечения патологий пародонта. Как видно из рисунка 1а на сегодняшний день препараты представлены в следующих лекарственных формах: таблетки для рассасывания – 37 %, растворы для полосканий – 27 %, гели – 17 %, остальные лекарственные формы не превышают 10 % [3].

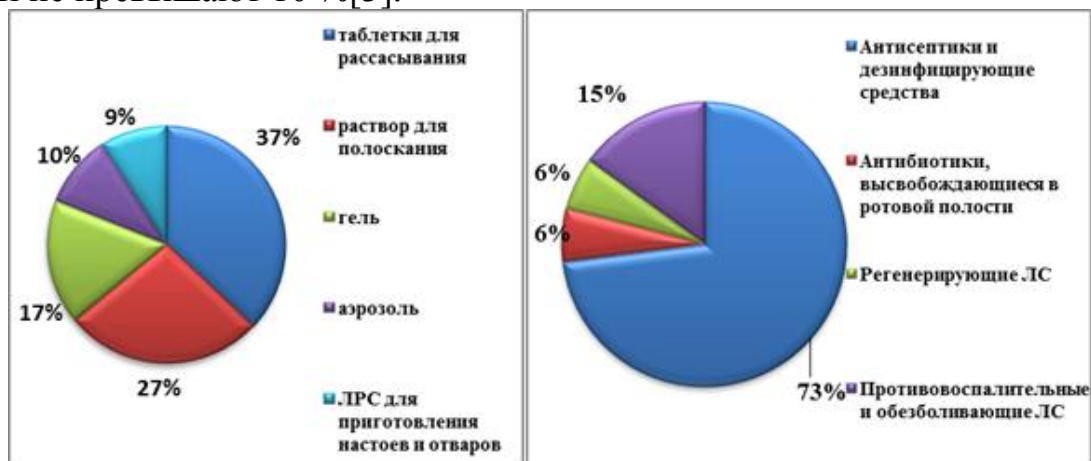


Рис. 1. Ассортимент лекарственных форм (а) и фармакологических групп (б) препаратов для лечения и профилактики патологий пародонта

Из рис. 1б видно, что лидирующую позицию среди лекарственных форм занимают антисептические и дезинфицирующие средства. Второе место – комбинированные лекарственные средства, оказывающие противовоспалительное и обезболивающее действие. На долю антибиотиков для местного применения и регенерирующих лекарственных препаратов приходится не более чем по 6 % [3].

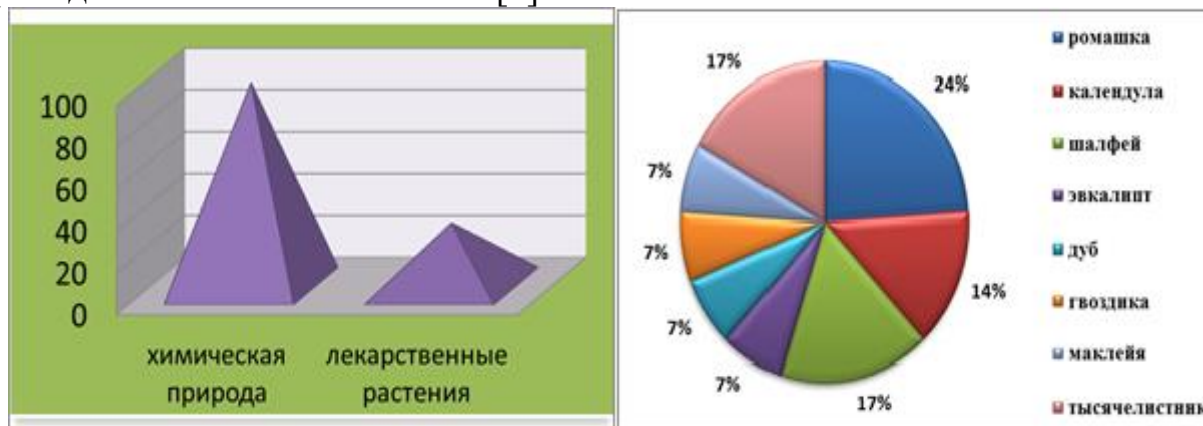


Рисунок 2-Анализ рынка лекарственных средств по природе действующего вещества, применяемых при заболеваниях пародонта

На рисунке 2 показано, что на долю препаратов, в основе которых лежит лекарственное растительное сырье приходится всего 19 % ассортимента. Лидирующую позицию занимают средства, в основе которых лежат химические молекулы – 81 %. Из лекарственных растений наиболее часто используют в стоматологии экстракты: ромашки, календулы, шалфея, эвкалипта, дуба, гвоздики, маклейи и тысячелистника. Соотношение лекарственных растений по их востребованности в стоматологических лекарственных формах представлено на рис. 2.

В народной медицине для лечения патологии пародонта активно используются шишкоягоды можжевельника, а лекарственных средств на основе этого растения не зарегистрировано, поэтому представляет интерес выделение и изучение экстрактов из сырья шишкоягод можжевельника с целью возможности введения их в стоматологическую лекарственную форму. Экстракт можжевельника одновременно обладает антисептическим, противовоспалительным, кровоостанавливающим действиями [2].

В стоматологии применение гелей является удобным и целесообразным, в связи с пролонгированностью их действия, простотой применения, поэтому в качестве лекарственной формы для стоматологии с экстрактом можжевельника был выбран гель. В лекарственной форме гелеобразующим компонентом был выбран природный полисахарид - пектин яблочный. В настоящее время к данной субстанции проявлен значительный интерес, ввиду оригинальных свойств этого высокомолекулярного соединения, растворимостью в водных средах, способностью к комплексообразованию с участием малых и макромолекулярных молекул с формированием высоковязких гелей [1].

Установлено, что для получения желеобразной консистенции в дальнейших исследованиях необходимо растворять 10,0 пектина в 50 мл воды

очищенной с температурой 100°C и доводить после растворения пектина водой очищенной комнатной температуры до 100мл.

Выводы

1. В результате исследования был разработана основа стоматологического геля для лечения и профилактики заболеваний пародонта, состоящая из пектина и бензалкония хлорида. В эту основу будет вводиться экстракт шишкоягод можжевельника.

2. В предварительных опытах установлено, что масло можжевельника в пектиновой основе обладает антимикробным действием, что будет использоваться при оптимизации состава стоматологического геля с вытяжкой из шишкоягод можжевельника.

Список литературы

1. Максудова, Ш. Д. Наноструктуры пектина и его наноконплексов. / Максудова Ш.Д., Милушева Р.Ю., Холмунинов А.А., Рашидова С.Ш. // Химия природных соединений - 2010. - №5. С.576-579.

2. Лысых Е.Г., Жиликова Е.Т., Тимошенко Е.Ю., Севрук И.А. Обоснование состава стоматологической лекарственной формы для профилактики и лечения заболеваний пародонта на основе эфирного масла шишкоягод можжевельника// фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства.- 2014.- С.91-92

3. Регистр лекарственных средств России 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://www.rlsnet.ru/> (Дата обращения 15.03.2015)

4. Petersen P.E. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis / Petersen P.E., K.Buhlin, M. Hultin, O. Norderyd, L. Persson, A. G. Pockley, P. Rabe, B. Klinge, A.Gustafsson // J. Clin. Periodontol. – 2009. – Vol. 36 № 7. – P. 541-549

УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК З ЛІКАРСЬКОЮ РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕРВОВИХ РОЗЛАДІВ

Ляпунова О.О., Овчар В.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Введення. На даний час статистичні данні свідотствують про те, що нервові розлади та захворювання через швидкий темп та нездоровий спосіб життя досягли високого рівня. Різноманітні неврози, стреси супроводжуються відповідними ускладненими наслідками. У зв'язку з даною тенденцією на фармацевтичному ринку розвивається ідея створення відповідних лікарських засобів для попередження, а також лікування нервових розладів різного походження та природи. Оптимальною лікарською формою для застосування, зважаючи на зазначену проблему, є таблетки. Щоб зменшити токсичний вплив на організм допоміжних речовин та технологічних корегентів, має тенденцію створення таблеток виключно із природних компонентів. Ми передбачаємо створити лікарський препарат з нативної лікарської сировини, що одночасно є і діючою речовиною, і допоміжною.

Мета дослідження. Нашою метою є максимальне зменшення використання синтетичних компонентів таблеток та розробка оптимального складу препарату, щоб при відповідній технології добитися відтворення фармакопейних стандартів.

Основними задачами нашої науково-дослідницької роботи є вирішення технологічних аспектів при виробництві даного препарату. А саме:

- аналіз існуючого складу та технології виробництва препарату;
- з'ясування причин браку при експериментальному виробництві та підбір оптимальних параметрів для його зменшення;
- дослідження фізико-хімічних властивостей проміжних продуктів виробництва.

Методи дослідження.

- *Насипна густина та густина після усадки порошків.* Визначення насипного об'єму порошку проводили на приладі НПК «Текномед» НО1 Маріупольського заводу технологічного обладнання.

Випробування дозволяє визначити за заданих умов насипний об'єм та насипну густину матеріалу, що складається з твердих часток (наприклад, порошків, гранул), до усадки, здатність матеріалу до усадки, а також його об'єм і густину після усадки.

Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ, І вид., доп. 3, 2.9.34, метод 1.

- *Плинність порошків.* Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ, І вид., доп. 3, 2.9.36. Для випробування плинності порошку використовували нижче наведені 2 методи: показник стисливості; швидкість течії через насадку.

- *Втрата в масі при висушуванні.*

Основні результати. У ході дослідницької роботи було проведено аналіз

існуючого складу та технології виробництва фітотаблеток для лікування та профілактики розладів нервової системи по 0,85 г виробництва ТОВ «НВФК «Ейм», що зумовило всебічне дослідження субстанцій та обґрунтування використання допоміжних речовин.

Аналіз попередньої технології виробництва показав її недосконалість для виробництва даного препарату. На стадії грануляції ми отримували гранули, гранулометричний склад яких не був однорідним і мав великий відсоток утворення пилу.

Склад і співвідношення компонентів на одну одиницю продукції представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

Існуючий склад і співвідношення компонентів на одну таблетку

№ п/п	Найменування інгредієнтів	г	%
1	Квіток липи	0,090	10,59
2	Трави буркуну	0,140	16,47
3	Плодів кропу	0,070	8,24
4	Листя м'яти	0,120	14,12
5	Квіток глоду	0,150	17,65
6	Трави кропиви собачої	0,120	14,12
7	Лактози	0,128	15,06
8	ГПМЦ	0,026	3,00
9	Кальція стеарат	0,006	0,75
Разом		0,850	100

В ході аналізу технології та складу таблеток, були з'ясовані основні причини браку при експериментальному виробництві. Основними видами браку були: наявність сколів на готовому продукті, значне пилоутворення при таблетуванні, невідповідність лабораторних технологічних показників стандартам ДФУ.

Фракційний склад, насипний об'єм, сипкість – основні технологічні параметри які впливають на якість грануляту. В свою чергу властивості гранулята впливають на якість отриманої готової продукції. Тому ми проводили дослідження даних параметрів в залежності від фракційного складу гранул та використання різного складу антифрикційних (опудруючих) речовин. Нами було проведено низку експериментів з різним складом таблеток. Основна мета – дослідження взаємозв'язку діаметру гранул та використання антифрикційних речовин між насипним об'ємом та плинністю. Зразки грануляту в залежності від діаметру гранул та вмісту антифрикційних речовин наведені в таблиці 2.

З результатів досліджень можна зробити висновок, що оптимальні показники у зразків № 2 і № 8. Опрацьовуючи дані результати можна зробити наступні висновки:

- порівнюючи зразки, щоб не збільшувати кількість допоміжних

речовин препарату, а також зберегти специфіку виробництва обираємо зразок №8;

• оскільки, показники плинності коливаються в межах $\pm 0,1$ г/сек. а насипний об'єм є максимальним серед зразків то доцільність вибору зразку №8, ще раз доказано.

Таблиця 2

Зразки грануляту в залежності від діаметру гранул та вмісту антифрикційних речовин.

Номер зразку	Аеросил	Кальцію стеарат	Діаметр гранул (мм.)		
			3	2	1,5
1	+	+	+		
2	+	+		+	
3	+	+			+
4	+		+		
5	+			+	
6	+				+
7		+	+		
8		+		+	
9		+			+

Вплив залишкової вологості на властивості таблетмаси та фітотаблеток

Попередні дослідження плинності та насипного об'єму проводилися при залишковій вологості 2 %, згідно попередніх технологічних умов даного лікарського препарату. Оскільки, залишкова вологість значно впливає на якість готового продукту, а також на властивості маси для таблетування, пропонується провести дослідження таблетмаси з установленим складом антифрикційних речовин (1 %) та відповідним діаметром гранул (2 мм.). Результати досліджень залежності плинності та насипного об'єму від залишкової вологості таблетмаси зображені на рисунках 1. та 2. відповідно.

Таблиця 3

Результати досліджень насипного об'єму та плинності грануляту.

Показники:	Зразки №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Плинності (г/сек.)	7,20	7,32	7,10	6,10	6,20	6,15	7,10	7,25	7,05
Насипний об'єм* (г/см ³)	0,38	0,46	0,45	0,37	0,39	0,40	0,41	0,49	0,47

*– в таблиці наведені середні значення трьох паралельних дослідів.

Проаналізувавши дані даних результатів, можна зробити висновок, що оптимальна вологість маси для таблетування 2 %. Оскільки, показники плинності при 1 % і 2 % вологості відрізняються між собою незначно. А пік насипного об'єму на рисунку 2. ми спостерігаємо при залишковій вологості 2%.

Також, вміст води в таблетмасі впливає на технологічні параметри кінцевого продукту. Тому оптимально, провести дослідження із попереднім

складом препарату, тиском прес інструменту 4 МПа і отримати залежність залишкової вологості таблетмаси від технологічних показників якості таблетки (відхилення від середньої маси, стійкість до роздавлення, стиранність, розпадання.). Дані дослідження відображені в таблиці 4.



Рис. 1. Залежність плинності від вологості гранулята

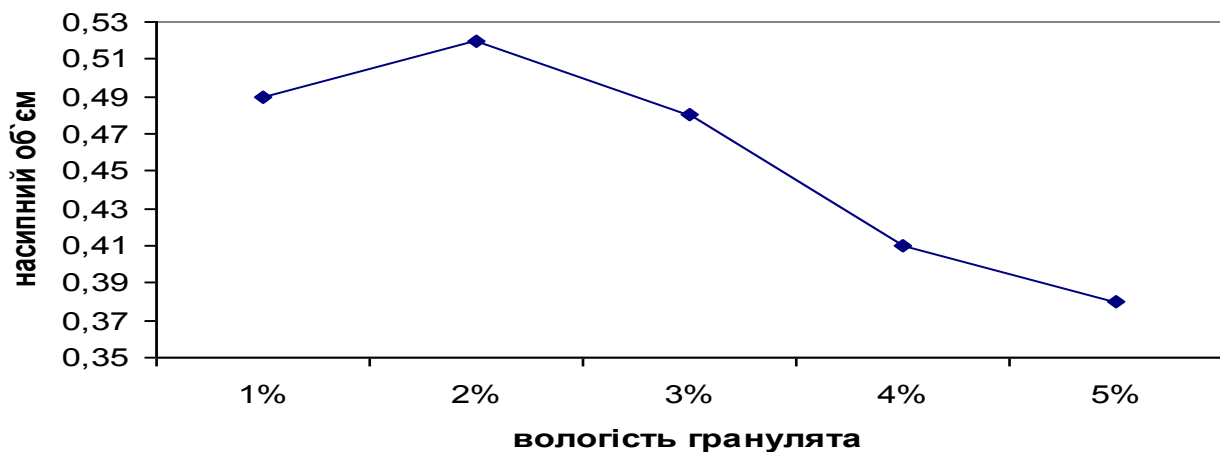


Рисунок 2. Залежність насипного об'єму від вологості гранулята

Таблиця 4

Показники технологічних параметрів таблеток в залежності від вологості таблетмаси

Залишкова волога гранулята, (%)	Показники:			
	Відхилення від середньої маси, (%)	Стійкості до роздавлення, (Н)	Стиранність, (%)	Розпадання, (хв.)
1	1,30	43	Присутні сколи	14
2	0,78	56	0,50	13
3	0,50	73	0,43	15
4	0,43	86	0,35	Більше 15
5	0,52	94	0,42	Більше 15

* - в таблиці відображені сумарні дані трьох експериментів.

Оцінюючи дані експерименту, можна зробити висновок, що оптимальна

вологість для гранулята складає 2 % від загальної маси. Тому при подальшому дослідженні і підборі оптимального складу для даного лікарського препарату ми визначили оптимальну вологість таблетмаси 2 %.

Висновки

1. Аналіз складу лікарської форми показав неоптимальний підбір та високий процент вмісту склеюючих речовин, що в свою чергу призводило до збільшення міцності таблетки, та невідповідним показникам тесту на розпадання.

Основними причинами браку були: недосконалий склад допоміжних речовин лікарської форми, розбіжність гранулометричного складу та висока вологість таблетмаси, високий тиск пресування таблеток.

2. Дослідження фізико-хімічних властивостей проміжних продуктів дало змогу визначити основні технологічні параметри для таблетмаси. А саме: визначення оптимальної вологості маси для таблетування (2 %), підбір оптимального гранулометричного складу гранул (розмір гранул 2 мм.). Також в ході експерименту було визначено насипну щільність та сипкість для даної таблетмаси.

Список літератури

1. Althaus L. Bonding Mechanisms Involved in the Roller Compaction of an Amorphous Material / L. Althaus, M. Hounslow, G. Neideiretter, S. Palzer. – Chemical Engineering ScieFDA Guidance for Industry: Scale-up and Postapproval Changes for Immediate Release, 2013. – 216 p.

2. Gendre C. Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure / C. Gendre, M. Genty, A. Tfayli and other. – Eur. J. Pharm., 2012. – 154 p.

3. Hässler H.-J. Containment Technology: Progress in the Pharmaceutical and Food Processing Industry / H.-J. Hässler, L. Frank. – Berlin : Springer. 2013. – 675 s.

4. James J. Twin screw granulation using conveying screws: Effects of viscosity of granulation liquids and flow of powders / J. James, J. Michael // Powder Technology. – New York, 2011. – P. 55-79.

5. Skelly J. P. Workshop report: scale up of immediate release oral solid dosage forms / J. P. Skelly. – Pharm. Res., 2011. – 279 p.

6. Sustained release tablet drag by melt granulations: An advanced granulation technique Paperback / for the editorship O. Lourdes, 2015. – 765 p.

7. Державна фармакопея України. – 1-е видання / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків : РІРЕГ, 2001. – 702 с.

8. Державна фармакопея України. – 1-е видання, доповнення 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків : РІРЕГ, 2008. – 617 с.

9. Державна фармакопея України. – 1-е видання, доповнення 4 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків : РІРЕГ, 2011. – 564 с.

10. Чистяков А. Г. Біофітон. Здоров'я від природи / А. Г. Чистяков. – Харків : Б. І., 2012. – 206 с.

11. Чуєшов В. І. Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко, О. О. Ляпунова. – Том 1. – Харків :

НФаУ, 2012. – 548 с.

12. Чуєшов В. І. Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко, О. О. Ляпунова. – Том 2. – Харків : НФаУ, 2012. – 515 с.

13. Біофітон [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.biofiton.com/>. –

14. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.picscheme.org>. – Назва з контейнера.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ КРИОПОВРЕЖДЕНИЯ НА ЭРИТРОЦИТЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Мазур А.А., Шапкина О.А., Нунот Е.Е.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков, Украина

Введение. Во время размораживания криоконсервированного биологического материала одним из основных повреждающих факторов выступает снижение осмоляльности среды, приводящее впоследствии к постгипертоническому лизису. При изучении факторов криоповреждения широко используют модельные эксперименты. В частности, действие постгипертонии на эритроциты (как один из факторов криоповреждения) моделируют перенесением клеток из гипертонической среды (среда дегидратации) в изотоническую (среда регидратации) при положительных температурах [1].

Цель исследования. Цель работы – сравнительный анализ чувствительности эритроцитов быка, барана и коня к действию постгипертонии при температурах 0 и 37 °С.

Методы исследования. В исследованиях использовали эритроциты, полученные из крови быка, барана и коня, заготовленной на гемоконсерванте «Глюгицир» («Биофарма», Украина). Эксперименты проведены в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными V Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013) и согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Эритроциты выделяли по стандартной методике [1] и хранили в виде плотного осадка не более 4 ч при температуре 0 °С. Все среды были приготовлены на фосфатном буфере (0,01 моль/л), pH 7,4.

Постгипертонический лизис эритроцитов осуществляли путем перенесения клеток из среды дегидратации (1,0 – 2,5 моль/л NaCl) в среду регидратации (0,15 моль/л NaCl) при температурах 0 и 37°С. Временную зависимость постгипертонического лизиса эритроцитов получали путем варьирования продолжительности инкубирования клеток от 1 до 60 мин в среде дегидратации.

Уровень гемолиза эритроцитов измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 543 нм и рассчитывали в процентах по отношению к 100% гемолизу. За 100% было принято поглощение пробы, в которую был добавлен тритон X-100 («Merck», Германия) в концентрации 0,1%. Осмоляльность растворов веществ определяли криоскопическим методом с использованием осмометра «ОМКА-1Ц-01» (Украина).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США). Экспериментальные результаты представлены в виде среднеарифметического значения (M) ± среднеквадратическая ошибка среднего (m). Для проверки статистической

значимости различий исследуемых числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента.

Основные результаты. При варьировании продолжительности инкубирования эритроцитов быка, барана и коня в среде, содержащей 1,75 моль/л NaCl, от 1 до 60 мин, установлено, что основные изменения уровня постгипертонического гемолиза клеток происходят в течение 20 мин. Это характерно для обоих температурных режимов (37 и 0 °С). Исходя из полученных результатов, в последующих экспериментах клетки инкубировали в среде дегидратации 20 мин.

Из результатов, представленных в табл. 1, видно, что во время инкубирования клеток при 37 °С эритроциты быка и коня характеризуются постепенным развитием постгипертонического лизиса в диапазоне концентраций NaCl 1,25 – 1,75 моль/л в среде дегидратации, а клетки барана – резким увеличением уровня постгипертонического гемолиза. При использовании в качестве среды дегидратации 1,75 моль/л NaCl уровень постгипертонического гемолиза эритроцитов коня и барана значительно выше (в 1,8 и 2 раза соответственно) по сравнению с аналогичным показателем для клеток быка. Таким образом, при 37 °С эритроциты быка наиболее устойчивы к действию постгипертонии.

Таблица 1

Значения постгипертонического лизиса эритроцитов млекопитающих при различных концентрациях хлорида натрия в среде дегидратации (37 °С)

Концентрация NaCl, моль/л	Гемолиз, %		
	эритроциты быка	эритроциты барана	эритроциты коня
1	2,7 ± 0,3	1,9 ± 0,3	14,0 ± 1,0 *
1,25	4,3 ± 0,6	3,9 ± 0,5	34,3 ± 2,3 *
1,5	13,6 ± 1,9	29,8 ± 1,8 *	54,0 ± 0,2 *
1,75	38,5 ± 3,3	78,1 ± 2,3 *	72,9 ± 2,3 *
2	69,4 ± 3,3	92,0 ± 0,8 *	93,8 ± 2,2 *
2,25	81,8 ± 2,0	91,8 ± 4,2 *	94,1 ± 0,9 *
2,5	88,7 ± 2,7	92,9 ± 1,8	95,2 ± 1,8

* – статистически значимые различия по сравнению с клетками быка, $p < 0,05$

Как видно из предоставленных данных (см. табл. 2), при температуре 0 °С эритроциты барана и коня характеризуются резким увеличением уровня постгипертонического гемолиза в диапазоне концентраций NaCl 1,25 – 1,75 моль/л в среде дегидратации, а эритроциты быка – постепенным развитием в указанном интервале. При использовании 1,75 моль/л NaCl в качестве среды дегидратации эритроциты млекопитающих по мере роста постгипертонического гемолиза можно расположить в ряду: баран < бык < конь. Следовательно, наиболее устойчивыми к действию постгипертонии при 0 °С являются эритроциты барана.

Таблица 2

Значения постгипертонического лизиса эритроцитов млекопитающих при различных концентрациях хлорида натрия в среде дегидратации (0°C)

Концентрация NaCl, моль/л	Гемолиз, %		
	эритроциты быка	эритроциты барана	эритроциты коня
1	3,9 ± 0,5	2,2 ± 0,6	8,9 ± 3,2 *
1,25	13,6 ± 1,0 *	3,9 ± 0,6	19,6 ± 1,0 *
1,5	43,9 ± 4,5 *	18,7 ± 0,7	34,2 ± 1,3 *
1,75	62,0 ± 1,6 *	51,2 ± 0,7	71,4 ± 1,4 *
2	78,0 ± 3,3 *	86,3 ± 1,8	94,6 ± 2,2 *
2,25	85,8 ± 2,9	91,6 ± 4,1	96,3 ± 0,5
2,5	90,9 ± 2,8	93,2 ± 2,0	96,2 ± 0,1

* – статистически значимые различия по сравнению с клетками барана, $p < 0,05$

Как видно из данных, предоставленных в табл. 1 и 2, при концентрациях NaCl, превышающих 2,0 моль/л, уровень постгипертонического гемолиза эритроцитов быка, коня и барана достигает значения 90% при обоих температурных режимах.

Следует отметить, что для эритроцитов коня значения постгипертонического лизиса выше, и они в меньшей степени зависят от температуры, чем клетки быка и барана (см табл. 1 и 2). Известно, что эритроциты коня отличаются отсутствием в цитоскелете белка полосы 4.2, а также параметрами организации спектриновой сети [4]. Это оказывает влияние на механические свойства мембраны и может служить причиной повышенной чувствительности эритроцитов коня к растяжению во время резкого снижения осмоляльности среды.

Постгипертонические повреждения эритроцитов быка и барана зависят от температуры. Это позволяет предположить, что ответственность за постгипертоническое повреждение несёт фосфолипидная часть мембраны, которая чувствительна к температурному воздействию. Поскольку особенности фосфолипидного состава мембран эритроцитов быка и барана [2, 3] не позволяют объяснить столь значительную разницу в температурной чувствительности этих клеток к действию постгипертонии, можно предположить, что ведущую роль в формировании повреждений играет организация мембраны, а именно чередование белок-липидных кластеров в мембранах этих клеток.

Выводы. Таким образом, обнаруженные различия в уровне постгипертонического повреждения эритроцитов быка, барана и коня позволяют предположить участие нескольких критериев в развитии чувствительности клеток этих млекопитающих к действию постгипертонии. Кроме фосфолипидного состава мембраны, организации цитоскелет-мембранного комплекса, определенную роль могут играть геометрические характеристики эритроцитов разных видов млекопитающих [2, 5].

Список литературы

1. Особенности проявления постгипертонического лизиса эритроцитов некоторых млекопитающих / Е. А. Семионова, Н. А. Ершова, С. С. Ершов [и др.] // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 73-83.
2. Шпакова Н.М. Температурна та осмотична стійкість еритроцитів різних видів ссавців: Автореф. дис. ... д-ра біол.наук. – Харків, 2014. – 44 с.
3. Al-Qarawi A.A. Lipid concentrations in erythrocyte membranes in normal, starved, dehydrated and rehydrated camels (*Camelus dromedarius*), and in normal sheep (*Ovis aries*) and goats (*Capra hircus*) / A.A. Al-Qarawi, H.M. Mousa // Eur. J. Arid Environ. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 675–683.
4. Guerra-Shinohara E. M. The erythrocyte cytoskeleton protein 4.2 is not demonstrable in several mammalian species / E. M. Guerra-Shinohara, O. C. Barretto // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1999. – Vol. 32, № 6. – P. 683-687.
5. Lang F. Erythrocytes: Physiology and Pathophysiology / Lang F., Föller M. – London: Imperial College Press, 2012. – 443 p.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТРИНИИ СРЕДНЕЙ**Майлина А.Б., Сакипова З.Б., Жетерова С.К.**Казахский Национальный Медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Введение. Одним из приоритетных направлений поиска новых растительных источников биологически активных веществ является изучение дикорастущих видов флоры Казахстана, запасы которых достаточно велики. Такой подход будет обеспечивать долгосрочную надежную сырьевую базу, позволит рационально использовать эти растительные ресурсы и даст возможность расширить ассортимент лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на их основе. Ученые все больше утверждают во мнении, что лечение предпочтительно проводить фитопрепаратами, изготовленными из местного сырья, т.к. оно имеет энергетическое «сродство» с организмом человека, проживающего в регионе его произрастания [1,2]. С этой точки зрения особый интерес представляет растение семейства Валериановых, рода Патриния, в частности Патриния средняя (*P. intermedia* Hornem Roem. Et Shult), распространение которого приурочено к горным системам Тянь-Шаня, Джунгарского Алатау, Тарбагатай и Алтай.

Патриния средняя (*P. intermedia* Hornem. Roem. Et Shult, Валериана каменная) – многолетнее травянистое растение 25 – 30 см высотой. Корень стержневой, многоглавый. Стебли покрыты волосками или голые. Стеблевые листья сидячие, прикорневые и листья бесплодных побегов черешковые, все листья дважды перисто-рассеченные, реже прикорневые листья зубчатые или перисто-разрезанные. Чашечка незаметная, венчик желтый, плод продолговатый, прицветник при плоде яйцевидный или почти округлый. Цветет в мае – июле, плоды созревают в июле – сентябре [3].

Лекарственным сырьем являются корни и корневища. В химическом отношении Патриния средняя изучена слабо. В корнях и корневищах предположительно обнаружены алкалоиды, сапонины, дубильные вещества. По некоторым источникам корневища и корни Патринии средней обладают выраженным успокаивающим действием, превосходя в этом отношении валериановый корень примерно на 50 % [5].

Таким образом, Патриния средняя вызывает интерес как лекарственное растение. Недостаточная фармакогностическая и фармакологическая изученность растения не позволяет до сих пор использовать его в медицине. В связи с этим комплексное изучение сырья (корней и корневищ) Патринии средней является перспективным и актуальным.

Цель исследования – морфолого-анатомическое изучение корней и корневищ Патринии средней в рамках фармакогностического анализа, а также хроматографический анализ экстрактов (СО₂-экстракт, спиртовой экстракт) методом тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрией

Методы исследования. Материалом нашего исследования послужили корни и корневища *P. intermedia* (Horn.) Roem. Et Shult. Сбор и заготовку сырья

осуществляли в соответствии с инструкцией, разработанной на основе Надлежащей практикой сбора лекарственных растений (GACP), в осенний период 2015 г., на территории Алматинской области, в Саркандском районе [5].

За основу методики приготовления и анализа микропрепаратов была взята фармакопейная статья «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья» [6].

Для изучения использовались фиксированные материалы растительное сырье. Исследования срезов корней и корневищ данного растения осуществляли с помощью микроскопа «Микромед – 1» Rating: 85V to 265V 50/60Hz, Halogen Lamp: 6V 20W; Delay-action Fuse: 1A (увеличение $\times 40$, $\times 100$). Анатомические препараты готовили от руки и с помощью микротомы МРТУ 64-1-1629-64 с замораживающим устройством ТОС-2, срезы заключали в глицерин. Толщина анатомических срезов 10-15 мкм. Микрофотографии сделаны с помощью цифровой камеры (видеоокуляр) для микроскопа, серия DCM 800.

Для хроматографического анализа экстрактов (СО₂-экстракт, спиртовый экстракт) были использованы тонкослойная хроматография, УФ-спектрофотометрия. Регистрацию УФ-спектров проводили с помощью спектрофотометра «UV mini 1240 SHIMADZU». Анализ полученных СО₂ и спиртовых экстрактов осуществляли с помощью ТСХ на пластинках «Силуфол» в системе «бутанол — кислота уксусная ледяная — вода» (4:1:2). В качестве проявителя был выбран 10 % серная кислота. Использовался стандартный образец – олеаноловая кислота.

Полученные извлечения из исследуемого ЛРС наносили на стартовую линию хроматографической пластины марки «Силуфол» в количествах 5 и 10 мкл. Оптимальный объем пробы составил 10 мкл.

Основные результаты. При рассмотрении микропрепаратов поперечного среза корня *P. intermedia* наблюдалось вторичное строение. В центре корня двулучевая первичная ксилема. Имеются два широких первичных сердцевинных луча, состоящих из тонкостенных паренхимных клеток. Между ними два «веерообразных» участка вторичной ксилемы (древесина), состоящей из сосудов, располагающие в 1-2 ряда и чередующие с широкими вторичными сердцевинными лучами (состоящих из тонкостенных паренхимных клеток) (рис. 1, д). Далее – кольцо камбия. Флоэма состоит из проводящих элементов и флоэмной паренхимы. Механические элементы во флоэме отсутствуют. На периферии многослойная пробка темно-коричневого цвета, состоящая из таблитчатых клеток с утолщенными клеточными оболочками, которые пропитаны суберином.

Корневище, в отличие от корня, в поперечном срезе имеет сердцевину. Строение непучковое. Отсутствуют механические элементы в корневище, за счет чего флоэма имеет «смятые» очертания.

При рассмотрении продольного среза корня и корневища *P. Intermedia* (давленный препарат) наблюдаются сосуды лестничные, сетчатые и точечные. За счет «объемных» сердцевинных лучей при рассмотрении продольного среза наблюдается характерная картина: сосуды чередуются с паренхимой, расходясь

и сливаясь между собой (рис. 3). Флоэмная паренхима и паренхима вторичной коры содержат многочисленные крахмальные зерна и редкие крупные друзы кальция оксалата (рис. 4).

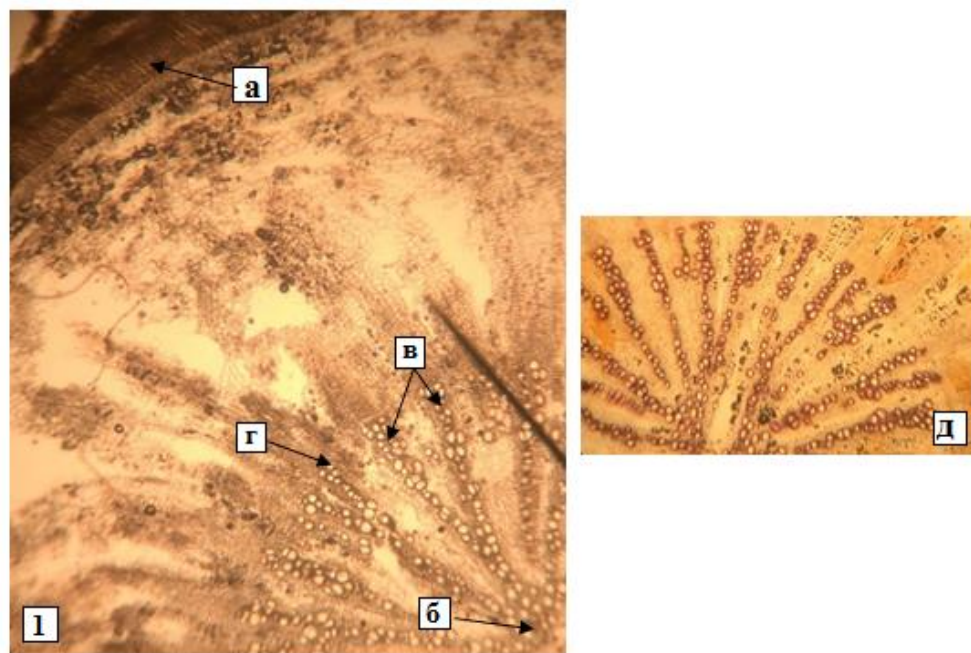


Рисунок 1 - фрагмент поперечного среза корня: а – пробка, б – первичная ксилема, в – вторичная ксилема, г – камбий, д - «веерообразный» участок вторичной ксилемы;

Для обнаружения диагностических признаков в тканях корней и корневищ растения использовали гистохимические реакции:

1. Реакция на одревесневшие элементы (древесные сосуды, механическая ткань и т.д.). Флороглюцин окрасил одревесневшие клетки в красный цвет.

2. Реакция на эфирные и жирные масла, смолы, содержимое млечников и секреторных ходов. В результате проведенной реакции с Суданом III характерного оранжевого окрашивания не наблюдалось.

3. Реакция на крахмал. Раствор Люголя дал сине-фиолетовое окрашивание, что свидетельствует о наличии крахмала.

4. Реакция на дубильные вещества. При смачивании 1% раствором железистоаммониевых квасцов (ЖАК) наблюдалось черно-синее окрашивание.

В результате исследований экстрактов методом ТСХ предположительно обнаружено четыре вещества органической природы, а именно тритерпеновые сапонины, которые при флуоресцировании в УФ-спектре дали фиолетовые пятна. Далее при обработке пластинки 10 % серной кислотой и последующим высушиванием в сушильном шкафу при температуре от 100 до 110 °С, в 70 % спиртовом извлечении наблюдались характерные фиолетовые пятна, что свидетельствует о присутствии сапонинов, а также наблюдались темные пятна, которые свидетельствуют о присутствии олеаноловой кислоты.

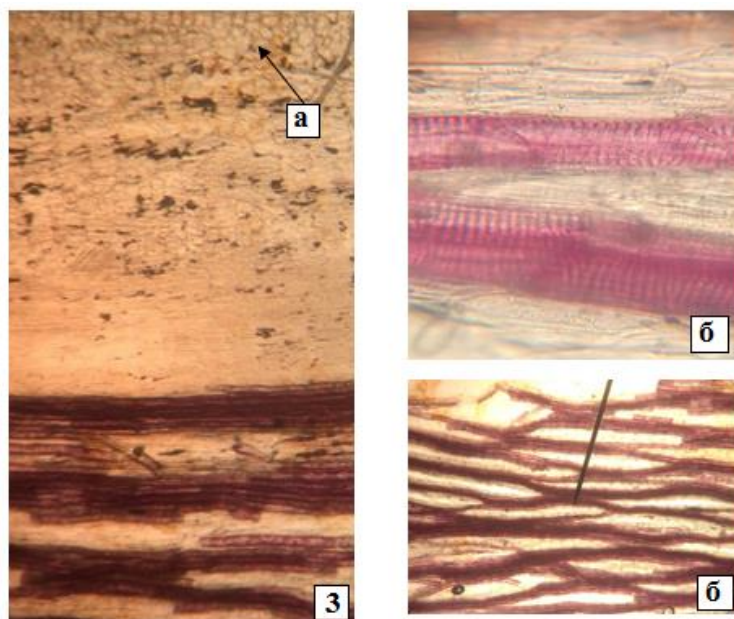


Рисунок 3 – фрагмент продольного среза: а – клетки паренхимы, б - лестничные, сетчатые и точечные сосуды;

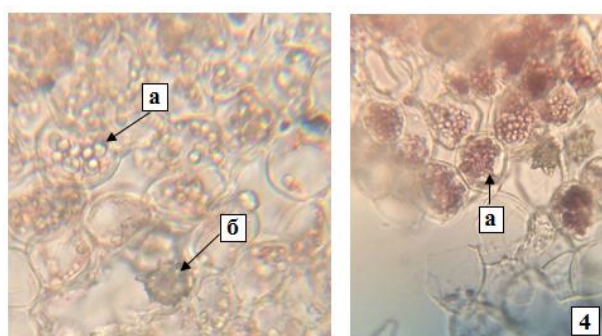


Рисунок 4 – фрагмент корня: а - крахмальные зерна, б - крупные друзы кальция оксалата (400х)

При рассмотрении УФ– спектра CO_2 экстракта из корня и корневища *P. Intermedia* показал наличие пика, характерного для кумаринов 320-325 нм. Также данный пик наблюдался при снятии УФ-спектра растворов 70% спиртовых извлечений из корня и корневища *P. Intermedia*. Наличие кумаринов доказывали также тем, что при проведении бумажной хроматографии данных экстрактов наблюдалась сине-голубая флюоресценция, которая от щелочи меняла цвет (желтый).

Выводы

Таким образом, в результате проведенного микроскопического исследования корней и корневищ Патринии средней (*P. intermedia* (Horn.) Roem. Et Shult) выявлены следующие анатомо-гистологические особенности:

- Корни на поперечном сечении имеют строение, присуще вторичным корням;

- Продольный срез корней и корневищ имеют сосуды лестничные, сетчатые и точечные;
- Флоэмная паренхима и паренхима вторичной коры содержат многочисленные крахмальные зерна и редкие крупные друзы кальция оксалата;
- Гистохимический анализ показал присутствие крахмала, сапонинов и дубильных веществ.

При ТСХ экстрактов обнаружено четыре вещества органической природы, а именно тритерпеновые сапонины. При рассмотрении УФ–спектра CO_2 экстракта из корня и корневища *P. intermedia* показал наличие пика, характерного для кумаринов.

Список литературы

1. Волинский Б. Г., Бендер К. И., Фриедман С. Л., Богословская С.И. и др. Растения в медицине- Изд. Саратовского университета, 1983 г. – 439 с.
2. Русский медицинский журнал. – 2006 – Т. 14. – № 9.
3. М.К. Куkenov, К.Д. Рахимов, В.Ю. Аверина, Н.Г. Гемеджиева Лекарственные растения Казахстана и их использование. – Алматы: Гылым, 1996. – 119 с.
4. Иванов В.М. Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР: Тр. Всесоюз. Науч. Фармацевт. Конф. М., 1964. С. 328-331.
5. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. – Женева: 2003. – С. 17-24.
6. Государственная Фармакопея Республики Казахстан, «Жибекжолы», Алматы, 2008. – 563 с.

ВПЛИВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК НА АНТАГОНІСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ХЛІБОБУЛОЧНИХ ВИРОБІВ

Макаренко Є.В., Покойовець К.Ю., Грегірчак Н.М.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Велику цінність, на сучасному ринку мають функціональні харчові продукти, які при вживанні здійснюють лікувально-профілактичну дію на організм людини.

Доцільність збагачення хліба мінеральними речовинами, вітамінами, харчовими волокнами та іншими фізіологічно функціональними інгредієнтами обумовлена тим, що хліб залишається продуктом найбільш масового і повсякденного вжитку [1].

Однією з найважливіших проблем хлібопекарської галузі, що призводить до зниження споживчих властивостей, безпечності продукції, економічних втрат підприємств галузі, є зниження мікробіологічної стабільності готових виробів при зберіганні. Поширюються випадки картопляної хвороби хліба, що викликаються спороутворюючими бактеріями *Bacillus subtilis* та *Bacillus mesentericus*, а також пліснявіння, виникаючого в результаті розвитку пліснявих грибів родів *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*.

Тому для підвищення якості готових виробів, продовження їх терміну зберігання та надання їм гарного зовнішнього вигляду, вираженого смаку і аромату, а також профілактики різних захворювань, захисту організму людини від впливу шкідливих факторів навколишнього середовища доцільним буде додавання до хліба функціональних добавок.

В Україні розробляють рецептуру хлібобулочних виробів з підвищеною харчовою та біологічною цінністю з додаванням білка зародка пшениці, кукурудзи, амаранту, буряку, моркви, гарбуза, екстрактів лікарських рослин та ін. Так, хлібобулочні вироби можуть використовуватись як функціональні, з підвищеною біологічною цінністю [4].

Оскільки випікання хліба з додавання біологічно активних речовин покращує його якість було б цікаво дослідити ще більше компонентів для урізноманітнення видів функціональних добавок до хліба. Об'єктами даного дослідження було обрано компоненти різних характеристик та походження, які повинні позитивно впливати на підвищення якості та харчову цінність хлібобулочних виробів, а саме використання у їх виробництві рецептурних інгредієнтів, отриманих із сировини рослинного походження (екстракту шипшини), нанесення пробіотичної плівки на готову булку, а також додавання в тісто вуглеводу сорбіту. Так як мікроорганізми, що входять до складу харчової плівки, мікронутрієнти екстракту шипшини та сорбіт здатні проявляти сильну антагоністичну активність проти різних груп шкідливих мікроорганізмів та захищають хліб від шкідливої мікрофлори [3,4,5].

Мета дослідження. Оцінка якості хлібобулочних виробів виготовлених методом збагачення екстрактом шипшини, сорбіту та покриттям пробіотичною плівкою за мікробіологічними показниками, а саме перевірка мікробіологічної

стійкості досліджуваних зразків хліба методом провокаційного тестування.

Методи дослідження. Мікробіологічну безпеку хліба перевіряли за допомогою провокаційного тестування наступним чином. На м'якуші і скоринку хліба з пробіотиком (приблизна площа 36 см²), екстрактом шипшини, сорбітом і контрольний зразок хліба без добавок наносили по 1 мл попередньо приготованої суспензії мікроорганізмів *Bacillus subtilis* БТ-2 концією 1,02 × 10⁶ КОЕ/мл, *Penicillium chrysogenum* Ф-7 концією 9,4 × 10⁴ конідій/мл, *Aspergillus niger* Р-3 – 3,7 × 10⁴ конідій/мл. Зразки поміщали в термостат при 37 °С (*B. subtilis* БТ-2) и 28 °С (*P. chrysogenum* Ф-7, *A. niger* Р-3). Результати спостерігали через 24 і 48 год [2]. Оцінку проводили методом порівняння площі зараження досліджуваних зразків хліба з контролем.

Основні результати перевірки антагоністичних властивостей зразків хлібобулочних виробів з функціональними добавками наведені в табл. 1,2,3 і 4.

Таблиця 1

Результати провокаційного тестування скоринки хліба м'якуша хліба з пробіотичною плівкою .

Скоринка хліба	Тест-культура	Площа зараження через 3 год, см ²	Площа зараження через 24 год, см ²
		48 год	
Скоринка хліба	<i>Aspergillus niger</i> Р-3 (контроль)	12,6 ± 0,3	13,8 ± 0,3
	<i>Aspergillus niger</i> Р-3	7 ± 0,2	9,6 ± 0,2
	<i>Penicillium chrysogenum</i> Ф-7 (контроль)	8 ± 0,2	12,6 ± 0,3
	<i>Penicillium chrysogenum</i> Ф-7	5,7 ± 0,2	4,9 ± 0,1
М'якуш хліба	<i>Aspergillus niger</i> Р-3 (контроль)	7,0 ± 0,2	12,5 ± 0,3
	<i>Aspergillus niger</i> Р-3	5,7 ± 0,2	7,0 ± 0,2
	<i>Penicillium chrysogenum</i> Ф-7 (контроль)	6,1 ± 0,2	11,3 ± 0,3
	<i>Penicillium chrysogenum</i> Ф-7	4,9 ± 0,1	6,1 ± 0,2
	<i>Bacillus subtilis</i> БТ-2 (контроль)	7,0 ± 0,2	12,5 ± 0,3
	<i>Bacillus subtilis</i> БТ-2	3,8 ± 0,1	7,0 ± 0,2
	<i>Aspergillus niger</i> Р-3 (контроль)	7,0 ± 0,2	12,5 ± 0,3
	<i>Aspergillus niger</i> Р-3	5,7 ± 0,2	7,0 ± 0,2

Аналіз даних скоринки хліба із таб. 1, показав, що через 3 год площа зараження зразків з додаванням пробіотика менша на 22,4 % для *A. niger* Р-3 і 9,2 % для *P. chrysogenum* Ф-7 в порівнянні з контрольним зразком хліба без покриття. Через 24 год після випікання площа зараження хліба з пробіотичним покриття зменшилася на 16,8 % і 30,8 % для *A. niger* Р-3 і *P. chrysogenum* Ф-7, відповідно.

Площа зараження м'якушки хліба, випеченого з додаванням пробіотика, менша на 47 %, 13 % і 11,5 % для *A. niger* Р-3, *P. chrysogenum* Ф-7 і *B. subtilis* БТ-2 відповідно, в порівнянні з контрольним зразком (48 год, зразки через 3 год після випікання). Така ж тенденція збереглася для досліджуваних зразків (48 год, зразки через 24 год після випікання): на 27 %, 17,5 % і 20,5 % менше для *A.*

niger P-3, *P. chrysogenum* Ф-7 і *B. subtilis* БТ-2 відповідно в порівнянні з контрольним зразком. Це свідчить про те, що використання покриття з пробіотиком для оброблення хліба здійснює високу фунгі- та бактеріостатичну дію.

Таблиця 2

Результати зараження м'якуша хліба з екстрактом шипшини та з сорбітом

Тест-культура	Площа зараження, см ²			
	Екстракт шипшини		Хліб з сорбітом	
	Контрольний зразок	З екстракт	Контрольний зразок	З сорбітом
<i>A. niger</i> P-3	15,1±0,6	14,5±0,4	19,6±0,8	18,9±0,4
<i>P. chrysogenum</i> Ф-7	6,8±0,7	6,2±0,3	12,5±0,6	10,8±0,5
<i>B. subtilis</i> БТ-2	6,4±0,7	5,6±0,4	7±1,4	5,8±1,3

Отримані результати дослідження хліба з додаванням екстракту шипшини (табл.2) показують, що площа зараження досліджуваного зразка *A.niger* P-3, *P.chrysogenum* Ф-7 і *B.subtilis* БТ-2 менше на 4,1%, 9,7% і 14,2% відповідно в порівнянні з контролем. Тому можна говорити про антагоністичних властивості екстракту в складі хліба до шкідливої мікрофлори. Площа зараження, зразка випеченого з додаванням сорбіту, *A.niger* P-3, *P.chrysogenum* Ф-7 і *B. subtilis* БТ-2 менше на 3,7%, 15,7%, 20,6% відповідно по відношенню до контролю. Ці результати так само кажуть про вплив сорбіту на уповільнення росту шкідливої мікрофлори хліба.

Висновки Результати досліджень свідчать про мікробіологічну безпеку хліба з пробіотиком. Тому можна зробити висновок про можливе використання пробіотика в складі їстівної плівки для покриття хліба. Така ж ефективність була показана при дослідженні антагоністичних властивостей хліба з додаванням до його складу екстракту шипшини і сорбіту.

Список літератури

1. Альшева Н.И., Мартовщук Е.В., Мартовщук В.И. Хлебобулочные изделия функционального назначения // Новые технологии – 2012. – №3. – С. 14–17.
2. Грегірчак Н.М. Мікробіологія харчових виробництв: Лаборатор. Практикум. – К.: НУХТ, 2009. – 302 с.
3. Лебеденко Т.Є, Кожернікова В.О., Васильев С.В.Підвищення якості хліба пшеничного шляхом використання лікарської рослинної сировини // Зернові продукти і комбікорми – 2013. – Т. 10, № 2. – С.18–25.
4. Шатнюк, Л. Обогащение хлебобулочных изделий микронутриентами / Л. Шатнюк // Хлебопродукты. – 2005. – № 2. – С. 34–37.
5. Saad N. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field / N. Saad, C. Delattre, M. Urdaci, J. M. Schmitter, P. Bressollier // Food Science and Technology. – 2013. – № 50(1). – P. 1 - 16.

**ВПЛИВ ГЛУТАТІОНА НА СТАН ЯДРОВІСНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ
КРОВІ ПРИ КРІОКОНСЕРВУВАННІ З ЕНДОЦЕЛЮЛЯРНИМ
КРІОПРОТЕКТОРОМ ДМСО**

Макашова О.Є., Бабійчук Л.О., Зубова О.Л., Зубов П.М.

Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України,
м.Харків, Україна

Вступ. Після проведення серій успішних трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) кордової крові (КК) та отримання беззаперечних доказів її ефективності і безпеки, у багатьох наукових центрах світу активно почалися розробки протоколів її кріоконсервування з метою підвищення показників збереженості та життєздатності клітин [3].

Загальноприйнятим кріопротектором для ГСК є ДМСО в концентраціях 7,5-10 %. Проте слід відзначити, що окрім кріопротекторного ефекту він здійснює і токсичний вплив на клітини, що може призводити до зниження їх кількості в процесі кріоконсервування [2]. Ці втрати можуть бути пов'язані з розвитком метаболічних порушень, які є наслідком накопичення в клітинах високих концентрацій активних форм кисню (АФК) [4]. На сьогоднішній день найбільш перспективним напрямком при розробці технологій кріоконсервування може бути запобігання накопиченню великої кількості АФК в клітинах при використанні біоантиоксидантів, одним з яких є глутатіон [1].

Таким чином, **метою** даної роботи було проведення досліджень щодо визначення впливу глутатіону на вміст активних форм кисню в ЯВК КК та показників їх збереженості та життєздатності, кріоконсервованих у кріопротекторних розчинах із різними концентраціями ДМСО до та після кріоконсервування.

Методи досліджень. У роботі використовували кордову кров людини, збір якої проводили після отримання інформованої згоди у вагітної без протипоказань до донорства. Фракцію ЯВК КК отримували шляхом седиментації з використанням 6% -го розчину поліглюкіну (ОАО «Біохімік») з м.в.60000. Виділені клітини обробляли 25%-м розчином ДМСО до кінцевої концентрації в пробі 5, 7,5 та 10%. Зразки кріоконсервували в програмному заморожувачі «Cryoson» (Німеччина) зі швидкістю 1-3 град/хв. до -80 °С з наступним зануренням у рідкий азот. Відігрівання здійснювали за температури 37–40 °С на водяній бані при постійному погойдуванні до зникнення твердої фази. У роботі використовували антиоксидант глутатіон («Sigma») у концентрації 1 ммоль/л. Абсолютну кількість клітин підраховували в камері Горяєва згідно стандартної методики. Життєздатність ЯВК оцінювали на проточному цитофлуориметрії FACS Calibur («BD», США) за стандартним ISHAGE протоколом з використанням моноклонального антитіла CD45FITC та ДНК барвника 7-аміноактіноміцина D (7AAD). Для визначення клітин із надлишковим вмістом АФК використовували високоспецифічний індикатор АФК – дихлорофлуоресцеїн діацетат (DCFH₂-DA) (Sigma- Aldrich, США). Вимірювання проводили методом проточної цитофлуориметрії на проточному

цитофлуориметрі «FACS Calibur» («BD», США) при довжині хвилі збудження 488 нм та емісії 530 нм. До проб додавали DCFH2-DA у кінцевій концентрації 5 мкМ із наступним інкубуванням протягом 30 хв при 37°С у темряві. Результати вимірювань оцінювали за допомогою програмного забезпечення «CELLQuestPro» («BD», США). Клітинами з надлишковим вмістом АФК у кожній експериментальній групі вважалися події, флуоресценція яких перевищувала аутофлуоресценцію ЯВК відразу після виділення з цільної КК.

Основні результати. Стан клітин перед кріоконсервуванням багато в чому визначає результат заморожування–відігріву. В даний час є лише поодинокі дослідження впливу кріопротекторів на клітини до заморожування. У той же час обробка клітин кріопротектором перед заморожуванням є відповідальним етапом, від якого багато в чому залежить успіх консервування.

Як зазначалося раніше найбільш широко вживаним методом для кріоконсервування ЯВК КК є метод з використанням 7,5÷10 % розчину ДМСО із часовими межами для інкубації – 20-30 хв. Саме за цей час, через високу швидкість проникнення через клітинну мембрану та утворенні великої кількості водневих зв'язків з молекулами рідкої фази клітини, ДМСО здатен знизити ймовірності утворення внутрішньоклітинних кристалів льоду, а також їх концентрування при негативних температурах. Все це зменшує ступінь кріопошкоджень клітин.

Проведені нами дослідження з визначення числа ЯВК КК з надлишковим вмістом АФК до кріоконсервування показали, що з підвищенням концентрації ДМСО (особливо до 10 %) зміщується прооксидантно-антиоксидантна рівновага в клітинах з розвитком стрес-реакції у вигляді утворення надлишкової кількості АФК (табл. 1). Це може вказувати на розвиток окисного стресу та/або можливе пригнічення ендогенних антиоксидантних систем, які нейтралізують вільні радикали. При цьому показники збереженості та життєздатності клітин також дещо знижувалися (табл. 1). Цей факт може вказувати на те, що клітини, які неспроможні елімінувати АФК, не витримують оксидативного навантаження та зруйнуються, в результаті чого загальна їх кількість зменшиться.

Оскільки в нашій роботі показано збільшення вмісту АФК при еквілібрації ЯВК КК із ДМСО, то доцільним було застосувати речовину, яка здатна «перехоплювати» вільні радикали або нейтралізувати джерело їх виникнення. Однією з таких речовин є глутатіон, який бере активну участь в антиоксидантному захисті клітин і процесах відновлення дисульфідних зв'язків.

Проведені дослідження продемонстрували, що додавання до кріозахисного середовища глутатіону в концентрації 1 ммоль/л сприяло зниженню кількості клітин з надлишковим вмістом АФК в усіх експериментальних групах ще на етапі підготовки до кріоконсервування, а також підвищенню їх збереженості та життєздатності (табл. 1).

Найбільш небезпечними етапами для клітин під час кріоконсервування є безпосередньо заморожування та розморожування. Тому наступним завданням нашої роботи було оцінити ефективність кріоконсервування ЯВК КК в

кріозахисних розчинах, які містять різні концентрації ДМСО та 1 мМ глутатіон.

Таблиця 1

Збереженість, життєздатність і кількість клітин з надлишковим вмістом АФК в ЯВК КК (%) до заморожування залежно від концентрації ДМСО та 1 мМ глутатіону

Конц. ДМСО, %		Збереженість	Життєздатність	Надлишковий вміст АФК
5	А	98,4±0,76	94,5±1,42	10,2±1,50
	В	99,1±0,72	96,8±0,92	8,4±0,64
7,5	А	95,6±2,80	94,4±2,13	13,9±1,80
	В	97,4±0,91	98,2±1,1*	10,6±0,82*
10	А	87,6±2,92	92,0±1,74	18,7±2,6
	В	92,9±0,96*	95,8±1,20*	14,8±0,93*

Примітка: А – клітини оброблені ДМСО, В – клітини оброблені ДМСО з додаванням глутатіона; * - різниця статистично значуща по відношенню до відповідної групи без внесення глутатіона, $p < 0,05$.

Внаслідок заморожування-відігріву спостерігається більш виражене збільшення кількості клітин з надлишковим вмістом АФК порівняно з даними, отриманими до кріоконсервування (табл. 2). У зразках, кріоконсервованих із додаванням глутатіону, спостерігалась менша кількість клітин із надлишковим вмістом АФК по відношенню до відповідних груп, кріоконсервованих без антиоксиданту. Їх кількість була значуще нижчою у 2,5 рази порівняно з відповідними групами без внесення антиоксиданту (табл. 2).

Результати аналізу збереженості клітин після кріоконсервування продемонстрували зниження цього показника та зворотну залежність між числом збережених клітин і кількістю клітин із надлишковим вмістом АФК. У зразках, кріоконсервованих без глутатіона із визначеним максимальним вмістом АФК, спостерігалася найменша збереженість клітин. Заморожування ЯВК у середовищах, які містили 1мМ глутатіон, забезпечувало більш високі показники збереженості ЯВК КК порівняно з відповідними контрольними групами без глутатіону. При цьому показники життєздатності між цими двома групами достовірно не відрізнялися (Табл. 2.).

Таблиця 2

Збереженість, життєздатність і кількість клітин з надлишковим вмістом АФК в ЯВК КК (%) після заморожування залежно від концентрації ДМСО та 1мМ глутатіону

Конц. ДМСО, %		Збереженість	Життєздатність	Надлишковий вміст АФК
5	А	63,2±2,7	75,2±3,9	29,5±4,7
	В	79,1±0,9*	76,5±0,95	11,5±1,6*
7,5	А	72,1±3,2	78,5±4,2	20,6±3,2
	В	88,9±2,4*	84,6±1,6	9,1±1,8*
10	А	73,4±2,1	76,9±3,1	21,2±1,9
	В	87,4±1,5*	80,3±1,2	8,6±1,0*

Примітка: А – клітини оброблені ДМСО, В – клітини оброблені ДМСО з додаванням глутатіона; * – різниця статистично значуща по відношенню до відповідної групи, кріоконсервованої без внесення глутатіона, $p < 0,05$.

Висновки. Таким чином, додавання до кріозахисного середовища глутатіона сприяє активації антиоксидантних процесів в клітинах при кріоконсервуванні, що у свою чергу сприяє запобіганню розвитку окисного стресу, зниженню рівня АФК в ЯВК КК і, як наслідок, підвищенню їх збереженості та кількості живих клітин.

Список літератури

1. Forman H.J. Glutathione – From antioxidant to post-translational modifier // Arch BiochemBiophys. – 2016. – Vol. 595. – P. 64-67.
2. Fry L.J., Querol S., Gomez S.G. et al. Assessing the toxic effects of DMSO on cord blood to determine exposure time limits and the optimum concentration for cryopreservation // Vox Sang. – 2015. – Vol. 109, №2. – P.181–190.
3. Khomenko V.I., Bychkov V.V., Bazyka D.A. State of development of hematopoietic stem cell transplantation in the Europe and world // LikSprava. – 2014. – Vol. 7-8. – P. 117–121.
4. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS): homeostasis and redox regulation in cellular signaling // Cell Signal. – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 981–990.

**ПОСИЛЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПОВЕРХНЕВО-
АКТИВНИХ РЕЧОВИН *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405 ЗА ДІЇ
БІОЛОГІЧНИХ ІНДУКТОРІВ**

Макієнко В.О.

Національний університет харчових технологій

На сьогодні одним із важливих напрямків в сучасній біотехнології є дослідження та пошук нових препаратів з високою антимікробною активністю, які руйнуватимуть мікробні біоплівки та запобігатимуть їх утворенню в подальшому. Ці дослідження є особливо актуальними для фармацевтичної та харчової промисловості, зважаючи на виникнення нових штамів мікроорганізмів, резистентних до більшості відомих біоцидів, оскільки формування біоплівок на обладнанні, упаковці та поверхні готового продукту може стати причиною захворювань людини.

Одними з перспективних антимікробних агентів вважають поверхнево-активні речовини (ПАР) мікробного походження. Мікробні ПАР є вторинними метаболітами, і як правило синтезуються у вигляді комплексу сполук ліпідної природи, співвідношення яких може змінюватися у різних умовах культивування, що супроводжується зміною їх біологічних властивостей. На сьогоднішній день не існує підходів, які б дозволяли отримати препарати з точно заданими властивостями. Проте з літератури [3,4] відомо, що антимікробна дія синтезованих мікробних метаболітів, може бути підсилена внесенням в середовище культивування продуцента іншого конкурентного мікроорганізму (часто патогенного або умовно-патогенного), який може бути індуктором синтезу речовин з антимікробними властивостями.

У зв'язку з цим припустили, що такий підхід може бути використаний для регуляції антимікробної активності ПАР штаму ІМВ В-7405. Раніше [1,2] було встановлено, що ПАР *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405, синтезовані на очищеному та технічному гліцерині, є досить ефективними проти широкого спектру мікроорганізмів.

Мета даного дослідження – дослідити можливість підвищення антимікробної активності поверхнево-активних речовин *N. vaccinii* ІМВ В-7405, синтезованих у відповідь на присутність в середовищі культивування *Escherichia coli* ІЕМ-1.

Матеріали і методи. Основний об'єкт досліджень – штам *N. vaccinii* ІМВ В-7405, зареєстрований в Депозитарії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України. *N. vaccinii* ІМВ В-7405 вирощували в колбах на качалці (320 об/хв) при 30°C упродовж 120 год в рідкому мінеральному середовищі такого складу (г/л): NaNO_3 – 0,5; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; KH_2PO_4 – 0,1; $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,001, дріжджовий автолізат – 0,5 % (об'ємна частка). Як джерело вуглецю використовували очищений або технічний гліцерин у концентрації 2 % (об'ємна частка). Як посівний матеріал використовували культуру в експоненційній фазі, вирощену на середовищі наведеного складу з 0,5 %

відповідного гліцерину. Інокулят, в якому чисельність бактерій становила 10^4 – 10^5 кл/мл, вносили у кількості 10 % від об'єму середовища.

Як індуктор синтезу використовували штам *E. coli* ІЕМ-1 у вигляді живих та інактивованих клітин. *E. coli* ІЕМ-1 вирощували у пробірках на скошеному м'ясо-пептонному агаризованому середовищі упродовж 24 год. Клітини суспендували у 100 мл стерильної водопровідної води і вносили у розрахунку 2,5 мл суспензії на 100 мл середовища культивування продуцента ПАР. Для отримання інактивованих клітин їх суспендували у 100 мл стерильної водопровідної води та автоклаували при 131 °С протягом 1 год. Інактивовані таким чином клітини вносили з розрахунку 10 мл суспензії на 100 мл поживного середовища для вирощування *N. vaccinii* ІМВ В-7405.

Клітини індуктора вносили в середовище культивування *N. vaccinii* ІМВ В-7405 як на початку процесу, так і в середині експоненційної фази. У дослідженнях використовували розчин поверхнево-активних речовин, екстрагованих із супернатанту сумішшю Фолча (хлороформ і метанол, 2:1).

Для отримання супернатанту культуральну рідину центрифугували упродовж 20 хв. Для екстракції ПАР у циліндричну ділильну воронку об'ємом 100 мл вносили 25 мл супернатанту і 25 мл суміші Фолча, струшували (для екстракції ліпідів) упродовж 5 хв. Отриману після екстракції суміш залишали у воронці для розділення фаз, після чого нижню фракцію збирали (органічний екстракт), а водну фазу піддавали повторній екстракції як описано вище. Екстракцію повторювали тричі. Екстракти упарювали на роторній випарній установці ІР-1М2 при температурі 50 °С і абсолютному тиску 0,4 атм до постійної маси.

Після екстракції концентрацію позаклітинних ПАР (г/л) визначали ваговим методом. Розчин ПАР стерилізували при 112°C упродовж 30 хв. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) здійснювали методом двократних серійних розведень у м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) для бактерій.

У стерильних умовах у 10 пробірок вносили по 1 мл середовища, у першу додавали 1 мл розчину ПАР певної концентрації, після чого перемішували, відбирали 1 мл і переносили у наступну пробірку. Аналогічно проводили розведення для наступних дев'яти пробірок. З останньої пробірки відбирали 1 мл. Таким чином, кінцевий об'єм у кожній пробірці становив 1 мл (МПБ чи сусло і розчин ПАР), а концентрація ПАР у кожній наступній пробірці знижувалася у 2 рази.

У кожен з пробірок вносили по 0,1 мл суспензії тест-культур (105–106 КУО/мл) та перемішували. Пробірки інкубували впродовж 24 год. Результати оцінювали візуально за помутнінням середовища: (+) – пробірки, в яких спостерігали помутніння середовища (ріст тест-культури), (–) – помутніння не було (ріст відсутній). Мінімальну інгібуючу концентрацію розчину ПАР визначали як середнє значення між концентраціями ПАР в останній пробірці, де ріст був відсутній, і в попередній, де він був наявний.

Як тест-культури використовували *E. coli* ІЕМ-1, *Bacillus subtilis* БТ-2 та *Enterobacter cloacae* С-8 з колекції живих культур кафедри біотехнології і

мікробіології Національного університету харчових технологій.

Усі досліди проводили в 3 повторах, кількість паралельних визначень в експериментах становила 3–5. Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали як описано у попередніх роботах [1]. Відмінності середніх показників вважали достовірними на рівні значимості $p < 0,05$.

Результати. На першому етапі досліджували антимікробну дію поверхнево-активних речовин, синтезованих *N. vaccinii* IMB B-7405 на середовищі з очищеним гліцерином за присутності *E. coli* IEM-1.

Наведені у табл. 1 результати показали, що внесення як живих, так і інактивованих клітин індуктора супроводжувалося синтезом ПАР з підвищеною антимікробною активністю. Так, мінімальна інгібуюча концентрація ПАР щодо *E. coli* IEM-1 та *B. subtilis* БТ-2 становила 2-12 мкг/мл і 55-60 мкг/мл відповідно, та була на порядок нижчою, ніж МІК ПАР, синтезованих без індуктора.

Таблиця 1

Антимікробна активність ПАР *N. vaccinii* IMB B-7405, синтезованих на очищеному гліцерині за присутності *E. coli* IEM-1

Клітини <i>E. coli</i> IEM-1	Момент внесення у середовище	МІК (мкг/мл), щодо	
		<i>E. coli</i> IEM-1	<i>B. subtilis</i> БТ-2 (спори)
Живі	Лаг-фаза	2	55
Інактивовані	Лаг-фаза	12	60
Контроль (без індуктора)		80	120

Примітка: Під час визначення МІК похибка не перевищувала 5 %.

На наступному етапі досліджували антимікробну дію ПАР, синтезованих за присутності *E. coli* IEM-1 у середовищі культивування *N. vaccinii* IMB B-7405 з технічним гліцерином (табл. 2). Використання технічного гліцерину як субстрату має ряд переваг: по-перше, знизити собівартість цільового продукту за рахунок використання дешевих і наявних в великих кількостях промислових відходів, по-друге, покращити екологічну ситуацію в результаті утилізації небезпечних токсичних відходів виробництва біодизелю.

Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація щодо усіх досліджуваних тест-культур поверхнево-активних речовин, синтезованих у разі внесення клітин *E. coli* IEM-1 на початку процесу була на один-два порядки нижчою, аніж МІК ПАР, утворюваних на середовищі без індуктора.

Зазначимо, що в літературі є поодинокі статті [3,4], в яких відзначається підсилення антимікробної активності властивостей ПАР у відповідь на присутність біологічних індукторів. Проте в даних дослідженнях інгібуючу дію отриманих препаратів визначали не за показником МІК, а за допомогою методу агарових дисків, що робить неможливим порівняння наших результатів з літературними даними.

Висновки.

Отже, у результаті проведеної роботи встановлено можливість регуляції антимікробної активності поверхнево-активних речовин *N. vaccinii* IMB B-7405

у відповідь на присутність у середовищі культивування біологічних індукторів. Внесення як живих, так і інактивованих клітин індукторів як на початку культивування, так і в середині експоненційної фази росту супроводжувалось збільшенням антимікробної активності досліджуваних ПАР.

Таблиця 2

Антимікробна активність ПАР *N. vaccinii* IMB B-7405, синтезованих на технічному гліцерині за присутності *E. coli* IEM-1

Клітини <i>E. coli</i> IEM-1	Момент внесення у середовище	МІК (мкг/мл), щодо	
		<i>E. coli</i> IEM-1	<i>E. cloacae</i> C-8
Живі	Лаг-фаза	3,8	20
Інактивовані	Лаг-фаза	5,5	25
Живі	Експоненційна фаза	6	28
Інактивовані	Експоненційна фаза	8	35
Контроль (без індуктора)*		121	121

*Примітка – Дані МІК наведено згідно [1].

Під час визначення МІК похибка не перевищувала 5 %.

Одержані експериментальні дані свідчать про можливість використання поверхнево-активних речовин *N. vaccinii* IMB B-7405 як ефективного антимікробних агентів.

Список літератури

1. Пирог Т. П., Берегова Х. А., Савенко І. В., Шевчук Т. А., Іутинська Г. О. Антимікробна дія поверхнево-активних речовин *Nocardia vaccinii* IMB B-7405 // Мікроб. журнал. - 2015. - Т. 77, № 6. - С. 2-10.
2. Пирог Т.П., Никитюк Л.В., Іутинська Г.О. Біологічні властивості поверхнево-активних речовин *Nocardia vaccinii* IMB B-7405, синтезованих на відходах виробництва біодизелю. // Мікроб. журн. – 2016. – Т. 78, № 5. – С. 13–20.
3. Bing L., Qing L., Zhihui X. Responses of beneficial *Bacillus amyloliquefaciens* SQR9 to different soilborne fungal pathogens through the alteration of antifungal compounds production // Front. Microbiol. – 2014. doi: 10.3389/fmicb.2014.00636.
4. Cawoy H., Debois D., Franzi L., De Pauw E., Thonatr Ph., Ongena M. Lipopeptides as main ingredients for inhibition of fungal phytopathogens by *Bacillus subtilis* // Microb. Biotech. – 2015. – doi: 10.1111/1751-7915. 1223

**ПРОБЛЕМА ЭМУЛЬГИРОВАНИЯ СУБСТРАТА ПРИ БИОСИНТЕЗЕ
ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ ДРОЖЖАМИ *Y. lipolytica*****Макогон Д.А.**Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
г. Орел, Российская Федерация

Введение. Дрожжи *Y. lipolytica* рассматриваются как перспективный продуцент для биосинтеза лимонной кислоты. При этом используются различные субстраты: глицерин, этанол, меласса, глюкоза, сахароза. По нашему мнению, перечисленные водорастворимые вещества являются дорогостоящим и нецелесообразным сырьем для получения такого относительно дешевого продукта, как лимонная кислота. Себестоимость лимонной кислоты может быть снижена за счет использования углеводородных субстратов (например, отходов нефтеперерабатывающей промышленности), практически нерастворимых в воде. Такой подход определяет необходимость рассматривать ряд дополнительных факторов, которые будут определять эффективность биосинтеза. К ним, прежде всего, следует отнести условия эмульгирования нерастворимого в воде субстрата [3].

Для развития на нерастворимых в воде источниках углерода дрожжи *Y. lipolytica* образуют биоэмульгаторы, которые имеют высокую активность, стабильность эмульгирования, повышают биодоступность и являются безопасными даже при их использовании в пищевых целях. Имеются сведения о выделении внеклеточных эмульгаторов штаммом дрожжей *Y. lipolytica* НММ-187, развивающихся на углеводородных субстратах [4]. Более систематические исследования показали, что дрожжи *Y. lipolytica* образуют два типа эмульгаторов: водорастворимый Liposan, представляющий собой белково-углеводный комплекс, и растворимый в неполярных растворителях Yansan, находящийся в связанном с мембранами состоянии. «Liposan выделяется уже на поздних стадиях ферментации и его эффективность в качестве эмульгатора ограничивается нейтральным диапазоном pH [5]. Выделение Yansan микроорганизмами наблюдается в стационарной фазе роста, хотя некоторая эмульгирующая способность обнаруживается и в экспоненциальной фазе при pH 5–7. Эффективность Liposan в качестве эмульгатора зависит от длины цепи молекул субстрата (максимальная для соединений C₆–C₁₈) [2]. Способность Liposan эмульгировать углеводороды, в отличие от Yansan, не зависит от наличия алифатических и циклических компонентов в субстрате. Образование Yansan происходит в результате атаки клетками капель субстрата с образованием флоккул. Такой тип эмульгирования ведет к повышению гидрофобности клеток и облегчает способность микроорганизмов связывать и поглощать водонерастворимые источники органического углерода [1].

Цель исследования. Изучение в лабораторных условиях влияния параметров технологии глубинного культивирования *Y. lipolytica* на эмульгирующую способность по отношению к углеводородсодержащему субстрату и, соответственно, на активность биосинтеза лимонной кислоты.

Методы исследования. Активацию и накопление биомассы продуцента проводили путем посева сначала на плотные (дрожжевая среда и среда Ридер с дизельным топливом), затем на жидкие (среда Ридер с дизельным топливом) питательные среды. При пересеве дрожжей *Y. lipolitica* НММ-187 с углеводсодержащих питательных среды на среды с гидрофобными субстратами и их чередовании было обнаружено образование колоний в виде белого пушистого мицелия, которые в дальнейшем использовали в одном из вариантов ферментации. Глубинное культивирование проводили в лабораторном биореакторе на среде Ридер с дизельным топливом при термостатировании и перемешивании среды путем барботирования стерильным воздухом. Подсчет количества клеток в среде проводили методом оптической микроскопии с использованием камеры Горяева. Эмульгирующую способность определяли спектрофотометрическим методом по величине оптической плотности эмульсии, в качестве дисперсной фазы которой выступал гексан, а дисперсионной среды – культуральная жидкость. Определение концентрации лимонной кислоты проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Милихром-5 с использованием в качестве элюента 0,1 М фосфатного буфера (рН=2,4).

Основные результаты. В ходе экспериментальной части было выполнено три цикла ферментации.

Первый проводили на среде Ридер с дизельным топливом с инокуляцией культурой продуцента в виде индивидуальных дрожжевых клеток (т. е. при стандартных условиях (далее по тексту – СУ)).

При втором цикле ферментации добавляли дополнительно природный эмульгатор – лецитин в количестве 0,05 г на 1 л среды (далее по тексту – СУ+Э).

Третий цикл ферментации проводили с использованием среды Ридер с дизельным топливом, но вместо индивидуальных дрожжевых клеток использовали мицелиальную форму дрожжей *Y. lipolitica* НММ-187 (далее по тексту – СУ+МФ).

На рисунке 1 приведены данные, отражающие влияние условий ферментации среды на кинетику образования лимонной кислоты. В целях сравнительного анализа, целесообразным было представление кинетических кривых биосинтеза в виде отношения ее концентрации к содержанию клеток продуцента на каждый момент времени.

Из данных рисунка 1 очевидна более высокая активность продуцента по отношению к биосинтезу лимонной кислоты при проведении третьего и, особенно, второго циклов ферментации, что говорит о положительной роли внесения дополнительного эмульгатора, а также использования дрожжевых клеток в виде мицелия. Для объяснения полученного результата была изучена эмульгирующая способность культуральной жидкости, полученной при отделении биомассы дрожжей методом центрифугирования (рисунок 2).

Из рисунка 2 видно, что эмульгирующая способность имеет скачкообразный характер, что подтверждается литературными источниками [1, 2]. Дрожжи в форме мицелия производят наибольшее количество биоэмульгаторов, но активность их продуцирования снижается по мере

разрушения мицелия и образовании индивидуальных клеток при насыщении среды кислородом. Интересно отметить, что резкое увеличение концентрации лимонной кислоты имеет место при одновременном падении эмульгирующей способности.

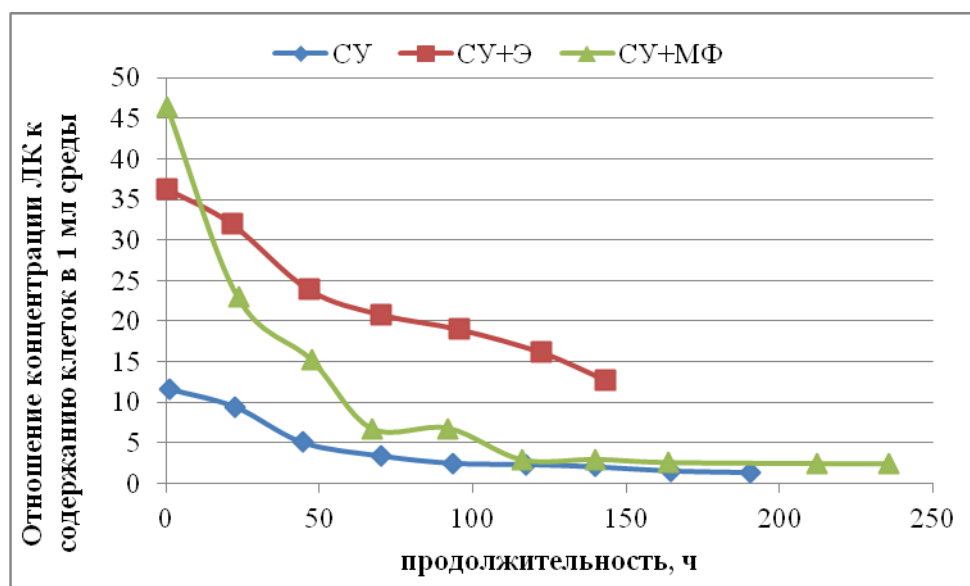


Рис. 1. Зависимость отношения концентрации содержания лимонной кислоты к содержанию клеток дрожжей штамма *Y. lipolitica* НММ-187 в ферментационной среде при разных циклах ферментации

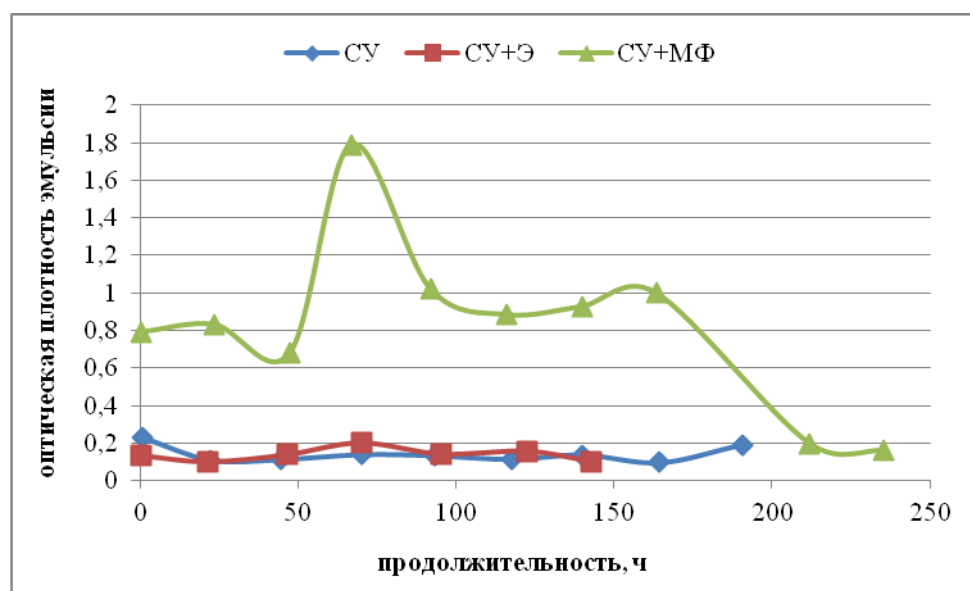


Рис. 2. Изменение эмульгирующей способности культуральной жидкости в процессе трех циклов ферментации

Выводы. Результаты экспериментов позволяют сделать заключение о том, что биосинтез лимонной кислоты дрожжами *Y. lipolitica* успешно реализуется при их развитии на питательных средах, содержащих в качестве

источника углерода дизельное топливо с повышенным содержанием н-парафинов («летнее» топливо).

Физиологическое состояние дрожжей (развитие в форме индивидуальных дрожжевых клеток или в форме мицелия) оказывает очень важное влияние на их способность накапливать в ферментационной среде лимонную кислоту. Наибольшая активность биосинтеза была обнаружена в цикле ферментации, в котором в жидкую среду Ридер с дизельным топливом инокулировали биомассу дрожжей в виде мицелия. Кроме того, мицелиальная форма дрожжей характеризуется и наибольшей способностью к выделению внеклеточных эмульгаторов. Это приводит к тому, что образование лимонной кислоты при таком подходе начинается уже в первые сутки инокуляции культуры в ферментер. Эмульгирование нерастворимого в воде субстрата при использовании индивидуальных дрожжевых клеток наступает лишь на поздних стадиях ферментации.

Скачкообразный характер изменения эмульгирующей способности на протяжении всех трех циклов ферментации говорит о том, что на отдельных этапах развития культуры происходит выделение и накопление нескольких типов эмульгаторов – жирных кислот, а также соединений сложного состава, получивших в иностранной литературе названия Liposan и Yansan. Однако в разных циклах их соотношение различно. При СУ дрожжи *Y. lipolytica* накапливают ассоциированные с мембраной эмульгаторы.

Использование эмульгатора лецитина повысило накопление лимонной кислоты по сравнению с ферментацией при СУ. Это говорит об эффективности внесения в ферментационную среду дополнительных эмульгаторов для повышения производства лимонной кислоты (если использовать индивидуальные клетки дрожжей штамма *Y. lipolytica* НММ-187).

Список литературы

1. Cirigliano, M.C., Carman, G.M. Isolation of a bioemulsifier from *Candida lipolytica* / Appl Environ Microbiol. – 1984. – V. 48. – P. 747-50.
2. Cirigliano, M.C., Carman, G.M. Purification and characterization of liposan, a bioemulsifier from *Candida lipolytica* / Appl. Environ Microbiol. – 1985. – V. 50. – P. 846-50.
3. Kamzolova, S.V., Chistyakova, T.I., Dedyukhina, E.G., Shishkanova, N.V., Finogenova, T.V. Effects of temperature, pH and ethanol concentration on the maximal specific growth rate and biomass composition of *Yarrowia lipolytica*, mutant strain N 1 / Microbiologiya (Russ.). – 1996. – V. 65. – P. 202-207.
4. Smita, S., Zinjarde, P., Aditi, P. Emulsifier from a tropical marine yeast, *Yarrowia lipolytica* NCIM 3589 / Arch Microbiol. – 2002. – V. 42. – № 1. – P. 67-73.
5. Zuckerberg, A., Diver A., Peeri, Z., Gutnick, D.L, Rosenberg, E. 1979. Emulsifier of *Arthrobacter* RAG-1: chemical and physical properties / Appl. Environ. Microbiol. – 1979. – V. 37. P. 414-420.

ВИВЧЕННЯ ФІЗИЧНИХ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ТА ЇХ СУМІШІ ДЛЯ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ КАРДІОТОНІЧНОЇ ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ

Манський О.А., Січкара А.А., Сайко І.В., Солдатов Д.П., Маслак О.Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Однією з першорядних медико-біологічних і соціально-демографічних проблем в усьому світі є серцево-судинні захворювання (стенокардія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, атеросклероз тощо). За даними Міністерства охорони здоров'я України друге місце у світі і перше в Європі за кількістю смертей через серцево-судинні хвороби посідає Україна [5]. Серцево-судинні захворювання негативно впливають на працездатність, якість і тривалість життя українців. В останні роки сучасною клінічною медициною серед багатьох факторів ризику виникнення і розвитку серцево-судинних хвороб, таких як спадковість, надмірна вага, шкідливі звички, гіподинамія, стрес та вік, розглядається також послаблений імунітет [2].

Проведені маркетингові дослідження показали, що на фармацевтичному ринку України препарати, що одночасно проявляють кардіотонічну та імуномодулюючу дії, представлені в недостатній кількості. Тому з огляду на прогресуючу проблему поширеності серцево-судинних захворювань в Україні, розробка лікарського препарату з кардіотонічною та імуномодулюючою дією є актуальною для практичної фармації України.

Як оптимальну лікарську форму (ЛФ) запропоновано тверді желатинові капсули, що обумовлено відносною простотою технологічного процесу перед іншими твердими ЛФ і зручністю приймання лікарського засобу.

Активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) нами обрано сухий екстракт квітів та плодів глоду (виробник ТОВ «НВК «Віларус», м. Ладижин, Україна) як кардіотонік та ліофілізований білок соняшника як імуномодулятор (одержаний під керівництвом проф. Божкова А.І. в Інституті біології при Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна), імуномодулюючі властивості якого були експериментально доведені [1].

У квітках та плодах глоду є не менше 1,5 % флавоноїдів (рутин, кверцетин, вітексин, гіперозид). Також квітки і плоди містять органічні кислоти (лимонну, олеанову, урсолову, кратегусову, кофейну, хлорогенову), каротиноїди, дубильні речовини, пектини, вітаміни. Діючі речовини глоду поліпшують коронарний і мозковий кровообіг, знижують збудливість центральної нервової системи і серцевого м'язу, сприяють підвищенню скоротливості останнього. Глод сприяє нормалізації серцевого ритму.

У ліофілізованому білку соняшника міститься 14 % сухих речовин; олігосахаридів – 67,2 %, амінокислот і олігопептидів – 23,3 %, ліпідів – 11,5 %, вітамінів і мінеральних речовин – менше 1 %, органічних кислот – менше 1 %. Вільні амінокислоти в білку представлені треоніном (3 %), валіном (23 %), цистеїном (16 %), метіоніном (11 %), лейцином (10 %), аргініном (4 %),

ізолейцином (4 %) та лізином (1 %). До складу ліофілізованого білку соняшника входять вітаміни: В1 (0,38 мг/л); В2 (3,24 мг/л) і РР (8,3 мг/л), а також у невеликій кількості мікроелементи: залізо, кальцій, фосфор.

З усіх наведених компонентів саме олігосахариди відіграють велику роль у формуванні і зміцненні імунітету людини, а з вказаних амінокислот треонін стимулює імунітет.

Одноразові дози досліджуваних АФІ для капсул обрані за даними літератури [1, 3, 4]. Співвідношення ліофілізованого білку та сухого екстракту становило 1,4 : 1 відповідно.

Мета дослідження. Метою роботи є вивчення фізичних і технологічних властивостей сухого екстракту квітів та плодів глоду і ліофілізованого білку соняшника, одержаного за модифікованою нами технологією на стадії подрібнення.

Методи дослідження: при виконанні роботи використовувались фізичні та технологічні методи за ДФУ 2.0, що забезпечують отримання відтворюваних та достовірних даних.

Основні результати дослідження. Сухий екстракт квіток та плодів глоду являє собою порошок без запаху, світло-жовтого кольору. За даними мікроскопічного аналізу в екстракті переважають частинки ізодіаметричної форми середнім розміром 35 мкм, що мають шорстку поверхню і здатність до агрегації (рисунок 1, а). З отриманих результатів можна прогнозувати недостатню плинність порошку.

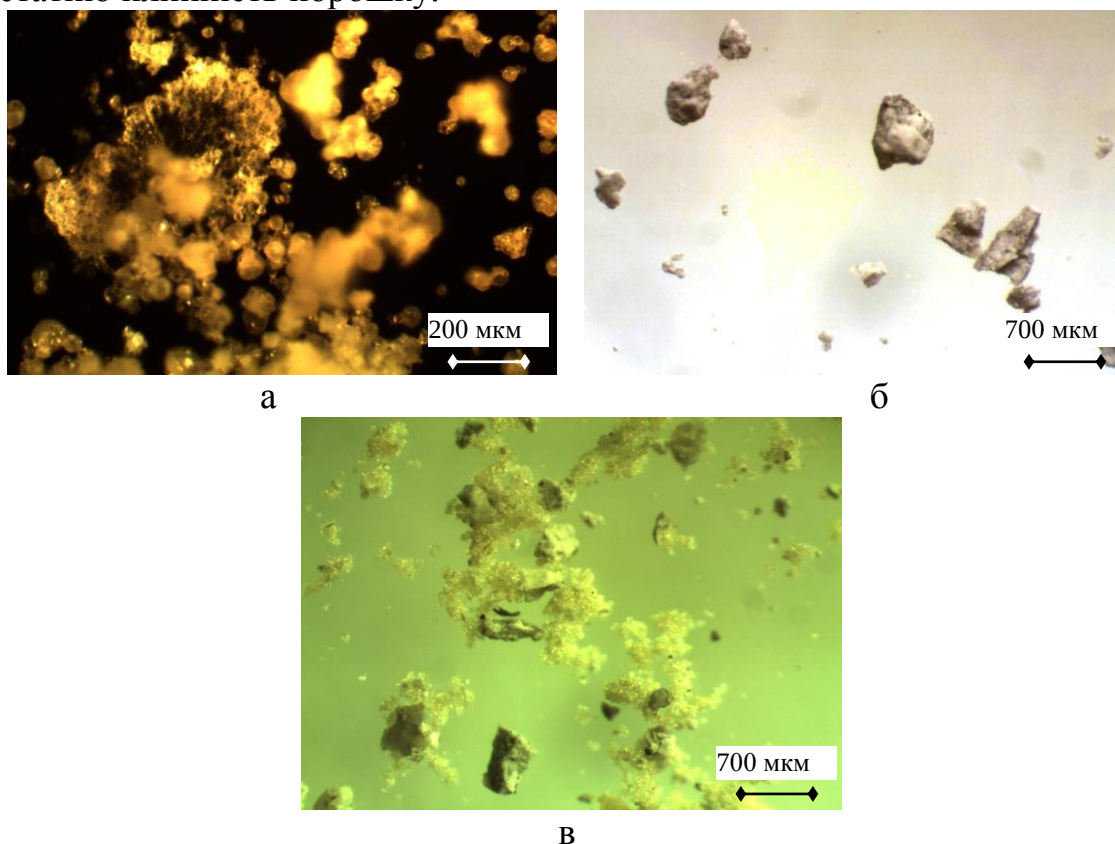


Рисунок 1. Мікрофотографії порошків АФІ: а – сухого екстракту квіток та плодів глоду; б – ліофілізованого білку соняшника; в – суміші сухого екстракту глоду і ліофілізованого білку соняшника

Ліофілізований білок соняшника, який мав вигляд твердих лусок, подрібнювали на лабораторному подрібнювачі і просіювали крізь сито з діаметром отворів 1 мм. На отриманій мікрофотографії подрібненого білку соняшнику (див. рисунок 1, б) видно, що в порошку присутні частинки ізодіаметричної форми розміром 100-700 мкм, що мають шорстку поверхню.

АФІ змішували в лабораторному змішувачі (мікрофотографія суміші представлена на рисунку 1, в).

При визначенні плинності було встановлено, що для сухого екстракту глоду показник плинності характеризується як нескінченний час (плинність відсутня). Для подрібненого ліофілізованого білку показник плинності склав 15 ± 1 с/100 г ($6,67 \pm 0,2$ г/с); для суміші ліофілізований білок - сухий екстракт (співвідношення 1,4:1 відповідно) показник плинності становив 65 ± 2 с/100 г ($1,53 \pm 0,07$ г/с). Як непряма характеристика плинності вимірювався кут природного укусу, який для ліофілізованого білку становив 24° , а для суміші - 40° .

Як видно з отриманих результатів, порошок білку має добру плинність, але суміш характеризується вже недостатньою плинністю, що вимагає додавання допоміжних ковзних речовин у склад інкапсульованої маси або одержання грануляту з метою покращення даного показника. Також дані досліджень показали, що порошок білку необхідно додатково піддавати подрібненню через можливе розшарування суміші АФІ під час технологічного процесу інкапсулювання.

Висновки. Вивчені фізичні та технологічні властивості сухого екстракту глоду і ліофілізованого білку соняшника і їх суміші дозволили спрогнозувати технологічні прийоми при виготовленні капсул на основі цих АФІ.

Список літератури

1. Звягинцева О.В. Характеристика неспецифических низкомолекулярных и специфических высокомолекулярных факторов резистентности после действия стрессовых нагрузок у животных разного возраста: дис. ... кандидата биол. наук: 03.00.13 / Звягинцева Оксана Викторовна. – Х., 2012. – 115 с.

2. Лосин И.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и маннозосвязывающий лектин / И.Е. Лосин, Р.М. Шахнович, К.А. Зыков, М.Я. Руда // Кардиология. – 2014. – Т. 54. – № 3. – С. 64–70. – Бібліогр.: 28 назв.

3. Справочник «КОМПЕНДИУМ — лекарственные препараты» [Електронний ресурс]. / Київ : MORION, 2016. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua> (дата звернення 10.09.2016) – Назва з екрана.

4. ТУ У 10.8-24126303-001:2013 Добавка харчова білково-соняшникова «Ідеал».

5. Україна посідає друге місце у світі за кількістю смертей від серцево-судинних хвороб — МОЗ [Електронний ресурс]. – Добрий лікар. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://dobryjlikar.com/news/201611/1297-ukrayina-posidaye-druge-misce-sviti-kilkisty-smertey> (дата звернення 11.11.2016) – Назва з екрана.

АНАЛИЗ ЦЕНОВОЙ ДОСТУПНОСТИ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Матяшова Н.А., Горбаченко Е.В.

Кафедра фармакоэкономики

Национальный фармацевтический университет, г.Харьков, Украина

Введение. В настоящее время проблема регуляции репродуктивной системы женщины и мужчины стоит на первом месте в планировании семьи во всем мире. В Украине сейчас происходит глубокий демографический кризис. Из всех беременностей незапланированные занимают большую часть, что происходит в результате отсутствия контрацепции или из-за ее неправильного применения. Ни для кого не секрет, что использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может влиять на количество абортов. В последнее время у женщин появился расширенный выбор более безопасного и оптимального препарата, основываясь не только на рекомендациях врача, но и опираясь на материальное состояние семьи, а также на фармакологический профиль каждого из препаратов [2, 3].

Цель: анализ фармацевтического рынка КОК за 2013-2015 годы.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели мы использовали данные информационно-поисковой системы «Морион» [1].

Основные результаты. Фармацевтический рынок Украины представлен 15 МНН КОК. Все имеющиеся препараты исключительно импортного производства. Анализ ассортимента за 2013 год показал, что наиболее многочисленная группа - дезогестрел+этинилэстрадиол, количество препаратов, которых составляло 8 ТН. Минимальная цена за этот год составила 22,70 грн. на препарат «ЭВАДИР 2», а максимальная цена составила на «МАРВЕЛОН» - 235,18 грн. За 2014 год количество ТН осталось практически неизменным. С украинского рынка ушел препарат «Три-мерси» (дезогестрел + этинилэстрадиол). В этот период лидировала по количествам ТН группа дроспиренон +этинилэстрадиол, количество которых составило 8 ТН. Минимальная цена на препараты составила 26,10 грн. За 2015 год количество ТН незначительно возросло. Лидером по количеству ТН осталась группа дезогестрел+этинилэстрадиол с количеством ТН - 10.

Вывод. Проведя анализ ассортимента КОК было установлено, что в период 2013-2015 годов на украинском рынке количество препаратов изменялось очень незначительно. Препараты данной группы были исключительно импортными, что определяет их значительную стоимость.

Список литературы

1. Информационно-поисковая система «ЛС» «Морион»
2. Городнова Н.Н. Репродуктивное здоровье молодежи Украины// Психология телесности: теоритические и практические исследования – 2009 – с.173-177.
3. Щекина Е. Г. Современные методы контрацепции: проблема выбора// Провизор – 2007 -- №7.

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Матяшова Н.О., Рубашко В.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Майже за 25 років своєї історії ВІЛ-інфекція набула характеру пандемії і, за визначенням Генеральної Асамблеї ООН, стала глобальною кризою людства. Сьогодні СНІД є новою формою надзвичайної ситуації в планетарному масштабі, безпрецедентною загрозою людському розвитку. За останніми даними від СНІДу в світі померло більше 20 млн. людей, а з ВІЛ-інфекцією живе майже 40 млн. Хвороба продовжує наступати, руйнуючи життя людей та завдаючи шкоди суспільству. Незважаючи на наявність на світовому ринку ефективних антиретровірусних препаратів (АРВ), здатних продовжити життя ВІЛ-інфікованим, їх висока вартість обмежує доступність лікування для більшості хворих [1,2].

Мета роботи – дослідження асортименту антиретровірусних препаратів на українському фармацевтичному ринку за 2013-2015 роки.

Методи дослідження. Аналіз асортименту проводили протягом 2013-2015 років за даними аналітичної системи «Фармстандарт» компанії «Моріон».

Результати дослідження. При аналізі фармацевтичного ринку за 2015 рік було встановлено, що на основі 8 МНН антиретровірусних препаратів пропонується 21 ТН. В процесі аналізу даних в період 2013-2015 рр. була виявлена тенденція до зростання кількості препаратів як іноземного, так і вітчизняного виробника. У 2013 році група нараховувала: 4 МНН, 10 ТН з яких 3 вітчизняних і 7 іноземних; у 2014 році - 6 МНН, 16 ТН з яких 4 вітчизняних і 12 іноземних; в 2015 році – 7 МНН, 18 ТН з яких 9 вітчизняних і 9 іноземних. Діапазон цін групи становить від 50.85 до 19294.25 грн. Найбільш дешевшим препаратом є НЕВИМУН, Cipla (Індія), табл. 200 мг, №60, а найбільш дорогим ІСЕНТРЕСС, Merck & Co (США), табл. п/о 400 мг фл., №60. На фармацевтичному ринку України антиретровірусні препарати представлені різноманітними виробниками та різноманітними ЛФ, такими як таблетки, розчини оральні, сиропи.

Висновок. Ринок антиретровірусних препаратів з кожним роком поповнюється, але не зважаючи на це, вони залишаються мало доступними для більшості хворих, через високу цінову політику. Надалі планується провести оцінку економічної доступності кожного з АРВ, який використовують при лікуванні ВІЛ-інфекції.

Список літератури.

1. Покровский В.В. Клинические рекомендации: «ВИЧ – инфекция и СПИД» «ГЭОТАР Медиа» 2006.
2. Кравченко А.В. Антиретровирусная терапия взрослых, инфицированных ВИЧ. // Фарматека №13. 2003.

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ФТОРХІНОЛОНІВ

Матяшова Н.О., Таран В.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Лікування бактеріальних інфекцій неможливо без застосування антимікробних засобів. Фторхінолони — антибіотики, які володіють широким спектром антимікробної активності. З назви ясно, що до складу цих речовин входить молекула фтору. Вони не є справжніми антибіотиками. В даний час для лікування інфекційних захворювань все частіше застосовуються синтетичні препарати. Пояснюється це високою стійкістю бактерій до антибіотиків природного походження. Особливе значення в медицині мають фторхінолони. Вони є препаратами вибору при лікуванні захворювань сечостатевої системи. Перевагою фторхінолонів є те, що до них чутливі більшість бактерій [3,4,5].

Перші препарати групи фторхінолонів були запропоновані для клінічної практики в 1978-1980 рр. До теперішнього часу розроблено більше 30 препаратів і більше 20 з них детально вивчені в клініці. За 20 років клінічного застосування фторхінолони зайняли одне з провідних місць серед протимікробних засобів. Більш того, вони розглядаються як серйозна альтернатива високоактивним антибіотикам широкого спектру дії при лікуванні важливих інфекцій різної локалізації. Такому зльоту популярності препарати зобов'язані своєю високою біодоступністю при прийомі всередину, широким спектром антибактеріальної дії, бактерицидному ефекту та добрими фармакокінетичними властивостями [2].

Нераціональна антимікробна терапія сприяє підвищенню частоти розвитку побічних реакцій, росту бактеріальної резистентності, що сприяє **подовженню** часу госпіталізації, а також обумовлює необхідність призначати інші лікарські засоби для лікування основного захворювання та усувати наслідки неправильно обраного антибіотика. Все це збільшує вартість лікування, а якщо врахувати кількість таких хворих, то відповідно значно підвищує витрати держави на охорону здоров'я.

Мета роботи — дослідження асортименту та цінових характеристик лікарських препаратів групи фторхінолонів на фармацевтичному ринку України за 2013-2015 роки.

Методи дослідження. Аналіз асортименту лікарських засобів за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку України Фармстандарт компанії «Моріон» [1, 6].

Результати дослідження. Аналіз лікарських засобів групи фторхінолонів за період дослідження 2013-2015 років на фармацевтичному ринку України досить широкий. Для виконання поставленої мети були використані дані з реєстру ЛЗ інформаційно-пошукової системи Компендіум-онлайн. При аналізі асортименту ЛЗ групи фторхінолонів визначили кількість виробників, вартість упаковки, різноманітність форм випуску.

Проаналізувавши асортимент ЛЗ групи фторхінолонів за 2013 рік було

встановлено, що в Україні переважають препарати групи фторхінолонів іноземних виробників. Діапазон цін досить широкий та варіює від min 3,80 грн. до max 721,36 грн.

Результати аналізу асортименту за 2013 рік представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Асортимент ЛЗ групи фторхінолонів за 2013 рік

	МНН	Кількість ТН	Співвідношення вітч./іноз.		Розхід цін min/max	
			Вітчизняні	Іноземні	min	max
1.	J01MA01 Офлоксацин	33	9	24	5,49	91,83
2.	J01MA02 Ципрофлоксацин	57	13	44	3,8	122,84
3.	J01MA03 Пефлоксацин	2	0	2	32,74	65,46
4.	J01MA06 Норфлоксацин	7	4	3	9,08	178,12
5.	J01MA07 Ломефлоксацин	2	0	2	31,18	114,68
6.	J01MA09 Спарфлоксацин	1	0	1	56,39	
7.	J01MA12 Левофлоксацин	68	29	39	32,43	721,36
8.	J01MA14 Моксифлоксацин	4	2	2	237,43	720,26
9.	J01MA16 Гатіфлоксацин	22	7	15	48,74	247,23
10.	J01MB04 Кислота піпемідова	4	2	2	18,41	54,14

Співвідношення вітчизняних та іноземних ЛЗ групи фторхінолонів представлених на фармацевтичному ринку України за 2013 рік відображено на рисунку 1.

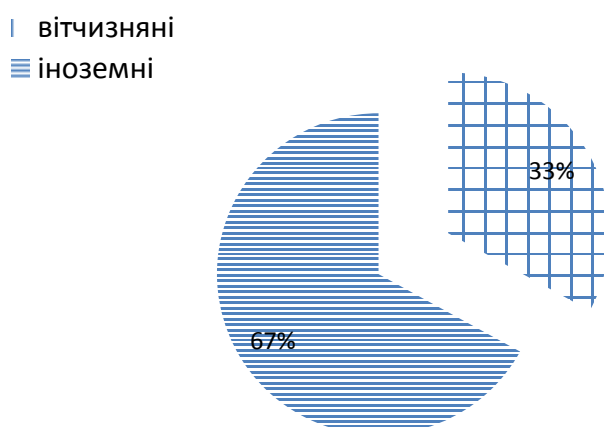


Рис. 1. Співвідношення вітчизняних та іноземних ЛЗ групи фторхінолонів у 2013 році

Після проведення дослідження асортименту ЛЗ групи фторхінолонів за 2013 рік, дослідження показало, що 2014 рік характеризується таким самим співвідношенням вітчизняних і іноземних виробників.

Результати аналізу приведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Асортимент ЛЗ групи фторхінолонів за 2014 рік

	МНН	Кількість ТН	Співвідношення вітч./іноз.		Розхід цін min/max	
			вітчизняні	Інозем- ні	min	max
1.	J01M A01 Офлоксацин	27	13	14	9,55	104,00
2.	J01MA02 Ципрофлоксацин	48	12	36	5,65	343,11
3.	J01M A03 Пефлоксацин	2	0	2	58,98	117,72
4.	J01M A06 Норфлоксацин	4	2	5	16,16	51,49
5.	J01MA07 Ломефлоксацин	2	0	2	39,82	120,12
6.	J01MA09 Спарфлоксацин	1	0	1	59,43	
7.	J01MA12 Левофлоксацин	71	31	40	32,75	1046,04
8.	J01MA14 Моксіфлоксацин	4	2	2	282,76	781,69
9.	J01MA16 Гатіфлоксацин	26	10	16	49,96	309,20
10.	J01MB04 Кислота піпемідова	4	2	2	25,90	86,20

Співвідношення вітчизняних та іноземних ЛЗ групи фторхінолони представлених на фармацевтичному ринку України у 2014 році рисунку 2.

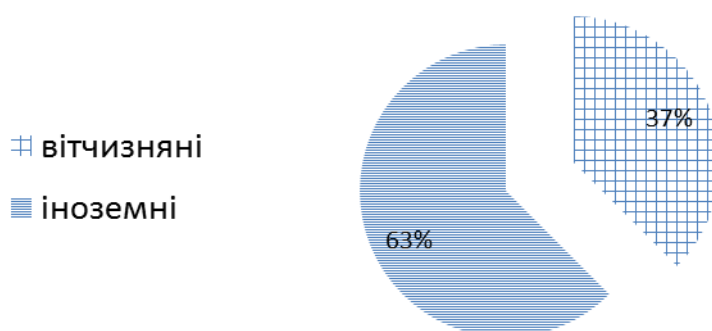


Рис. 2. Співвідношення вітчизняних та іноземних ЛЗ групи фторхінолонів за 2014 рік

Зробивши аналіз ЛЗ групи фторхінолонів 2015 року ми бачимо, що препарат «Спарфлоксацин» відсутній на фармацевтичному ринку України (табл. 3).

Таблиця 3

Асортимент ЛЗ групи фторхінолонів за 2015 рік

	МНН	Кількість ТН	Співвідношення вітч./іноз.		Розхід цін min/max	
			вітчизняні	іноземні	min	max
1.	J01MA01 Офлоксацин	19	9	10	0,01	149,37
2.	J01MA02 Ципрофлоксацин	44	11	33	6,97	959,52
3.	J01MA03 Пефлоксацин	2	0	2	93,09	192,32
4.	J01MA06 Норфлоксацин	6	3	4	25,45	141,34
5.	J01MA07 Ломефлоксацин	2	0	2	51,79	141,51
6.	J01MA09 Спарфлоксацин	0	0	0	0	0
7.	J01MA12 Левофлоксацин	78	34	44	15,24	1456,64
8.	J01MA14 Моксіфлоксацин	5	2	3	352,74	1001,67
9.	J01MA16 Гатіфлоксацин	21	8	13	77,70	315,22
10.	J01MB04 Кислота пипемідова	4	2	2	39,10	143,38

Співвідношення вітчизняних та іноземних ЛЗ групи фторхінолонів за 2015 рік представлено на рисунку 3.

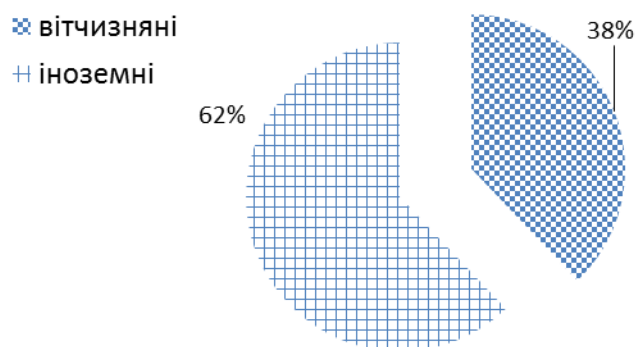


Рис. 3. Співвідношення вітчизняних та іноземних ЛЗ групи фторхінолонів у 2015 році

Отже, на фармацевтичному ринку України представлено 10 міжнародних непатентованих назв (МНН) препаратів. Всі досліджувані препарати представлені 200 торговими найменуваннями у 2013 році, 189 ТН у 2014 році, 181 ТН у 2015 році (рис.4).

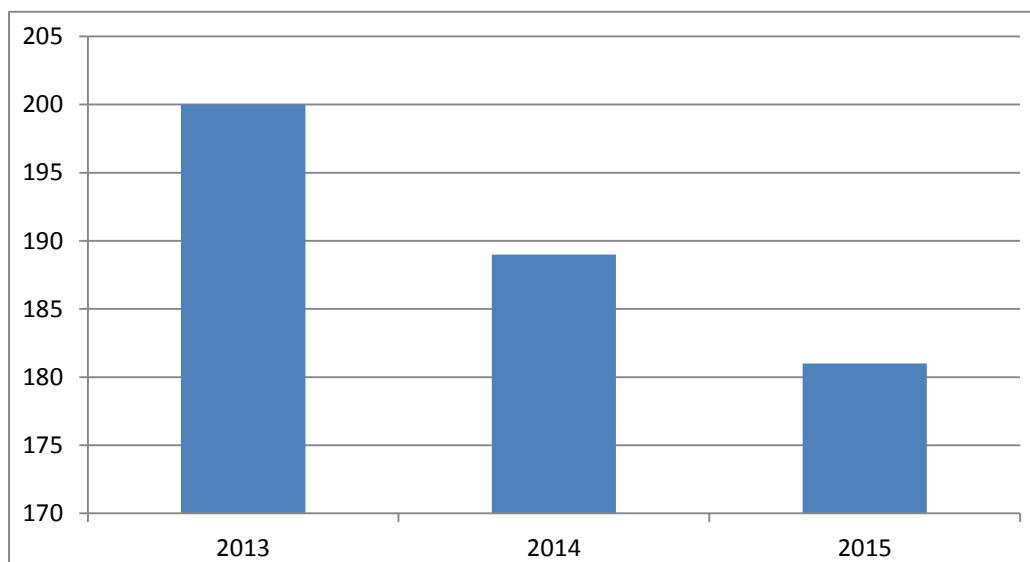


Рис. 4. Співвідношення ТН лікарських засобів групи фторхінолонів представлених на фармацевтичному ринку України за 2013-2015 роки

Висновок. Згідно отриманих даних ми бачимо, що ринок лікарських препаратів групи фторхінолонів найбільш вибагливий до іноземних виробників.

Надалі передбачається провести аналіз доступності фторхінолонових антибактеріальних засобів та проаналізувати рівень споживання в Україні та порівняти отримані дані з розвитком побічних реакцій, пов'язаних з їх застосуванням, що так само дозволить зробити висновки про раціональність терапії, а також порівняти обсяг застосування цих антибіотиків в Україні з використанням їх у країнах Європи.

Список літератури

1. Информационно-поисковая система «Лекарственные средства» компании «Морион» (электронная версия).
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — 15-е изд.. — М.: Новая Волна, 2005. — С. 844, passim. — 1200 с. с. — ISBN 5-7864-0203-7
3. Можокина Г.Н., Куничан А.Д., Левченко Т.Н., Смирнова Н.С. Особенности механизма действия ломефлоксацина на микобактерии туберкулеза. Антибиотики и химиотерапия.- 1998;10: 13-16
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / [В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, И.А. Александрова и др.]; под. общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтера, 2003. — 1008 с. — ISBN 5-98216-002-4
5. Яковлев С.В. Современное значение цефалоспоринов при лечении инфекций в стационаре / С.В. Яковлев // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Социально-значимые заболевания. — 2005. — Т. 13, №10. — С. 10-15.
6. Anatomical therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily doses (DDDs) for plain substances/ WHO // Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. — Oslo : WHO. - 1999

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕХНОЛОГИЙ ВЫДЕЛЕНИЯ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ИЗ ЦЕЛЬНОЙ КОРДОВОЙ И ДОНОРСКОЙ КРОВИ

Михайлова О.А., Бабийчук Л.А., Мигунова Р.К.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

г. Харьков, Украина

Введение. В течение последних десятилетий для лечения различных форм лейкозов, апластических анемий и ряда других тяжелых заболеваний системы крови все чаще используют гемопоэтические стволовые клетки (ГСК)

Многие годы костный мозг был единственным источником ГСК. В качестве альтернативы к концу 80-х годов для аллогенной трансплантации при различных заболеваниях все чаще стали применять ГСК из кордовой (КК) и мобилизированной донорской крови (ДК) [3].

Преимуществами трансплантации ГСК из мобилизированной ДК является возможность их забора в амбулаторных условиях. В последнее время альтернативным источником ГСК все чаще выступает кордовая кровь. Было показано, что содержание ранних и коммитированных клеточных предшественников, а также количество КОЕ-ГМ и их пролиферативный потенциал в КК выше по сравнению с ДК взрослых людей даже после введения ростовых факторов [2]. Однако недостатком КК можно считать ограниченное количество ГСК, получаемых при единичной заготовке, а также невозможность повторного сбора [3].

Повышение частоты использования для трансплантаций ГСК крови, которые входят в состав ядросодержащих клеток (ЯСК), стало предпосылкой к созданию банков крови, где образцы хранятся в жидком азоте (при -196 °С) в течение длительного времени без потери биологической полноценности.

Одним из важных этапов процедуры криоконсервирования ЯСК является их выделение из цельной крови (ЦК), поскольку эритроциты при замораживании и отогреве разрушаются и продукты лизиса могут в дальнейшем приводить к неблагоприятным реакциям у реципиента. Разработка наиболее оптимального метода выделения ЯСК из цельной крови и оценка их структурно-функционального состояния на этом этапе позволит предотвратить замораживание заведомо поврежденных клеток, что может негативно отразиться на их качестве после замораживания-отогрева и, как следствие, несостоятельности деконсервированного препарата ЯСК.

В связи с этим **целью исследования** было сравнить эффективность выделения ЯСК из цельной кордовой и донорской крови, а также оценить их жизнеспособность, степень нарушения асимметрии мембран, а также состояние окислительно-восстановительной системы ЯСК кордовой крови при различных методах выделения.

Методы исследования. Объектом исследования служили ядросодержащие клетки донорской и кордовой крови человека.

В работе использовалась цельная кордовая и донорская кровь,

заготовленная на глюкозо-цитратном растворе «Глюгидир» («Биофарма», Украина). Сбор КК производили после получения информированного согласия у беременной.

Выделение фракции ЯСК проводили несколькими методами: методом седиментации в полиглюкине (6 % раствор декстрана с молекулярной массой 60000) (CONC 1); методом центрифугирования в градиенте плотности фиколла-верографина (CONC 2); по разработанному нами методу двухэтапного центрифугирования ЦК с последующим получением концентрата ЯСК в аутоплазме (CONC 3) [5].

Сохранность ЯСК определяли стандартным методом подсчета количества клеток в камере Горяева. Определение иммунофенотипа ядродержащих (CD45⁺) клеток кордовой и донорской крови, оценку их жизнеспособности с использованием ДНК-маркера 7-аминоактиномицина D (7AAD), а также степень нарушения асимметрии мембран (по наличию фосфатидилсерина (ФС) на внешнем монослое мембраны) с использованием набора реагентов Annexin V-FITC detection KIT I фирмы Becton Dickinson (BD, США) проводили методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, BD, США) с использованием реагентов BD.

Оценку количества ЯСК кордовой крови с повышенным содержанием активных форм кислорода (АФК) использовали 5 μ M 2',7'-дихлорофлуоресцин диацетат (DCFH₂-DA, Sigma-Aldrich, США) [1] проводили методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, BD, США) с использованием реагентов BD.

Основные результаты. Поскольку эффективность клинического использования препаратов ЯСК определяется достаточным количеством клеток на килограмм массы реципиента, то актуальной задачей является выделение максимального количества ЯСК из цельной крови (ЦК) для их дальнейшего криоконсервирования. В связи с этим, была проведена оценка эффективности выделения клеток различными методами.

Было показано (рис. 1А), что независимо от используемой крови (ДК или КК), наибольшее количество клеток позволяет выделять метод двухэтапного центрифугирования (CONC 3). Метод седиментации в полиглюкине (CONC 1) также демонстрирует достаточно высокий процент выделения ЯСК. После выделения фиколлом наблюдается потеря порядка 45 % клеток на этапе выделения, которая совпадает с литературными данными [3].

Как известно, любое внешнее воздействие на клетки (физическое, химическое или сочетанное) может негативно сказываться на состоянии клеток. В связи с этим, актуальным было комплексно оценить состояние ЯСК после воздействия методов выделения. Одним из таких повреждений может быть нарушение целостности мембран и фрагментация ДНК клеток, которое можно оценить с использованием витального красителя 7-амино-актиномицина D (7AAD). Данный краситель является аналогом актиномицина D и связывается с цитозиновыми и гуаниновыми основаниями ДНК и образует высоко флуоресцентные аддукты (максимум эмиссии при 647 нм), которые идентифицируют клетки как «нежизнеспособные».

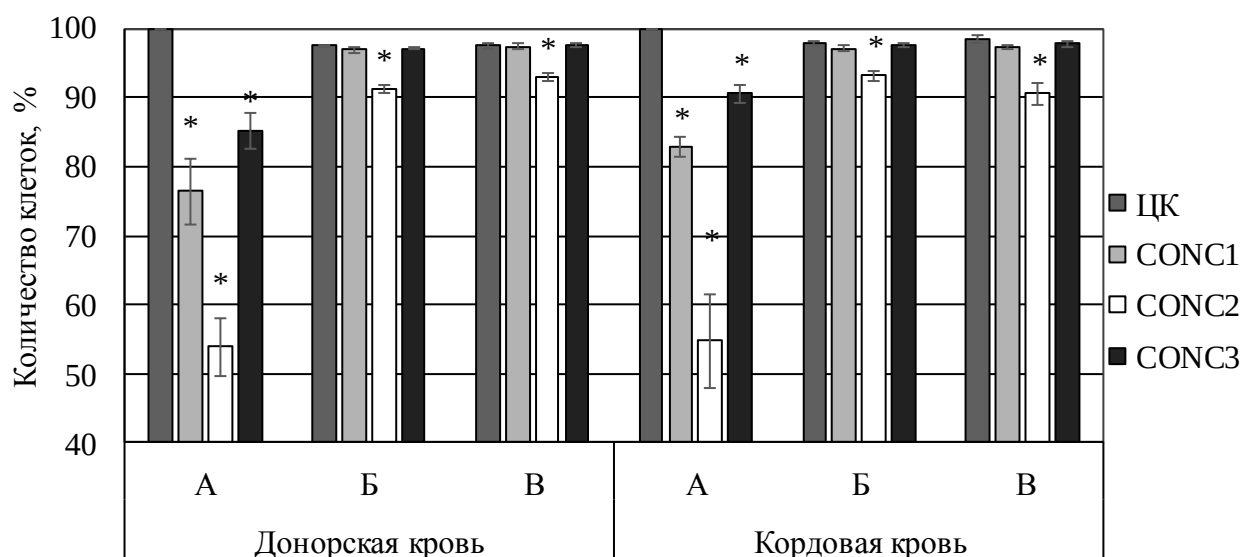


Рис. 1. Эффективность выделения (А), жизнеспособность (7AAD⁻-клетки) (Б) и сохранение асимметрии мембран (AnnexinV⁻-клетки) (В) ЯСК в цельной крови (ЦК) и после выделения различными методами (CONC 1, 2, 3). Данные представлены в виде $M \pm SE$. *- данные отличаются от контрольных значений в цельной кордовой крови с уровнем $p < 0,05$.

Другим видом повреждения клеток может быть нарушение структурно-функциональных свойств их плазматической мембраны, и, прежде всего, изменение трансбислойного распределения липидов, что, в конечном счете, может отразиться на возможности реализации основных функций мембраны, таких как барьерная, транспортная и регуляторная. Нарушение асимметричного распределения фосфолипидов в плазматической мембране, которое сопровождается экстернализацией ФС во внешний монослой, служит сигнальным рецептором утилизации данных клеток макрофагами. Данные нарушения возможно выявить методом проточной цитофлуориметрии по связыванию FITC-меченого белка AnnexinV с клетками, который обладает высокоспецифичным сродством к отрицательно заряженным фосфолипидам.

Было показано, что как в образцах кордовой крови, так и донорской, после выделения ЯСК полиглюкином и двухэтапным центрифугированием (CONC 1 и 3) снижение жизнеспособности ЯСК (рис. 1Б) и изменение в асимметричном распределении фосфолипидов в мембране (см. рисунок 1В) не наблюдались относительно контроля в ЦК, а после выделения клеток фиколлом (CONC 2) отмечалось достоверное увеличение данных параметров.

Проведенный анализ состояния плазматической мембраны ЯСК КК позволил нам предположить, что выход ФС на поверхность клеточной мембраны, являясь одним из характерных биохимических признаков развития апоптоза, может быть как следствием, так и причиной нарушения работы антиоксидантной системы (АОС) клеток, поскольку в условиях дисбаланса между эндогенными оксидантами и антиоксидантами возможно избыточное образование активных кислородных метаболитов, которое определяют как окислительный стресс [4]. В данном состоянии накопление АФК вызывает

открытие митохондриальной поры, набухание матрикса и разрыв внешней мембраны митохондрий с освобождением проапоптотических белков (AIF, Smac, прокаспазы 9, цитохром c) из межмембранного пространства в цитозоль, что приводит к резкому повышению внутриклеточного содержания АФК и активации каспазного каскада.

В связи с этим, в данном исследовании интересным было оценить содержание в ядросодержащих клетках АФК до и после выделения из ЦК с использованием DCFH₂-DA. Данный краситель после попадания в клетку и отщепления диацильной группы теряет способность свободно ее покинуть, а образованный нефлуоресцентный DCFH₂, при наличии в клетке АФК, переходит в высокофлуоресцентную форму DCF [1].

Показано (табл. 1), что применение метода двухэтапного центрифугирования для выделения фракции ЯСК из цельной КК, характеризуется отсутствием достоверных отличий количества DCF-меченных ЯСК, по сравнению с контрольными значениями в ЦК. По-видимому, воздействие на ЯСК только физического фактора центрифугирования при данном методе выделения не влияет на их продукцию АФК.

Таблица 1

Количество DCF-меченных ядросодержащих клеток до и после выделения из цельной кордовой крови различными методами, %.

	DCF ⁺ CD45 ⁺ -клетки
ЦК	4,73±2,45
А	7,64±2,87
Б	21,3±4,03*
В	3,8±1,31

Примечание: ЦК- цельная кордовая кровь, А – выделение ЯСК в полиглюкине; Б – выделение ЯСК в градиенте плотности фиколла; В – выделение ЯСК двухэтапным центрифугированием. Данные представлены в виде M±SE. * – данные отличаются от контрольных значений в ЦК с уровнем p<0,05.

В случае выделения клеток с использованием полиглюкина, который относится к гемодинамическим плазмозамещающим растворам, происходит незначительное изменение состава внеклеточной среды, вследствие чего количество DCF-меченных клеток в пробе повышалось по сравнению с контролем, также оставалось на достаточно низком уровне (табл. 1 (А)).

Самое значимое увеличение содержания в клетках АФК происходило в концентрате, выделенном с использованием фиколла. Так, показатель количества DCF-меченных ЯСК в данном случае возрастал в среднем в 5 раз (табл. 1 (Б)), по сравнению с контрольными значениями в цельной КК. Такая реакция клеток может рассматриваться как их ответ на прохождение градиента плотности смеси полисахарида (фиколла) и рентгеноконтрастного вещества (верографина) под действием центробежной силы, что в значительной степени нарушает стационарное состояние клеток.

Необходимо отметить, что популяционный состав концентратов ЯСК КК,

полученный различными методами, отличается содержанием гранулоцитарных лейкоцитов. Именно данная популяция, в силу своих особенностей строения (большое количество лизосом и пероксисом), характеризуется повышенным внутриклеточным содержанием АФК, что может вносить определяющий вклад при анализе количества DCF-меченых клеток для общей фракции ЯСК. Также известно, что в случае повреждения данных клеток происходит активация лизосом с последующим высвобождением их ферментов, включая протеиназы и фосфолипазы, что приводит к дополнительной генерации АФК и, впоследствии, приводит к повреждению мембраны и гибели клеток.

Так, наименее обогащенным гранулоцитами является концентрат, полученный с использованием фиколла, который позволяет получить преимущественно моноклеарную фракцию клеток. В связи с этим, можно было бы предположить, что данные ЯСК должны иметь более низкий уровень флуоресценции DCF, чем уровень в цельной кордовой крови, с высоким содержанием гранулоцитов. Однако, полученные нами данные увеличения количества DCF⁺-клеток в этих клетках, могут свидетельствовать об интенсификации внутриклеточной продукции АФК на фоне сочетанного повреждающего действия химических и физических факторов на моноклеарную фракцию в процессе выделения.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют, что наиболее эффективными методами выделения ЯСК из цельной кордовой и донорской крови являются методы седиментации в полиглюкине и двухэтапного центрифугирования, которые позволяют выделять наибольшее количество ЯСК, не вызывают нарушение асимметрии мембран и не снижают их жизнеспособность. Изменение содержания в клетках АФК в зависимости от метода их выделения из цельной КК свидетельствует, что количество DCF-меченых ЯСК становилось тем выше, чем большим воздействиям подвергались клетки в процессе выделения.

Список литературы

1. Bass D. A. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation / D. A. Bass, J. W. Parce, L. R. Dechatelet [et al.] // J. Immunol. – 1983. – Vol. 130, № 4. – P. 1910–1917.
2. Circulation of CD34⁺ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor / S. Siena, M. Bregni, B. Brando [et al.] // Blood. – 1989. – Vol. 74, № 6. – P. 1905–1914.
3. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells / H.E. Broxmeyer, G.W. Douglas, G. Hangoc [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86. – P. 3828–3832.
4. Nedeljkovic Z. S. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction / Z. S. Nedeljkovic, N. Gokce, J. Loscalzo // Postgrad Med J. – 2003. – Vol. 79, № 930. – P. 195–199.
5. Пат. 23499 Україна, МПК С 12 N 5/00. Спосіб виділення ядровмісних клітин кордової крові / Бабийчук Л. О., В. І. Грищенко, В. В. Рязанцев [и др.]; Заявлено 22. 01. 07; опубл. 25. 05. 07, Бюл. № 7.

ПІРОЛІКАРБОНОВІ КИСЛОТИ В ЯКОСТІ СТИМУЛЯТОРІВ ПРОРОСТАННЯ НАСІННЯ ЖИТА ОЗИМОГО

*Міхедькіна О.Й.¹, Перетяцько І.В.¹, Запорожець А.О.¹,
Кричковська Л.В.¹, Клименко І.І.²*

¹Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»,
м. Харків, Україна

²Інститут рослинництва ім. В.Я. Юр'єва НААН України, м. Харків, Україна

Вступ. Серед важливих завдань, які стоять перед сучасними хімічними, агрономічними, екологічними науками пріоритетним і перспективним являється пошук нових препаратів для поліпшення продуктивності сільськогосподарських культур і поліпшення показників якості продукції. До них відносяться також і регулятори росту рослин – природні або синтетичні сполуки, які використовуються для передпосівної обробки насіння і самих рослин з метою управління процесами їхнього росту і розвитку, а також відновлення життєздатності самого насіння. Застосування природних гормонів часто супроводжується руйнуванням їх надлишкових кількостей в результаті адаптивного метаболізму рослини. Однак цілий ряд хімічних сполук, корисних для регуляції росту рослин, застосовують уже багато років. Більшість з них структурно схожі з природними гормонами, але не ідентичні їм, тому вони не відразу руйнуються рослиною. Ці сполуки часто викликають тонкі зміни в метаболізмі рослини. Вони можуть змінити показники врожаю, збільшивши кількість необхідного компоненту або підвищити якість продукції.

Метою нашої роботи став синтез ряду хімічних речовин на основі піролу для вивчення їх рістстимулюючої активності на сортах зернових.

Пірольні структури є компонентами багатьох біологічно важливих сполук, що беруть участь в життєзабезпечуючих реакціях в організмах. Великий інтерес до даних систем обумовлений їх доступністю і високою реакційною здатністю, що робить їх цінними вихідними сполуками в органічному синтезі. Ці сполуки і їх похідні проявляють широкий спектр біологічної активності включаючи протипухову, протизапальну, антиоксидантну, цитотоксичну, знеболювальну, жарознижуючу і рістрегулюючу дію.

Синтез сполук та дослідження фізіологічної активності. Дана робота є продовженням досліджень похідних піролу в якості стимуляторів росту рослин [1]. Раніше нами були проведені дослідження сполук пірольного ряду, таких як піролілхалкони, в якості стимуляторів проростання насіння ячменю сортів «Фенікс», «Джерело» та значно застарілого насіння колекційного зразка «IR 7019» з фондів Національного центру генетичних ресурсів рослин України. Як показали дослідження, ці речовини проявляли стимулюючий ефект майже у всіх варіантах досліду і за більшістю показників. Двофакторний дисперсійний аналіз отриманих результатів підтвердив достовірність впливу фактора концентрації на фізіологічний розвиток насіння, але не виявив суттєвої переваги будь-якої із сполук 1-3, тобто вони проявляли приблизно однаковий

стимулюючий ефект на розвиток рослин. При цьому біометричні показники (довжина проростків, маса рослини, зелених проростків і коренів) підвищувались під впливом різних концентрацій всіх трьох сполук в більшій мірі, ніж енергія проростання і схожість. За абсолютними показниками біометричних характеристик солі арилпропеноїлкарбонових кислот **3** і **4**, що містять у фенільному радикалі атом бром та метокси-групу, відповідно, виявились ефективнішими, ніж незаміщена сполука **2**. Ці факти обумовлюють доцільність розширення синтезу сполук цього ряду та пошуку серед них активніших стимуляторів росту рослин.

Синтез сполук **2 – 6** здійснювали конденсацією 4-ацетил-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонової кислоти **1** з ароматичними альдегідами в присутності водного розчину гідроксиду натрію:

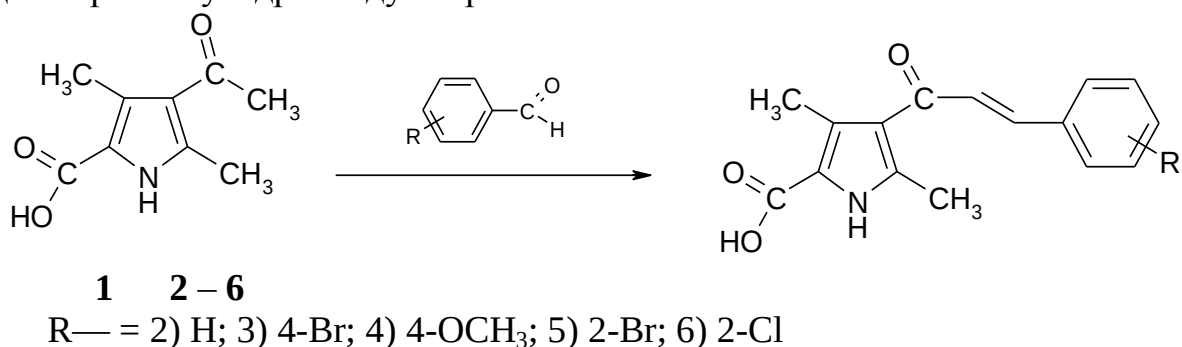


Схема синтезу 4-арилакрилоїл-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонових кислот

Індивідуальність сполук **1 – 6** підтверджували методами тонкошарової хроматографії (ТШХ), склад – результатами елементного аналізу, а будову – методами ЯМР ¹H спектроскопії та маспектрометрії.

Сполуки **1 – 6** – кристалічні речовини, що мають добру розчинність в багатьох органічних розчинниках і мало розчинні у воді. Тому для досліджень ми використовували водні розчини натрієвих солей даних сполук. Розчини готували взаємодією еквімолярних кількостей відповідних кислот та гідроксиду натрію у водному середовищі.

Зважаючи на високу біологічну дію похідних піролу, ми дослідили їх рістстимулюючу активність на культурі жита озимого. Для дослідження було вибрано некондиційне насіння жита сорту «Діхар» 2009 року з вихідною схожістю 64 %. Жито озиме має велике значення як продовольча і кормова культура та належить до високоврожайних зернових культур з високими поживними якість завдяки значному вмісту білків, вітамінів (А, В, Е) та високої енергетичної цінності. Ця культура має високу морозостійкість і посухостійкість, сильно розвинена коренева система добре засвоює воду з глибших шарів ґрунту. Відрізняється невибагливістю до попередників, менш, ніж інші зернові культури, уражається хворобами, добре реагує на добриво та інші агротехнічні заходи [2]. Насіння жита озимого, поряд з іншими зерновими, при закритому зберіганні з низькою вологістю характеризується найменшим значенням пе-ріоду, упродовж якого зерно зберігає посівні, технологічні та продовольчі якості. Посівні властивості насіння визначаються енергією

проростання та схожістю, які мають важливе значення в отриманні високих і сталих врожаїв [3]. Тому збереження цієї культури в генофонді ресурсів рослин є важливим, а дослідження щодо підвищення схожості насіння жита є актуальними.

Фізіологічну активність розчинів різних концентрацій сполук **1 – 6** визначали за ступенем їх впливу на енергію проростання та лабораторну схожість насіння жита озимого згідно з ДСТУ 4138-2002. Насіння низької життєздатності обробляли розчинами натрієвих солей сполук **1 – 6** в діапазоні кількості діючої речовини від N/128 до 2N, де N – теоретично обчислена оптимальна доза, що складає 0,048 г досліджуваної сполуки на 1 кг насіння, розчинених у 12 мл води. Енергію проростання жита визначали на четвертий день досліду. Цей показник у значній мірі залежить від життєздатності насіння та визначає швидкість його проростання. Значення енергії проростання впливає на врожайність цієї культури. Схожість насіння жита визначали на сьомий день досліду. Це біологічна характеристика насіння, що означає здатність насіння за певний строк давати нормальні проростки в певних умовах пророщування. Цей показник здебільшого залежить від ступеня визрівання насіння тих чи інших культур. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом дисперсійного аналізу [4]. Результати досліджень фізіологічної активності водних розчинів натрієвих солей сполук **1 – 6** на енергію проростання та схожість насіння жита озимого наведені в табл. 1.

Як видно з даних таблиці 1, досліджувані речовини проявили різний стимулюючий ефект, як підвищуючи значення енергії проростання (3 – 22 %), так і зменшуючи ці показники (2 – 15 %) в порівнянні з контрольним зразком. Найбільш ефективно підвищували показники схожості насіння сполуки **3 – 5**, які у фенільному радикалі містять атоми бром та метокси-групу. Сполука **3** показала підвищення схожості насіння на 12 % при значенні концентрації діючої речовини 2N, **4** з метокси-групою в пара положенні, при концентраціях N/32 та N/128 – 12 %, **5** – 21 % при N/32. Слід відмітити, що речовина **6** показала різний діапазон значень лабораторної схожості, як підвищуючи її значення на 6 %, так і зменшуючи цей показник на 13 % в порівнянні з контрольним зразком. Вихідна піролкарбонова кислота **1** проявила біологічну активність в усіх варіантах досліду, підвищуючи показник лабораторної схожості на 4 – 12 %.

Дослідження були проведені на дослідній базі Інституту рослинництва ім. В.Я. Юр'єва НААН України в лабораторії насінництва та насіннезнавства.

Висновки. За результатами проведених лабораторних досліджень достовірно виявлена рістстимулююча активність сполук пірольного ряду, яка залежить не тільки від структури діючої речовини, так і від специфіки досліджуваного сорту зернових та їх початкової життєздатності.

Проаналізовані результати досліджень рістстимулюючої активності всіх синтезованих сполук в умовах біологічної лабораторії та розроблені рекомендації для проведення дослідів в польових умовах.

Таблиця 1

Фізіологічна активність водних розчинів натрієвих солей сполук **1 – 6** на енергію проростання та лабораторну схожість жита озимого, %

Сполука	Умовна концентрація	Енергія проростання, %	У т.ч. до контролю, %	Схожість, %	У т.ч. до контролю, %	НІР _{0,5}
Контроль-вода		55	100,0	64	100,0	2,9
1	2N	62	112,7	67	104,7	
	N/4	66	120,0	72	112,5	
	N/32	62	112,7	68	106,3	
	N/128	59	107,3	67	104,7	
2	2N	47	85,5	52	81,2	2,1
	N/4	49	89,1	52	81,2	
	N/32	52	94,5	56	87,5	
	N/128	48	87,3	58	90,6	
3	2N	59	107,3	72	112,5	2,8
	N/4	55	100,0	70	109,4	
	N/32	49	89,1	69	107,8	
	N/128	57	103,6	66	103,1	
4	2N	64	116,4	66	103,1	2,7
	N/4	66	120,0	69	107,8	
	N/32	67	121,8	72	112,5	
	N/128	67	121,8	72	112,5	
Контроль-вода		55	100,0	64	100,0	
5	2N	56	101,8	66	103,1	2,3
	N/4	52	94,5	62	96,9	
	N/32	63	114,5	78	121,9	
	N/128	61	111,0	70	109,4	
6	2N	51	92,7	56	87,5	2,5
	N/4	61	111,0	68	106,3	
	N/32	58	105,5	67	104,7	
	N/128	54	98,2	62	96,9	

Список літератури

1. Патент № 40709 на корисну модель Україна, МПК 2009 C07C 45/00, A01N 37/42, A01N 43/34. 4-(3-арил-акрилоїл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти / О.С. Билина, О.Й. Міхедькіна, О.В. Бібік, В.Г. Діндорого, Л.А. Луценко, Д.Т. Кожич; заявник і патентовласник НТУ«ХП». – № u 2008 12624; заявл. 28.10.2008; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8.

2. Єгоров Д.К.. Особливості селекції сортів та гібридів озимого жита / [Д.К. Єгоров, В.А. Циганко, В.П. Дерев'янко та ін.] // Збірник наукових праць Селекційно-генетичного інституту. – 2010. – Т. 16, № 56. – С. 104 – 109.

3. Подпрятів Г.І. Довговічність зерна озимого жита за різних режимів зберігання / Г.І. Подпрятів, Н.О. Ящук // Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. – 2010. – № 145. – С. 263 – 274.

4. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта / Б.А. Доспехов. – М.: Агропромиздат, 1985. – 351 с.

АНАЛІЗ ЗАКОНОДАВЧИХ НОРМ ЩОДО РЕГУЛЮВАННЯ ПЕРЕМІЩЕННЯ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТОВАРІВ ЧЕРЕЗ МИТНИЙ КОРДОН УКРАЇНИ

Міщенко В.І., Тімофєєв С.В., Винник О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вступ. На цей час нами продовжується дослідження ринку парафармацевтичних товарів (ПТ) – товарів профілактичного призначення, до яких відносять дієтичні добавки (ДД), товари санітарії та гігієни та інш. Парафармацевтики в Україні з'явилися порівняно нещодавно – на початку 90-х років, тому і на цей час ще не отримали чіткого офіційного статусу. Це вплинуло на формування певних протиріч у нормативно-правовій базі при їх обігу. Насамперед виникають питання у операторів ринку ПТ, а саме: виробників, оптово-посередницьких та роздрібних підприємств і споживачів парафармацевтиків при транспортуванні через митний кордон України. ПТ включають різноманітні ДД, засоби лікувальної косметики, ефірні масла, товари санітарії та гігієни, дитяче харчування, товари для спортсменів, товари по догляду за людьми похилого віку, товари по догляду за немовлятами, та інш. [2].

У зв'язку зі специфікою вищевказаних товарів та їх реалізацією виникає ряд проблемних питань, що вимагають дослідження, наукового обґрунтування та практичного рішення. У зв'язку з їх великою чисельністю виникає ряд проблемних питань, що вимагають наукового дослідження та обґрунтування у питаннях обігу, а саме транспортування ПТ через митний кордон України.

Мета роботи. Проаналізувати законодавчі та нормативно-правові акти щодо регулювання порядку переміщення через митницю та питання ввезення ПТ в Україну.

Методи дослідження. У дослідженні були використані методи системно-аналітичні та контент-аналіз. Об'єктами досліджень були обрані законодавчі акти, дані спеціалізованих літературних джерел з обраної тематики та сайти мережі Інтернет.

Головні результати. У роботі нами було розглянуто питання стосовно ввезення в Україну ПТ. При аналізі законодавчої літератури, заборон щодо переміщення через митний кордон України парафармацевтиків суб'єктами господарювання законами України не було встановлено.

На цей час Митним кодексом України визначено загальні положення щодо умов та порядку переміщення товарів, ДД та ПТ через митний кордон України [1]. Встановлено, що у статті 319 Митного кодексу України «Взаємодія органів доходів і зборів з державними органами, що здійснюють контроль під час переміщення товарів через митний кордон України» визначено: «Товари, що переміщуються через митний кордон України, крім митного контролю, можуть підлягати державному санітарно-епідеміологічному, ветеринарному, санітарному, екологічному та радіологічному контролю. У пунктах пропуску через державний кордон України види державного контролю, що вказані вище

(крім радіологічного), здійснюються органами доходів і зборів у формі попереднього документального контролю на підставі інформації, отриманої від державних органів, уповноважених на здійснення цих видів контролю, з використанням засобів інформаційних технологій» [1].

Таким чином, при імпорті ПТ суб'єктами господарювання здійснюється необхідний вид державного контролю, а саме санітарно-епідеміологічний, що, безумовно, є важливим фактором з огляду на забезпечення безпечності товарів, що аналізуються для здоров'я громадян.

Згідно з Українською класифікацією товарів зовнішньоекономічної діяльності (УКТ ЗЕД) ДД та ПТ, які в основному відносяться до 1–24 груп, належать до продуктів харчування, підлягають санітарно-епідеміологічному контролю при їх ввезенні в країну [2]. Також встановлено, що згідно статті 235 Митного кодексу України від 13.03.2012 №4495-VI забороняється переміщення (пересилання) у міжнародних поштових та експрес-відправленнях, зокрема, товарів, що підпадають під визначення 1–24 груп УКТ ЗЕД, які переміщуються (пересилаються) на адресу громадян, та продуктів харчування загальною вагою не більше 10 кілограмів в упаковці виробника.

У відповідності до положень вищевказаної Статті, товари, що аналізуються, можуть безперешкодно пересилатися в міжнародних поштових та експрес-відправленнях на адресу громадян [3].

Висновки.

Встановлено, що згідного Митного кодексу України парафармацевтики, що переміщуються через митний кордон України, підлягають державному санітарно-епідеміологічному, ветеринарно-санітарному, фітосанітарному, екологічному та радіологічному контролю.

При аналізі чинного законодавства не встановлено заборони щодо переміщення через митний кордон України ПТ суб'єктами господарювання законами України. Зважаючи, що ПТ та ДД підпадають під визначення 1–24 груп УКТ ЗЕД і відносяться до продуктів харчування, у відповідності до положень статті 235 Митного кодексу України, ПТ можуть вільно пересилатися в міжнародних поштових та експрес-відправленнях на вказану адресу.

Сьогодення потребує систематизації, подальшої гармонізації та удосконалення процедури регулювання обігу парфармацевтиків задля розробки ефективних механізмів профілактики та регулювання доступності фармацевтичної допомоги населенню під час економічної кризи в країні.

Список літератури

1. Митний кодекс України від 13.03.2012 № 4495-VI [Електронний ресурс] // Відомості Верховної Ради України, 2012, № 44-45, № 46-47, №48, Ст. 552. – Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/4495-17>

2. Немченко А. С. Организационно–экономические проблемы реализации парафармацевтических товаров в Украине и за рубежом / А. С. Немченко, О. А. Немченко // Провизор. – 2001. – №13. – С. 14–17.

3. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://tamognja.com.ua>tn-ved.php>

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПРЕПАРАТІВ ШТУЧНОЇ СЛЬОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З «СИНДРОМОМ СУХОГО ОКА»

Мороз В.А., Грінцов Є.Ф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Сучасна дефініція синдрому «сухого ока» визначається як комплекс ознак ураження кон'юнктивального та епітелію рогівки внаслідок зниження якості та / або кількості слізної рідини. Остання формує на поверхні ока слізну плівку, яка виконує ряд найважливіших функцій, в тому числі трофічну, захисну і оптичну. Таким чином, порушення складу або продукції цієї плівки може привести до пошкоджень переднього відрізка ока. Дані літератури свідчать, що число осіб, у яких спостерігаються ознаки синдрому «сухого ока», останнім часом зростає. Згідно окремих публікацій він спостерігається при первинному зверненні до офтальмолога у 12 % пацієнтів до 40 років і більш ніж у 67 % старішого віку. В цілому захворювання відзначається у 9-18 % населення розвинених країн світу і має тренд до підвищення – за останні 30 років у 4,5 рази. Провідними факторами такого росту вважають надмірне навантаження на зір; випромінювання комп'ютерних моніторів; сухе повітря в приміщеннях, особливо взимку; пил, що притягується поверхнями електроприладів; збільшення кількості рефракційних операцій на оці; застосування медикаментів, що негативно впливає на процеси змочування поверхні ока тощо [1-3].

Основою сучасного лікування «синдрому сухого ока» є препарати штучної слюзи (ШС). Препарати цієї представлені на ринку України як у вигляді крапель, так і в гелевій формі. Крім препаратів «Відісік» («Валеант», Канада), Сікапос («Урсафарм», Німеччина) и «Офтагель» («Сантен», Фінляндія) у вигляді гелів, існують крапельні препарати «Артелак» («Валеант», Канада), «Вет-комод», «Хіло-комод» та «Хіло-кеа» (всі «Урсафарм», Німеччина), Оптіве («Аллерган», Ірландія), «Штучні слюзи» («Алкон-Куври», Бельгія), «Гіпромелоза П» («Юнайтед Фарма», Словаччина) та «Офтолік» («Сентіс», Індія). Всі вони є препаратами безрецептурної групи і тому важливими є питання якісної фармацевтичної опіки таких пацієнтів фармацевтом аптеки [1, 4, 5].

Метою дослідження було вивчення особливостей фармацевтичної опіки пацієнтів, що застосовують препарати штучної слюзи, з додатковою оцінкою раціональності їх застосування. Окремим завданням була розробка рекомендацій з фармацевтичної опіки цих пацієнтів з урахуванням їх інформованості, особливостей вибору конкретного препарату і конкретики несприятливих чинників для органу зору (умов виробничої діяльності).

Методи дослідження. Для виконання поставленої мети за спеціально розробленою індивідуальною анкетною було проведено опитування 67 відвідувачів однієї з аптек міста Харкова у червні 2015 року з проханням відпустити їм препарати ШС. В анкеті були позначені позиції з критеріїв

вибору конкретного препарату, умов виробничої діяльності відвідувача (робота з комп'ютером, поблизу джерел тепла, в запиленому приміщенні і т.ін.), сумісністю з контактними лінзами, іншими препаратами, а також поінформованістю пацієнтів щодо особливостей придбаного препарату (зручність застосування, склад, лікарська форма, тривалість використання та особливості дозування, побічні дії тощо).

Основні результати. Як показали результати анкетування, за призначенням лікаря препарати ШС придбали 36 осіб (53,7 % досліджуваного контингенту), за рекомендацією провізора – 11 (16,4 %), за рекомендаціями інших осіб (родичів, близьких, друзів тощо) – 14 (20,9 %), керуючись власним досвідом – 2 (3 %) і покладаючись на рекламу – 4 (6 %). Таким чином, препарати ШС, хоча і є безрецептурними, у більшості випадків застосовувались за призначенням лікаря. Слід звернути увагу, що контингент пацієнтів, який набував препарати за рекомендацією провізора (16,4 %), поступався за величиною групі відвідувачів, які керувалися порадами осіб без спеціальної освіти (20,9 %). І ще менше пацієнтів орієнтувалося на рекламу – 6 %. Власним досвідом керувалися лише дві особи. Такий низький показник, ймовірно, пов'язаний з неправильною оцінкою ситуації де респонденти орієнтувалися на момент першого застосування препарату ШС.

З критеріїв конкретики вибору препарату ШС провідну позицію серед відвідувачів аптеки зайняла сумісність з лінзами, яку вказали 26 осіб (38,8 %), потім слідувала зручність застосування – 17 (25,4 %). Майже п'ятнадцять відсотків (10 осіб) керувалися ціною препарату, ще менше – 8 (11,9 %) набували препарат конкретної лікарської форми. Останню позицію зайняла сумісність з іншими препаратами – 6 осіб (8,9 %). Отже майже 40% респондентів користувалися очними лінзами і препарати ШС ними купувалися через проблеми, пов'язані з їх носінням. Значна частина опитаного контингенту підходила до придбання препарату з точки зору споживача: 25,4 % – зручність застосування і 14,9 % – виходячи з вартості ліків. Медико-фармацевтичні аспекти лікарських засобів відвідувачів аптеки цікавили мало, оскільки вибір конкретного препарату ШС в залежності від лікарської форми здійснювали 11,9 %, а лише 8,9 % орієнтувалися на сумісність з іншими препаратами.

З 67 проанкетованих відвідувачів аптеки виявилось 46 осіб (68,7 %), які працюють. У 39 з них (84,8 % контингенту) виявлені несприятливі фактори, що впливали на орган зору і були пов'язані з виробничою діяльністю. Двадцять п'ять респондентів (64,1 %) весь робочий день проводили за комп'ютером. Причому 13 з них вказали ще й на тривале функціонування кондиціонерів у приміщеннях. Три людини (7,7 %) працювали в прокуренні і / або у приміщеннях з високим рівнем запилення. У двох (5,1 %) робочі місця знаходилися поблизу джерел тепла, а 11 (23,1 %) піддавалися дії тривалого інтенсивного руху повітря, пов'язаного з роботою кондиціонера. Таким чином у значної частини респондентів (68,7 %) встановлено наявність виробничих факторів, які несприятливо діють на орган зору. У переважній кількості випадків (64,1 %) таким чинником була тривала робота за комп'ютером.

З усього опитаного контингенту 25 респондентів (37,3 %), крім препарату

ШС, купували інші очні лікарські форми. Випадків нераціонального взаємодії лікарських засобів при цьому виявлено не було. Тридцять три людини (49,2 %) були раніше ознайомлені лікарем з правилами раціонального прийому придбаного препарату. Це склало 91,7 % від числа відвідувачів, які набували препарати за рецептом лікаря. З іншого контингенту 25 осіб (37,3 %) з правилами раціонального прийому придбаного препарату були ознайомлені провізором. З урахуванням того, що 24 пацієнта з першої згаданої групи вказали на отримання інформації не тільки від лікаря, але і провізора, в цілому провізорами були проінформовані 73,1 % респондентів. Отже 13,5 % пацієнтів не були ознайомлені з умовами раціонального прийому препарату, який вони набували.

Щодо задоволеності інформацією отриманою від провізора по особливостям прийому даного препарату ШС 38 респондентів (56,7 % контингенту) відповіли, що вона була повною, а 20 (29,9 %) – частковою. Дев'ять (13,4 %) осіб були не задоволені інформацією провізора з придбаного препарату. На питання «Чи відомі Вам основні побічні ефекти придбаного препарату?» ствердно відповіли 37 осіб (55,2 %), причому переважна більшість – 33 або 89,2 % респондентів вказали алергію.

Висновки. Слід зазначити, що у процесі фармацевтичної опіки провізором пацієнтів, що купували препарати ШС, було виявлено ряд недоліків. По-перше, встановлена низька їх роль, як учасників відповідального самолікування – тільки 16,4 % проанкетованих набували препарат за рекомендацією провізора. Більше 13 % пацієнтів взагалі опинилися поза зоною уваги провізора і не були ознайомлені їм з умовами раціонального прийому препарату. Незадоволеними інформацією про препарати залишилися 43,3 % пацієнтів. Підтвердженням недостатньої інформованості є незнання ними основних побічних ефектів куплених препаратів. Для оптимізації роботи з даним контингентом пацієнтів необхідне більш активне і цілеспрямоване проведення фармацевтичної опіки. За результатами роботи розроблені практичні рекомендації, що додатково містять детальні рекомендації щодо раціонального застосування препаратів ШС.

Список літератури

1. Бажина А. А. Новые многофункциональные растворы для ухода за контактными линзами : дисс. ... канд. фарм. наук : 14.04.02 / А. А. Бажина – Пятигорск, 2011. – 145 с.
2. Бржеский В. В. Синдром «сухого глаза» - болезнь цивилизации: современные возможности диагностики и лечения / В. В. Бржеский // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С.114-120.
3. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study / M. A. Lemp, L. A. Crews, A. J. Bron // Cornea. – 2012. – № 5 (31). – P. 472-478.
4. Effects of age and dysfunction on human meibomian glands / C. J. Nien, S. Massei, G. Lin et al. // Arch Ophthalmol. – 2011. – № 4 (129). – P. 462-469.
5. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease / M. A. Lemp, A. J. Bron et al. // Am J Ophthalmol. – 2011. – № 5 (151). – P. 792-798.

КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ ПАЦІЄНТАМИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Мороз В.А., Грінцов Є.Ф., Тарасенко О.О., Голяницьв М.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Цукровий діабет є в даний час значною медико-соціальною проблемою для більшості країн світу. Незважаючи на певні зусилля, що вживаються з боку ВООЗ, систем охорони здоров'я і урядів окремих держав, поширеність захворювання останнім часом невинно збільшується. На 2011 рік в світі налічувалося 346 млн. хворих на цукровий діабет, в тому числі в Україні – 1,2 млн. З них понад мільйон становили саме пацієнти з цукровим діабетом другого типу (ЦД II). Добре відомо, що головним завданням лікування ЦД II є компенсація його течії, яка досягається комплексним застосуванням лікувальних факторів, зокрема, оптимізацією способу життя і харчування, а також прийомом цукрознижувальних препаратів (ЦП). У той же час популярні ЦП мають певні побічні ефекти, особливо на тлі прийому інших ліків і при наявності у пацієнта супутньої патології. Все це підкреслює важливість питань раціональності їх прийому в різних клінічних ситуаціях [2, 5].

Метформін на сьогодні розглядається у ролі препарату першої лінії вибору при лікуванні ЦД II. Це насамперед пов'язано з його здатністю збільшувати передачу інсуліну до клітин та інгібувати основні ферменти глюконеогенезу в печінці, що призводить до загального зниження продукції глюкози. Важливими особливостями також є здатність метформіну позитивно в цілому впливати на ліпідний обмін, покращувати функцію ендотелію, поліпшувати мікроциркуляцію, модифікувати протизапальні ефекти. Препарат також позитивно впливає на систему гемостазу та реологічні властивості крові пацієнта та демонструє значні вазопротективні, антигіпертензивні та антиоксидантні ефекти. Але найважливішою особливістю є доведена в контрольованих клінічних дослідженнях значно менша частота побічних ефектів, хоча метформін також може викликати окремі важливі типи небажаної дії [1, 3].

Мета дослідження. Метою роботи було вивчення спектру прийому цукрознижувальних препаратів пацієнтами з ЦД II з цілеспрямованим визначенням раціональності використання метформіну у клінічних умовах і розробкою принципів фармацевтичної опіки та шляхів запобігання побічних ефектів його використання.

Методи дослідження. Проаналізовано 106 історій хвороби пацієнтів з ЦД II (49 чоловіків і 57 жінок у віці від 32 до 75 років), які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2015 року у відділеннях клінічної бази університету та приймали ЦП. Брили до уваги аспекти раціональності застосування цукрознижувальних препаратів: їх дозування, фармакологічну і фармацевтичну сумісність, наявність протипоказань і розвиток побічних ефектів від застосування. Більш ніж у половини хворих – 77 (72,6 % досліджуваного контингенту) ЦД II був середнього ступеня тяжкості. Легка

ступінь відзначена у 17 (16,0 %), а у 12 (11,4 %) встановлена важка ступінь. Ступінь вираженості значущих супутніх захворювань враховували за загальноприйнятими критеріями. Зокрема, хронічну ниркову недостатність визначали при зниженні клубочкової фільтрації <60 мл / хв, а серцеву недостатність – зниженням фракції викиду ЛШ <50 % [2].

Основну групу дослідження складали пацієнти с ЦД II, що приймали метформін.

Основні результати. За даними листів призначень історій хвороби пацієнтів з ЦД II метформін приймали 49 осіб (56,2% обстежених), а решта 57 використовували похідні сульфонілсечовини. Рекомендоване в літературі поєднання двох типів ЦП серед наших хворих ми не спостерігали.

Метформін демонстрував себе як більш безпечний препарат в порівнянні з похідними сульфонілсечовини. Зокрема, нами не було зареєстровано на тлі його прийому значущих епізодів гіпоглікемії. Остання особливість у якості побічного ефекту загальновідомо є досить небезпечною при застосуванні у пацієнтів похилого віку і за умов наявності супутньої патології. Свого часу саме особливість похідними сульфонілсечовини за цих умов провокувати гіпоглікемію стала причиною їх виключення з формулярного списку в США. І хоча частота такого побічного ефекту статистично оцінюється зараз на рівні 0,9-1,5 %, ймовірність його розвитку суттєво підвищується з віком пацієнта, загальною тривалістю існування діабету, рівнем HbA1c, наявністю нейропатій, кількістю одночасно уживаних препаратів тощо. Втім більшість авторів вказують на необхідність розмежовувати гіпоглікемію початкового періоду лікування (включаючи постпрандіальну) і аналогічні епізоди решти часу лікування. Також різне значення мають виражені епізоди гіпоглікемії (з втратою свідомості, необхідністю госпіталізації тощо) і так звані «м'які» напади. Останні бувають набагато частіше і не завжди явно фіксуються [3, 5]. Адекватне і повноцінне виявлення побічних ефектів такого типу є важливою складовою фармацевтичної опіки пацієнтів з ЦД II, що приймають метформін.

Було виявлено два випадки призначення метформіну при вираженій хронічній серцевій недостатності (4,1 % досліджуваного контингенту хворих). Оскільки на тлі ЦД II пацієнти мають підвищений ризик розвитку застійної серцевої недостатності (у 2,5-2,8 рази вище популяційного показника), при цьому різко збільшується ймовірність розвитку лактоацидозу. Хоча на практиці, як свідчать дані літератури, такі призначення лікарями не рідкість, визнати їх раціональними не представляється можливим. Був виявлений також один випадок призначення метформіну при вираженому зниженні функції нирок, хоча в цих умовах зростає ймовірність розвитку гіпоглікемії, про що було вказано вище. Накопичення метформіну через зниження клубочкової фільтрації різко збільшує вже згаданий ризик лактоацидозу [1, 3, 4].

У 15 хворих (30,6 % контингенту) виявлено нераціональний прийом метформіну з препаратами, що зменшують його цукрознижувальну активність: тіазидні діуретики (8 пацієнтів), похідні нікотинової кислоти (5 хворих), фенітоїн і естрогени (по 2 пацієнта). У трьох з них за час перебування в стаціонарі відзначалося підвищення рівня глюкози крові, що могло бути

наслідком такого прийому. У 20 пацієнтів (40,8 %), навпаки, виявлено застосування метформіну з препаратами, які потенціювали його цукрознижувальний ефект: інгібітори АПФ (8 випадків), пентоксифілін, анаболічні стероїди, флуконазол (відповідно, 4, 3 і 3 випадки призначень), а також з норфлоксацином і фенофібратом. Варто відзначити, що у всіх цих випадках перелічені препарати можна було без якихось складнощів замінити на безпечні аналоги і таким чином чіткіше профілакувати ризик можливого розвитку лактоацидозу.

Особливу увагу привернув один випадок прийому метформіну пацієнтом, що мав в анамнезі розвиток лактоацидозу, що було неприпустимим. В цьому випадку було необхідним його переведення на використання інсуліну. В цілому ж використання метформіну спільно з препаратами, що підвищували ризик розвитку лактоацидозу, було відзначено у 10 хворих (20,4 % групи дослідження): петльові діуретики (5 пацієнтів або 10,2 % контингенту), алкогольмісні препарати (відповідно, 4 та 8,2 %) і β_2 - адреноміметики (1 пацієнт).

Висновки. Частота використання метформіну пацієнтами з ЦД II в якості ЦП становила 56,2%. Нераціональне його застосування виявлено приблизно у двох третин пацієнтів (при хронічній серцевій недостатності, хронічній нирковій недостатності, одночасним прийом з препаратами, що впливають на цукрознижувальну активність препарату та розвиток лактоацидозу тощо). Підвищення раціональності лікування пацієнтів з ЦД II вимагає ретельної корекції фармакотерапії, що обґрунтовує необхідність участі в цьому процесі клінічного провізора. За результатами роботи розроблені практичні рекомендації, що додатково містять детальні рекомендації щодо збирання анамнезу у пацієнтів ЦД II.

Список літератури

1. Мороз В. А. Клинико-фармацевтический анализ особенностей использования пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом второго типа / В. А. Мороз, Е. Ф. Гринцов // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2016. – № 1 (70). – С. 52-58.
2. Чакра А. Р. Еволюція стратегії лікування цукрового діабету 2 типу метформіном: від монотерапії з негайним вивільненням лікарської речовини до комбінованої терапії препаратом із пролонгованим вивільненням / А. Р. Чакра // Ендокринологія. – 2012. – № 4 (17). – С.82-90.
3. Lipska K. J. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency / K. J. Lipska, C. J. Bailey, S. E. Inzucchi // Diabetes Care. – 2011. – № 6 (34). – P.1431-1437.
4. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? / A. A. Tahrani, G. I. Varughese, J. H. Scarpello, F. W. F. Hanna // BMJ. – 2007. – № 7618 (335). – P.508-512.
5. Type 2 diabetes mellitus and heart failure / C. K. Choy, J. E. Rodgers, J. M. Nappi et al. // Pharmacotherapy. – 2008. – № 2 (28). – P.170-192.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАТИСТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Мукал Н.С., Петкова І.Б., Прилипка Н.А.

Одеський національний медичний університет

Бронхіальна астма (БА) хронічне запалення дихальних шляхів з поширеною, але варіабельною, зворотною обструкцією і зростаючою гіперактивністю до різних стимулів, зумовлене специфічними імунними (сенсibiliзацією та алергією) або неспецифічними механізмами. Головними клінічними ознаками БА є повторні епізоди свистячих хрипів, відчуття стиснення в грудях і кашлю, що виникає в нічний та ранішній час за рахунок бронхоспазму, гіперсекреції слизу, набряку слизової оболонки бронхів [1].

Актуальністю роботи є вивчення та аналіз статистичних показників захворюваності БА у дітей. Систематичні епідеміологічні дослідження показали, що бронхіальна астма серед дітей досягла 10-14 %. Причинами зростання цього захворювання є безліч факторів: погіршення екологічної обстановки, поширення використання побутової хімії, вірусні захворювання, перенесені дитиною в ранньому віці. Як наслідок, функціонування імунної системи погіршується, і вона вже не здатна чинити гідний опір шкідливим мікроорганізмам і речовинам, проникаючим в організм ззовні. На відміну від БА у дорослих, яка може розвинути з безлічі причин, дитяча БА в більшості випадків відноситься до алергічного типу. Це означає, що основною причиною виникнення цього захворювання у дітей є алергени, що викликають запальний процес у слизовій оболонці бронхів. Це захворювання впливає на інтелектуальний і фізичний розвиток дитини, а також в залежності від тяжкості перебігу хвороби, може викликати ускладнення небезпечні для життя [3,4].

Епідеміологічні дослідження в Європі та інших регіонах світу свідчать, що протягом останніх 2-3 десятиліть поширеність БА стрімко прогресує. За результатами офіційної статистики у різних регіонах України частота даної патології в середньому становить 20–40 випадків на 1000 населення. Показник поширеності БА за останні десятиліття збільшився в 1,6 рази. В Одесі цей показник щорічно росте на 8-10 %. Дитяча БА може виникнути в будь-який період, однак дебют захворювання частіше спостерігається в ранньому віці і в 50-80% випадків – у дітей до 5 років [2,5].

БА дитячого віку є серйозною медичною та соціальною проблемою, що потребує доцільного вивчення лікарського забезпечення даної групи хворих.

Список літератури

1. Анализ заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы у детей разных возрастных групп по регионам Украины /Антипкин Ю. Г., Чумаченко Н. Г., Уманец Т. Р., Лапшин В. Ф.// [Електронний ресурс] – Режим доступу до сайту <http://med-expert.com.ua/publishing-activity/2016/pip-01-2016/analiz-zabolevaemosti-i-rasprostranennosti-bronkhialnoy-astmy-u-detey-raznykh-vozrastnykh-grupp-po-regionakh-ukrainy/>

2. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце

антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Астма і алергія. – 2014. – № 4. – С. 60-65.

3. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Здоров'я дитини. – 2013. – № 2 (45). – С. 108-111.

4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги бронхіальна астма у дітей: Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 [Електронний ресурс] – Режим доступу до сайту: <http://www.zakon.rada.gov.ua>

5. Ярощук Л.Б. Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей /Л.Б. Ярощук// Астма та алергія. – 2015. – №2. – С 47-50.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ЗВЕРОБОЯ ШЕРОХОВАТОГО
В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИСТОЧНИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

Мусоев С.М.¹, Шничак О.С.², Рабиев Р.М.¹, Халифаев П.Д.¹

¹Таджикский национальный университет, г. Душанбе, Таджикистан

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. Флора Таджикистана с многообразием ее видового состава насчитывает огромное количество лекарственных растений, широко используемых в народной медицине. Анализ современных источников литературы указывает, что значительная их часть еще достаточно не изучена и не применяется в официальной медицине, ввиду отсутствия научно обоснованных данных об их химическом составе и лечебных свойствах. Род Зверобой – *Hypericum L.* насчитывает около 400 видов растений. Только на территории постсоветского пространства встречается около 59 его видов, а в Таджикистане наиболее часто встречаются три основных вида зверобоя – зверобой продырявленный – *Hypericum perforatum L.*, зверобой вытянутый *Hypericum elongatum Ledeb* и зверобой шероховатый – *Hypericum scabrum L.* С точки зрения терапевтической активности и биодоступности, для фармацевтической отрасли представляет интерес изучение ранее не исследованного эндемического вида, произрастающего большими зарослями в Таджикистане – зверобоя шероховатого – *Hypericum scabrum L.* В связи с выше изложенным, исследование зверобоя шероховатого в качестве перспективного источника биологически активных веществ (фенольных соединений, флавоноидов, фенилпропаноидов, антраценпроизводных, эфирных масел и др.) является актуальной задачей фармации и имеет как научно-практическое, так и государственное значение для растительных ресурсов Республики Таджикистан.

Цель исследования. На основании доказательной базы современных принципов оптимизации многофакторных исследований, теоретически обосновать и предложить методологические подходы к ботанико-фармакогностическому изучению зверобоя шероховатого (*Hypericum scabrum L.*) в качестве перспективного вида сырья для получения на его основе стандартизированных субстанций растительного происхождения и дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

Методы исследования. Ботанико-фармакогностический, сравнительный, экстрагирование, тонкослойная хроматография, УФ спектрофотометрия.

Основные результаты. Сравнительный анализ ботанико-фармакогностического изучения различных видов зверобоя, произрастающих в Таджикистане показал следующее: зверобой вытянутый – *Hypericum elongatum L.* – растение высотой 30-80 см с древеснеющим разветвленным корнем. Стебли многочисленные, реже одиночные, восходящие, округлые, простые или разветвленные от основания, от сизовато-зеленых до бурых, голые. Листья длиной 10-25 мм и шириной 2-8 мм, продолговатые, ланцетные или

широколинейные, могут быть заостренными или туповатыми, с завернутыми краями, с прозрачными железками в виде точек; в пазухах листьев располагаются укороченные веточки с линейными листочками с завернутыми краями длиной 5-15 мм и шириной 0,5-1 мм. Соцветие – длиной до 30 см и шириной 4-10 см, кистевидно-метельчатое, цветки многочисленные. Прицветники – длиной 2-4 мм и шириной 0,5-1 мм, ланцетные, могут быть заостренные, обычно по краю завернутые. Цветоножки – длиной 3-10 мм. Чашелистики – длиной 2-4 мм, срастающиеся между собой, яйцевидные, продолговато-яйцевидные или ланцетные, заостренные, по краю с черными головчатыми «железистыми» волосками, реже без них. Лепестки – длиной 10-15 мм и шириной 4-6 мм, беловатые или золотисто-желтые, обратнойяйцевидные, неравнобокие, наверху закругленные, к основанию постепенно суженные в короткий ноготок, по краю с черными головчатыми железистыми волосками и по поверхности с прозрачными железками в виде черточек. Тычинки короче лепестков, собраны в 3 пучка. Коробочка – длиной 6-9 мм и шириной 3-5 мм, яйцевидная, длиннозаостренная, буровато-коричневая, с многочисленными тонкими ребрами. Семена – длиной 2-2,5 мм, цилиндрические, коричневые, беловорсинчатые.

Зверобой продырявленный – *Hypericum perforatum* L. – растение высотой до 1 м, с толстым деревянистым ветвящимся корнем. Стебли многочисленные, прямые, с двумя гранями, зеленые, сизовато-зеленые или, иногда, красновато-бурые, особенно в нижней части, сверху ветвистые, голые. Листья – длиной 10-20 мм и шириной 2-10 мм, продолговатые, продолговато-эллиптические или удлинено-продолговатые, заостренные или туповатые, плоские или с завернутыми краями, с многочисленными прозрачными и, иногда, редкими черными железками в виде точек; в пазухах листьев располагаются укороченные веточки с линейными листочками длиной 3-8 мм и шириной 1-1,5 мм, с завернутыми краями. Соцветие – длиной 5-15 см и шириной 5-17 см, широкометельчатое, почти щитковидное, многоцветковое. Прицветники – длиной 4-6 мм и шириной 1-2 мм, ланцетные, острые, с завернутыми краями. Чашелистики – длиной 4-6 мм, при основании или на $\frac{1}{3}$ срастающиеся между собой, ланцетные или линейно-ланцетные, постепенно заостренные, по краю ровные, с прозрачными и, реже, черными железками в виде точек. Лепестки – длиной 10-15 мм и шириной 4-5 мм, желтые, продолговатые или продолговато-эллиптические, неравнобокие, по краю и в верхней части с железками в виде черных точек и черточек и по поверхности с редкими прозрачными железками в виде черточек. Тычинки короче лепестков, собраны в 3 пучка. Коробочка – длиной 5-8 мм и шириной 3-5 мм, продолговато- или округло-яйцевидная, коричневая, с продольными желтыми железистыми полосками и черточками. Семена – длиной около 1 мм, цилиндрические, мелко-ячеистые, от коричневых до черных, блестящие.

Зверобой шероховатый – *Hypericum scabrum* L. – растение высотой 20-60 см с толстым деревенеющим ветвящимся корнем. Стебли многочисленные, восходящие, в основном древеснеющие, обычно округлые, наверху иногда ветвящиеся, бурые или красноватые, шероховатые (отсюда по-видимому и

происходит название «шероховатый»), покрытие жесткими железистыми бородавками. Листья длиной 10-20 мм, шириной 2-5 мм, ланцетные, узкоэллиптические, продолговатые или продолговато-линейные, покрытые железками в виде точек; в пазухах листьев располагаются укороченные веточки с линейными листочками, с завернутыми краями. Соцветие – длиной 3-7 см и шириной – 3-8 см; щитковидно-метельчатое, многоцветковое. Прицветники – длиной – 1-3 мм и шириной – 0,7-1 мм, линейно-ланцетные или ланцетные, обычно по краю пленчатые, цельнокрайные или мелкозубчатые. Цветоножки – длиной 1-3 мм. Чашелистики – длиной – 2-3 мм, сростающиеся между собой, широкояйцевидные или ланцетные, туповатые, по краю пленчатые, обычно мелкозубчатые, с черными железистыми волосками. Лепестки – длиной 5-8 мм и шириной – 2-4 мм, желтые, продолговато-обратно- или широкояйцевидные, наверху закругленные, к основанию постепенно суженные в клиновидный ноготок, по краю с черными головчатыми железистыми волосками и по поверхности с редкими прозрачными железками в виде черточек. Тычинки длиннее лепестков, собраны в три пучка. Коробочка – длиной 5-7 мм и шириной 2-4 мм; яйцевидная или продолговато-эллиптическая, сверху заостренная, коричневая, с ясно выступающими темно-коричневыми или красновато-бурыми жилками. Семена – длиной 1,5-2 мм, цилиндрические, коричневые, продолговато-ворсинчатые.

Сбор сырья осуществляли в фазе цветения на территории Ховалингского района Таджикистана (200 км на юго-востоке Душанбе, 1200 м над уровнем моря). Результаты показывают, что собранная в фазе цветения и высушенная по принятым для данной группы растений правилам трава, по числовым показателям – влажности, содержанию общей золы и золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной, минеральным примесям, содержанию тяжелых металлов, радионуклидам и остаточному количеству пестицидов – соответствует требованиям ФС.2.5.0015.15 «Зверобоя трава» (*Hyperici herba*). Кроме того, по тесту «Идентификация», а также испытаниям – посторонние примеси, потеря в массе при высушивании, общая зола и количественное содержание гиперицина, прослеживается закономерность на соответствие требованиям монографии «Звіробій» и национальной части монографии «Звіробію трава^N» (*Hyperici herba*) Государственной фармакопеи Украины 2-го издания.

Ранее нами было сообщено о результатах изучения степени измельчения сырья и природы экстрагента на выход биологически активных веществ – флавоноидов зверобоя шероховатого.

Методика количественного определения флавоноидов в траве зверобоя шероховатого (*Hypericum scabrum* L.). Аналитическую пробу сырья измельчают до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл спирта этилового 50 %. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Горячее извлечение фильтруют через бумажный фильтр в

мерную колбу вместимостью 100 мл так, чтобы частицы сырья не попадали на фильтр. В колбу для экстрагирования прибавляют 30 мл спирта этилового 50 %. Экстракцию повторяют еще дважды в описанных выше условиях, фильтруют извлечение в ту же мерную колбу. После охлаждения объем извлечения доводят спиртом этиловым 50 % до метки и перемешивают (раствор А испытуемого раствора). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора А испытуемого раствора, 2 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2 %, доводят объем раствора спиртом этиловым 96 % до метки и перемешивают (раствор Б испытуемого раствора).

Оптическую плотность раствора Б испытуемого раствора измеряют через 40 мин на спектрофотометре при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл раствора А, испытуемого раствора и 0,1 мл раствора уксусной кислоты разведенной 30 %, доведенный спиртом этиловым 50 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора Б СО рутина в таких же условиях. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл раствора А СО рутина, 0,1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и доведенный спиртом этиловым 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 100 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100 \times P}{A_0 \times a \times 100 \times 25 \times 1 \times (100 - W) \times 100},$$

где: A – оптическая плотность раствора Б испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора Б СО рутина;

a – навеска сырья, г;

a_0 – навеска СО рутина, г;

P – содержание основного вещества в СО рутина, %;

W – влажность сырья, %.

Содержание флавоноидов в исследуемом объекте составляло $5,71 \pm 0,225$ %.

Выводы. На основании доказательной базы современных принципов оптимизации многофакторных исследований, теоретически обоснован и экспериментально проведен сравнительный анализ морфологических признаков трех основных видов зверобоя, произрастающих в Таджикистане: зверобоя продырявленного – *Hypericum perforatum* L., зверобоя вытянутого *Hypericum elongatum* Ledeb и зверобоя шероховатого – *Hypericum scabrum* L., а также предложены методологические подходы к ботанико-фармакогностическому изучению исследуемых видов сырья и определены их отличительные признаки. Установлено, что эндемический вид – зверобой шероховатый – *Hypericum scabrum* L. по содержанию флавоноидов и антраценпроизводных не уступает фармакопейным видам растительного сырья согласно требованиям ФС.2.5.0015.15 «Зверобоя трава» (*Hyperici herba*) и

монографиям «Звіробій» и «Зверобоя трава^N» (*Hyperici herba*) Государственной фармакопеи Украины 2-го издания. Полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего исследования зверобоя шероховатого в качестве перспективного вида сырья для получения на его основе стандартизированных субстанций растительного происхождения и дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея XI издания, выпуск 2, ст. 52. – С. 323-325.
2. Звіробій (*Hyperici herba*) // Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – С. 329-330.
3. Зверобоя трава^N (*Hyperici herba*) // Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – С. 327-329.
4. Зимина Л.Н. Фармакогностическое исследование по обоснованию создания антидепрессантных препаратов на основе зверобоя. // Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Самара, 2011. – 25 с.
5. Комаров Б. М. Определитель растений северного Таджикистана. – Душанбе 1967. – С. 314-315.
6. Куркин В.А., Правдивцева О.Г. Зверобой: Итоги и перспективы создания лекарственных средств. – Самара, 2008. – 127 с.
7. Куркин В.А., Правдивцева О.Г. Флавоноиды надземной части *Hypericum perforatum* // Химия природных соединений. – 2007. – №5. С. 512-513.
8. Правдивцева О.Г., Куркин В.А. Сравнительное исследование химического состава надземной части некоторых видов рода *Hypericum* L. // Химия растительного сырья. – 2009. – № 1. – С. 79-82.
9. Флора Таджикской ССР, том 6, Ленинград 1981. – С. 564-570.
10. ФС.2.5.0015.15 «Зверобоя трава» (*Hyperici herba*). – Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Москва. – 10 с.
11. Халифаев Д.Р., Мусоев С.М. Разработка технологии мази с суммарным препаратом зверобоя шероховатого // Материалы II-го съезда фармацевтов Таджикистана. – Душанбе, 1987. – С. 114-117.
12. Ходжиматов М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана. – Душанбе, 1989. – С. 137-144.

**ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ,
СОДЕРЖАЩЕГО ЖИДКИЙ ЭКСТРАКТ КРАПИВЫ И КАЛЕНДУЛЫ*****Набиева Г.А., Кариева Ё.С., Максудова Ф.Х.***

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан

Введение. При определении параметров стадий технологического процесса производства аппликационных лекарственных форм, необходимо знание характера течения данной лекарственной формы, степень разрушения её структуры, наличие тиксотропности и её степень. Также вышеперечисленные параметры оказывают непосредственное влияние на качественные показатели готового препарата, их сохранность в течение срока хранения, на кинетику высвобождения активных субстанций из основ-носителей и на ряд потребительских качеств, таких как удобство и легкость нанесения, фасуемость и экструзия из туб [1,3].

В связи с вышеизложенным, изучение структурно-механических показателей является необходимым при создании препаратов в мягкой лекарственной форме [2,4].

Целью исследования явилось изучение структурно-механических свойств геля, содержащего в качестве активного начала жидкий экстракт крапивы и календулы.

Методы исследования. Исследование структурно-механических параметров анализируемой гелевой лекарственной формы проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» (Германия) с использованием ячейки, состоящей из системы соосных цилиндров S/S2 с константой $Z = 8,06$. Поскольку в Республике Узбекистан, помимо преобладающего на большей части территории умеренно континентального типа, также имеются области с субтропическим континентальным типом климата, было решено в исследованиях использовать три температурных режима – 25°C , 40°C , 55°C .

Для определения вышеуказанных показателей навеску геля помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение 30 мин при определенной температуре. Далее вращали цилиндр в измерительном устройстве при увеличивающихся показателях скоростей сдвига и регистрировали каждое показание индикаторного прибора. Разрушение структуры геля проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 мин, далее, остановив вращение прибора ещё на 10 мин, записывали показания индикатора на каждой из скоростях сдвига при их уменьшении. По полученным результатам рассчитывали предельное напряжение сдвига и эффективную вязкость, строили реограммы течения исследуемого геля.

Напряжение сдвига (τ) рассчитывали по формуле 1:

$$\tau = Z \cdot \alpha, \quad (1)$$

где τ – напряжение сдвига, Па;

Z – цилиндрическая постоянная, равная 5,6 Па;

α – показания измерительного прибора.

Эффективную вязкость вычисляли по формуле 2:

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma}, \quad (2)$$

где η – эффективная вязкость, Па · с;

τ – напряжение сдвига, Па;

γ – градиент скорости сдвигового течения, с⁻¹.

В ходе проведенных исследований рассчитано значение механической стабильности, которую вычисляли по формуле 3:

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2}, \quad (3)$$

где MC – механическая стабильность,

τ_1 – величина предела прочности неразрушенной структуры,

τ_2 – величина предела прочности разрушенной структуры.

В отдельной серии экспериментов определяли течение исследуемого геля, содержащего жидкий экстракт крапивы и календулы. Для этого определяли вязкость геля при скоростях, соответствующих скорости движения ладони при распределении геля по поверхности кожных покровов и слизистой (скорость сдвига 3,0 и 5,4 с⁻¹), а также скорости технологической обработки (скорость сдвига 27,0 и 145,8 с⁻¹), с последующим расчётом коэффициентов динамического течения геля, которые вычисляли по формулам 4 и 5:

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \times 100\%, \quad (4)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{145,8}}{\eta_{27,0}} \times 100\%, \quad (5)$$

где η_i – эффективная вязкость при определенном значении градиента скорости сдвигового течения

В литературных источниках приводятся данные о влиянии температурного режима на структурно-механические параметры мягких лекарственных форм. В связи с чем, нами была проведена экстраполяция градиента скорости к нулю, для нахождения значений динамической вязкости.

Основные результаты. Зависимость величины эффективной вязкости от скорости сдвига для анализируемого геля при температурах – 25⁰С, 40⁰С, 55⁰С представлена в таблице. Полученные результаты, указывающие на увеличение предельного напряжения сдвига и уменьшение эффективной вязкости под воздействием возрастающих сил деформации, свидетельствуют о наличии структуры в исследуемом геле. С увеличением значения градиента скорости сдвигового течения, наблюдается практически равномерное снижение вязкости анализируемого геля до значения, равного $\gamma \sim 100$ с⁻¹, далее графики изменяются

незначительно. Таким образом, при значениях до $\gamma \sim 100 \text{ с}^{-1}$ происходит разрушение исходной структуры геля за счёт разрыва межмолекулярных связей. С повышением температуры значения вязкости исследуемого образца уменьшаются.

Таблица

Предельное напряжение сдвига и эффективная вязкость для геля, содержащего жидкий экстракт крапивы и календулы

Градиент скорости, с^{-1}	Напряже- ние сдвига, Па	Эффектив- ная вязкость, Па.с	Напряже- ние сдвига, Па	Эффектив- ная вязкость, Па.с	Напряже- ние сдвига, Па	Эффектив- ная вязкость, Па.с
	При температуре 25^0C		При температуре 40^0C		При температуре 55^0C	
0,5	112,84	225,68	48,36	96,72	32,24	64,48
0,9	161,2	179,11	72,54	80,60	88,66	98,51
1,5	217,62	145,08	112,8	75,23	104,78	69,85
3	282,1	94,03	129	42,99	128,96	42,99
4,5	322,4	71,64	145,1	32,24	153,14	34,03
5,4	330,46	61,20	161,2	29,85	169,26	31,34
8,1	378,82	46,77	193,4	23,88	193,44	23,88
13,5	443,3	32,84	306,3	22,69	241,80	17,91
27	580,32	21,49	338,5	12,54	282,10	10,45
40,5	644,8	15,92	394,9	9,75	338,52	8,36
72,9	677,04	9,29	483,6	6,63	403,00	5,53
121,1	725,4	5,99	604,5	4,99	483,60	3,99
145,8	733,46	5,03	636,7	4,37	491,66	3,37
218,7	765,7	3,50	644,8	2,95	499,72	2,28

Для оценки гистерезисных эффектов, имеющих место при прямом и обратном изменении градиента скорости в зависимости от напряжения сдвига, построен график.

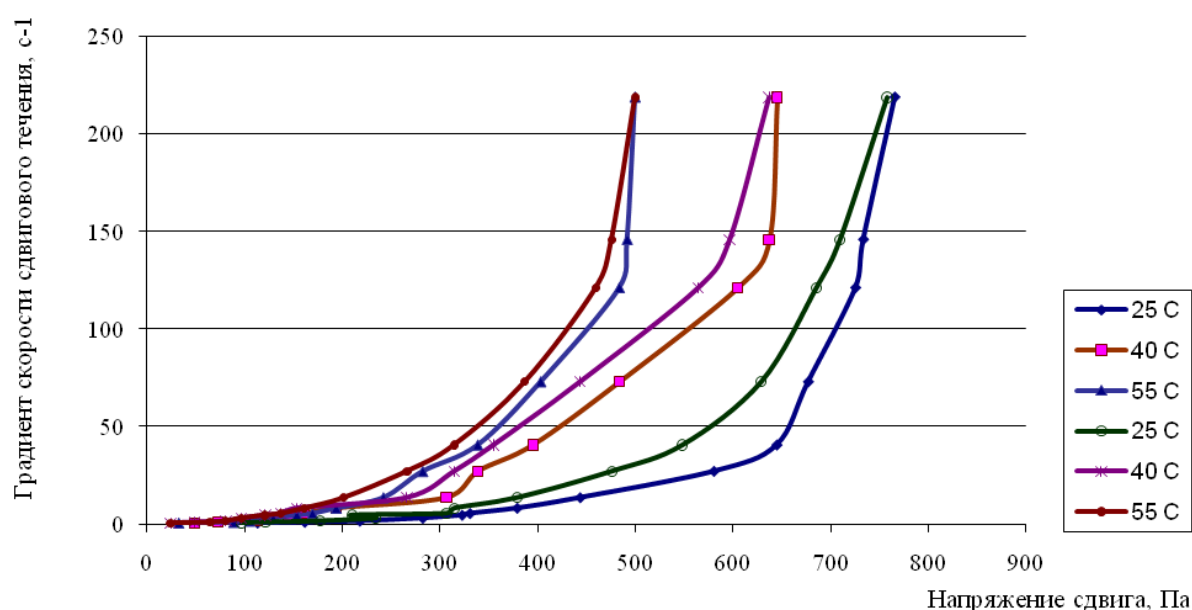


Рис. Зависимость градиента скорости сдвигового течения от напряжения сдвига

Данный график дает «реограмму течения», имеющую нелинейный характер и описываемую двумя линиями по «восходящей и нисходящей», образуемая, так называемые «петли гистерезиса». Ширина гистерезисных петель является относительной оценкой степени структурообразования, влекущих за собой повышение её стабильности. Уменьшение площади петель гистерезиса с ростом температуры, обусловлено повышением теплового движения компонентов, т.е. снижением взаимодействий составляющих элементов в образце. При этом смещение гистерезисных петель в область малых значений градиентов скорости и напряжения сдвига также обусловлено снижением вязкости образца с ростом температуры.

Наличие петель гистерезиса является подтверждением тиксотропных свойств исследуемого геля, т.е. характеризует хорошую намазываемость и способность к выдавливанию из туб. Также в анализируемом геле преобладают обратимые тиксотропные связи, которые способны восстанавливаться после разрушения системы.

Значение величины механической стабильности, равное 1,59, также является подтверждением высоких тиксотропных свойств испытуемого геля и позволяет обеспечивать полное восстановление структуры после приложенных напряжений, возникающих при технологическом процессе изготовления данной лекарственной формы.

Рассчитанные коэффициенты динамического течения геля ($Kd_1=34,92\%$; $Kd_2=76,59\%$) при температуре $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ являются свидетельством количественного подтверждения удовлетворительной степени распределения системы при нанесении на кожные покровы и слизистую, а также во время технологической стадии приготовления.

Расчеты, проведенные для выявления влияния температурного фактора на структурно-механические свойства анализируемого геля, показали, что с повышением температуры происходит уменьшение всех изучаемых характеристик. Так, при повышении температуры в 1,6 и 2,2 раза значение динамической вязкости уменьшилось в 1,43 раз и 1,54 раз, соответственно.

Полученные данные позволяют прогнозировать условия хранения анализируемого геля и установить температурный режим не более $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Выводы. Изучены структурно-механические показатели геля, такие как эффективная и динамическая вязкость, напряжение сдвига и тиксотропия в зависимости от температурного фактора. Данные показатели характеризуют анализируемый гель как структурированную систему, проявляющую упруго-вязко-пластичные и тиксотропные свойства, обладающую способностью восстанавливаться после нагрузок. Найденные значения механической стабильности и коэффициентов динамического течения являются количественным подтверждением удовлетворительной степени распределения системы на стадии технологического процесса и нанесения геля на кожу. Выявлено закономерное уменьшение всех изученных структурно-механических показателей геля с повышением температуры. Полученные данные позволяют прогнозировать условия и сроки хранения анализируемого геля.

Список литературы

1. Аркуша, А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Харьков. – 1982. – С. 22.
2. Максудова Ф.Х., Кариева Ё.С. Изучение структурно-механических свойств геля комбинированного состава нестероидного противовоспалительного действия // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2015.-№5.-С. 164-168.
3. Тенцова, А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей.- Москва: Медицина, 1980. - С. 96–141.
4. Maksudova F.H., Karieva E.S. Investigations of rheological properties of diclofenac sodium gel preparation// Medical and Health Science Journal.- Czech Republic.- 2013.-Vol.14.- Issue 1.- 91-94 P.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ДОСТУПНОСТІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У ХІМІОТЕРАПІЇ РАКА ЛЕГЕНІВ

Немченко А.С., Фурса Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Рак легенів (РЛ) є одним з найбільш поширених злоякісних новоутворень. Так, за даними Національного канцер-реєстру показник смертності від РЛ у чоловіків вже протягом декількох років стабільно займав I місце у структурі загальної смертності хворих від злоякісних новоутворень [2]. Особливого занепокоєння викликає факт динамічного зростання показників захворюваності та поширеності РЛ серед працездатного населення країни, а також у запущених й неоперабельних формах. Імпортозалежність вітчизняного ринку ліків та відсутність дієвих механізмів компенсації вартості споживання препаратів ще більше поглиблює кризові явища в організації фармацевтичного забезпечення хворих на РЛ. Тому дослідження показників доступності (D) протиопухлинних препаратів (ПП), що використовуються у хіміотерапії РЛ є актуальними та відповідають суспільному запиту щодо покращення фармацевтичної допомоги хворим в Україні.

Мета дослідження. Дослідження у динаміці років показників доступності ПП, що представлені на роздрібному фармацевтичному ринку (ФР) України упродовж 2010-2015 рр.

Методи досліджень. У дослідженнях використовувався комплекс методів, а саме історичний, порівняльний та маркетинговий аналіз. Інформаційною базою досліджень стали статистичні дані, що представлені у інформаційно-пошукових програмах «Моріон», «Фармтрейд», «Фармсеть», «Інформ-клієнт» тощо. Крім цього, у дослідженнях використовувались показники, що предсалані на офіційному сайті Державної служби статистики України (www.ukrstat.gov.ua).

На першому етапі досліджень були розраховані середня роздрібна ціна препаратів та показник D, за торговими найменуваннями ПП, що використовуються у хіміотерапії РЛ. У розрахунках показника D вживувалися індекс зміни середньої заробітної плати, зведений індекс цін на препарати за той же період, мінімальна заробітна плата у країні, вартість споживчого кошика за досліджуваний період. Вибірка ПП, що досліджувалися формувалась за даними уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги [1]. Всього у хіміотерапії РЛ на різних етапах лікування використовуються 13 ПП за міжнародними непатентованими назвами (МНН).

Основні результати. Доступність ЛЗ є важливим показником ефективності фармацевтичного забезпечення населення. За даними аналізу літературних джерел встановлено, що для гарантованої державою медичної та фармацевтичної допомоги показник доступності повинен дорівнювати одиниці

або бути більшим за одиницю [3]. Аналіз показників D здійснювався за такими МНН ПП, як: цисплатин (L01XA01); вінорельбін (L01CA04); гемцитабін (L01BC05); доцетаксел (L01CD02); паклітаксел (L01CD01); карбоплатин (L01XA02); пеметрексед (L01BA04); gefітініб (L01XE02); ерлотиніб (L01XE03); етопозид (L01CB01); іринотекан (L01XX19); доксорубіцин (L01DB01); циклофосфамід (L01AA01).

За результатами проведених досліджень встановлено наступне. Середнє значення показника D для всіх торгових назв (ТН) ПП було більшим за одиницю та коливалося у межах від 1,14 (у 2013 р.) до 1,48 (у 2010 р.). Цей факт слід оцінити як позитивну характеристику розвитку сегмента фармацевтичного ринку, що досліджувався. У 2014 р. відмічається тенденція до значного зниження показника доступності нижче одиниці (0,87), це пов'язано як зі значним зниженням рівня доходів населення, так і з стрімким зростанням курсу національної валюти в зазначений період.

Враховуючи значне різноманіття найменувань ПП, що використовуються у патогенетичному лікуванні хворих на РЛ наступним етапом досліджень став структурний аналіз показника D у розрізі фармакотерапевтичних груп АТС-класифікаційної системи (третьій рівень класифікації). Встановлено, що максимальне значення показника D було характерне для групи L01B-Антиметаболіти. Так, цифрове значення D коливалась у діапазоні значень від 1,49 (2011 р.) до 0,82 (2014 р.). Мінімальне значення показника D спостерігалось для ПП з групи L01D-Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати. Так за період, що досліджується показник D за ТН з вищезазначеної групи коливався від 1,15 (2011 р.) до 0,80 (2015 р.).

Висновки.

1. За результатами проведених досліджень встановлено, що упродовж 2010 - 2015 рр. середнє значення D для всіх ТН ПП було більшим за одиницю та коливалося у межах від 1,00 (у 2015 р.) до 1,26 (у 2010 р.).

2. Показано, що у 2014 р. спостерігалось значне зниження показників D ($D_{сер}=0,87$) для всіх ТН ПП, що використовуються у хіміотерапії РЛ. Враховуючи той факт, що у розрахунках D використовуються комплекс соціально-економічних показників, можна зробити висновок про значну залежність D асортименту ПП від зовнішніх факторів (зниження купівельної спроможності населення, погіршення ситуації та фінансовому ринку країни тощо).

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 387 від 04.06.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак легені» . [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://www/moz.gov.ua/ua/main/?docID=6401>

2. Національний Канцер Реєстр[Електронний ресурс]. – Режим доступу: ncru.inf.ua

3. Немченко А.С. Моніторинг цін на основні лікарські засоби : Методичні рекомендації / А.С. Немченко, Л.В. Галій – Х.: НФАУ, 2003. – 24 с.

АНАЛИЗ РЫНКА НАЗАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УКРАИНЕ ПО ДЕЙСТВУЮЩИМ ВЕЩЕСТВАМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ

Нефедова Л.В., Бойко Н.Н., Сагайдак-Никитюк Р.В., Жуковина О.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков Украина

Введение. Острые респираторные заболевания, подавляющее большинство которых имеют вирусную этиологию, занимают ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости во многих странах мира. Каждый взрослый человек ежегодно переносит, как минимум, 2-3 эпизода ОРВИ, а дети до 6-8 случаев [1]. Именно поэтому фармацевтический рынок представлен в основном различными противовирусными и иммуномодулирующими препаратами для системного применения, однако существует большой недостаток ассортимента препаратов для местного лечения данных видов заболеваний.

Цель данной работы – это анализ рынка назальных препаратов в Украине по действующим веществам применяемых для лечения гриппа и ОРВИ.

Методы исследований. АВС – анализ ассортимента назальных препаратов для лечения вирусных инфекций верхних дыхательных путей проводили согласно данных веб-сайтов «Нормативно-директивні документи МОЗ України» и «Компендіум – online» [2, 3].

Результаты и их обсуждения. Результаты исследования ассортимента разных групп назальных препаратов согласно их фармакологическому эффекту приведены на рисунке 1.

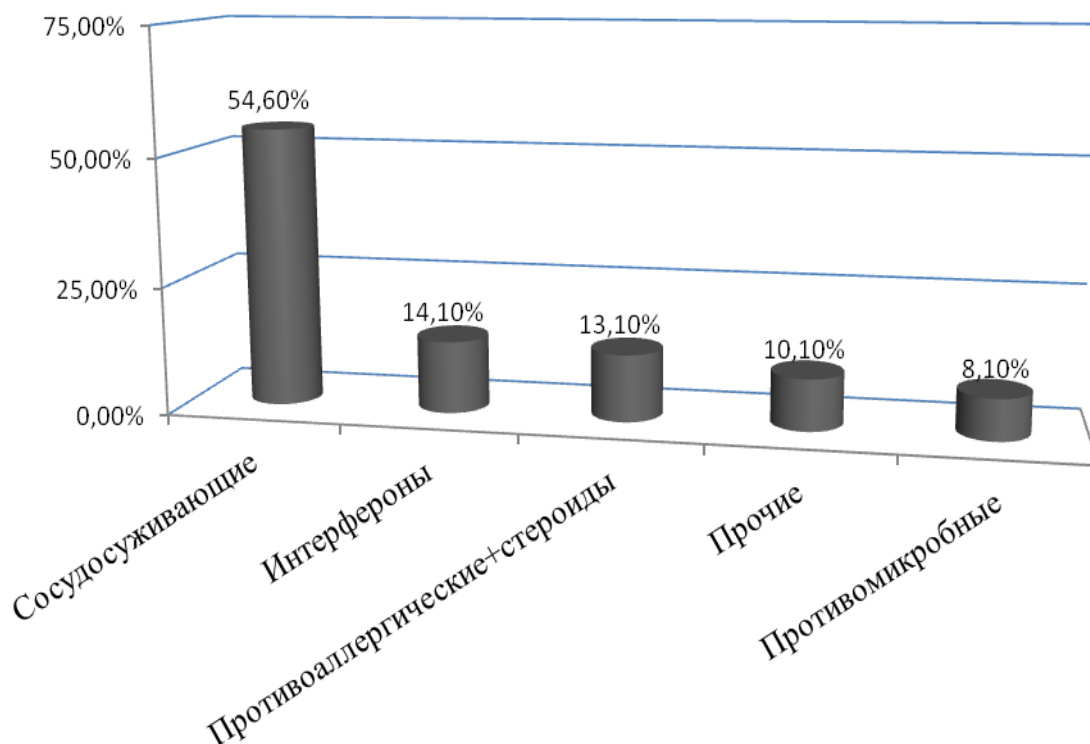


Рис. 1. Номенклатура назальных препаратов по действующим веществам

Как видно из этих данных к основным трем группам назальных препаратов относятся: сосудосуживающие (54,6 %), противовирусные в виде интерферонов (14,1 %) и комбинированные в виде противоаллергических и стероидных гормонов (13,1 %). К остальным группам назальных препаратов относятся препараты, содержащие противомикробный компонент (8,1 %) и препараты, которые содержат солевые растворы и ингибитор фибринолиза (10,1 %).

Выводы. Таким образом, в результате АВС – анализа выявлены три основные группы препаратов применяемых для местного лечения инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей: 54,6 % составляют препараты сосудосуживающего действия, 14,1 % – препараты, содержащие интерфероны (противовирусный компонент) и 13,1 % – препараты комбинированного действия (противоаллергические, кортикостероиды). Группа препаратов, которая содержит противомикробный компонент, составляет – 8,1 % и 10,1 % составляют прочие препараты, представляющие в основном солевые растворы.

Как видно из данных, приведенных выше, комбинированные препараты на фармацевтическом рынке Украины, которые содержали бы одновременно противовирусный, противомикробный и сосудосуживающий компоненты отсутствуют.

Данный факт показывает значительную актуальность и практическую необходимость для создания комбинированного препарата, который бы действовал, как на симптомы (сосудосуживающий эффект), так и этиотропно на инфекционный патоген (вирусы и бактерии).

Список литературы

1. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М. А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2007. – 500 с.
2. Офіційний веб-сайт «Нормативно-директивні документи МОЗ України» станом на 01.10.2016: режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>.
3. Офіційний веб-сайт «Компендіум - online» станом на 01.10.2016: режим доступу: <http://compendium.com.ua/atc>.

СИНЕРГІЗМ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405 ТА АНТИБІОТИКІВ

Нукитюк Л.В., Пирог Т.П.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Раніше [1] ми повідомляли про те, що поверхнево-активні речовини *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405, синтезовані на промислових відходах (відпрацьована соняшникова олія та технічний гліцерин), є ефективними антимікробними агентами щодо широкого спектру мікроорганізмів – збудників інфекційних захворювань у людей.

Згідно статистичних даних інфекційні захворювання є другою найбільш поширеною причиною смертності населення у світі. Не дивлячись на широкий спектр антимікробних сполук, зокрема антибіотиків, їх використання і виробництво є обмеженими. Причиною цього є швидка поява у мікроорганізмів нових механізмів стійкості, що призводить до виникнення полірезистентних штамів, нечутливих до їх дії [2].

Нині для підвищення ефективності дії антибіотиків застосовують мультиантибіотикотерапію, розробляються методи цільової доставки ліків до мішені і використання безпечних для здоров'я людини рослинних речовин, які здатні посилювати антимікробну дію антибіотиків [3].

Останніми роками стали інтенсивно досліджуватися мікробні ПАР, які так само як і рослинні речовини, здатні посилювати антимікробну дію антибіотиків [4].

У зв'язку з викладеним вище мета досліджень – дослідити антимікробну активність суміші поверхнево-активних речовин (ПАР) *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405 та антибіотиків аміцилу та цефтріаксону щодо деяких бактерій.

Методи досліджень.

Основний об'єкт досліджень – штам *N.vaccinii* ІМВ В-7405, зареєстрований в Депозитарії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України за номером ІМВ В-7405.

N. vaccinii ІМВ В-7405 вирощували в колбах на качалці (320 об/хв) при 30°C упродовж 7 діб в рідкому мінеральному середовищі такого складу (г/л): NaNO_3 – 0,5; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; KH_2PO_4 – 0,1; $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,001, дріжджовий автолізат – 0,5 % (об'ємна частка). Як джерело вуглецю використовували очищений та технічний гліцерин (Комсомольський біопаливний завод, Полтавська обл.) у концентрації 2 % (об'ємна частка).

У дослідженнях використовували поверхнево-активні речовини у вигляді розчину ПАР, екстрагованих з супернатанту сумішшю Фолча (хлороформ і метанол, 2:1).

У роботі використовували такі антибіотики: аміцил – антибіотик групи аміноглікозидів та цефтріаксон – цефалоспорин третього покоління. Вибір антибіотиків був зумовлений тим, що вони так само як і ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 характеризуються високою антимікробною активністю щодо широкого

спектру грампозитивних і грамнегативних бактерій – збудників інфекційних захворювань.

Для дослідження синергічної дії розчини антибіотиків і ПАР однакової концентрації (0,5 мг/мл) змішували у різних співвідношеннях (табл. 1).

Таблиця 1

Співвідношення антибіотиків та поверхнево-активних речовин у суміші

Варіант	Вміст у суміші (% , об'ємна частка)	
	Антибіотик	ПАР
1	80	20
2	75	25
3	70	30
4	60	40
5	50	50
6	40	60
7	30	70
8	20	80

Антимікробну активність антибіотиків, поверхнево-активних речовин та їх суміші аналізували за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Визначення МІК здійснювали методом двократних серійних розведень у м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ). Результати оцінювали візуально за помутнінням середовища: (+) – пробірки, в яких спостерігали ріст тест-культури, (-) – ріст відсутній. МІК розчину ПАР визначали як середнє значення між концентраціями ПАР в останній пробірці, де ріст був відсутній, і в попередній, де він був наявний.

Як тест-культури використовували бактерії *Pseudomonas* sp. MI-2, *Staphylococcus aureus* BMC-1, *Proteus vulgaris* ПА-12, *Enterobacter cloacae* C-8 з колекції мікроорганізмів кафедри біотехнології і мікробіології Національного університету харчових технологій.

Основні результати. На першому етапі встановлювали принципову можливість прояву синергічної антимікробної дії антибіотиків аміцилу, цефтріаксону і ПАР штаму ІМВ В-7405, синтезованих у середовищі з очищеним гліцерином. Для цього визначали мінімальну інгібуючу концентрацію щодо *P. vulgaris* ПА-12 та *Pseudomonas* sp. MI-2 розчину антибіотиків та ПАР, а також їх суміші (50:50 %, об'ємна частка).

Експерименти показали, що поверхнево-активні речовини штаму ІМВ В-7405 за їх вмісту у суміші 50 % (об'ємна частка) знижували МІК аміцилу (13,7 мкг/мл) та цефтріаксону (187,5 мкг/мл) щодо *Pseudomonas* sp. MI-2 у 43 і 6 разів відповідно. У той же час МІК антибіотиків щодо *P. vulgaris* ПА-12 була надзвичайно низькою (0,7 і 2,9 мкг/мл), тому не доцільно використовувати поверхнево-активні речовини для її подальшого зниження.

У зв'язку з цим у наступних дослідженнях *P. vulgaris* ПА-12 не використовували як тест-культуру. Дані щодо синергічного ефекту суміші антибіотиків та ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 у різних співвідношеннях щодо

Pseudomonas sp. MI-2 наведено у табл. 2.

Встановлено, що ПАР штаму ІМВ В-7405, синтезовані як на очищеному, так і технічному гліцерині, проявляли синергічний ефект у комплексі як з аміцилом, так і з цефтріаксоном. Проте прояв синергічної антимікробної дії на *Pseudomonas* sp. MI-2 залежав від співвідношення антибіотиків і поверхнево-активних речовин у суміші.

Так, за наявності 60 % ПАР спостерігали зниження мінімальної інгібуючої концентрації аміцилу до 0,72 мкг/мл, що у 18 разів нижче, ніж МІК антибіотику (13,7 мкг/мл). Збільшення об'ємної частки ПАР до 75-80 % у суміші з цефтріаксоном дало змогу знизити МІК антибіотику (187,5 мкг/мл) до 0,32-3,3 мкг/мл.

Таблиця 2

Синергічна дія суміші антибіотиків і ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 щодо *Pseudomonas* sp. MI-2

Субстрат для одержання ПАР	Вміст у суміші (% , об'ємна частка)	МІК, мкг/мл
Очищений гліцерин	Аміцил, 40+ПАР, 60	0,72
	Аміцил, 60+ПАР, 40	0,48
	Аміцил, 30+ПАР, 70	23,4
	Аміцил, 25+ПАР, 75	1,4
	Цефтріаксон, 40+ПАР, 60	0,48
	Цефтріаксон, 60+ПАР, 40	1,4
	Цефтріаксон, 25+ПАР, 75	0,32
	Цефтріаксон, 20+ПАР, 80	1,87
Технічний гліцерин	Аміцил, 40+ПАР, 60	0,72
	Аміцил, 60+ПАР, 40	0,48
	Аміцил, 30+ПАР, 70	2,9
	Аміцил, 25+ПАР, 75	5,85
	Цефтріаксон, 40+ПАР, 60	0,48
	Цефтріаксон, 60+ПАР, 40	0,48
	Цефтріаксон, 25 +ПАР, 75	0,32
	Цефтріаксон, 20+ПАР, 80	3,3

Примітка. МІК ПАР, отриманих на технічному і очищеному гліцерині становила 90 мкг/мл. При визначенні мінімальної інгібуючої концентрації похибка не перевищувала 5 %.

У наступних експериментах досліджували синергічну антимікробну активність щодо *S. aureus* БМС-1, *E. cloacae* С-8 антибіотиків та поверхнево-активних речовин за вмісту останніх у суміші 70-75 % (об'ємна частка). Результати показали, що МІК антибіотиків щодо обох тест-культур виявилася надзвичайно низькою (1,9 мкг/мл), тому не очікували високої ефективності від додаткового внесення ПАР. Дійсно, за наявності 70-75 % (об'ємна частка) ПАР штаму ІМВ В-7405 спостерігали зниження мінімальної інгібуючої концентрації аміцилу щодо *S. aureus* БМС-1 і *E. cloacae* лише у 0,5-0,7 разів відповідно.

Такі дані засвідчують, що використання суміші антибіотиків з ПАР є доцільним лише у разі відносно високої (не менше 10-20 мкг/мл) МІК антибіотиків.

Встановлений синергізм антимікробної активності цефтріаксону та аміцилу і поверхнево-активних речовин *N. vaccinii* ІМВ В-7405 показує можливість зменшення негативного впливу антибіотиків в результаті зниження їх концентрації за наявності мікробних ПАР. МІК суміші ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 та антибіотиків щодо бактеріальних тест-культур перебуває в межах, визначених для відомих з літератури мікробних поверхнево-активних речовин.

Список літератури

1. Пирог Т.П., Савенко І.В., Никитюк Л.В. Поверхнево-активні речовини *Acinetobacter calcoaceticus* ІМВ В-7241 і *Nocardia vaccinii* імв В-7405 як антимікробні агенти // Збірник матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: Тенденції та перспективи» (13-16 вересня 2016 р., Харків). – С.404-405.
2. Sumi C.D., Yang B.W., Yeo I.C., Hahn Y.T. Antimicrobial peptides of the genus *Bacillus*: a new era for antibiotics // *Can. J. Microbiol.* – 2015. –Vol. 61, N. 2. – P. 93-103. – doi: 10.1139/cjm-2014-0613.
3. Hamad B. The antibiotics market // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2010. –Vol. 9. – P. 675–676. – doi:10.1038/nrd3267.
4. Suzuki Érika Y., Soldati Pedro P., Chaves Maria das Graças A. M., Raposo Nádia R. B. Essential Oil from *Origanum vulgare* Linnaeus: an alternative against microorganisms responsible for bad perspiration odour // *J. Young Pharm.* – 2015. – Vol.7, N. 1. – P.12–20

СУЧАСНИЙ СТАН ГОМЕОПАТИЧНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ В УКРАЇНІ

Олійник С.В., Герасимова І.В., Вишневська Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В даний час в медицині спостерігається тенденція до поєднання та інтеграції методів офіційної та нетрадиційної (гомеопатія, акупунктура, натуропатія і т.д.) медицини, які кілька років тому використовувалися лише паралельно в діагностиці та лікуванні захворювань.

Як нова терапевтична система, гомеопатія виникла ще на рубежі XVIII-XIX ст., і тільки в останні десятиліття стала удосконалюватися і розвиватися, знайшла широке поширення в усьому світі.

Інтерес до гомеопатичної терапії серед представників традиційної медицини та різних верств населення відзначений і в Україні. Про це свідчать як зростаюча кількість медичних працівників, які освоюють методи гомеопатії, так і численні науково-практичні конференції, що проводяться по створенню і вивченню нових гомеопатичних препаратів, а також практичного їх використання в лікуванні різних патологічних проявів.

Мета досліджень. Аналіз асортименту гомеопатичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи досліджень. Об'єктом досліджень був Державний реєстр лікарських засобів України.

Основні результати. Гомеопатія – метод індивідуалізованої терапії лікарськими засобами рослинного, тваринного, мінерального та іншого походження, виготовлених методом потенціювання (тобто методом серійних послідовних розведень з обов'язковим інтенсивним струшуванням на кожному етапі), які підбираються відповідно до принципу «подібності» і призначаються в малих дозах. Термін «гомеопатія» перекладається з грецької як «подібний хворобі» (*homoios* – подібний, *pathos* – хвороба).

Концепція гомеопатії як методу лікування була сформована С. Ганеманом в XIX в. і протягом тривалого часу не мала суттєвих змін. Використання малих кількостей лікарських речовин визначає гомеопатію як систему лікування, засновану на принципах заощадження ресурсів. Найбільший ефект гомеопатія має як система лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями і патологією, причину якої вдається встановити [5].

Як було відмічено вище, сьогодні в Україні спостерігається значний розвиток гомеопатичного методу лікування. Важливо відмітити, що відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» гомеопатичні препарати мають статус лікарських засобів та внесені до Державного реєстру лікарських засобів України [2, 4, 5].

У медичній систематичі гомеопатія відноситься до фармакологічних методів терапії, асортимент якої налічує більше 1500 найменувань

гомеопатичних лікарських препаратів різного складу і походження.

В Україні частка гомеопатичних препаратів на фармацевтичному ринку становить 1,7 %. Число зареєстрованих препаратів складає понад 150 найменувань промислового виробництва, з них лише 8 % становлять препарати вітчизняного виробництва, а решту, об'ємну частину фармацевтичного ринку України представляють 6 компаній-виробників з 4 країн світу.

Лідируючі позиції в реєстрації власної продукції займають німецькі компанії Biologische Heilmittel Heel GmbH і Deutsche Homöopathie-Union DHU-Arzneimittel GmbH & Co. Вагома частка вітчизняної фармацевтичної гомеопатії представлена препаратами компанії ПрАТ «Національна гомеопатична спілка» (табл. 1).

Таблиця 1

Компанії-виробники зареєстрованих в Україні ГомЛП

№ з/п	Компанія-виробник	Кількість торгових назв	Країна-виробник
1	Biologische Heilmittel Heel GmbH	34 %	Німеччина
2	ПрАТ «Національна гомеопатична спілка»	8 %	Україна
3	DHU / Deutsche Homöopathie-Union DHU-Arzneimittel GmbH&Co	22 %	Німеччина
4	GUNA S.p.a	8 %	Італія
5	Richard Bittner AG	12 %	Австрія
6	PEKANA Naturheilmittel GmbH	7 %	Німеччина
7	ООО «НПФ «Матеріа Медика Холдинг»	9 %	РФ

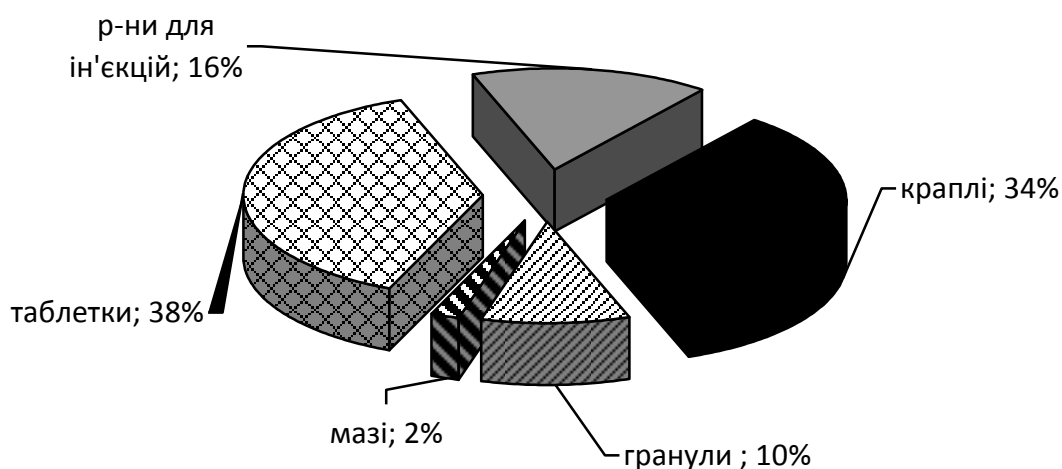


Рис. 1. Зареєстровані в Україні гомеопатичні препарати за лікарськими формами

Асортимент зареєстрованих найменувань гомеопатичних препаратів в Україні відрізняється різноманіттям лікарських форм. Гомеопатичні препарати представлені гранулами, розчинами для ін'єкцій, мазями, гелями, краплями, кремами, таблетками. Але, незважаючи на різноманітність виду лікарських форм гомеопатичні таблетки та краплі для орального застосування складають більше 30 % кожна від усіх зареєстрованих ГомЛП (рис. 1) [3].

Висновки.

1. Аналіз асортименту гомеопатичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України показав, що основний сегмент даної групи препаратів складають тверді та рідкі лікарські форми.

2. Визначено, що основними виробниками гомеопатичних лікарських препаратів зареєстрованих в Україні є німецькі компанії.

3. Інтенсивний пошук і створення гомеопатичних препаратів, які в мінімальних дозах призводять до досягнення позитивних результатів в клінічній практиці і не викликають побічних реакцій в останнє десятиліття привів до відродження гомеопатичної терапії як в Україні так і в усьому світі.

Список літератури

1. Гуцол, Л. П. Аналіз асортименту гомеопатичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України / Л. П. Гуцол // Ліки України. – 2013. – № 5. – С. 24 – 27.

2. Демченко, В. О. Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку гомеопатичних лікарських засобів / В. О. Демченко, Н. О. Ткаченко, О. О. Майборода // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII. – № 4. – С. 20 – 22.

3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.

4. Попович, В. П. Сучасний стан фармацевтичного ринку гомеопатичних лікарських засобів / В. П. Попович, О. М. Глущенко, І. А. Костюк // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №1 (29). – С.114 – 118.

5. Ernst, E. Homeopathy, a «helpful placebo» or an unethical intervention? // Trends Pharmacol. Sci. – 2010. – V. 31. – P. 1.

ВИЗНАЧЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ВИТРАЧАННЯ КОШТІВ ЗАКЛАДУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЗА ДАНИМИ ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Орленко Д.С.

Кафедра фармакоекономіки

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Різноманітність фармакотерапії хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, значні витрати на її виконання зумовлюють необхідність постійного моніторингу раціональності застосування лікарських засобів (ЛЗ), їх корекції, а також оптимізації витрачання коштів на її здійснення.

Мета дослідження: оцінка можливості оптимізації витрат на фармакотерапію хворих на ЦД 2-го типу в закладі охорони здоров'я.

Методи дослідження: частотний аналіз за даними листів призначень [1].

Результати дослідження. За даними листів призначень хворих на ЦД 2-го типу лідерами за частотою застосування були ЛЗ тіоктової кислоти (ТК). Вони призначались більш ніж 60% пацієнтів: 32% отримували берлітіон, 16% - еспа-ліпон та 10% - тіогаму. Сумарні витрати на ЛЗ ТК склали 22,06% від суми всіх витрат на фармакотерапію ЦД 2-го типу. Діючий національний уніфікований клінічний протокол «ЦД 2 типу» рекомендує призначати ТК для патогенетичної терапії при лікуванні діабетичної больової нейропатії. З погляду доказової медицини антиоксидантні властивості з доведеним патогенетичним ефектом тіоктової кислоти у лікуванні периферичної полінейропатії підтверджені даними мета-аналізу [2]. За даними фармакоекономічного аналізу за методом “аналіз мінімізації витрат” для 4 ТН ТК, що представлені на ринку України, встановлена вартість курсу лікування. Так, для берлітіону (Berlin-Chemie), тіогами (Worwag Pharma), еспа-ліпону (Esparma) та діаліпону вона відповідно складала - 417,38 грн., 475,58 грн., 390,58 грн. та 351,60 грн. Визначено, що заміна більш вартісних ЛЗ (берлітіону, тіогами або еспа-ліпону) на менш витратний за вартістю курсу лікування діаліпон (за умови його відповідної клінічної ефективності) дозволить заощадити терапевтичному відділенню у перерахунку на 100 хворих відповідно 6578, 12398 грн. та 3898 грн.

Висновок. На підставі аналізу листів призначень та отриманих розрахунків визначена можливість оптимізації фінансових витрат у закладі охорони здоров'я.

Список літератури

1. Методичні рекомендації з оцінки клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи)//А.М. Морозов, Л.В. Яковлева, Н.В. Бездітко //-2012.- 59 с.

2. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis / D. Ziegler, H. Nowak, I. Kempler et al.// Diabetic Medicine. - 2004.-Vol.21.- P.114-121.

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ПОПЕРЕДНИКІВ НА СИНТЕЗ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241 НА ВІДПРАЦЬОВАНІЙ СОНЯШНИКОВІЙ ОЛІЇ

Павлюковець І.Ю., Пирог Т.П.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Останніми роками спостерігається значний інтерес до екологічно безпечних поверхнево-активних речовин (ПАР) мікробного походження. Завдяки своїй поліфункціональності вони є перспективними для застосовування у різних галузях харчової промисловості, медицині та агропромисловому комплексі [5]. Враховуючи, що мікробні ПАР, на відміну від синтетичних, є біодеградабельними, нетоксичними і не шкідливими, їх використання не наносить шкоди довкіллю.

Раніше [2] нами було встановлено можливість заміни рафінованої соняшникової олії на відпрацьовану після смаження картоплі та м'яса для синтезу ПАР *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241.

Відомо, що одним з підходів до підвищення ефективності мікробного синтезу є внесення у середовище культивування екзогенних попередників біосинтезу. Таких підхід був використаний для підвищення показників синтезу ПАР *Rhodococcus erythropolis* ЕК-1, *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241, *Nocardia vaccinii* К-8 на н-гексадекані, етанолі, очищеному гліцерині [3].

Мета даної роботи – дослідити можливість інтенсифікації синтезу поверхнево активних речовин *A. calcoaceticus* IMB B-7241 на відпрацьованій олії за присутності в середовищі культивування попередників біосинтезу.

Матеріали та методи. Об'єктом досліджень був штам *Acinetobacter calcoaceticus* К-4, зареєстрований у Депозитарії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України за номером IMB B-7241.

Штам *A. calcoaceticus* IMB B-7241 вирощували в рідкому поживному середовищі (г/л): $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ – 1,0; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; NaCl – 1,0; Na_2HPO_4 – 0,6; KH_2PO_4 – 0,14. У середовище додатково вносили дріжджовий автолізат – 0,5% (об'ємна частка) і розчин мікроелементів – 0,1% (об'ємна частка).

Як джерело вуглецю використовували рафіновану соняшникову олію «Стожар» (компанія Кернел, Київ), а також відпрацьовану після смаження картоплі та м'яса (мережа ресторанів швидкого харчування Mcdonald's Київ) олію у концентрації 2 і 4% (об'ємна частка).

В одному з варіантів в середовище додатково вносили глюкозу (0,1%, масова частка) у вигляді 40% розчину, а також цитрат натрію (0,01 і 0,1%) і фумарат натрію (0,01 і 0,1%) у вигляді 10%-х розчинів. Внесення попередників здійснювали на початку процесу культивування та в кінці експоненційної фази росту продуцента.

Як посівний матеріал використовували культуру з експоненційної фази росту, вирощену на рафінованій або відпрацьованій соняшниковій олії (0,5% об'ємна частка). Кількість посівного матеріалу (10^4 – 10^5 клітин/мл) становила

10% від об'єму поживного середовища.

Культивування здійснювали в колбах об'ємом 750 мл з 100 мл середовища на качалках (320 об/хв) при 28–30°C упродовж 120 год.

Кількість синтезованих позаклітинних ПАР (г/л) встановлювали ваговим методом після екстракції із супернатанту культуральної рідини сумішню Фолча як описано раніше [1], а також модифікованим методом [4].

Результати досліджень. Враховуючи хімічний склад ПАР, синтезованих *A. calcoaceticus* IMB B-7241 (комплекс нейтральних, аміно- та гліколіпідів) і той факт, що основним компонентом комплексу є трегалозоміколати [1], як один з попередників біосинтезу використовували глюкозу (табл. 1). Раніше такий підхід був використаний для інтенсифікації синтезу поверхнево-активних гліколіпідів *R. erythropolis* ЕК-1 [3].

Таблиця 1

Вплив екзогенної глюкози на біосинтез ПАР за умов росту
A. calcoaceticus IMB B-7241 на соняшниковій олії

Олія	Момент внесення глюкози (фаза росту)	Концентрація ПАР, г/л
Рафінована	Без глюкози (контроль)	3,4±0,17
	Лаг-фаза	3,1±0,15
	Експоненційна	2,4±0,12
Після смаження картоплі	Без глюкози (контроль)	6,6±0,33
	Лаг-фаза	6,4±0,32
	Експоненційна	5,9±0,30
Після смаження м'яса	Без глюкози (контроль)	7,3±0,36
	Лаг-фаза	7,2±0,36
	Експоненційна	5,8±0,29

Примітка. Концентрація субстрату в середовищі становила 4 % (об'ємна частка)

Проте експерименти показали, що на відміну від *R. erythropolis* ЕК-1, показники синтезу ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241 за внесення глюкози як на початку процесу культивування, так і в експоненційній фазі росту не підвищувались порівняно із такими на середовищі без попередника.

На наступному етапі досліджували синтез ПАР на олієвмісних субстратах за наявності в середовищі культивування фумарату і цитрату.

Відомо, що фумарат є попередником глюконеогенезу, а цитрат – регулятор синтезу ліпідів. За одночасної присутності фумарату (0,01 %) і цитрату (0,01 %) у середовищі з очищеним гліцериним спостерігали збільшення на 40–100 % кількості синтезованих *A. calcoaceticus* IMB B-7241 ПАР. Зазначимо, що в літературі описано збільшення синтезу мікробних ПАР за наявності в середовищі тільки цитрату, який вносили на початку культивування [3].

Експерименти показали, що у разі внесення у середовище з соняшниковою олією органічних кислот як окремо, так і в суміші, не спостерігали підвищення концентрації ПАР. Отже, на відміну від культивування *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241 на етанолі та гліцерині [3], внесення фумарату і цитрату в середовище з соняшниковою олією не супроводжувалось інтенсифікацією синтезу ПАР.

Зазначимо, що у даних дослідженнях для визначення концентрації ПАР використовували класичну схему екстракції сумішшю Фолча, яка дає змогу вилучити неполярні ліпіди, у той час як до складу ПАР *A. calcoaceticus* ІМВ В-7241 входять і полярні ліпіди [3].

Тому в наступних експериментах процес екстракції проводили модифікованою сумішшю Фолча [4]. Така схема проведення процесу дає змогу суттєво збільшити доступність полярних ліпідів для системи екстрагентів та підвищити ступінь їх видалення з культуральної рідини. Суть модифікації полягає у тому, що до супернатанту культуральної рідини додають 0,1 М соляну кислоту (співвідношення 1:3,5), що зсуває рівновагу електrolітичної дисоціації ПАР у бік утворення їх недисоційованої форми. Таким чином підвищується спорідненість трансформованих полярних ліпідів до ключового екстрагенту (хлороформ), що відповідає за абсорбцію ліпідів і їх локалізацію в доступній для видалення фазі системи екстрагентів [4].

Експерименти показали, що використання модифікованого методу для екстракції поверхнево-активних речовин дало змогу підвищити їх концентрацію на 20–40 %. Тому надалі процес екстрагування ПАР здійснювали згідно з цією методикою.

Раніше було встановлено [3], що для *R. erythropolis* ЕК-1 та *N. vaccinii* ІМВ В-7405 оптимальними концентраціями фумарату та цитрату, які забезпечували суттєве підвищення синтезу ПАР, були 0,1-0,2%. Тому в наступних дослідженнях підвищували концентрацію органічних кислот до 0,1% (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив органічних кислот на синтез ПАР за умов росту штаму ІМВ В-7241 на соняшковій олії (4 %)

Олія	Органічна кислота	pH	Концентрація ПАР, г/л
Рафінована	Фумарат	6,4	5,4±0,27
	Цитрат	6,5	5,1±0,25
	Фумарат + Цитрат	6,5	4,7±0,23
	Без органічних кислот (контроль)	6,4	6,3±0,31
Після смаження м'яса	Фумарат	6,4	7,3±0,36
	Цитрат	6,3	5,2±0,26
	Фумарат + Цитрат	6,6	5,8±0,29
	Без органічних кислот (контроль)	6,2	7,4±0,37

Дані, наведені в табл. 2, засвідчують, що при підвищенні концентрації органічних кислот до 0,1 % кількість синтезованих ПАР була вищою, ніж за використання 0,01 % цумарату і цитрату, проте залишалась нижчою, ніж на середовищі без попередників.

З літератури відомо, що солі органічних кислот транспортуються у клітини шляхом активного транспорту (симпорт з протоном), в результаті чого рН культуральної рідини підвищується. В наших експериментах не спостерігали підвищення рН за наявності органічних кислот в середовищі (див. табл. 2). Такі результати можуть свідчити про те, що фумарат та цитрат не транспортуються в клітини *A. calcoaceticus* IMB B-7241. На нашу думку, однією з причин цього може бути наявність певних інгібіторів у відпрацьованій соняшниковій олії, концентрація якої у середовищі була достатньо високою (4%). У той же час рафінована олія, на відміну від пересмаженої, не містить таких потенційних інгібіторів транспорту органічних кислот, тому цілком ймовірно, що обмеження транспорту може бути зумовлено наявністю у середовищі високої концентрації водонерозчинного гідрофобного субстрату. Тому в наступних експериментах досліджували вплив органічних кислот у середовищі з нижчою концентрацією як рафінованої, так і відпрацьованої олії. Зазначимо, що для *N. vaccinii* IMB B-7405 і *R. erythropolis* ЕК-1 спостерігали інтенсифікацію синтезу ПАР за внесення фумарату і цитрату в середовище з 2 % олії. Проте експерименти показали, що й у цьому разі не спостерігали збільшення синтезу ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241.

Разом з тим внесення екзогенної глюкози у середовище з 2 % олії супроводжувалось підвищенням концентрації ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241 на 80-85 % порівняно з такою на середовищі з 4% субстрату (рисунок).

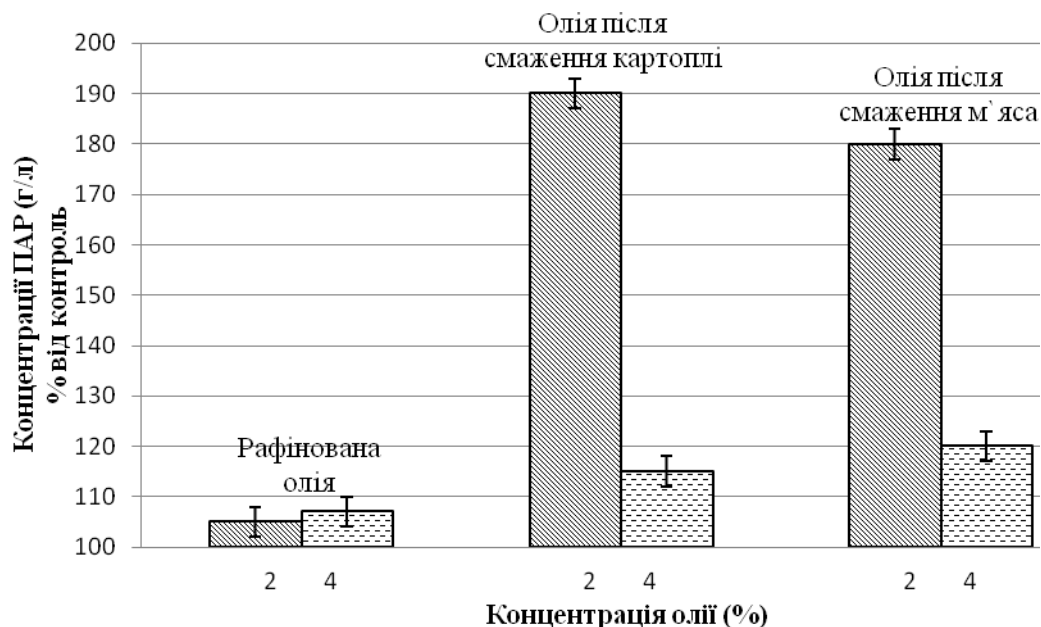


Рис. Вплив концентрації олії на синтез ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241 за внесення екзогенної глюкози. Контроль (100 %) – концентрація ПАР на середовищі без глюкози

Отже, в результаті проведеної роботи встановлено, що збільшення

концентрації ПАР спостерігали лише у разі внесення глюкози у середовище з 2% відпрацьованої олії. Додавання органічних кислот у середовище культивування штаму IMB B-7241 не супроводжувалось інтенсифікацією синтезу ПАР, що можна пояснити інгібуванням олією транспорту фумарату і цитрату в клітини *A. calcoaceticus* IMB B-7241.

Список літератури

1. Пирог Т.П., Антонюк С.И., Шевчук Т.А. Влияние условий культивирования штамма *Acinetobacter calcoaceticus* K-4 на синтез поверхностно-активных веществ // Прикладная биохимия и микробиология. – 2009. – 45, № 3. – С. 304–310.
2. Пирог Т.П., Павлюковець І.Ю. Савенко І.В. Особливості синтезу поверхнево-активних речовин *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241 на пересмаженій соняшниковій олії // Наукові праці НУХТ. – 2016. – Т. 22, №4, – с. 48–54.
3. Підгорський В. С., Іутинська Г. О., Пирог Т. П. Інтенсифікація технологій мікробного синтезу – К.: Наук. думка, 2010. – 327 с.
4. Тарасенко Д.О. Модифікація методу кількісного визначення поверхнево-активних речовин *Rhodococcus erythropolis* ЕК-1 // Харчова промисловість. – 2008. – Т. 2, №7. – с. 40-42.
5. Campos J.M., Stamford T.L., Sarubbo L.A., Luna J.M., Rufino R.D., Banat I.M. Microbial biosurfactants as additives for food industries // Biotechnol. Prog. – 2013. – V. 29. № 5. – P. 1097–1108.

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ДОСТУПНОСТІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ХІМІОТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ЛІМФОЇДНОГО ТА МІЄЛОЇДНОГО ЛЕЙКОЗІВ

Панфілова Г.Л., Корж Ю.В., Цурікова О.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. За умов фінансової кризи та відсутності дієвих механізмів компенсації вартості споживання ліків особливої актуальності набувають дослідження показників доступності препаратів, що використовуються у лікуванні особливо тяжких за перебігом захворювань. До останніх з повною мірою відповідальності можна віднести гострий лімфоїдний та мієлоїдний лейкози.

Мета дослідження. Аналіз показників доступності протипухлинних препаратів (ПП), що представлені на роздрібному фармацевтичному ринку (ФР) України.

Методи досліджень. У дослідженнях використовувався історичний, порівняльний, графічний та маркетингові методи досліджень. Для аналізу цінових характеристик використовувалися середні роздрібні ціни на лікарські засоби (ЛЗ), що представлені у інформаційно-пошукових програмах «Моріон», «Фармтрейд», «Фармсеть», «Інформ-клієнт» тощо. Нами були розраховані: середня роздрібна ціна препаратів; коефіцієнт адекватності платоспроможності (Ca.s.); показники доступності ЛЗ (D) [1,2]. Аналіз показників Ca.s. та D здійснювався з всіма торговими найменуваннями (ТН) з урахуванням всіх форм випуску. Враховуючи різноманіття ТН ПП, що представлені на вітчизняному ФР аналіз показників Ca.s. та D здійснювався за тими ЛЗ, що використовуються у лікуванні як гострого лімфоїдного лейкозу (ГЛЛ) так й гострого мієлоїдного лейкозів (ГМЛ). Це такі найменування ПП за міжнародними непатентованими назвами (МНН), як доксорубіцин, цитарабін та циклофосфамід.

Основні результати. За результатами аналізу динаміки змін показника Ca.s. протягом 2009-2015 рр. встановлено, що за препаратами доксорубіцину його значення коливалося від 6,25 до 11,47 ($\Delta=5,22$), циклофосфаміду – від 3,47 до 9,61 ($\Delta=6,14$), цитарабіну – від 5,01 до 10,18 ($\Delta=5,17$). Зниження значень Ca.s., що вказує на збільшення доступності препаратів за ТН доксорубіцину спостерігалось упродовж 2009-2011 рр., за циклофосфамідом – протягом 2009-2013 рр.. Препарати цитарабіна характеризувалися складною динамікою змін Ca.s.. Так протягом 2009-2010 рр. мало місце збільшення, а за з 2011 по 2013 рр. навпаки зниження показника Ca.s.. По всіх ТН ПП, що досліджувалися з 2013 рр. спостерігалась планомірне збільшення даних Ca.s., досягнувши максимальних значень (за виключенням доксорубіцином) у 2015 р. Зазначене обумовлено зменшенням доступності ПП на роздрібному сегменті ФР, що відмічалось на фоні різкого зниження доходів населення та девальвацією національної валюти. Важливого значення в оцінці доступності фармацевтичної допомоги, що надається хворим на ГЛЛ та ГМЛ є аналіз динаміки змін показника D. Показник D коливався у таких діапазонах значень: доксорубіцин –

$\Delta=0,51$; циклофосфамід – $\Delta=0,65$; цитарабін – $\Delta=0,69$. Значення $D \geq 1$ дає змогу стверджувати про наявність оптимального рівня доступності препаратів для населення України [2]. Як бачимо за даними таблиці показник D по ТН ПП перевищував або дорівнював одиниці протягом 2010-2013 рр.. З 2010 р по 2015 р доступність ПП планомірно знижувалося, а мінімальне значення показника D спостерігалось за даними 2015 р. Так, за ТН доксорубіцину D зменшився з 1,16 до 0,65 (зниження у 1,8 рази), за препаратами циклофосфаміду з 1,14 до 0,49 (зниження у 2,3 рази) та цитарабін з 1,09 до 0,4 (зниження у 2,7 рази). Найбільш різке зниження рівня доступності спостерігалось за ТН цитарабіну. Завдяки відносно високим показникам D, що спостерігалися протягом 2010-2013 рр. ТН доксорубіцину виявилися найбільш доступним, у порівнянні з іншими ТН ПП, що досліджувалися. Незважаючи на достатній рівень конкуренції, що склалась на сегменті ФР, який досліджувався планомірно зниження показника D дозволяє стверджувати про загрозові, з соціально-економічної точки зору, характеристики його розвитку з 2014 р.

Таблиця

Аналіз динаміки Clig, Ca.s., D найменувань ПП, що використовуються у хіміотерапії гострих лейкозів

МНН препаратів	Значення показника по роках дослідження показника							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Середнє значення
Ca.s.								
Доксорубіцин	11,17	9,0	7,49	8,00	6,25	7,16	9,50	8,37
Циклофосфамід	4,90	4,51	3,96	3,67	3,47	5,36	9,61	5,07
Цитарабін	7,46	8,01	6,98	5,81	5,01	6,57	10,18	7,15
D								
Доксорубіцин	–	1,16	1,29	1,10	1,00	0,77	0,65	1,00
Циклофосфамід	–	1,14	1,21	1,07	1,07	0,64	0,49	0,94
Цитарабін	–	1,09	1,24	1,06	1,15	0,72	0,47	0,96

Висновки.

1. Найбільший діапазон коливань значень Ca.s. спостерігалось з ТН циклофосфаміду ($\Delta=6,41$), а найменший – по препаратах доксорубіцину ($\Delta=5,22$). З 2013 р. спостерігалась збільшення даних Ca.s., досягнувши максимальних значень (за виключенням доксорубіцину) у 2015 р., що вказує на зниження їх доступності.

2. Аналіз динаміки показника D дозволяє стверджувати про наявність негативної тенденції до зниження доступності ПП протягом 2010-2015 рр. Так, за ТН доксорубіцину D зменшився зниження у 1,78, за ТН циклофосфаміду у 2,33, ТН цитарабіну у 2,32 рази. У порівнянні з іншими ПП, найбільш доступним є ТН доксорубіцину.

Перелік літератури

1. Мнушко З.Н. Фармакоэкономическая оценка гипополидемических лекарственных препаратов / З.Н. Мнушко, С.Б. Труфан // Провизор. – 2002. – № 21. – С. 18–25.

2. Немченко А.С. Моніторинг цін на основні лікарські засоби : Методичні рекомендації / А.С. Немченко, Л.В. Галій – Х.: НФАУ, 2003. – 24 с.

Вступ. Номенклатура консервантів, які застосовуються в медицині та косметичі є достатньо широка – це близько 50 консервантів різних класів хімічних сполук. Багато консервантів за своєю структурою є поверхнево-активними речовинами, тому вони можуть викликати побічні ефекти, зокрема і алергічні реакції. Крім того, вони змінюють проникність мембран клітин шкіри для певних речовин, оскільки практично всі поверхнево-активні речовини здатні видаляти з поверхні тіла жироподібні речовини, зокрема і тонку захисну плівку, яку утворюють сальні та потові залози [1]. Тому актуальним є пошук нових консервантів для застосування у фармацевтичній та косметичних галузях. Перспективними в даному напрямку є біоПАР, які продукуються бактеріями. Їх біологічна активність дозволяє застосування БіоПАР у ролі різних допоміжних речовин: антимікробних консервантів, емульгаторів, солюбілізаторів, антиоксидантів та інших [3].

Мета дослідження. Метою роботи є вивчення можливості застосування біокомплексу PS як консерванту у складі лікарських та косметичних засобів, а також порівняння консервуючої активності біокомплексу PS з відомими консервантами та дослідження можливості сумісного застосування біокомплексу PS з іншими відомими консервантами з метою підвищення консервуючої активності та зменшення концентрації консервантів у лікарських засобах для нашкодженого застосування та косметичних засобах.

Методи дослідження. У роботі використані методи інформаційного пошуку, технологічні та мікробіологічні дослідження.

Основні результати. Біогенні поверхнево-активні речовини, так звані біоПАР, належать до амфифільних сполук, які знижують поверхневий та міжфазний натяг. Біосурфактанти володіють такими ж фізико-хімічними властивостями, як і синтетичні – для них відомі значення критичної концентрації міцелоутворення, гідрофільно-ліпофільного балансу, поверхневого та міжфазного натягу, а також вони проявляють антимікробну дію і можуть застосовуватись як консерванти [3].

БіоПАР у медицині та косметичі на сьогоднішній день практично не застосовуються, але вже є певні позитивні результати, які отримані у різних лабораторіях світу, що дають підстави розглядати їх як заміну синтетичним ПАР. Завдяки широкому спектру біологічних властивостей, а саме антимікробним, антифунгіцидним, антивірусним, протипухлинним, антиадгезивним, емульгуючим, біоПАР мають перспективи для одержання нових ефективних лікарських та косметичних засобів [4].

Серед біоПАР найефективнішими є рамноліпіди, які синтезуються бактеріями роду *Pseudomonas* і широко поширені в природі, що пов'язано з їх

здатністю засвоювати найрізноманітніші за природою субстрати і рости в різних екологічних умовах [4].

Біокомплекс PS – це біоПАР, синтезований бактеріями роду *Pseudomonas*. Розробниками даної субстанції є співробітники відділення фізико-хімії горючих копалин Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л. М. Литвиненка НАН України. До складу біокомплексу PS входять рамноліпіди, полісахариди та білок.

Враховуючи, що на сьогоднішній день емульсійні форми становлять близько 90 % всіх косметичних кремів та широко застосовуються у складі м'яких лікарських засобів, для дослідження консервуючої здатності біокомплексу PS нами використано емульсії типу в/м та м/в. Виготовлення емульсійних систем проводили із застосуванням усіх технологічних правил та прийомів приготування емульсій [2]. При виготовленні емульсійних кремів слідкували за попаданням у масу повітря, що може мати місце при виготовленні невеликої кількості засобу або при гомогенізації. Для видалення повітря виготовлений емульсійний крем залишали у спокої на кілька годин (вистоювання), потім обережно перемішували. Оцінку якості виготовлених емульсійних кремів проводили за такими показниками: однорідність, стабільність, консистенція, рН.

Консерванти – це важливі допоміжні компоненти лікарських та косметичних засобів, які необхідні для їх тривалого зберігання. Консерванти повинні забезпечити відповідність засобів вимогам мікробіологічної чистоти. ДФУ регламентує критерії прийнятності ефективності антимікробних консервантів для лікарських засобів для наскірного застосування у вигляді логарифма зменшення числа життєздатних мікроорганізмів по відношенню до визначеного вихідного числа мікроорганізмів.

З метою вивчення консервуючої активності біокомплексу PS та порівняння його активності з відомими консервантами було розроблено по 10 складів емульсійних кремів кожного типу емульсії. Дослідження біокомплексу PS як консерванту проводилось у концентраціях 0,025; 0,05 та 0,1 %. Консервуюча активність біокомплексу PS порівнювалась з парабенами (ніпагіном та ніпазолом), натрію бензоатом, бензалконію хлоридом та наночастинками срібла.

У результаті дослідження встановлено, що біокомплекс PS у досліджуваних концентраціях від 0,025 % до 0,1 % проявляє ефективність як консервант, однак у мінімальній концентрації 0,025 % при застосуванні у складі емульсій типу м/в його ефективність не є задовільною, не відповідає фармакопейним критеріям прийнятності. У цій концентрації біокомплекс PS може бути використаний як консервант лише у емульсіях типу в/м з незначним вмістом водної фази (до 30 %). Використання біокомплексу PS у концентраціях 0,05 та 0,1 % відповідає фармакопейним критеріям прийнятності до ефективності антимікробних консервантів.

При сумісному використанні біокомплексу PS з іншими консервантами (натрію бензоатом та бензалконію хлоридом) спостерігалось підсилення консервуючої активності останніх, що дозволяє зменшити їх концентрацію у

складі емульсійних засобів.

Крім антимікробної активності, біокомплекс PS має емульгуючу здатність, сприяє утворенню емульсій типу м/в, тобто може використовуватись і в складі комплексного емульгатора.

Висновки. Проведені дослідження доводять перспективність подальшого вивчення біокомплексу PS з метою впровадження його у виробництво лікарських та косметичних засобів, що буде сприяти розширенню номенклатури допоміжних речовин для засобів нашкірного застосування.

Список літератури

1. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.: О.А.Рубан, І.М.Перцев, С.А.Куценко, Ю.С.Маслій; за ред. І.М.Перцева – Х.: Золоті сторінки, 2016.- 720 с.
2. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т.Г.Калинюк, Є.В.Бокшан, С.Б.Білоус та ін.- К.: Медицина, 2008.-184 с.
3. Parkinson M. Biosurfactants / M.Parkinson // Biotech. Advcs.-1985.- Vol.3- P.65-83.
4. Physiochemical and antimicrobial properties of new rhamnolipid produced by *Pseudomonas aeruginosa* AT 10 from soybean oil refinery wastes / A.Abalos, A.Pinazo, M.R.Infante [et. al.] // Langumuir.-2001.- Vol. 17, №5.- P.1367-1371.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ НИЗКИ ПІНОМИЙНИХ ЗАСОБІВ (ДЛЯ НЕМОВЛЯТ ТА ДЛЯ ІНТИМНОЇ ГІГІЄНИ)

Петровська Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Нерідко перед вітчизняними виробниками постає нелегке завдання, водночас розробити якісні та недорогі піномийні засоби, які б були стабільними протягом всього терміну зберігання, а саме зберігали свої споживчі властивості та основний склад рецептури.

Аналізуючи вищенаведене можна стверджувати про те, що термін придатності є одним із важливіших показників якості будь-якого засобу. Термін придатності визначають експериментальним шляхом за допомогою оцінки показників, які вказані у чинній нормативній документації (ДФУ, ДСТУ, ТУ), а саме: споживчі, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та ін. [1].

Як відомо головними критеріями сучасного споживача при виборі будь-яких піномийних засобів є наступні вимоги: задовільна очищувальна здатність, утворення мілкозернистої стійкої піни під час його використання, рівномірне розподілення по шкірі та волоссю; легке змивання; відсутність роздратування шкіри голови і очей, а також алергічних реакцій тощо.

На території України при виробництві парафармацевтичних засобів використовують методики визначення показників і їх характеристики (межі значень), які регламентуються такими нормативними документами: Загальні технічні умови ДСТУ 4315:2004 «Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся» зі змінами від 26.12.2006 № 372 або Технічні умови, які розробляє безпосередньо сам виробник [2].

Ці необхідні показники були закладені для якісної оцінки сучасних піномийних засобів у ТУ У 24.5-31640335-002:2007 «Засоби для догляду та очищення поверхні шкіри», які були розроблені фармацевтичним науково-дослідним центром «Альянс краси», м. Київ та затверджені СЕС м. Одеси (отримано висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/120201 від 06.12.2012 р.) і Державним підприємством «Одеський регіональний центр стандартизації, метрології та сертифікації».

Мета дослідження полягала у дослідженні стабільності розроблених піномийних засобів зокрема шампуню для немовлят та гелю для інтимної гігієни.

Методи дослідження. Визначення терміну придатності піномийні засоби були закладені на зберігання у ПЕТ флакони (ТУ.У 25.2-19046619-012:2007) вмістом по 250 мл з дозатором ТУ У 25363020-01-98) та без. Дослідження проводили згідно діючої нормативної документації при наступних температурних режимах (8-15) °С і (15-25) °С.

Вивчення стабільності піномийного засобу проводили на п'яти серіях кожного засобу розфасованого у первинному пакуванні, протягом 30 місяців, аналізуючи досліджуємі зразки кожні 6 місяців.

Стабільність за однією серією розроблених піномийних засобів

оцінювали відразу після виготовлення та кожні 6 місяців протягом 2,5 років зберігання за наступними показниками згідно з ТУ.У 24.5-31640335-002:2007: зовнішній вигляд (однорідна гелеподібна маса), колір (відповідає кольору використаної сировини), запах (відповідає запаху еталона), показник концентрації водневих іонів, од. рН (3,5-7,0), піноутворювальна здатність (пінне число не менше 75,0 мм., стійкість піни не менше 0,85 ум.од.), масова частка аніонних ПАР (не більш ніж 15,0 %), масова частка хлоридів (не більш ніж 6,0 %), вміст тари ($260 \pm 12,0$ г) [2, 3].

Основні результати Кожні 6 місяців протягом 30 місяців зберігання проводили контроль органолептичних та фізико-хімічних показників розроблених засобів, які наведені вище.

При аналізі отриманих даних, встановлено, що всі експериментальні зразки за вивченими показниками у досліджуваних температурних режимах протягом 2 років зберігання не змінювали свої досліджувані показники.

Результати вивчення стабільності інших чотирьох досліджуваних серій кожного розробленого засобу були ідентичними.

Зовнішній вигляд оцінювали візуально. Шампунь для немовлят і гель для інтимної гігієни були однорідними гелеподібними масами без сторонніх домішок; осаду чи розшарування протягом 27 місяців не спостерігали. Колір та запах відповідали еталону. Лише на 29-й (гель для інтимної гігієни) та 30-й (шампунь для немовлят) місяці спостерігався синерезис. Тобто проведені дослідження показали, що зовнішній вигляд, однорідність, запах при зберіганні цих піномийних засобів протягом 27 місяців при двох температурних режимах не змінювалися та відповідали вимогам, закладеним у технічних умовах.

Експериментально доведено, що значення рН (10,0 % розчин) було стабільним для всіх серій зразків піномийних засобів. Його значення знаходилось у необхідних межах (5,2-5,8 – шампунь для немовлят та 3,7-4,0 – гель для інтимної гігієни), протягом передбачуваного терміну зберігання (2 роки). Усі зразки піномийних засобів були стабільні.

Масову частку ПАР визначали за методикою, описаною у ГОСТ 28954-91. Дослідження показали, що масова частка аніонних ПАР у розроблених засобах залишилося в межах 3,6–3,8 % – шампунь для немовлят та 3,7–3,8 – гель для інтимної гігієни.

Масову частку хлоридів також визначали за методикою, описаною у ГОСТ 26878-96. За отриманими результатами було встановлено, що масова частка хлоридів залишилася в межах 1,7-1,9 % - шампунь для немовлят та 1,7–1,8 % – гель для інтимної гігієни.

При дослідженні піноутворювальної здатності було встановлено, що пінне число залишалось у межах 149,0-154,0 та стійкість піни 0,94–0,96 ум. од. – шампунь для немовлят та 137,0-144,0 та стійкість піни 0,91–0,93 ум. од. – гель для інтимної гігієни.

Результати дослідження за масою вмісту піномийних засобів в тарі протягом усього терміну зберігання показали, що всі зразки не висихали і не розшаровувалися та мали стабільні значення вищенаведених показників.

Відомо, що мікробіологічний контроль є одним з найважливіших

показників при дослідженні якості піномийних засобів. Головним джерелом мікробної забрудненості сировини є допоміжні речовини та БАР. Вода, як розчинник, також сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів.

Тривале використання піномийних засобів, забруднених мікроорганізмами, може призвести спалахів інфекцій і стати причиною тяжких хвороб. Піномийні засоби можуть містити певну кількість різноманітних мікроорганізмів, які проникають у процесі приготування – первинна контамінація.

Показники та норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості встановлюють ДСанПіН 2.2.9.027-99 і Технічні умови, відповідно до яких встановлені вимоги до мікробіологічної безпеки піномийних засобів за наступними показниками: кількість мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів (КУО/г, не більше 100), бактерії *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (в 1 г повинні бути відсутні), кількість дріжджів та пліснявих грибів (КУО/г, не більше 100) [4, 5]. Отримані дані довели, що протягом тривалого зберігання (27 місяців) розроблені піномийні засоби у ПЕТ флаконах із пластиковим дозатором та без нього не містили умовно-патогенної мікрофлори і є мікробіологічно чистими.

Висновки. За результатами вивчених фізико-хімічних показників, можна стверджувати, що розроблені піномийні засоби відповідали вимогам ТУ У 24.5-31640335-002:2007. Отже показники, які були закладені у технічних умовах на шампунь для немовлят та гель для інтимної гігієни, протягом 2 років дослідження у флаконах полімерних з дозатором та без них не змінювались, що дозволяє рекомендувати термін зберігання розроблених засобів протягом 2 років при кімнатній температурі.

Список літератури

5. Baranova, I. I. Determination of the shelf-life and storage conditions for an antimicrobial foam cleanser / I. I. Baranova, O. V. Zhuk, Yu. V. Kovtun // Вісник фармації. – 2014. – № 1 (77). – С. 12–16.

6. Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови : ДСТУ 4315:2004 – Вперше. – [Чинний від 2005–07–01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2005. – 8 с.

7. Засоби косметичні для догляду та очищення поверхні шкіри : ТУ У 24.5–31240335–002:2007–16 с.

8. Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення бактерій сім. *Enterobacteriaceae*: ДСТУ 3034 – ГОСТ 30282–95. – Введ. з 01.07.1996. – 9 с.

9. Державні санітарні правила та норми: ДСанПіН 2.2.9.027 – 99. – [Чинний від 1999–01–07]. – К. : Держстандарт України, 1999. – 116 с. – (Національний стандарт України).

**ПРАВОВІ НАГОЛОСИ ТА АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ ГЕНЕТИЧНО
МОДИФІКОВАНИХ ПРОДУКТІВ В УКРАЇНІ У РАМКАХ
ДИСТАНЦІЙНОГО КУРСУ В СИСТЕМІ ПІДВИЩЕННЯ
КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ**

Пімінов О.Ф., Бур'ян К.О., Домар Н.А., Пересацько І.Г.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. порушення питання обігу генномодифікованих організмів (ГМО) на Україні викликане нагальністю даної проблеми у сферах охорони здоров'я, харчової промисловості, екології та економіки та ін., а також проблемою необізнаності населення щодо питань біотехнології (БТ) та генної інженерії (ГІ), законодавчої бази стосовно ГМО. У всьому світі та зокрема в нашій країні ГІ, БТ і галузі наукових досліджень, які безпосередньо пов'язані з ГІ та БТ, є одними з передових серед інноваційних розробок та впровадження наукових досліджень. Біотехнологічні лікарські засоби, генна терапія, фармакогенетика, харчова промисловість в рамках ГМ продуктів, сільське господарство, засноване на технологіях ГМО – перспективні та ефективні галузі. Незалежно від нашого ставлення до ГМО, їх розробка і створення є одним з факторів людського прогресу. Як і будь-який інший продукт науково-технічного прогресу ГМО може стати благом цивілізації, а може, навпаки, бути серйозно небезпечним.

Мета дослідження. У рамках впровадження дистанційного курсу для слухачів циклів підвищення кваліфікації співробітниками кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ були висвітлені найбільш актуальні теми та інноваційні напрями фармації, біотехнології, безпеки ліків тощо. Метою нашого дослідження стало виявлення найбільш значущих питань і проблем ГІ в галузях фармації, медицини, генетики, харчових технологій і сільського господарства та ін. для розгляду на семінарському занятті «Генна інженерія, її успіхи та перспективи...».

Методи дослідження. З 31 травня 2007 року набув чинності Закон України «Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів», яким у цілому врегульовані відносини між органами виконавчої влади, виробниками та іншими учасниками цього ринку, та згідно якому ГМО повинні відповідати вимогам біологічної та генетичної безпеки за умов дотримання передбаченої технології використання.

Зараз на розгляді Верховної Ради знаходиться проект Закону України від 10.11.2015 № 3446 «Про внесення змін в деякі законодавчі акти України щодо заборони використання генетично модифікованих організмів», яким пропонується заборонити будь-яке використання ГМО-продукції на Україні.

У зв'язку з виходом поправок до Закону України «Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів» повна заборона ГМО-продукції на

Україні найближчим часом мало ймовірна.

Так чи інакше, вже існує список ГМ продуктів, які підлягають обов'язковій перевірці та маркуванню в Україні, функціонує ряд лабораторій з виявлення чужерідних генів у складі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Аграрії та фермери все більше зацікавлені особливостями ГМ культур, на полицях аптек вже давно наявні ГІ препарати, а в медичних закладах практикуються нові методи лікування (генна терапія та ін.).

Створення нових сортів рослин, розведення нових видів тварин і мікроорганізмів за трансгенними технологіями набагато швидше і дешевше, ніж методами багатолітньої селекції. Необхідні зміни і отримання заданих властивостей може бути досягнуто в меншій кількості поколінь.

Найважливішим питанням при стрімкому збільшенні ГМО є їх безпека та принципи оцінки нешкідливості ГМО, ГМ продуцентів, речовин і продуктів з них. Їх оцінка починається з досліджень носіїв генетичної інформації продукта, оскільки їх створення методами ГІ й БТ не змінює хімічний склад продукта, а змінює послідовність генів в ланцюгові ДНК $\Rightarrow$ послідовність амінокислот при синтезі білка $\Rightarrow$ структура і властивості білка $\Rightarrow$ функції та характеристики організму $\Rightarrow$ нові властивості у продукта.

Оцінка токсичності ГМО полягає в дослідженні:

- специфічної токсичності продукта,
- алергенності,
- мутагенності,
- репродуктивної токсичності.

Безпека речовин, що отримані на основі трансгенних організмів чи продуктів, що ними продукуються, протягом багатьох років були предметом інтенсивних досліджень, результати яких часто ігноруються широкою громадськістю. Наприклад, доведено, що ГМ продукти та харчові продукти без генних модифікацій еквівалентні за такими параметрами як склад, харчова цінність і засвоюваність. Безпека їх застосування на предмет мутагенності і репродуктивної токсичності неодноразово доводилась *in vivo* та *in vitro* з групами лабораторних тварин і їх потомків, а також за допомогою гена зеленого флуоресцентного білка. Даний ген дозволяє прослідкувати увесь травний процес ГМ продуктів у ШКТ, в результаті чого було підтверджено, що ДНК у травному тракті піддається впливу температури, соляної кислоти, протеолітичних та інших ферментів і розпадається до амінокислот, хімічний склад яких однаковий для всіх живих організмів. І тільки після цього амінокислоти поступають у кров.

Багато вчених вважають, що ризик алергії більш високий при вживанні звичайної їжі, лікарських препаратів, вітамінів, ніж продуктів зі зміненою ДНК, адже генна модифікація змінює білкову структуру організму, але не впливає на його алергенність.

У країнах ЄС при тестуванні увага фокусується на вивчення нових білків, що продукуються новим трансгенним організмом:

1. Білок порівнюється з відомими структурами білкових токсинів і

алергенів у генетичних базах.

2. Визначається гостра токсичність білка.

3. Визначається швидкість і кінцевий продукт руйнування білка *in vivo*, *in vitro*.

Основні результати. БТ та ГІ є передовими галузями в аспекті наукових розробок, інноваційних відкриттів і новітніх технологій. І не можна заперечувати, не помічати, не визнавати ГМО та продукти на основі рекомбінантних ДНК. До використання ГМО потрібно готуватися на загальноосвітньому, законодавчому та ментальному рівні. У звіті НАН техніки і медицини США «Генетично сконструйовані рослини: досвід та перспективи» (2016), що є результатом досліджень більше 50 вчених і 900 проектів з вивчення БТ культур, відзначається, що ГІ рослини і рослини, отримані шляхом традиційної селекції, не мають ніякої, з точки зору можливих ризиків, різниці по відношенню до здоров'я людини і навколишнього середовища.

Ще раз варто звернути увагу на БТ лікарські засоби, виробництво яких вийшло на зовсім інший рівень, а ефективність таких засобів показує результати, яких вчені домагалися десятиліттями. Головні переваги лікарських засобів, отриманих БТ та ГІ шляхом:

- висока специфічність по відношенню до факторів, пов'язаних з виникненням і розвитком хвороби;
- природна здатність до метаболізму;
- можливість одноразового введення препарату.

Новітні методики і високоточні технології, що використовуються при дослідженні ефективності та безпеки таких препаратів, а також численні успіхи в галузі клінічних досліджень, безумовно, підтверджують початок нової ери в медицині та фармації.

Висновки. Питання ГМО є відкритим, гострим і дуже важливим на даному етапі розвитку нашої держави. Тематика є досить актуальною для сучасного фахівця фармації, як всебічно освіченої людини в галузі своєї професії. Ознайомлення працівника фармацевтичної галузі з законодавчою базою, що регулює обіг ГМО на Україні, а також з методиками і технологіями тестування таких продуктів, лікарських засобів, визначення з ризиками та перевагами застосування є необхідним як на етапі підвищення кваліфікації, так і для поширення знань у цій галузі.

Список літератури

1. Levitsky E. L. Problem of genetically modified foods safety: a toxicologist's view / E. L. Levitsky // *Biotechnologia acta*. – V. 9. – №1. – 2016. – P. 7-25.

2. <https://www.nap.edu/catalog/23395/genetically-engineered-crops-experiences-and-prospects>

3. Assessment of GM plant on development of the offspring of rats in three generations / Tyshko N. V., Zhminchenko V. M., Pashorina V. A. and etc. // *Voprosy pitaniya*. – 2011. – №80 (1). – С. 14-28.

ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСЛОВИХ ПОКАЗНИКІВ ПАРМЕЛІЇ ПЕРЛИНОВОЇ СЛАНЕЙ

Пінкевич В.О., Кисличенко О.А., Новосел О.М., Кисличенко В.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Впровадження у вітчизняну медичну практику нових видів лікарської рослинної сировини, продуктів її переробки, розширення асортименту фітопрепаратів вимагає вдосконалення системи стандартизації та контролю їх якості. Лікарські засоби, в тому числі лікарська рослинна сировина, що застосовується в медичній практиці, повинна відповідати всім сучасним вимогам безпеки для людини і бути ефективною для лікування різних захворювань.

Стандартизація лікарської рослинної сировини - встановлення в державному порядку або в окремій галузі суворо визначених норм якості сировини, продукції, методів випробувань тощо, обов'язкових для виробника і споживача. Основною метою стандартизації є підвищення якості продукції та забезпечення її оптимального рівня, а дотримання норм і вимог, передбачених стандартом, забезпечує якість продукції.

Пармелія перлинова (*Parmelia perlata* (Huds.) Ach.) - листоватий лишайник родини Пармелієві (*Parmeliaceae*). Слань у неї у вигляді розеток, близько 5-10 сантиметрів в діаметрі, порівняно слабо прикріплена до субстрату, з прилеглими або злегка піднятими по краях роздільними нерівнохвилястими лопатями сірого або сіро-зеленого кольору [2, 3].

Мета дослідження. Метою даного дослідження було визначення числових показників пармелії перлинової сланей для розробки методик контролю якості на сировину.

Методи дослідження. Для визначення втрати в масі при висушуванні брали п'ять аналітичних проб подрібненої сировини масою по 3 г (точна наважка). Кожну наважку поміщали в попередньо висушений і зважений разом з кришкою бюкс і ставили в нагріту до 100-105 °С сушильну шафу. Час висушування відраховували з того моменту, коли температура в сушильній шафі досягала 100-105°C. Висушування проводили до постійної маси.

Постійна маса вважалася досягнутою, якщо різниця між двома наступними зважуваннями після 30 хвилин висушування і 30 хвилин охолодження в ексікаторі не перевищувала 0,0005 г.

Втрату в масі при висушуванні сировини, у відсотках, розраховували за формулою:

$$\frac{m - m_1}{m} \times 100$$

де:

m – маса сировини до висушування, у грамах;

m₁ – маса сировини після висушування, у грамах.

Для визначення золи загальної фарфоровий тигель нагрівали при червоному жару протягом 30 хв, охолоджували в ексікаторі та зважували. У

тигель поміщали 1 г подрібненої сировини і рівномірно розподіляли по дну тигля. Висушували при температурі 100-105 °С протягом 1 год і потім спалювали до постійної маси у муфельній печі при температурі 600±25 °С, охолоджуючи тигель в ексикаторі після кожного спалювання.

Протягом усієї процедури у тиглі не повинно з'являтися полум'я. Якщо після тривалого спалювання зола все ще містить темні частки, вміст тигля кількісно переносили гарячою водою на беззолний фільтр і спалювали залишок на фільтрі разом з фільтрувальним папером. Фільтрат об'єднували із золою, обережно упарювали до сухого залишку і спалювали до постійної маси.

Вміст загальної золи, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$\frac{m - m_1 \times 100}{m}$$

де:

m – маса золи, у грамах;

m₁ – маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Визначення екстрактивних речовин проводили за такою методикою: по 1 г (точна наважка) подрібненої сировини, просіяної крізь сито з отворами діаметром 1 мм, поміщали у конічні колби місткістю 200-250 мл, додавали по 50 мл екстрагенту (вода, 40 %, 50 %, 60 % та 70 % етанол), колби закривали пробками, зважували (з похибкою ±0,01 г) і залишали на 1 год.

Колби з'єднували зі зворотними холодильниками, нагрівали, підтримуючи слабе кипіння протягом 2 год. Після охолодження колби із вмістом закривали тими ж пробками, зважували і втрату в масі заповнювали відповідним розчинником. Вміст колб ретельно збовтували і фільтрували крізь сухий паперовий фільтр в сухі колби місткістю 200 мл.

По 25 мл фільтрату піпеткою переносили в попередньо висушені при температурі 100-105 °С до постійної маси і точно зважені випарювальні чашки діаметром 9 см і випарювали на водяній бані до сухого залишку. Чашки із сухим залишком сушили при температурі 100-105 °С до постійної маси. Потім охолоджували протягом 30 хв в ексикаторі, на дні якого перебував безводний кальцію хлорид, і негайно зважували.

Вміст екстрактивних речовин, у перерахунку на абсолютно суху сировину, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$\frac{m \times 200 \times 100}{m_1 \times (100 - W)}$$

де:

m – маса сухого залишку, у грамах;

m₁ – маса наважки випробовуваної сировини, у грамах;

W – втрата в масі при висушуванні сировини, у відсотках [1].

Основні результати. У результаті проведених досліджень було встановлено, що втрата в масі при висушуванні склала 6,87±0,23 %, вміст золи загальної – 20,98±0,80 %.

Результати визначення екстрактивних речовин у пармелії перлинової сланях наведені в таблиці.

**Результати визначення вмісту екстрактивних речовин
у пармелії перлинової сланях**

m	n	X _i	X _{сеп.}	S ²	S _{сеп.}	P	t(P,n)	Довірчий інтервал	ε, %
Вода очищена									
5	4	25,15	25,94	0,39497	0,28106	0,95	2,78	25,94±0,78	3,01
		25,56							
		25,94							
		26,29							
		26,77							
70 % етанол									
5	4	13,21	13,70	0,15257	0,17468	0,95	2,78	13,70±0,49	3,54
		13,45							
		13,70							
		13,96							
		14,19							
60 % етанол									
5	4	11,92	12,39	0,13232	0,16268	0,95	2,78	12,39±0,45	3,65
		12,17							
		12,39							
		12,61							
		12,85							
50 % етанол									
5	4	13,44	13,90	0,12885	0,16053	0,95	2,78	13,90±0,45	3,21
		13,68							
		13,90							
		14,13							
		14,35							
40 % етанол									
5	4	15,85	16,35	0,16132	0,17962	0,95	2,78	16,35±0,50	3,05
		16,09							
		16,35							
		16,61							
		16,86							

Висновки. Для стандартизації пармелії перлинової сланей були визначені числові показники: втрата в масі при висушуванні (6,87±0,23 %), зола загальна (20,98±0,80 %) та вміст екстрактивних речовин. Було встановлено, що оптимальним екстрагентом для даного виду сировини є вода очищена.

Вихід екстрактивних речовин при використанні даного екстрагенту склав 25,94±0,78 %.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. - 2-ге вид. - Харків : Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. - Т. 1. - 1128 с.
2. Окснер А. М. Визначник лишайників УРСР / А. М. Окснер. - К. : Вид-во Академії наук УРСР, 1937. - 341с.
3. Pilar M. Gomez-Serranillos. *Parmeliaceae* family: phytochemistry, pharmacological potential and phylogenetic features / M. Pilar Gomez-Serranillos, Carlos Fernandez-Moriano, Elena Gonzalez-Burgos et al. // RSC Adv. - 2014. - Vol. 4. - P. 59017-59047.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ УЗБЕКИСТАНА (ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Подколзина М.В., Фархадова С.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. В истории человеческой цивилизации в развитие науки и культуры народы всего мира внесли свой вклад. Народы Средней Азии – узбеки, таджики (бактрийцы, согдийцы), туркмены, каракалпаки (хорезмийцы и тюркоязычные племена и народности, жившие в районе Хорезма и Бухары) внесли очень большой вклад в мировую науку и культуру и, в частности, оказали значительное воздействие на средневековую культуру и развитие медицины Западной Европы.

Цель исследования. Исследовать историю развития медицины и фармации на территории Узбекистана

Методы исследования. Исторический, библиографический.

Основные результаты. В результате изучения данных литературы, установлено, что ученые Средней Азии черпали свои познания в медицине, химии, математике и астрономии из арабоязычной научной литературы. Среди ученых того времени видное место занимали врачи, которые сыграли большую роль в развитии медицины и фармации. Замечательным ученым-энциклопедистом, мыслителем и медиком был Ибн Сина (Авиценна) (980-1037 г.г.) - крупнейший врач средневековья, один из наиболее выдающихся врачей в мировой истории. В Хорезме, где Ибн Сина прожил 15 лет, сформировались его общественно-политические взгляды и мировоззрение, здесь он создал свой капитальный труд «Канон медицины», написал ряд других работ по самым различным вопросам науки. «Канон врачебной науки» — энциклопедический свод медицинских знаний древнего мира, итог воззрений и опыта древнегреческих, римских, индийских и среднеазиатских врачей. По этим книгам Авиценны (на арабском и латинском языке) тысячи врачей в Азии, Африке и Европе лечили больных и раненых на протяжении нескольких столетий, вплоть до эпохи Ренессанса. Для истории фармации наибольший интерес представляют вторая и пятая книги «Канона». Благодаря оживленной торговле через «Шелковый путь» с Китаем, Индией, Византией и славянами увеличилось количество лекарственных средств и способов их приготовления.

Выводы. Труды ученых Средней Азии, в особенности Ибн Сина (Авиценны), привели к появлению первых аптек, а затем к выделению фармации в особую отрасль. Работы Авиценны и других ученых закрепили и упрочили ее самостоятельность, способствовали ее переходу на более высокую ступень.

Список литературы

1. Официальный сайт (ООО) «Хоразм Дори-Дармон» (правопреемник Республиканского аптечного управления, государственная сеть аптек в Узбекистане) / [Электронный ресурс]. Доступ: <http://www.xorazmdd.uz/>

ПРОБІОТИЧНІ ПЛІВКИ ДЛЯ ЗБЕРІГАННЯ ХЛІБА*Покойовець К.Ю., Грегірчак Н.М.*

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. ХХІ століття ознаменувалося стрімким ростом населення. За даними ООН людство щодня збільшується на 250-300 тис осіб. Ось чому однією з глобальних проблем стає забезпечення продовольством постійно зростаючої кількості населення Землі [3].

Особливе місце у харчуванні людини займає хліб та хлібобулочні вироби. Науковці стверджують, що в середньому добова норма споживання хліба повинна становити не менше 250-350 г, залежно від віку і маси тіла людини. Завдяки різним підрахункам вчені визначили, що в даний час люди в різних країнах світу вживають хлібні вироби від 150 г до 500 г на добу [2].

Значення хліба і хлібобулочних виробів у харчуванні людини насправді величезне. Хліб містить багато життєво необхідних харчових речовин, таких як: білки, вуглеводи, жири, вітаміни, мінеральні сполуки, харчові волокна. При щоденному споживанні хліба людина може повністю задовольнити потребу в харчових волокнах, наполовину - у вуглеводах і вітамінах групи В, солях заліза і фосфору, і на третину - в білках і калорії.

Крім цього, хліб має свою відмінну рису - він ніколи не приїдається, та добре засвоюється організмом. Засвоюваність хліба пов'язана з його характерними органолептичними показниками: аромат, смак, пористість м'якушки і т. д., а також з особливістю його хімічного складу. Білки хліба - денатуровані, крохмаль знаходиться в клейстеризованному вигляді, а жири входять до складу комплексів з вуглеводами, білками і іншими компонентами. Така консистенція і структура сприяють найбільш ефективному травленню, завдяки чому краще засвоюється інша їжа, що вживається разом з хлібом.

Одним із шляхів створення нових функціональних продуктів є введення до їх складу мікроорганізмів з пробіотичними властивостями.

Однак, проблемою є те, що мікроорганізми, особливо молочнокислі бактерії гинуть при високих температурах, тому в процесі випікання в рецептурі їх використовувати недоцільно. Одним із шляхів збереження пробіотичних властивостей мікроорганізмів є введення їх до складу харчової плівки, яку наносять на хліб.

Із літератури відомо, що застосування їстівних плівок до складу яких входять мікроорганізми з пробіотичними властивостями показало високу ефективність [4]. У харчових продуктах з таким покриттям спостерігали збільшення терміну їх придатності завдяки уповільненню шкідливих реакцій, наприклад ферментативних, фізичних і хімічних порушень. В останні роки їстівні плівки почали застосовуватися як ефективні носії для біологічно активних сполук – вітамінів, антиоксидантів і пробіотиків [5]. За результатами останніх досліджень в галузі хлібопекарства, плівки і покриття можуть використовуватися як нові способи внесення в харчові продукти чутливих до нагрівання біологічно активних компонентів, одними з яких є пробіотики. Крім

того, їстівні плівки застосовуються як інгібітори росту шкідливої мікрофлори.

Метою дослідження є вибір оптимального часу нанесення харчової плівки з пробіотиком на хлібобулочні вироби та оцінка їх якості.

Матеріали дослідження. Для виготовлення покриття використовували модифікований крохмаль з високоамілозних сортів кукурудзи, желатин, гліцерин (99 %) в якості пластифікатора. Покриття отримували в результаті змішування компонентів з дистильованою водою при цьому суміш нагрівали при 85-90 °С протягом 30 хв, для того, щоб забезпечити повне розчинення та гідратацію. Потім розчин охолоджували до 30 °С та додавали порошок пробіотика «Симбілакт Vivo» (виробник – Інститут продовольчих ресурсів Національної академії аграрних наук України). Зразки хліба випікали безопарним методом, маса кожного зразка становила 250 г. Невелику кількість покриття наносили на поверхню свіжоспеченого хліба намазуванням (можливе розпилення).

Випікали декілька зразків хліба з нанесенням пробіотичної плівки в різний час після випікання, для того щоб виявити оптимальний час нанесення плівки при якому буде зберігатися максимальна кількість молочнокислих бактерій.

Контрольний зразок – хліб випікався 30 хв при $t = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$, пробіотична плівка не наносилася.

1 зразок хліба – хліб випікався 30 хв при $t = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$ та відразу після випікання наносили пробіотичну плівку.

2 зразок хліба – хліб випікався 30 хв при $t = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$ потім наносили плівку та пропікали 10 хв при $t = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$

3 зразок хліба – хліб випікався 30 хв при $t = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$ потім хліб охолоджували до кімнатної температури і наносили пробіотичну плівку.

Зразки хліба зважували до і після нанесення, для визначення кількості покриття ($1,00 \pm 0,07\text{ г}$). Всі зразки зберігалися при температурі ($23 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) і відносній вологості ($75 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Загальну кількість мікроорганізмів та кількість молочнокислих бактерій на скоринці хліба визначали висівом на м'ясопептонний агар (МПА) і середовище MRS відповідно. Культивування проводили при температурі 37 °С протягом 3 діб. Із ізольованих колоній готували препарати, фарбували за Грамом та мікроскопіювали. Молочнокислі бактерії є грампозитивними коками та паличками.

Вміст пліснявих грибів та дріжджів перевіряли висівом на сусло-агар з антибіотиком. Культивування проводили при температурі 28°C протягом 5 діб. Посів здійснювали через 3 год після випікання і 48 – 86 год зберігання [1].

Для виявлення кількості молочнокислих бактерій в пробіотику «Симбілакт Vivo» використовували середовище MRS. Кількість бактерій становила 1×10^9 КУО/г.

Основні результати. Досліджування мікробіологічної безпеки зразків хліба за показниками кількості МАФМ, молочнокислих бактерій, а також грибів і дріжджів, наведені у табл. 1, 2, 3 відповідно.

Таблиця 1

Зміни обнасіненості хліба під час зберігання

Зразок хліба	Загальна кількість МАФМ, КУО/г		
	3 год	48 год	86 год
Контроль (без покриття)	$2,3 \times 10^3$	4×10^3	4×10^4
Зразок 1	$4,6 \times 10^2$	7×10^2	2×10^3
Зразок 2	8×10^2	1×10^3	5×10^3
Зразок 3	$2,1 \times 10^2$	$4,5 \times 10^2$	$3,3 \times 10^2$

У 3-му зразку хліба кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів (МАФМ) на порядок нижча, на відмінну від контрольного зразка, де МАФМ збільшується особливо після двох діб зберігання. У 1 та 2 зразках тенденція до збільшування прослідковується менша, ніж у контрольному зразку хліба, а у 3-му зразку вона найменша.

Таблиця 2

Наявність молочнокислих бактерій під час зберігання хліба

Зразок хліба	Кількість молочнокислих бактерій, КУО/г	Життєздатність молочнокислих бактерій, %
3 год		
Контрольний зразок	$1,2 \times 10^3$	0,3
Зразок 1	5×10^4	12,5
Зразок 2	$2,8 \times 10^3$	0,6
Зразок 3	1×10^5	25
48 год		
Контрольний зразок	$5,3 \times 10^2$	0,1
Зразок 1	2×10^4	5
Зразок 2	$6,6 \times 10^3$	1,5
Зразок 3	$9,3 \times 10^4$	23,3
86 год		
Контрольний зразок	$2,8 \times 10^2$	0,07
Зразок 1	$2,5 \times 10^3$	1
Зразок 2	$0,8 \times 10^2$	0,0002
Зразок 3	$4,7 \times 10^4$	11,75

Як правило, кількість молочнокислих бактерій при зберіганні хліба, зменшується у зв'язку з відсутністю сприятливих умов для їх існування. Використання пробіотичного покриття (табл. 2) сприяє збереженню життєздатних молочнокислих бактерій при тривалому зберіганні хліба. При порівнянні трьох зразків хліба з пробіотичним покриття, видно, що найбільше молочнокислих бактерій спостерігається у 3-му зразку хліба.

Отже, кількість молочнокислих бактерій через 48 год зберігання в зразках 1, 2 та 3 на 4,9, 1,4 і 23,2 % більше, порівняно із контролним зразком, а на 86 год найвищий показник зберігання молочнокислих бактерій в зразку 3 – на 11,68 % більше бактерій порівняно з контролем. Використання покриття з

пробіотиком сприяє збереженню життєздатних молочнокислих бактерій у хлібобулочних виробих впродовж 4 діб при нанесенні його на охолоджений виріб.

Оскільки, плісняві гриби і дріжджі є вторинною мікрофлорою, було досліджено їх вміст в хлібобулочних výroбах. Протягом всього терміну зберігання наявність слідів мікробного псування не виявлено.

Аналіз якісного складу мікрофлори зразків хліба, через 3 години після випікання, показав, що на середовищі МПА, вони утворюють колонії великих, малих і середніх розмірів, білого і жовтого забарвлення, з рівними і нерівними краями. Основна частина мікроорганізмів - кокові бактерії, білого кольору, з рівними краями, клітини яких розміщуються поодинокі або скупченнями.

Висновки. Порівняння отриманих результатів показало, що найкраща якість продукту досягається при нанесенні плівки вже після охолодження поверхні хліба. При використанні покриття з пробіотиком зберігається кількість життєздатних молочнокислих бактерій, при цьому простежується найменший показник МАФАМ і відсутність грибів і дріжджів при зберіганні хлібобулочних виробів. Тому хліб з пробіотичної плівкою не тільки зберігає свої характерні властивості, але також набуває лікувально-профілактичних властивостей.

Список літератури

1. Грегірчак Н.М. Мікробіологія харчових виробництв: Лаб. практикум. – К.: НУХТ, 2009. – 302 с.
2. Дремучева Г.Ф. Хлеб – всему голова // Кондитерское и хлебопекарное производство. 2014. № 5-6. С. 34-35.
3. Черногор И.А. Проблемы продовольствия в современном мире // Экономика и социум. 2015. № 2-4 (15). С. 1300-1304.
4. Falguera V. Edible films and coatings: structures, active functions and trends in their use / V. Falguera, J. P. Quintero, A. Jiménez, J.A. Muñoz, A. Ibarz // Trends in Food Science & Technology. – 2011. – V. 22(6). – P. 292 - 303.
5. Kanmani P. Development and characterization of novel probiotic-residing pullulan/starch edible films / P. Kanmani, S.T. Lim // Food Chemistry. – 2013. – V. 141(2). – P. 1041 - 1049.

**АБЛЯЦІЙНІ НАНОТЕХНОЛОГІЇ ЯК МЕТОД ОДЕРЖАННЯ
АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ**

Полова Ж.М.¹, Каплуненко В.Г.², Косінов М.В.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²ТОВ «Наноматеріали и нанотехнології», м. Київ, Україна

Вступ. Розвиток нанотехнологій у різних сферах має не тільки позитивні ознаки, але й застереження. Наноматеріали, отримані хімічним способом, можуть впливати негативно на метаболізм багатьох життєво важливих органів, оскільки вони мають деякі токсичні властивості вихідних хімічних сполук. Це робить проблематичним їх використання в галузях з жорсткими вимогами стосовно біологічної чистоти тканин і органів, перш за все в гуманній і ветеринарній медицині.

Метою нашого дослідження є вирішення проблем токсичності і біологічної сумісності біогенних та біоцидних металів (Cu, Ag, Mn, Mg, Zn, Fe) з подальшим використанням цих мікроелементів, як активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у фармацевтичній технології при розробці лікарських та ветеринарних препаратів.

Методи. За допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології, розробленої на основі нового фізичного явища в областях високих концентрацій енергій розвивається новий напрям отримання наноматеріалів [1].

Основні результати. Найбільш перспективним для використання в гуманній медицині і ветеринарії є металеві наноматеріали, одержані за використанням фізичних явищ. В першу чергу це відноситься до гідратованих наноаквахелатів металів, отриманих за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології [1,2].

Дані наноматеріали є висококоординаційними аніоноподібними аквахелатами нанометалів, які характеризуються високими значеннями координаційних чисел. Гідратовані наночастинки металів – це аналоги комплексних сполук, що складаються з комплексоутворювача, яким є одна або декілька наночастинок, що мають поверхневий електричний заряд, і лігандів, в якості яких використовуються молекули води. При цьому кількість ліганд-молекул води є координаційне число, яке визначається кількістю пар електронів, що знаходяться на поверхні наночастинки. Хелатування наночастинки молекулами води дозволяє аквахелату легко проникати через мембрани клітин, а наночастинці легко «розкриватись», що створює умови для його високої активності.

Можливість додавати координаційному числу великих значень (більше 12), недосяжних у традиційних комплексоутворювачів, є основною відмінною особливістю синтезованих нових наноматеріалів. При цьому хелатування наноаквахелатів молекулами води за рахунок водневих зв'язків молекул води з електрично зарядженою поверхнею наночастинок призводить до утворення стійких хелатних комплексів без додавання інших лігандів.

Певна група гідратованих наноаквахелатів металів (Cu, Ag) може бути використана в якості ефективних і екологічно безпечних ветеринарних препаратів, дезинфектантів та лікарських засобів [3,4]. При цьому найбільш ефективним є використання наночастинок вказаних металів у вигляді структурованих агломератів наночастинок, що є сукупністю коротко замкнутих гальванічних пар з наночастинок двох металів.

Один з синтезованих наноматеріалів з біоцидними властивостями на основі сумісного використання наноаквахелатів срібла і міді у вигляді срібно-мідних наноагломератів має назву «Шумерське срібло». Структурний склад наноматеріалу «Шумерське срібло» можна представити структурною формулою. Керована структуризація нанометалів здійснюється під час ерозійно-вибухового диспергування, коли наночастинки, що утворюються, знаходячись в потоках електронів, набувають поверхневого електричного заряду. Агломерати наночастинок є сукупністю коротко замкнутих гальванічних пар з наночастинок двох металів, що створюються за рахунок різних електродних потенціалів срібла і міді. Функціонально такі наногальванічні елементи знаходяться у складі агломератів у включеному стані у вигляді коротко замкнутих гальванічних пар. До того ж, використання в структурованих агломератах наночастинок бактерицидних металів з різною спрямованістю бактерицидної дії дозволяє розширити загальний спектр і потужність бактерицидної дії препарату і реалізувати одночасно антибактеріальну, антивірусну і протинтигрибкову дію, що дозволяє використовувати одержані сполуки у якості АФІ.

Згідно визначення Фармацевтичної енциклопедії активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – стандартизована БАР (або їх суміш), з певною терапевтичною ефективністю, яка одержана шляхом синтезу, біотехнології або з об'єктів людського, тваринного, рослинного чи мінерального походження та дозволена до медичного застосування з метою виробництва (виготовлення) лікарського препарату. Відповідно до Державної фармакопеї України (ДФУ) для АФІ, які застосовуються для розробки готових лікарських засобів, повинні бути встановлені всі показники якості, які регламентуються вимогами загальної монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування», та розроблені методи контролю якості, затверджені уповноваженим органом.

Висновки. Одержані гідратовані наноаквахелати металів вважаємо перспективними сполуками для фармацевтичної технології, але для розробки інноваційного препарату для ветеринарної чи гуманної медицини необхідна повна інформація про фізико-хімічні та біологічні властивості АФІ, які можуть вплинути на функціональні характеристики лікарського засобу, що й буде предметом наших подальших досліджень.

Список літератури

1. Патент України на корисну модель № 35582. Спосіб отримання гідратованих і карботованих наночастинок «Електроімпульсна нанотехнологія отримання гідратованих і карботованих наночастинок» //Косінов М. В., Каплуненко В. Г./ МПК (2006) B01J13/00, B32B5/00, A61N 1/40, H61J 19/00.

Опубл. 25.09.2008, бюл. №18/2008.

2. Патент України на корисну модель №37544. Спосіб отримання наночастинок і колоїдних розчинів наночастинок «Абляційна нанотехнологія» Косінов М.В., Каплуненко В.Г./ МПК (2006): B01J 13/00, B82B 3/00. Опубл. 25.11.2008, бюл. № 22/2008.

3. Полова Ж.М. Використання сполук срібла для розробки протимаститних ветеринарних препаратів / Ж.М.Полова // VIII Національний з'їзд фармацевтів України: 13-16 вересня, НФаУ. – 2016. – м. Харків, С. 273, том. 1.

4. Полова Ж. М. Розробка складу ветеринарного протимаститного лікувально-профілактичного крему [Електронний ресурс] / Ж.М. Полова // I науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку», 24-25 березня 2016 року НФаУ. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://generalpharmacy.nuph.edu.ua/wpcontent/uploads/2016/03/Sbornik-24.03-IPKSF.pdf>.

**ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ НОВОГО РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО
ПРЕПАРАТУ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ***Половко Н.П., Ромась К.П.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала

Нервова система людини – одне з найбільш слабких і вразливих місць нашого організму і щоденні навантаження, стреси і постійна напруга вкрай негативно позначається на її стані. Проблеми зі сном, дратівливість, хронічна втома і неможливість розслабитися – з цими скаргами до лікарів звертаються сотні тисяч пацієнтів по всьому світі, а заспокійливі і антидепресанти входять в десятку найпопулярніших ліків на планеті [2].

Враховуючи соціально-економічне становище України сьогодні, практично більш ніж у 50 % населення спостерігаються перераховані вище симптоми розладів нервової системи і ця кількість має тенденцію до зростання (рис.1).

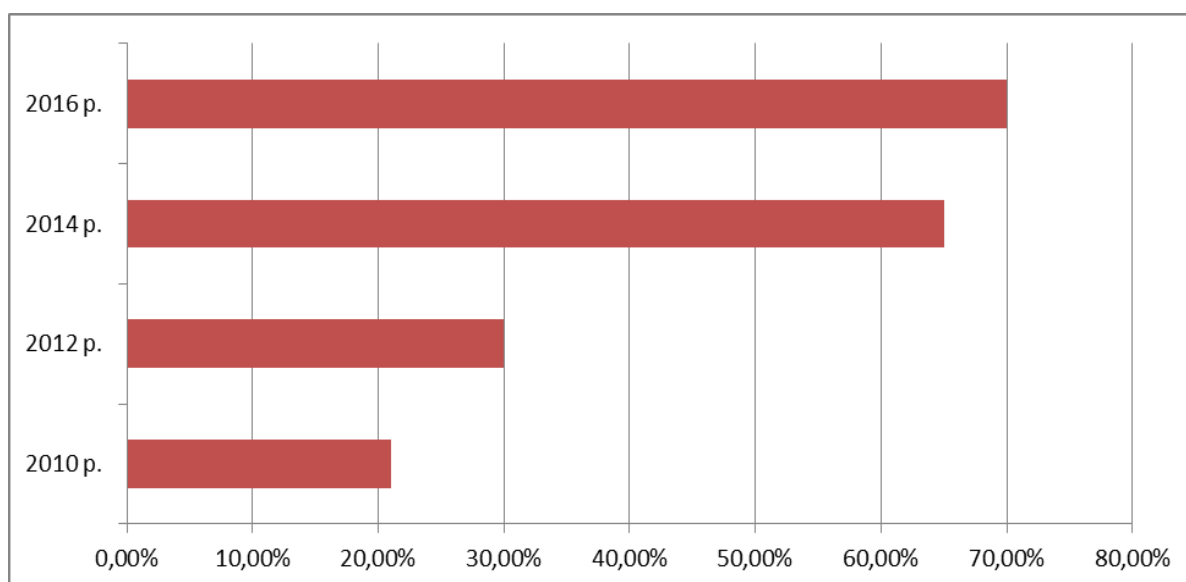


Рис. 1. Аналіз частоти виникнення розладів нервової системи у населення України в період 2010-2016 рр.

При виникненні вказаних розладів краще за все проводити відновлювальну терапію нервової системи із застосуванням седативних препаратів рослинного походження.

Враховуючи географічне розташування України, особливості рельєфу та кліматичних умов в нашій країні спостерігається різноманіття рослинного світу. Україна дуже багата лікарською рослинною сировиною і це факт слід використовувати в фармацевтичній галузі при створенні нових лікарських препаратів, бо доступність сировини передбачає економічну доступність готового лікарського засобу, а цей факт є особливо актуальним на сьогодні.

Проведений аналіз седативних лікарських засобів рослинного походження, представлених на фармацевтичному ринку України, свідчить про

виражену недостатність засобів вітчизняного виробництва (рис. 2) і обумовлює доцільність їх створення [2].

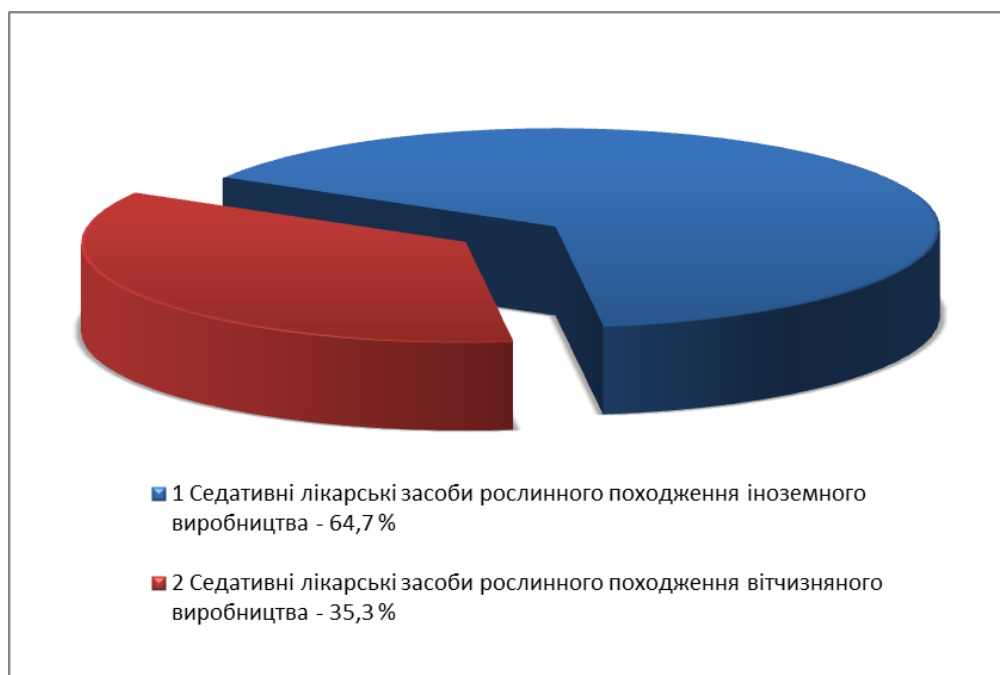


Рис. 2. Аналіз седативних лікарських засобів рослинного походження, представлених на фармацевтичному ринку України

Також важливим є вибір оптимальної лікарської форми для седативного препарату, що розробляється. З метою обґрунтування раціональної лікарської форми було проведено аналіз седативних лікарських засобів рослинного походження на фармацевтичному ринку України за лікарськими формами (рис. 3).

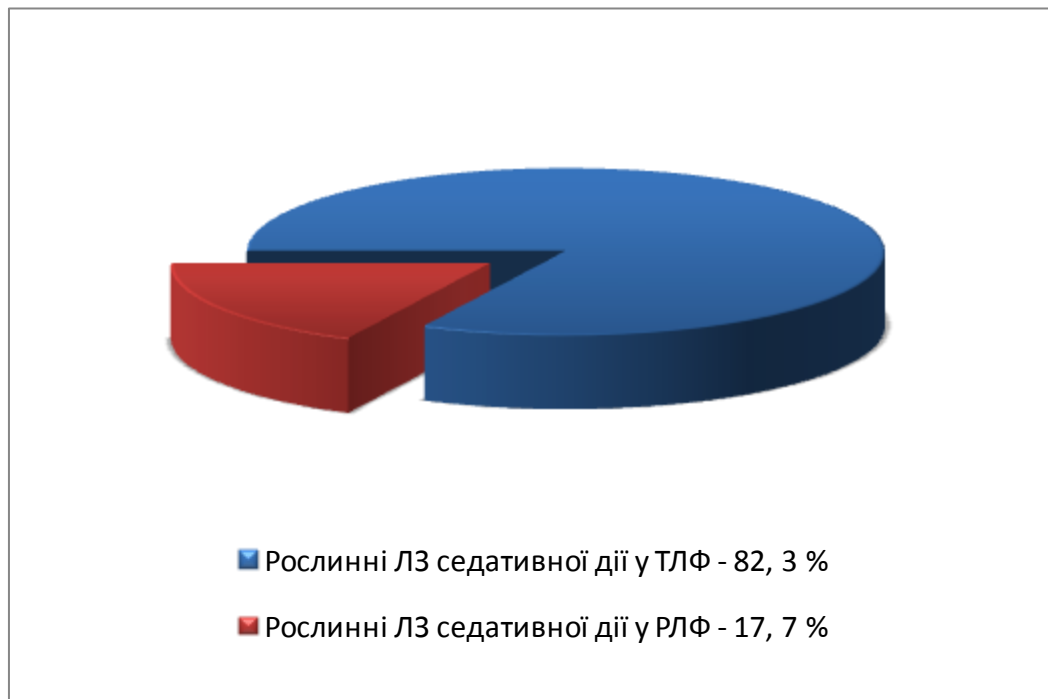


Рис. 3. Аналіз седативних лікарських засобів рослинного походження на фармацевтичному ринку України за лікарськими формами

Як видно з рисунку 3, лікарські засоби седативної дії, розроблені на основі лікарської рослинної сировини переважно виробляються у твердих лікарських формах, передумовами до цього стали переваги обраної форми, зручність застосування, доступність і економічність технологічного процесу [1]. Отже, перспективним до створення седативним лікарським засобом виступає рослинний збір, який розробляється на кафедрі аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ.

В якості однієї з діючих речовин вказаного препарату було обрано траву півонії (*Herba Paeoniae anomalae*) за рахунок наявності широкого спектру цілющих властивостей, зокрема при розладах нервової системи.

Півонія відома своїми цілющими властивостями ще з давніх давен. За часів Древньої Греції цю рослину використовували в народній медицині. Сьогодні півонія активно використовується в офіційній медицині. У складі лікарського засобу обрана рослина впливає на центральну нервову систему, знижуючи поріг подразливості (знімає дратівливість і напругу, полегшує засипання й поліпшує якість сну, допомагає боротися зі стресами, втому, прискорює відновлення організму, бореться зі страхом, підвищеною тривогою, нав'язливими станами і так далі), відновлює роботу периферичної нервової системи, знімаючи спазм судин і гладкої мускулатури. Також півонія позитивно впливає на вегетативну нервову систему, відновлюючи її, знімаючи підвищену чутливість, стабілізуючи артеріальний тиск, кровообіг, потовиділення і серцебиття.

Крім того лікарські засоби, до складу яких входить півонія стабілізують обмін речовин, покращують роботу органів шлунково-кишкового тракту, стимулюють синтез ендорфінів, процеси травлення, а також використовуються як загальнозміцнюючі засоби при різних захворюваннях, що викликають виснаження організму і нервової системи [3].

Таким чином, доведено актуальність та перспективність створення нового комплексного лікарського засобу седативної дії на основі лікарської рослинної сировини до складу якого входить трава півонії.

Список літератури

1. Деревянко И. Фармацевтический рынок Украины: анализ долгосрочных тенденций потребления препаратов в зависимости от форм их выпуска / И. Деревянко // Маркетинг. – 2011. – № 6 (47). – С. 128-129.
2. Дмитрик Е. Аптечный рынок Украины по итогам I кв. 2016г.: HelicopterView / Е. Дмитрик // Еженедельник Аптека. – 2016. – № 1039 (18). – С. 12-13.
3. Мустафин М. К. Лекарственные растения в народной и ветеринарной медицине. – М: Костанайполиграфия, 2009. – 230 с.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОРОШКОВ: ИСТОРИЧЕСКИЙ РАКУРС*Пономаренко А.В., Данькевич О.С.*

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Порошки – это одни из самых древнейших лекарственных форм, которые применяли очень много лет назад [2]. О порошках можно было прочесть ещё в древнеегипетских папирусах, а также в работах Гиппократ, Авиценны. Востребованность порошков объяснялась их простотой приготовления; удобством применения, хранения и транспортировки; универсальным составом. В состав порошков могли входить различные компоненты как органические, так и неорганические, животного или растительного происхождения. Изначально порошки представляли собой грубо дисперсные растительные или минеральные вещества. Но постепенно возрастала сложность операций при приготовлении порошков.

Во второй половине XIX века в аптеках порошки были важнейшими и наиболее востребованными лекарственными формами. Их начали готовить не только в условиях аптеки, но и в производственных масштабах. Например, в 1880 году один мельник из Филадельфии, предлагал местным аптекарям присылать ему препараты, которые были трудноизмельчаемыми. Мельник при помощи стальных и гранитных дисков измельчал эти препараты и на следующий день возвращал их в аптеки. Такой процесс положил начало новым технологиям в XIX веке.

Смешение порошков в аптеках осуществлялось в фарфоровых ступках или в стальных коробках с шарами. Их измельчали до тех пор, пока невооруженным глазом нельзя было отличить частицы ингредиентов [1].

В заводских масштабах порошки смешивали в шаровых мельницах или специальных порошкосмесительных машинах, обычно соединенных с ситом. В камере такой машины находилась многолопастная мешалка, а просеивание порошка ускорялось трением об сито системы щеток.

В первой половине XX века начали организовываться порошковально-дробительные цеха, которые занимались подготовкой сырья, как для своего производства, так и для аптек.

На фармацевтическом производстве дозирование и упаковка порошков осуществлялась на одной поточной линии с использованием фасовочных машин. Они представляли собой простейшие устройства, которые работали по объёмному или весовому принципу дозирования [1]. В машинах, которые дозировали по объёму, вращался цилиндр с поршнем, но при этом не удавалось достичь большой точности дозирования, так как при малейшем сотрясении масса легко изменялась.

Дозирование по массе является более точным разделением порошков на дозы и широко применяется в условиях аптек [3]. Однако развешивание порошков с помощью ручных аптечных весочков является довольно трудоемкой операцией. Поэтому в конце XIX века с целью ускорения серийной расфасовки порошков в аптеках начали использовать объёмные дозаторы. Они

по точности и скорости дозирования значительно (в 5 раз) превосходил ручное дозирование.

Подбор упаковочных материалов для порошков всегда зависел от физико-химических свойств входящих веществ [4]. Для упаковки дозированных порошков как в XIX веке, так и сейчас используют бумажные капсулы из гладкой белой бумаги, которые изготавливали на фабриках или же резали по мере необходимости в виде прямоугольников размером 7,5x10 см. Вещества гигроскопические упаковывают в капсулы из воощаной или парафинированной бумаги, а маслянистые, летучие или пахучие – в капсулы из пергаментной бумаги. В XIX веке порошки, расфасованные в капсулы, отпускали в картонных коробках. Если в состав порошка входили летучие компоненты, их отпускали в склянках с плотно закрытыми пробками. В XX веке для вторичной упаковки порошков начали использовать бумажные пакеты, а в наше время – полиэтиленовые пакеты.

В конце XIX – начале XX веков расфасовка порошков осуществлялось следующим образом: из готовой порошкообразной смеси, отвешивали на ручных весах дозы, каждую по отдельности и отсыпали на капсулатурки – эластичные совки или лопаточки из рога, целлулоида, тонкой кости или картона. Далее каждую дозу ссыпали в бумажную капсулу, после чего капсулу закрывали. Но, поскольку капсулы выпускались в сложенном состоянии, то возникали некоторые трудности при ссыпании каждой дозы в отдельную капсулу, поэтому в 90-х годах XIX века были предложены разные капсулораздуватели, которые действовали от нажатия руки или ноги. При этом из-за дуновения воздуха могла сдуваться уже всыпанная доза из соседней капсулы. В этот же период была придумана остроумная система Оберлендера, которая представляла собой склеенные капсулы по 10-12 штук. Капсулы склеивались по одному краю крахмалом, а при оттягивании одной капсулы все остальные открывались веерообразно. Наполненные капсулы легко можно было отделить друг от друга [1].

В 1872 г. парижский аптекарь Лимузье предложил использовать для упаковки порошков крахмальные облатки и назвал их *sachet* (франц. - капсула, облатка) [2]. Облаточные капсулы принимались пациентом вместе с включенным в них порошком, поэтому требовали самого тщательного обращения и чистоты при их изготовлении, хранении и отпуске. Например, облатки системы Фассера состояли из двух одинаковых половинок с плоским краем. Когда в одну половинку насыпали дозу порошка, край слегка смачивали водой, затем накладывали вторую половинку и прижимая склеивали обе облатки. Крахмальные облатки широко использовались для упаковки дозированных порошков до 70-х годов XX века.

Первые упоминания о желатиновых капсулах как об оболочке для лекарственных веществ встречались еще в 30-х годах XVIII века, однако лишь в 1833 г. парижскими аптекарями Мотэ и Дублан был заявлен, а в 1934 г. получен патент на их производство (французский патент № 9690). Массовый выпуск желатиновых капсул (в основном твердых, с крышечками) был налажен в США, и лишь в начале XX века к их производству приступили в

Европе.

С середины 30-х годов XX века лекарства в желатиновых капсулах (или, как их иногда называют, капсулированные лекарства) стали все активнее применяться в фармацевтической практике [4], а к концу XX века общее количество желатиновых капсул, произведенных во всем мире, уже превысило 20 млрд. шт. На сегодняшний день желатиновые капсулы находят широкое применение в фармацевтической промышленности и все чаще используются в аптеках для упаковки экстенпоральных порошков.

Список литературы

1. И. А. Обергард Технология лекарственных форм с кратким очерком технологии геленовых препаратов: пособие для фармац. Вузов и техникумов. // Москва-Ленинград, 1929. – 416 с.

2. Медико-фармацевтический вестник «Pro Vita»/ Режим доступа: <http://provita-fv.ru/1758-kapsuly.html#.WBZLBTUjHcs>

3. Краснюк И.И.. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Е.Т. Чижова; Под ред. И. И. Краснюка и Г. В. Михайловой. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 464 с.

4. И С. Ажгихин. Технология лекарств – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1980. – 440 с.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТАМІННОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ БУЗКУ ЗВИЧАЙНОГО СОРТІВ БЕРЬЄ ТА ІНДІЯ

Попик А.І., Кисличенко В.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Вітаміни мають велике значення для здоров'я людини. Вони підвищують стійкість організму до інфекційних захворювань, сприяють нормалізації обмінних процесів, а також регулюють процеси метаболізму та фізіологічні функції в організмі людини, необхідні для проведення різноманітних асиміляційних процесів. Окрім того, вони беруть участь в утворенні нових тканин, а також здатні відновлювати ті втрати, які пов'язані з протіканням дисимілітаційних процесів. Більшість вітамінів не синтезуються в організмі людини та тварин. Тільки окремі з них можуть утворюватися в організмі з провітамінів, які являють собою сполуки, близькі за хімічною будовою до вітамінів. Це каротиноїди – попередники ретинолів, ергостерин – попередник кальциферолів та інші. На жаль такі вітаміни, як В₅, (РР, нікотинова кислота) та В₂ (рибофлавін) синтезуються людським організмом в недостатній кількості, а тому повинні надходити з їжею, оскільки вони є життєво необхідними та мають гіполіпідимічну, гіпоглікемічну, гіпохолестеремічну дію, активують фібриноліз та мають антиагрегантні властивості [1,2,3]. Зважаючи на широкий спектр лікувальних властивостей вітамінів, нами було проведено пошук нових рослинних джерел з високим вмістом цих біологічно активних сполук, з яких найбільш перспективним є бузок.

Ще з давніх часів рослину широко застосовували в народній медицині для лікування та профілактики багатьох захворювань: ревматоїдного артрити, подагри, цукрового діабету, бронхіальної астми, малярії тощо [4,5]. У дерматології бузок застосовується при гіперкератозах (іхтіозі), алергійних захворюваннях шкіри, бешитовому запаленні. В косметології рекомендують застосовувати настої з квіток і листя бузку звичайного для догляду за жирною та проблемною шкірою обличчя.

Мета дослідження. Метою роботи було визначення якісного складу та кількісного вмісту вітамінів у корі, листі, квітках бузку звичайного сортів Бер'є та Індія.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були кора, листя, квітки бузку звичайного сортів Бер'є та Індія, заготовлені в 2015 році. Хроматографічне дослідження вітамінів методом паперової та тонкошарової хроматографії (Sorbfil UV – 254) проводили у системі розчинників: етилацетат-кислота оцтова льодяна у співвідношенні (8:2). В якості проявляючого реагенту використовували 0,04 % розчин натрію 2,6-дихлоріндофеноляту у воді. Визначення кількісного вмісту вітамінів проводили на базі Випробувального центру Інституту тваринництва УААН (м. Харків). Вітаміни групи В визначали на флуорометрі ЕФ-3МА (вітамін В₁ – у перерахунку на тіаміну гідрохлорид, вітамін В₂ – у перерахунку на рибофлавін, вітамін РР – у перерахунку на кислоту нікотинову). Вміст кислоти аскорбінової визначали титриметричним

методом.

Основні результати. У результаті хроматографічного дослідження у сировині, що вивчалася, було встановлено наявність аскорбінової кислоти, вітамінів групи В, а саме В₁, В₂, В₅. Результати визначення кількісного вмісту цих вітамінів наведені в таблиці.

Таблиця

Результати кількісного визначення вітамінів бузку звичайного сортів Берье та Індія

№ з/п	Бузок Берье	Вітаміни	Кількісний вміст вітамінів, мг/кг
1	Кора	В ₁	0,10 ± 0,01
		В ₂	0,66 ± 0,04
		В ₅ (PP)	2,50 ± 0,03
		С	3,40 ± 0,02
2	Листя	В ₁	5,33 ± 0,06
		В ₂	0,20 ± 0,01
		В ₅ (PP)	1,20 ± 0,07
		С	7,50 ± 0,04
3	Квітки	В ₁	0,01±0,02
		В ₂	0,1±0,09
		В ₅ (PP)	1,5±0,10
		С	0,9±0,19
4	Бузок Індія		
5	Кора	В ₁	0,15±0,20
		В ₂	0,60±0,03
		В ₅ (PP)	2,66±0,04
		С	3,34±0,03
6	Листя	В ₁	4,90±0,07
		В ₂	0,13±0,02
		В ₅ (PP)	1,30±0,02
		С	7,42±0,05
7	Квітки	В ₁	0,02±0,01
		В ₂	0,9±0,19
		В ₅ (PP)	1,2±0,11
		С	0,6±0,03

Як видно з таблиці, серед вітамінів у всіх досліджуваних об'єктах домінує аскорбінова кислота, вміст якої в листі сорту Берье становить 7,50 ± 0,04 мг/кг, сорту Індія – 7,42±0,05 мг/кг. Що стосується вітамінів групи В, то переважаючим є вітамін В₁, вміст якого в листі бузку сорту Берье склав 5,33 ± 0,06 мг/кг, а в листі бузку сорту Індія – 4,90±0,07 мг/кг.

Висновки. 1. Досліджено вітамінний склад кори, листя, квіток бузку звичайного сорту Берье та Індія.

2. Ідентифіковано та кількісно встановлено наявність 4 вітамінів у

досліджуваній сировині, серед яких домінуючими є аскорбінова кислота, та вітамін В₂.

3. На підставі проведених досліджень можна припустити, що бузок звичайний сортів Берє та Індія може служити джерелом вітамінів у профілактичних і лікарських засобах.

Список літератури

1. Василенко С. Н. Стрес і вітаміни / С. Н. Василенко // Ліки України. - №3. - 2005. - С.107-108.
2. Журавлев Н. С. Витамины - антиоксиданты / Н. С. Журавлев // Косметология и аромалогия. - №1. - 2007. - С.38-42.
3. Супрун, Э. В. - Проблемы витаминной сбалансированности / Э.В. Супрун, С.Ю. Штрыголь, А.Ф. Пиминов // Провизор. - №10. - 2008. - С. 32-39.
4. Стрекалов И. Ф. Сирень / И. Ф. Стрекалов, Н. И. Потапов. – М.: Изд-во “Фитон +”, 2001. – 144 с
5. Фармацевтична енциклопедія / ред. рада В. П. Черних, І. М. Перцев – 2-ге вид., переробл. і доп. – К.: «МОРІОН», 2010. – 1632 с.

ВИВЧЕННЯ ПІГМЕНТІВ У ЛИСТІ ХОСТИ ПОДОРОЖНИКОВОЇ ЗА СТАДІЯМИ ВЕГЕТАЦІЇ

Процька В.В., Кисличенко О.А., Журавель І.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Рід *Hosta* за сучасною класифікацією відносять до монотипної родини *Hostaceae*. За різними даними він налічує від 22 до 43 природних видів, які у дикому вигляді зустрічаються лише на території Південно-Східної Азії. У 1905 році австрійський ботанік Леопольд Тратіннік запропонував назвати цей рід на честь свого сучасника австрійського лікаря і ботаніка Ніколаса Хоста. У 1917 році німецький ботанік Курт Спрінер виступив з пропозицією присвоїти роду нову назву *Funkia* на честь німецького фармацевта Генріха Функа. Пропозицію було відхилено Міжнародним Ботанічним Конгресом, проте назва закріпилась і досі часто використовується [1, 4].

Хоста подорожникова (*Hosta plantaginea* (Lam.) Asch.) – багаторічна трав'яниста рослина, яка культивується в Україні, переважно, з декоративною метою. Її велике ребристе листя з відтінком шартрез служить окрасою для клумб та садових ділянок. Це єдиний вид хости, який цвіте великими білими квітками, що мають тонкий приємний аромат. Це перший вид хости, який був завезений до Європи німецьким вченим Ф. Зібольдом майже 200 років тому [1, 4].

За даними літератури хоста подорожникова має різноманітний хімічний склад, представлений флавоноїдами, сапонінами, алкалоїдами, жирними кислотами та іншими класами БАР. В країнах Далекого Сходу ця рослина здавна застосовується при лікуванні запальних захворювань внутрішніх органів, вірусних та бактеріальних інфекціях. В деяких літературних джерелах знайдено відомості про підтверджені протипухлинні властивості екстрактів з хости подорожникової [1, 5].

Проте в Україні рослина є неофіційальною і потребує детального вивчення.

В рослинних організмах пігменти, до яких відносяться хлорофіли та каротиноїди, відіграють велику роль, беручи участь в процесах фотосинтезу. Крім того, вміст пігментів відображає здатність рослини адаптуватися до умов навколишнього середовища, зокрема її холодоцутливість, тіньовитривалість та посухостійкість. Велика кількість хлорофілів свідчить про сприятливі умови росту, а збільшення каротиноїдів – про зростання в стресових екологічних умовах [2, 3].

Хлорофіли та каротиноїди мають широкий спектр фармакологічної дії. Лікарські препарати на основі рослинних пігментів у традиційній медицині застосовують у якості антибактеріальних, протизапальних, репаративних та антиоксидантних засобів. [2].

Метою нашої роботи стало вивчення якісного складу та кількісного вмісту пігментів в листі хости подорожникової за стадіями вегетації.

Матеріали і методи. У якості об'єктів дослідження було обрано листя

хости подорожникової, заготовлене по фазам вегетації: I фаза – масове проростання, період заготівлі червень-липень 2016 року; II фаза – масове цвітіння – серпень-початок вересня 2016 року та III фаза – плодоношення – кінець вересня-жовтень 2016 року.

Розділення пігментів хости подорожникової та вивчення їх якісного складу проводили методом хроматографії на папері та у тонкому шарі сорбенту. Для хроматографічних досліджень методом паперової хроматографії використовували папір FN № 1, 2, 14. Розподіл пігментів проводили на одномірній хроматограмі в системі розчинників, яка складалась із бензену і петролейного етеру (2:1). Для тонкошарової хроматографії використовували пластинки ПТСХ-АФ-В 10*15 і систему розчинників петролейний етер – хлороформ – етилацетат (2:2:1). Ідентифікацію сполук в обох випадках проводили у видимому та УФ-світлі.

Для отримання витяжки з листя хости подорожникової 0,25 г (точна наважка) попередньо подрібненої сировини розтирали у фарфоровій ступці з охолодженим 96% спиртом етиловим. Для нейтралізації кислот клітинного соку та запобіганню феофітинізації пігментів у ступку додавали невелику кількість магнію карбонату. Отриману витяжку обережно зливали по скляній паличці на скляний фільтр, вставлений у колбу Бунзена і фільтрували. Операцію повторювали ще декілька разів до повного знебарвлення сировини. Фільтрат переносили в мірну колбу ємністю 25 мл і доводили до мітки спиртом етиловим [2, 3].

Концентрацію хлорофілів (С_{хл.а}, мг/л) і b (С_{хл.б}, мг/л) обчислювали за формулами:

$$C_{\text{хл.а}} = 13.70 \cdot A_{665} - 5.76 \cdot A_{649},$$

$$C_{\text{хл.б}} = 25.80 \cdot A_{649} - 7.60 \cdot A_{665},$$

де: A₆₆₅ — абсорбція витяжки при довжині хвилі 665 нм;

A₆₄₉ — абсорбція витяжки при довжині хвилі 649 нм.

Концентрацію каротиноїдів (С_{кар}, мг/л) обчислювали за формулою:

$$C_{\text{кар.}} = 4,695 \cdot A_{441} - 0,268(C_{\text{хл.а}} + C_{\text{хл.б}}),$$

де: A₄₄₁ — абсорбція розчину при довжині хвилі 441 нм;

(С_{хл.а} + С_{хл.б}) — сумарний вміст хлорофілів а і b в розчині, мг/л.

Встановивши концентрацію пігментів в витяжці проводять розрахунок їх кількісного вмісту (X, мг/г) в досліджуваній сировині за формулою:

$$X = V \cdot C \cdot 100 / m \cdot 1000 \cdot (100 - W),$$

де: V — об'єм спиртової витяжки, мл;

C — концентрація пігменту в спиртовому розчині, мг/л;

m — наважка сировини, г;

W — втрата у масі при висушуванні сировини, % [2, 3].

Кількісне визначення пігментів проводили спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Mecasys Optizen POP при довжині хвилі 665 нм для хлорофілу А, 449 нм для хлорофілу В та при довжині хвилі 441 нм для каротину. Перерахунок проводили на абсолютно суху сировину [2, 3].

Результати і обговорення. Методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту було доведено наявність у листі хости подорожникової хлорофілу А,

хлорофілу В та каротиноїдів.

За результатами аналізу встановлено, що найбільша кількість хлорофілів міститься в листі хости подорожникової, заготовленому в період масового цвітіння цієї рослини. Вміст хлорофілу А у цьому зразку відповідав $2,57 \pm 0,05$ %, а вміст хлорофілу В був дещо нижчим і становив $2,28 \pm 0,03$ %. Вміст хлорофілу А у зразках листя І та ІІ фаз вегетації був майже однаковий і становив $2,00 \pm 0,05$ % та $1,98 \pm 0,03$ % відповідно. В листі хости подорожникової, зібраного в період масового проростання, вміст хлорофілу В 2,5 рази був нижчий, ніж вміст цієї сполуки в сировині, зібраній у ІІ фазі вегетації і становив $0,88 \pm 0,01$ %. У стадії плодоношення вміст хлорофілу В склав $1,75 \pm 0,02$ %.

Найвищий вміст каротиноїдів спостерігали в фазі масового проростання – $0,35 \pm 0,01$ %. У ІІ фазі їх вміст становив $0,30 \pm 0,02$ %. На стадії плодоношення вміст каротиноїдів у листі хости подорожникової був втричі нижчим у порівнянні з їх вмістом у сировині, заготовленій на І та ІІ вегетаційній стадії і відповідав $0,10 \pm 0,03$ %.

Отримані дані можуть бути використані при розробці методик контролю якості на лікарську рослинну сировину.

Список літератури

1. Бойко І. В. Рід *Hosta* Tratt. в Україні (онтогенез, репродуктивна здатність, використання) : дис. канд. біол. наук. 03. 00. 05./ Бойко Ірина Василівна; НАН України НБС ім. М. М. Гришка. Нац. дендрол. парк «Софіївка» НАН України. – Київ, 2010. – 185 с.
2. Бурлака І.С. Пігменти трави щучника дернистого і трави кунічника звичайного / І.С. Бурлака, В.С. Кисличенко. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – № 2. – С. 14-16.
3. Карпова Е.А. Динамика содержания пигментов в листьях *Begonia grandis* Dryander subsp. *grandis* при интродукции в Западной Сибири (г. Новосибирск) / Е.А. Карпова, Т.Д. Фершалова. // Вестник Томского государственного университета. Биология.. – 2016. – № 1. – С. 140-158.
4. W. George Schmid. (The Genus *Hosta*) [Electronic Source] / Timber Press. – 2006. – : <http://www.hostalibrary.org/species/>.
5. Rui Li. Chemical constituents and biological activities of genus *Hosta* (Liliaceae) / Rui Li, Meng-Yue Wang, Xiao-Bo Li. // Journal of Medical Plants. – 2012. – P. 2704-2713.

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО В ТЕРАПІЇ ВАГІНАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ

Пучкан Л.О., Фуклева Л.А., Бірюк І.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Чисельні дані вказують, що серед величезної кількості лікарських засобів, що мають застосування у світовій медичній практиці з метою профілактики та лікування захворювань, більш 40 % складають препарати рослинного походження. Зростаюча зацікавленість до препаратів рослинного походження пояснюється тим, що вони по-перше, більш нешкідливі для організму людини, що дозволяє застосовувати їх при хронічних захворюваннях тривалий час; по-друге, фітохімічні препарати представляють собою складні нативні суміші біологічно активних речовин, які в комплексі оказують особливо виражену дію [1].

Однак, одним з найбільш перспективних для застосування в вагінальних фітозасобах для фармакотерапії вагінальних мікозів, у тому числі і ускладнених бактеріальним компонентом, є ефірна олія чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.).

Чебрець звичайний (*Thymus vulgaris* L.) широко розповсюджений на територіях України, Європи, Малої та Середньої Азії, країнах СНД. Ефірні олії і екстракти з трави видів роду *Thymus* L. входять до складу багатьох комплексних фітопрепаратів антисептичної та протизапальної дії: «Алталекс», «Антисептин», «Бронхікум», «Бронхіпрет», «Віталп», «Гербіон».

Ефірні олії роду *Thymus* L. застосовують у медичній практиці для лікування захворювань травних органів та печінки, виразках шлунку; гострих і хронічних інфекціях дихальних шляхів, мочестатевого органу, а також при опіках, вегетосудинній дистонії, глистяних інвазіях.

Ефірній олії чебрецю звичайного притаманна відсутність резистентності при тривалому використанні, практична нешкідливість, гарна переносимість та наявність вітчизняного серійного випуску, тому вона являється перспективним об'єктом для досліджень.

Метою роботи було – вивчення трави чебрецю звичайного представника родини *Lamiaceae* L. та можливостей використання ефірної олії у комплексі лікування хворих на вагінальний кандидоз.

Методи дослідження:

Рослинну сировину (траву) заготовлено у різних регіонах України в період 2013–2015 рр. (червень–серпень), відповідно до вимог ДФУ. Ефірну олію отримували методом гідродистиляції. За результатами наших досліджень встановлено, що накопичення ефірної олії складало до $2,80 \pm 0,03$ %. Методом ГРХ–МС ідентифіковано до 34 речовин. Компонентний склад ефірної олії визначали за порівнянням мас-спектрів речовин, при хроматографічному розділенні в процесі аналізу, з відомими мас-спектрами бібліотеки NIST02 (до 174 000 речовин) [2].

Основними з них були: п-цимол ($27,64 \pm 2,11$ %), тимол ($16,48 \pm 1,55$ %),

камфора ($6,27 \pm 0,61$ %), ліналоол ($6,25 \pm 0,60$ %), карвакрол ($6,00 \pm 0,67$ %), борнеол ($5,78 \pm 0,54$ %), γ -терпінен ($4,34 \pm 0,40$ %), 1,8-цинеол ($3,15 \pm 0,30$ %).

Ефірна олія чебрецю звичайного проявляє сильну протигрибкову та протимікробну дію, головним чином, за рахунок високого вмісту тимолу. Тимол, один з основних компонентів олії чебрецю, володіє амфipатичними та гідрофобними властивостями, що зумовлює його здатність діяти на структуру клітинних мембран та електростатику поверхні, приводячи, таким чином, до асиметрії в міцності мембрани. Це пояснюється тим, що терпени вбудовуються між жирними ланцюгами арилів, формуючи подвійний ліпідний шар мембрани, порушуючи ліпідну упаковку і спричиняють зміни у властивостях і функціях мембрани, збільшуючи її текучість і змінюючи її проникність. Терпени також пригнічують дихання в грибах роду *Candida*, несприятливо діючи на мітохондрії [5].

Для дослідження використовували вагінальний крем з ефірною олією чебрецю 5 % на емульсійній основі та вивчали антимікробну активність.

Відібраний склад вагінального крему з ефірною олією чебрецю 5% на емульсійній основі наступний: ефірна олія чебрецю 5,0; вазелін 55,0; гліцерин 6,0; поліетиленоксид 400 6,0; емульгатор Т-2 24,0; вода очищена до 100 мл.

Антимікробну активність вагінального крему з ефірною олією чебрецю 5%» і його носія, досліджували на чотирьох штаммах бактерій (*Staphylococcus aureus* 209 P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* variant anthracoides CICK 1939, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) і грибів *Candida albicans* ATCC 10321, отриманих із національної колекції Київського НДІ епідеміології та інфекційних захворювань імені Л. В. Громашевського з використанням методу «колодязів». Результати досліджень представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна антимікробна активність м'яких лікарських форм для профілактики і терапії кандидозних вагінітів*

Об'єкт Досліджень	Зони задержки росту, мм (M $\pm$ m)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Bacillus cereus</i> variant CICK 1939	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25992	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 10321
Вагінальний крем з ефірною олією чебрецю 5%	16 $\pm$ 1	15 $\pm$ 1	21 $\pm$ 1*	22 $\pm$ 1*	21 $\pm$ 1*
Мазь «Бетадин» («EGIS», Венгрія)	15 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1
Вагінальний крем-плацебо	0	0	0	0	0

Примітка. * $p < 0,05$ достовірні відмінності референтного препарату

Як об'єкт порівняння використовували мазь «Бетадин» («Egis», Угорщина), яка містить повідон-йод та проявляє широкий спектр антимікробної дії. Препарат використовують у гінекологічній практиці для терапії кольпітів

змішаної бактеріально-грибково-трихомонадною етіології, бактеріальних і дріжджових вагінітів.

Як слідує з наведених даних, крем вагінальний з ефірною олією чебрецю звичайного 5 % володіє вираженою антимікотичною та антибактеріальною активністю. У його основі (крем-плацебо) така активність відсутня.

При цьому противокандидозна ефективність вагінального крему перевищує таку для мазі «Бетадин» в 1,8 раза, антибактеріальна активність щодо грамнегативних бактерій – в 2,1 рази для *Escherichia coli* і в 1,8 раза для *Pseudomonas aeruginosa*. Антибактеріальна активність розробленої м'якої лікарської форми з ефірною олією чебрецю звичайного щодо грампозитивних патогенних мікроорганізмів не поступається референтним препаратам.

Тимол також проявляє антиоксидантну активність. Це важливо, тому що грибкова чи бактеріальна інфекція зазвичай призводить до збільшення поліморфно-ядерних нейтрофілів, головних переносників запалення в клітині. Під час дихальних викидів та цитолізу мікроорганізмів, поліморфно-ядерні нейтрофіли продукують реактивні різновиди кисню, випускання яких може спричинити окислювальний стрес і пошкодження тканин. Антиоксидантна активність тимолу корисна для розробки стратегії захисту при вульвовагінальному кандидозі з використанням нових препаратів замість антибіотиків та мікостатиків, так як прояв однією молекулою всіх трьох видів активності – протигрибкової, антибактеріальної та антиоксидантної – може дати і синергічні ефекти [4].

Висновок

1. Досліджена лікарська сировина – чебрець звичайний, яка підтвердила багатий склад антисептичних речовин.

2. Методом ГРХ-МС ідентифіковано компонентний склад ефірної олії чебрецю звичайного до 34 речовин.

3. Розроблений новий лікарський фітозасіб з ефірною олією чебрецю звичайного.

4. доведено, що розроблений вагінальний крем з ефірною олією має переваги антимікотичної та антибактеріальної дії перед лікарським засобом мазі «Бетадин» («Egis», Угорщина).

Тому, з точки зору ефективності, безпечності та комплаєнтності пацієнтів жіночої статі, актуальною є розробка вагінальних кремів на основі олії чебрецю звичайного.

Список літератури

1. Алексеева Л. И. Полиморфизм эфирных масел тимьянов европейского северо-востока России и Урала / Л. И. Алексеева, И. В. Груздев // Физиология растений. – 2012. – Т. 59, № 6. – С. 771 – 780.

2. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / Под ред. член. – кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Х.: НТМТ, 2011. – т. 2.– 474 с.

3. Фуклева Л. А. Изучение состава и возможность использования чабреца обыкновенного и крымского в фармацевтической практике / Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан // Научный рецензируемый журнал : “Научные ведомости БелГУ”, г.

Белгород. – Белгород : Изд – во НИУ БелГУ, Сер. : Медицина. Фармация. – 2013. – № 18 (161), – С. 207 – 210.

4. Фенольные соединения и антиоксидантная активность уральских представителей рода *Thymus* (Lamiaceae) / Л. И. Алексеева, Л. В. Тетернюк, А. Г. Быструшкин, А. Булышева // Раст. ресурсы. – 2012. – № 1. – С. 110 – 118.

5. Застосування лікарських рослин для лікування гінекологічних захворювань / Л. І. Вишневська, Ю. Г. Пісковацький, В. А. Георгіянц, О. Г. Чистяков // Клініч. фармація. – 2008. – Т. 12 № 2. – С. 50-52.

**ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З
КЛОПІДОГРЕЛЕМ НА ОСНОВІ МАРКЕТИНГОВОГО АНАЛІЗУ
РОЗДРІБНОГО СЕГМЕНТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ**

Редькіна Є.А., Ткаченко Н.О., Гладішева С.А.

Запорізький державний медичний університет

Розвиток тромбозу в серцево-судинній системі є багатофакторним процесом, при цьому важлива роль відводиться активації тромбоцитів. У зв'язку з цим нині доказова медицина вважає антитромбоцитарні препарати ключовою ланкою стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинних подій різного генезу [1, 2]. Тому важливого значення набуває наявність широкого асортименту препаратів антиагрегантної дії та їх соціально-економічна доступність, певної мірою якої виступає ціна лікарського засобу [3].

Метою роботи стало вивчення сучасного стану українського ринку антиагрегантів, аналіз цінової кон'юнктури даного сегменту та формування інформаційного масиву для обґрунтування подальших досліджень по розробці нових лікарських форм.

У роботі використано системний аналіз, комплексний підхід, методи інформаційного пошуку, ретроспективний аналіз та узагальнення даних.

Матеріалом для досліджень послужили дані Державного реєстру лікарських засобів України, Державного формуляру лікарських засобів, офіційні сайти виробників продукції, прайс-листи та web-сайтів аптечних мереж м. Запоріжжя.

У результаті досліджень виявлено, що український ринок антиагрегантів підгрупи «Клопідогрель» сформований переважно іноземними виробниками. Аналіз асортименту показав, що у даній підгрупі існує гострий дефіцит комбінованих препаратів. За розмаїттям лікарських форм, даний сегмент фармацевтичного ринку представлений тільки твердими лікарськими формами. Розраховані коефіцієнти адекватності платоспроможності та доступності препаратів підгрупи «Клопідогрель» свідчать про незначну кількість препаратів, що є доступними для споживача. Усе вищезазначене обумовлює перспективний напрямок для подальших досліджень стосовно нових лікарських форм антиагрегантів на основі клопідогрелю.

Список літератури

1. Казак Л.І. Антиагреганти у фармакотерапії серцево-судинних захворювань / Л.І Казак, І.С.Чекман // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – №4.
2. Ефремова О.А. Связь между показателями коагулограммы и эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме / О.А. Ефремова, И.Н. Гунько // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 8. – С. 65-67.
2. Немченко А.С. Ціноутворення на лікарські засоби: монографія / А.С. Немченко, К.Л. Косяченко, О.А. Немченко. – [2-ге вид., доповн. та перероб.]. – Харків: ФОП Вировець А.П. Видавнича група «Апостроф», 2012. – 304 с.

**ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ ЦИТОФЛУОРИМЕРИИ БИОПРЕПАРАТА
КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ
КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ**

Рязанцев В.В., Михайлова О.А., Бабийчук Л.А.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

г. Харьков, Украина

Введение. Криоконсервирование ядродержащих клеток (ЯСК) кордовой крови (КК) способно вызывать изменения их структурно-функциональных свойств. При этом могут нарушаться многие биохимические процессы, в том числе энергообеспечение клеток, в результате чего могут образовываться токсичные активные формы кислорода (АФК). Кроме образования АФК в процессе жизнедеятельности клеток, на всех этапах криоконсервирования, в частности во время выделения ЯСК, обработки криопротектором и замораживания, могут активироваться реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающиеся избыточным накоплением в клетках АФК, что приводит к повреждению биомолекул [4]. Сохранение интактности клеток в процессе криоконсервирования также зависит от функционирования антиоксидантных ферментов [3].

Целью исследования было определение содержания АФК в ядродержащих клетках кордовой крови различных популяций (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) после криоконсервирования, а также вклад активности антиоксидантных ферментов до и после криоконсервирования в условиях нагрузки клеток экзогенными АФК.

Методы исследования. Объект исследования – ЯСК кордовой крови человека, полученной на глюкозо-цитратном растворе «Глюгидир» («Биофарма», Украина). Кордовую кровь получали после информированного согласия роженицы. Концентраты ЯСК выделяли методом седиментации в 3 %-м полиглюкине. Замораживали клетки с 5 %-м ДМСО до -196°C по специально разработанной двухэтапной программе [1]. Криопротекторы к суспензии клеток добавляли при низкой температуре ($2\div 4^{\circ}\text{C}$), 1:1 (по объему). Размораживали в водяной бане 37°C .

Количество сохранных ЯСК определяли стандартным методом с помощью камеры Горяева как отношение количества клеток в образце, подвергнутом воздействию, к количеству интактных (до воздействия) клеток, выраженное в процентах.

Иммунофенотипирование ядродержащих (CD45^{+})-клеток, а также оценивание их жизнеспособности с помощью ДНК-маркера 7-аминоактиномина D (7AAD) проводили методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACS Calibur фирмы Becton Dickinson (США), используя реагенты BD. Для оценки CD45^{+} -клеток и их жизнеспособности применяли стандартный протокол иммунофенотипирования с использованием CD45FITC и 7AAD. Популяции лейкоцитов (лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов) определяли на дот-плотах в координатах бокового

светорассеяния (SSC) и первого канала флуоресценции (FL1:CD45FITC). Жизнеспособными считали клетки, не окрашенные 7AAD. Данные проточной цитометрии рассчитывали с помощью программного обеспечения фирмы BD - CELLQuest Pro.

Производство АФК ЯСК КК оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием DCFH₂-DA, который при наличии в клетке АФК переходит из нефлуоресцирующей в высокофлуоресцентную форму DCF [5]. Клетки инкубировали с 5μM DCFH₂-DA в темноте в течение 15 мин. Активность антиоксидантных ферментов определяли после добавления в суспензию клеток экзогенной H₂O₂.

Данные представлены в виде $M \pm SE$, достоверность различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с уровнем значимости 5%. Объем выборки составлял не менее 5 экспериментов.

Основные результаты.

Ранее было показано, что разные популяции ЯСК обладают различной чувствительностью, например, после криоконсервирования с 5 %-м ДМСО наибольшее количество нежизнеспособных клеток наблюдалось во фракции гранулоцитов [1, 2]. Было актуальным исследовать производство АФК в ЯСК различного фенотипа в условиях замораживания. Для этого было проведено измерение прямой флуоресценции активной формы DCF, которое прямо пропорционально зависит от количества внутриклеточных АФК. При анализе результатов учитывали регионы сильной и средней интенсивности флуоресценции (см. рисунок 1А). Поскольку фракция CD45⁺ является гетерогенной и включает лимфоциты (Лц), моноциты (Мц) и гранулоциты (Гц), была проведена оценка образования АФК в популяциях ЯСК до и после замораживания-оттаивания.

Из данных прямой флуоресценции DCF видно (см. рисунок 1Б), что количество клеток с содержанием АФК, находящихся в зоне интенсивного свечения, до и после криоконсервирования остается высоким.

В дальнейшем анализировали относительное изменение количества меченных DCF ЯСК в регионах высокой и средней интенсивности флуоресценции, рассматривая его как прирост или снижение флуоресценции по отношению к базовым значениям в цельной КК (базовая линия). Следует отметить, что в целом для ЯСК после размораживания характерно увеличение количества клеток со сниженной интенсивностью флуоресценции в зоне Mid.

Видно, что после криоконсервирования популяции лимфоцитов и моноцитов характеризуются минимальными изменениями в образовании АФК. В популяции гранулоцитов после замораживания наблюдали наибольшие изменения как прямой, так и относительной флуоресценции (см. рисунок 1Б,В), однако из-за гетерогенности этих клеток данные недостоверны. Важно отметить, что для фракции гранулоцитов активность образования внутриклеточных АФК коррелирует с их высокой криолабильностью.

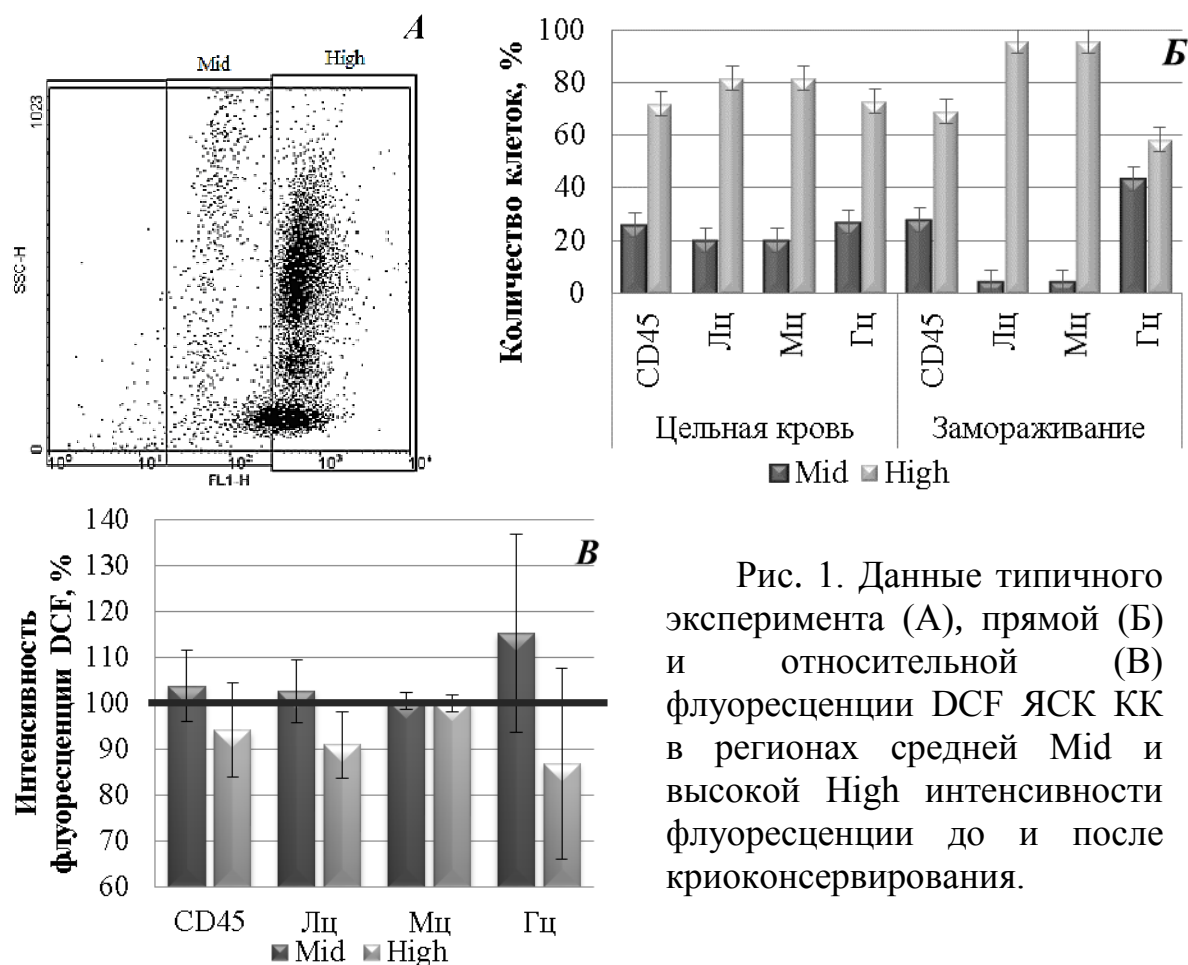


Рис. 1. Данные типичного эксперимента (А), прямой (Б) и относительной (В) флуоресценции DCF ЯСК КК в регионах средней Mid и высокой High интенсивности флуоресценции до и после криоконсервирования.

Далее исследовали вклад активности антиоксидантных ферментов ЯСК при добавлении экзогенного пероксида водорода, который является индуктором образования АФК. Показано (см. рисунок 2А), что при добавлении H_2O_2 временная динамика интенсивности флуоресценции (I_{DCF}) характеризовалась отсутствием снижения I_{DCF} в первые 15 мин инкубации с H_2O_2 .



Рис. 2. Данные типичного эксперимента (А), прямой (Б) флуоресценции DCF ЯСК КК в регионах средней Mid и высокой High интенсивности флуоресценции до и после криоконсервирования

До замораживания интенсивность флуоресценции через 15 мин инкубации с H_2O_2 достоверно снижалась по сравнению с начальным уровнем. Это, очевидно, связано с инактивацией экзогенных АФК, но в динамике до 45 мин эти различия нивелировались и снижались до уровня, характерного для клеток в цельной КК. Подобный ответ клеток на добавление экзогенной H_2O_2 свидетельствует о возможности восстановления активности антиоксидантных энзимов после криоконсервирования с использованием данного метода.

При этом основной вклад в повышение I_{DCF} с добавлением экзогенной H_2O_2 происходит за счет популяций моноцитов и гранулоцитов (см. рисунок 2Б), а I_{DCF} в лимфоцитах остается невысокой, достоверно отличаясь от I_{DCF} моноцитов и гранулоцитов, что демонстрирует их устойчивость к действию экзогенной H_2O_2 и сохранение высокой активности антиоксидантных энзимов.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют, что криоконсервирование различных популяций ядродержащих клеток кордовой крови (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) при использовании предложенного метода, в частности после выделения клеток в полиглюкине и замораживания с 5% ДМСО, не приводит к существенному увеличению количества внутриклеточных активных форм кислорода. При этом активность антиоксидантных энзимов после инактивации экзогенного пероксида водорода сохраняется на уровне, близком к активности в цельной кордовой крови, а наименее устойчивой к действию факторов криоконсервирования является популяция гранулоцитов.

Список литературы

1. Бабийчук Л. А. Оценка состояния различных популяций ядродержащих клеток кордовой и донорской крови в зависимости от метода их криоконсервирования / Л. А. Бабийчук, О. А. Михайлова, П. М. Зубов, В. В. Рязанцев // Проблемы криобиологии. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 385–394.
2. Бабийчук Л. А. Оценка стадий апоптоза и распределения фосфатидилсерина в мембране ядродержащих клеток пуповинной и донорской крови при различных технологиях криоконсервирования / Л. А. Бабийчук, О. А. Михайлова, П. М. Зубов, В. В. Рязанцев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. VIII, № 4. – С. 50–54.
3. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. хим. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.
4. Скулачев В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7. – С. 4–10.
5. Bass D. A. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation / D. A. Bass, J. W. Parce, L. R. Dechatelet [et al.] // J. Immunol. – 1983. – Vol. 130, № 4. – P. 1910–1917.

АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У РЕСПУБЛІЦІ ТАДЖИКИСТАН

Саїдова М.Н., Сангінова Н.С., Джабаров І.П.

Таджицький національний університет

Вступ. З численних груп лікарських засобів (ЛЗ) антибактеріальні препарати відносяться до найбільш часто вживаних в клінічній практиці. При цьому обсяг призначення цих препаратів в стаціонарах за останні роки суттєво збільшився. Разом з тим, якість фармакотерапії антибіотиками, як за кордоном, так і в нашій країні залишається низьким, а захворюваність і смертність внаслідок неспецифічних інфекцій залишається досить високою [3]. Дані наявних досліджень показують, що при призначенні антимікробних препаратів (АМП) в 25-75 % випадків мають місце грубі помилки у виборі препаратів і їх дозування [1]. Антибіотики широко призначаються при захворюваннях, які не потребують застосування антибактеріальних засобів, що призводить до поширення резистентних штамів мікроорганізмів і нозокоміальної інфекції [6].

Одним з підходів до управління і контролю за призначенням АМП є моніторинг споживання даної групи ЛЗ з використанням методів фармакоепідеміологічного аналізу. Одним з найбільш поширених методів є АТС/DDD-методологія, яка надає кількісні дані про споживання АМП і дозволяє зіставляти їх між різними відділеннями, лікувально-профілактичними закладами, регіонами, країнами. АТС/DDD-методологія є міжнародним стандартом досліджень по споживанню ЛЗ [2]. DDD - це середня підтримуюча доза (defined daily dose) лікарського препарату для дорослої людини масою тіла 70 кг, розроблена Центром ВООЗ за методологією лікарської статистики [5]. Дані фармакоепідеміологічних досліджень, проведених в Російській Федерації, показують, що лікарі часто ігнорують рекомендації щодо раціонального призначення емпіричної антибактеріальної терапії та вимоги формулярної системи [1]. В Республіці Таджикистан дослідження такого роду відсутні, що створює труднощі в розумінні причин відсутності ефективності від проведеного лікування і наявності значної кількості ускладнень, складності в плануванні асортименту ЛЗ, відповідно до профілю відділення або лікарні мінімізації витрат на лікування.

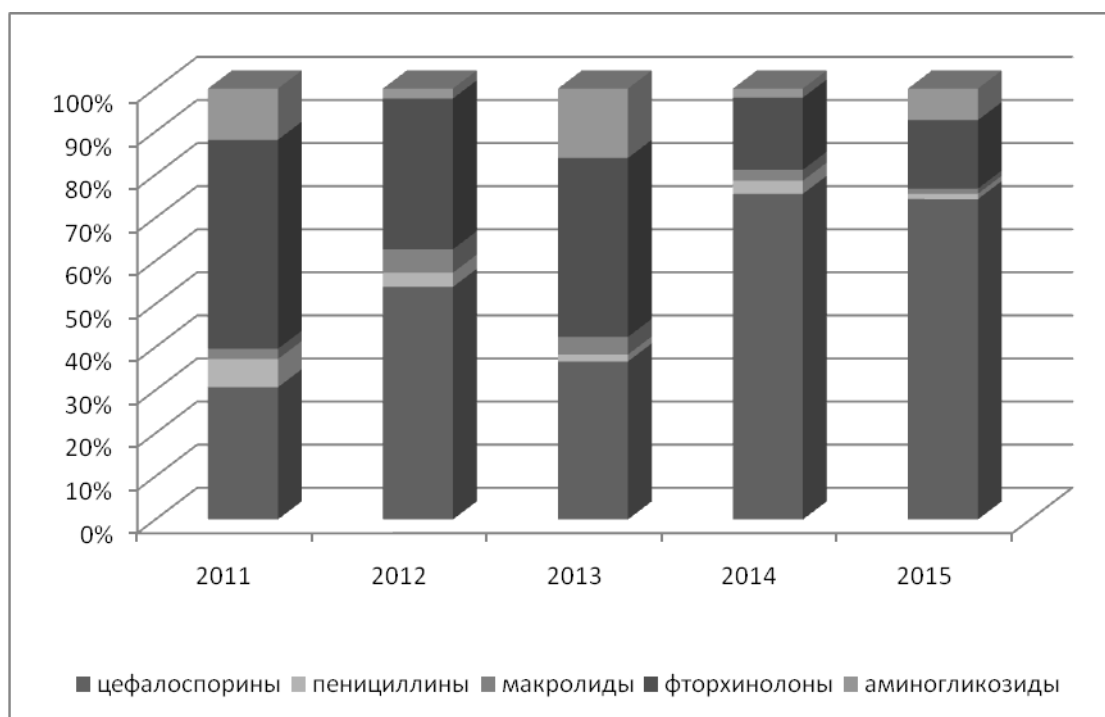
Саме тому аналіз підходів до антибактеріальної терапії, виявлення помилок в лікуванні інфекційних захворювань і розробка рекомендацій щодо раціонального застосування АМП є пріоритетним напрямком сучасної клінічної фармакології.

Мета дослідження. Провести фармакоепідеміологічний аналіз споживання антибактеріальних препаратів при лікуванні інфекцій дихальних шляхів в Республіці Таджикистан.

Методи дослідження. Здійснено ретроспективний описовий аналіз лікарських призначень при терапії захворювань, що вимагають проведення антибактеріальної терапії (позалікарняна пневмонія, загострення хронічних

обструктивних захворювань легенів). Дослідження проводилося в динаміці, протягом 2011-2015 рр. Оцінювали використання АМП в сукупності, по групах відповідно до індексу АТС/DDD ВООЗ за 2011 рік [5]: пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди, фторхінолони, тетрацикліни, інші антибіотики, а також окремо за міжнародними непатентованими назвами ЛЗ. В якості одиниці вимірювання використовувалося кількість грамів активної речовини, з подальшим розрахунком показника DDDs та % від загальної DDDs. Для обліку результатів дослідження, розрахунків описової статистики, побудови діаграм використовували програмні ресурси пакета Microsoft Office Excel, 2007.

Основні результати. В результаті проведених досліджень встановлено, що протягом аналізованих 5 років (2011-2015рр) найбільш високим було споживання антибіотиків з групи цефалоспоринов. Як видно з малюнка, % від загальної DDDs даної групи АМП становить 30,4 % – 76,2 % у різні роки. Це переважно цефалоспорины 3 покоління – цефтриаксон і цефалоспорин 1 покоління – цефазолін.



Ртс. Динаміка споживання антимікробних препаратів при лікуванні пневмонії (% від загальної DDDs)

Досить часто для стартової антибактеріальної терапії застосовуються фторхінолони різних поколінь (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин). При цьому слід зазначити, що споживання препаратів цієї групи за аналізований період часу має тенденцію до зниження. Якщо в 2011-2013 рр році аналізований показник становив 48,1 % – 41,1 %, то в 2015 році цей показник склав лише 15,8 % від загальної DDDs. При цьому важливо відзначити зниження в динаміці інтересу до офлоксацину та збільшення споживання «респіраторних» фторхінолонів (левофлоксацину).

Споживання АМП з групи аміноглікозидів (гентаміцину сульфат та

амікацин) протягом аналізованих 5 років мало нерівномірну тенденцію. Якщо в 2011 і 2013 рр % від загальної DDDs склав 11,7% – 15,9 %, то в 2012 і 2014 рр – відповідно 2,2 % і 1,7 %. У 2015 р % від загальної DDDs для даної групи АМП становив 7,3 %.

Як видно з малюнка відзначається незначний інтерес до антибіотиків-макролідів, рівень споживання яких коливався в межах 1,2-5,2 % від загальної DDDs (в переважній більшості випадків це азитроміцин).

З огляду на сучасні рекомендації для лікування інфекцій дихальних шляхів, відзначається невиправдано низький інтерес до антибіотиків пеніцилінового ряду з явною тенденцією до витіснення препаратів цієї групи цефалоспориновими АМП. Проведений аналіз показав, що для лікування захворювань дихальних шляхів застосовували в основному ампіцилін і амоксицилін, % від загальної DDDs склав 6,5 % в 2011 р і 1,2 % від загальної DDDs в 2015 р.

Наведений короткий аналіз споживання АМП для лікування інфекцій дихальних шляхів показує, що в переважній більшості випадків пріоритетними призначеннями за вказаний період часу були цефалоспорины (цефтриаксон), що в повній мірі відповідає наявним сучасним національним і міжнародним рекомендаціям з лікування інфекцій дихальних шляхів в умовах стаціонару, а також є обґрунтованим з точки зору можливих збудників і тяжкості перебігу захворювання. Досить високий рівень призначень фторхінолонів (офлоксацин і левофлоксацин) і аміноглікозидів (амікацин), що слід вважати помилковим. Такий підхід до вибору антимікробної терапії можна вважати цілком обґрунтованим, тому що відомо, що аміноглікозиди не активні щодо ключового збудника пневмонії - *S.pneumoniae*, не діють на атипичних збудників, погано проникають в бронхіальний секрет і легеневу тканину. Фторхінолони ж рекомендовано як варіант альтернативної стартової терапії інфекцій дихальних шляхів. Використання в якості стартової терапії АМП з групи пеніцилінів і макролідів, є таким, що відповідає сучасним міжнародним і національним рекомендаціям з лікування інфекцій дихальних шляхів.

Висновок. Проведення DDD-аналізу споживання антимікробних препаратів за останні п'ять років показало істотну зміну підходів до стартової антибактеріальної терапії інфекцій дихальних шляхів. Проведеними дослідженнями виявлено явну тенденцію до зниження споживання антимікробних препаратів пеніцилінового ряду і макролідів, з переходом на терапію цефалоспориновими 3 покоління і частково фторхінолонами. Для подальшого аналізу раціональності застосування АМП, отримані дані слід зіставляти з мікробним пейзажем і картиною антибіотикорезистентності в кожному конкретному відділенні, місті, республіці в цілому.

Список літератури

1. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / С.А.Рачина, Р.С.Козлов, Е.П.Шаль с соавт. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2009. - Т.11. № 1. - С. 66–78.

2. Беденков, А.В. Практическое применение АТС/DDD методологии [Электронный ресурс] / А.В. Беденков. - Режим доступа: www.antibiotic.ru/rspe/library/pr_bedenkov_ind.shtml.

3. Низтаева Э.Н. Фармакотерапия и фармакоэкономика нетяжелых форм внебольничной пневмонии.- Известия ВУЗов Кыргызстана. 2008. № 5-6. С. 309-313.

4. Рациональное использование антибиотиков при лечении внебольничной пневмонии / А.А.Пономарева, С.В.Кононова, Н.А.Мозговая и др. // Медицинский альманах.- 2011.- №1(14).- С.230-231.

5. Рачина, С.А. Рекомендуемая ВОЗ АТС/DDD методология в исследованиях потребления лекарственных средств [Электронный ресурс] / С.А. Рачина. - Режим доступа: www.antibiotic.ru/rspe/library/pr_rachina_ind.shtml.

6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. 2000, с. 7-12.

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Саханда І.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вступ. Раціональна фармакотерапія припускає вибір в конкретній клінічній ситуації оптимальних лікарських препаратів (ЛП). При цьому під раціональним використанням ЛП більшістю фахівців розуміється застосування ліків з доведеною ефективністю, безпекою і оптимальною вартістю, що доводять на досягненні клінічного ефекту. Це означає, що рішення про застосування кожного ЛП повинно прийматися на основі аналізу об'єктивних даних про його ефективність, безпеку і економічну доцільність [3]. При виборі оптимальних варіантів лікування з урахуванням доказової ефективності ключову роль раціональної фармакотерапії відіграє доступність об'єктивної інформації. Часто результатів рандомізованих клінічних досліджень недостатньо для того, щоб зробити остаточний висновок про місце ЛП в клінічній практиці.

Мета дослідження. У терапії серцево-судинних захворювань (ССЗ) використовують великий арсенал ЛП: нітрати, β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів, антигіпертензивні засоби різних груп, метаболічні препарати (АТФ, вітаміни групи В, мілдронат, предуктал та ін.). В останні роки активно розвивається принципово новий підхід до лікування кардіопатології, що полягає в комбінованому застосуванні традиційних синтетичних лікарських препаратів і ЛП рослинного походження (РП), оскільки ЛП РП у більшості сумісні між собою і з синтетичними ЛП, що веде до синергізму їх дії. Ефективність лікування ССЗ за допомогою ЛП РП обумовлюється м'якістю, пролонгованістю дії, відсутністю багатьох побічних ефектів, які є неодмінними супутниками прийому синтетичних ЛП. Інтерес до терапії даних препаратів викликаний також змінами вікової структури населення: збільшенням осіб літнього і старечого віку, що страждають ССЗ, при яких потрібно тривале застосування ЛП, і ризик розвитку небажаних побічних явищ при цьому має бути мінімальним. Існує думка, що комплекс біологічно активних речовин, що сформувався в живій рослинній клітині має більшу схожість з людським організмом, чим виділена чиста речовина, тому ЛП РП легше асимілюється і дає менше побічних ефектів [5]. Необхідно відмітити, що лікарська рослинна сировина є найбільш дешевим і доступним джерелом отримання ЛП.

Основні результати. В Державному реєстрі лікарських засобів зареєстровано 264 лікарських рослини, які діляться на дві групи: види сировини, які дозволені до застосування в медичній практиці в якості лікарських засобів (ЛЗ) (для приготування настоїв і відварів) і види сировини, зареєстровані тільки в якості «технічних» – для приготування ЛЗ на різних хіміко-фармацевтичних виробництвах [4].

Лікарські препарати рослинного походження умовно ділять на наступні

групи:

1. *Лікарська рослинна сировина* (висушені, рідше свіжозібрані частини лікарських рослин, що використовують для отримання ЛЗ. Монопрепарати з лікарської рослинної сировини – один із видів подрібненої, рідше цілісної лікарської рослини. Збори лікарські – суміші декількох видів подрібненої, рідше цілісної лікарської рослинної сировини, іноді з додаванням солей, ефірних олій).

2. *Сумарні неочищені фітопрепарати* (містять біологічно активні і супутні речовини. До них відносяться настої і відвари, настойки, екстракти, еліксири).

3. *Сумарні очищені фітопрепарати* (містять біологічно активні речовини, максимально очищені від супутніх і баластних речовин).

4. *Фітопрепарати індивідуальних максимально очищених з'єднань* (виділені з рослин біологічно активні речовини спрямованої дії).

5. *Комплексні фітопрепарати* (містять з'єднання, виділені з рослин, і речовини нерослинного походження (синтетичні та ендокринні) [1].

Зведення про структуру ринку фітопрепаратів, у тому числі серцево-судинних, отриманих на основі згаданої класифікації і даних Державного реєстру ЛЗ, приведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Структура ринку лікарських препаратів рослинного походження для лікування серцево-судинних захворювань

Фітопрепарати	Доля групи, %
1. Лікарська рослинна сировина:	4,9
1.1. Монопрепарати	1,6
1.2. Збори	3,3
2. Сумарні неочищені препарати:	36,5
2.1. Настої та відвари	3,4
2.2. Настойки	12,7
2.3. Екстракти	20,2
2.4. Еліксири	0,2
3. Сумарні очищені фітопрепарати	6,7
4. Індивідуальні з'єднання	43,6
5. Комплексні фітопрепарати	8,3

З даних, представлених в таблиці 1 витікає, що найбільша питома вага серед усіх фітопрепаратів для лікування ССЗ на ринку України належить виділенім з лікарських рослин індивідуальним з'єднанням (43,6%) і галеновим препаратам.

Лікарські засоби рослинного походження, що використовують в терапії серцево-судинних захворювань, можна розділити на наступні групи:

> *кардіотонічні* (ЛЗ, що збільшують скорочення міокарду, незалежно від зміни навантаження на серце. Вони здатні підвищувати силу серцевих скорочень);

> *антиаритмічні* (ЛЗ, що нормалізують частоту скорочень серця і

поновлюють порушений ритм серця);

> *антиангінальні* (ЛЗ, які вживають для попередження та лікування нападів стенокардії і лікування інших проявів коронарної недостатності при ішемічній хворобі серця);

> *гіпотензивні* (ЛЗ, що знижують системний артеріальний тиск);

> *антисклеротичні* (ЛЗ, які застосовують при розвитку атеросклерозу, у тому числі, за рахунок зниження в крові вмісту атерогенних ліпопротеїнів);

> *седативні* (ЛЗ, що чинять заспокійливу дію на центральну нервову систему);

> *сечогінні*.

При гіпертонічній хворобі використовують лікарські препарати рослинного походження, які знімають нервово-психічне перенапруження і втому, стабілізують судинноруховий центр, забезпечують зниження частоти і сили серцевих скорочень (гіпертензія за гіперкінетичним типом). При гіперволемічному типі гіпертензії застосовують сечогінні лікарські препарати, також важливою є ліквідація кисневої недостатності.

Для лікуванні ішемічної хвороби серця широко застосовують ЛП, що містять рослинну сировину з седативною, спазмолітичною, капіляророзміцнюючою і антиангінальною дією.

Для профілактики і лікування атеросклерозу застосовують антисклеротичні ЛП, які гальмують всмоктування холестерину, пригнічують синтез холестерину та тригліцеридів, підвищують утилізацію, прискорюють метаболізм і виведення. Основним принципом лікування серцевої недостатності являється використання серцевих глікозидів та ЛП, що володіють седативним і сечогінним ефектами [2].

В переліку ЛП РП, що вживають при лікуванні ССЗ, найбільшу питому вагу складають ЛП на основі валеріани (18,4%), конвалії, глоду, раувольфії, наперстянки (по 10,3%), горицвіту (8,0%), пустирника, меліси (по 5,7%). З представлених лікарських форм найбільшу долю складають екстракти (33%), настоянки (13%); доля новогаленових препаратів і рослинних зборів відносно невелика: відповідно до 6,7 і 3,3%. Близько 43% аналізованого переліку ЛП припадає на індивідуальні з'єднання: алкалоїди (54%) і серцеві глікозиди (46%).

Проте, тривале лікування рослинними препаратами не завжди нешкідливо: вони можуть негативно впливати на перебіг хронічних захворювань, тим самим не забезпечуючи якісного лікування. У перелік лікарської рослинної сировини, дозволеної до застосування в медичній практиці в якості серцево-судинних ЛЗ, входять отруйні і токсичні види рослин: багульник болотяний, горицвіт весняний, конвалія травнева, наперстянка крупноквіткова, наперстянка пурпурова. Отруйні і токсичні рослини входять також до списку сировини, призначеної для виробництва ЛЗ: барвінок малий, жовтушник розкидистий, морозник червонястий, наперстянка війчата, наперстянка шерстиста, олеандр звичайний, омела біла, стефанія гладка, строфант Комбе, чемериця Лобеля, ефедра хвощова.

Висновки. Таким чином, токсичні властивості, а також небажані побічні ефекти деяких лікарських препаратів рослинного походження вимагають

уважного і обґрунтованого вибору фітопрепаратів як для індивідуального, так і для комплексного застосування. При призначенні лікарями фітопрепаратів доцільно підібрати такі, які не дають ускладнень у кожному конкретному випадку, адже лікарські препарати рослинного походження відіграють значну роль в арсеналі ЛП сучасної терапії серцево-судинних захворювань.

Список літератури

1. Авксентьева М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов. - М.: Ньюдиамед, 2010. – 80 с.
2. Габриелян Н.В. Выявление мотиваций конечных потребителей при выборе препаратов растительного происхождения, для лечения артериальной гипертензии / Габриелян Н.В. // Актуальные проблемы фармации: сб. материалов межрегион, науч. конф. (Владикавказ, 26-27 апреля 2007). - Владикавказ, 2007. – 14 с.
3. Лоскутова Е.Е. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений / Е.Е. Лоскутова, О.В. Базаркина // Рос. аптеки. - 2013. - №3. - С. 38-40.
4. Обухова В.В. Оценка конкурентоспособности лекарственных препаратов / В.В. Обухова // Экон. вестн. фармации. - 2011. - №3. - С. 137 - 141.
5. Чаузова А.В. К вопросу повышения безопасности фитотерапевтической помощи населению / А.В. Чаузова, Т.Л. Киселева. // Новая Аптека. - 2011. - №5. -С. 21-27.

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ТИМЬЯНА
ПОЛЗУЧЕГО (ЧАБРЕЦ) (*Herba Thymi serpylli*) КАЗАХСТАНСКИЙ****Саякова Г.М., Ахатаева У.А.**Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова,
г Алматы, Казахстан

Казахстанский чабрец ползучий представляет собой маленькие полукустарнички, образующие дерновинки. Стебли тонкие, стелющиеся, с многочисленными цветоносными веточками 2-10 (15) см высотой. Листья супротивные, короткочерешковые, обратнойцевидные или эллиптические, цельные, края их завернуты. Цветки сиренево-фиолетовые, обоеполые и однополые (женские) расположены на концах ветвей в головчатых тирсах, состоящих из 1-3 тесно сближенных ложных мутовок. Чашечка и венчик двугубые, венчик розовато-лиловый. Плод – ценобий, распадающийся на четыре доли (эрима). Цвет листьев – зеленый или серовато-зеленый. Запах ароматный. Вкус водного извлечения горьковато-пряный, слегка жгучий.

Цветет в июне – июле, плодоносит в августе – сентябре. Наиболее обилен в степной зоне. Растет преимущественно на песчаных почвах [2].

Микроскопия. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса с извилистыми боковыми стенками (верхняя и нижняя сторона листа); на верхнем эпидермисе и по краю листа иногда заметны складчатость кутикулы и четковидные утолщения клеточных стенок. Устьица диацитного типа, имеются на обеих сторонах листа, причем на нижней их значительно больше. Округлые эфирно-масличные железки крупные, состоят из 8 выделенных клеток, расположенных радиально, клетки эпидермиса вокруг места прикрепления железки часто образуют розетку. Волоски несколько типов: очень крупные, многоклеточные, грубобородавчатые, расположены у основания листа; выше по краю листа, встречаются более мелкие простые двух-трехклеточные волоски с бородавчатой поверхностью; головчатые волоски очень мелкие с овальной одноклеточной головкой на короткой одноклеточной ножке встречаются по всей поверхности листа; конусовидные одноклеточные гладкие или слегка бородавчатые волоски чаще встречаются на верхней стороне и по краю листа (см. рисунки) [2].

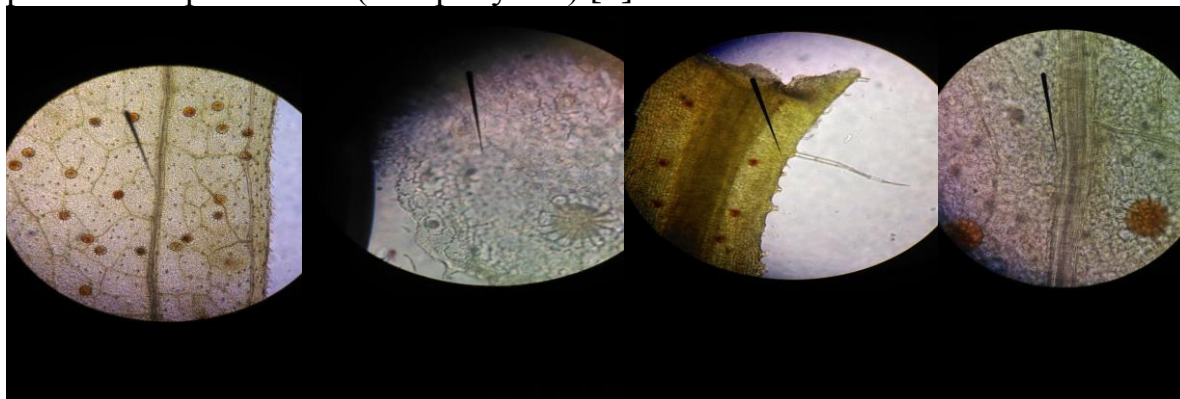


Рис. Микроскопия листа с поверхности казахстанского чабреца

Также нами проводилось качественное обнаружение методом хроматографии в тонком слое сорбента. Для этого вначале готовили испытуемый раствор: к 1,0 г измельченного в порошок сырья (сито № 355) прибавляли 5 мл метиленхлорида R и встряхивают в течение 3 минут. Фильтровали через приблизительно 2 г натрия сульфата безводного R [1].

Затем готовили: стандартный раствор. 5 мг тимолa R и 10 мкл тимол R растворяют в 10 мл метиленхлорида R. Хроматографическая пластинка: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ R. Подвижная фаза: метиленхлорид R. Наносили : 20мкл, полосками. Хроматографирование осуществляли по расстоянию, пройденное подвижной фазы от линии старта, которое составляло не менее 15 см. Высушивание делали на воздухе. Детектирование А хроматографической пластинки проводили в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. R_f = 0,60 испытуемого напротив стандартного раствора.

Выводы: Проведенный анализ казахстанского растительного сырья - чабрец ползучий, мало отличается от евразийского вида. Однако предметом нашего дальнейшего исследования является проведения определения количественного содержания в сравнительном плане и создание на их основе новых лекарственных форм для лечения женского алкоголизма.

Список литературы

1. Европейская фармакопея 7 издание, вып. 2. – г.- С. 1721.
2. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения: учебное пособие / под ред. Г.П. Яковлева. – 3-е изд., испр. И доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 847с. : ил. С. 242 – 246.
3. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии: Учебное пособие/ под ред. И.А. Самылиной, А.А.Сорокиной. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007г, С.150-152.
4. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие эфирные масла и горечи. Иващенко Н.В., Самылина И.А., Нестерова О.В., Сорокина А.А., Зорин Е.Б. –М.: Чародей, 2001- 266 с.
5. Методы фармакогностического анализа // Фармация.- Сорокина А.А.- 2002, №5.- С. 29-30.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАЗАХСТАНСКОГО РАСТЕНИЯ - РАУВОЛЬФИИ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Саякова Г.М., Ахметче А.А., Абдрахман А.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан

Введение. В настоящее время нами проводился поиск лекарственных растений, произрастающие в Республике Казахстан, содержащие биологически активные вещества, пригодные для применения в медицинской практике. Таким растением оказалась раувольфия, растущая в г. Шымкент и в его округе. Вначале мы изучили раувольфию змеиную, произрастающую в других странах, провели сравнительный анализ.

Раувольфия это растение широко распространенная в тропических и субтропических регионах Азии, Индии, Бирмы, Бангладеша, Шри-Ланке и Малайзии, вид змеиная, существуют и другие виды – серая, рвотная.

По внешнему описанию казахстанское растение представляет собой кустарники, растущие во влажных, теплых местах, имеет высоту от 50 до 100 - 120 сантиметров. Его темно-зеленые листья имеют длину до 10 сантиметров с шириной до 5 см, которые образуют мутовки от 3 до 5 листьев. Плоды раувольфии многочисленны, округлой формы с диаметром 0,5-0,8 сантиметров и имеют блестящий фиолетово- черный цвет. Растение имеет сильный, змеевидный стержневой корень длиной до 50-80 сантиметров и до 2,5-3 см в диаметре [1, 2].

Это растение было названо в честь немецкого врача XVI века Леонарда Раувольфа, который изучал свойства кустарника во время путешествия по Индии. Раувольфия змеиная используется в индийской народной медицине в течение тысяч лет для лечения широкого спектра заболеваний. Популяризации фармакологических свойств растения на Западе связано с именем английского доктора Растом Джал Вакилом [3, 5]. Он первым применил раувольфию для лечения гипертензии. Его статья была опубликована в Британском медицинском журнале в 1949 году, где он подробно представил гипотензивные свойства раувольфии змеиной и результаты лечения высокого артериального давления на примере 50 больных. В то время не существовало эффективного медикаментозного лечения артериальной гипертензии, и статья вызвала большой интерес. Исследование фармакологических эффектов раувольфии значительно возросли. К концу 1949 года раувольфия змеиная в Индии была первым и единственным препаратом для лечения гипертензии. На пике применения, в Индии использовали 650 тонн высушенного корня в год и более 20000 тонн в год во всем мире.

Цель исследования. Изучить казахстанское растительное сырье для создания новых лекарственных фитопрепаратов, пригодные для применения в медицинской практике.

Методы исследования. Проведения качественных реакций на содержание алкалоидов в казахстанском растительном сырье – раувольфии

змеиной. В качестве сырья использовали корень. В дальнейших наших исследованиях предусмотрено исследование листьев и плодов.

Основные результаты. Самая важная фитохимическая группа, найденная в растении, являются индольные алкалоиды. По литературным данным более 50 различных индольных и индолинкарбоновых алкалоидов были найдены. Алкалоиды получают из аминокислоты триптофана с различной гетероциклической кольцевой структурой. Наиболее фармакологически активные алкалоидами индола являются аймалин, дезерпедин, ресцинамин, резерпин, змеевик и йохимбин. Все части растения содержат алкалоиды, но в корне их самое высокое содержание. Поэтому начали свое исследование с корней, но вызывает наш интерес изучение листьев с плодами. Точная концентрация алкалоидов изменяется от 0,7 % до 3,3 % сухого веса корня. Еще более консервативная оценка предполагает, что общая сумма алкалоидов колеблется от 0,8% до 1,3% от сухого веса растения [7, 9]. В Казахстане большое число больных встречается, особенно среди пожилого возраста, страдающими повышенным давлением. Поэтому целенаправленно нами ведутся поиски среди этой группы. Из раувольфии змеиной получают препарат резерпин. Резерпин является наиболее широко изученным алкалоидом, содержащийся в этом растении. Точная концентрация резерпина варьирует от 0,03 до 0,14% от сухого веса корня Раувольфии змеиной. В 1952 году в Швейцарии опубликован первый полный отчет по химии и фармакологии резерпина. В этом же году они создали первый изолированный препарат резерпина, названный Серпазил. Химическая формула резерпина $C_{33}H_{40}N_{2}O_9$, молекулярная масса 609 граммов, не имеет запаха, не растворим в воде, мало растворим в спирте, и легко растворим в уксусной кислоте. Резерпин имеет среднюю скорость всасывания 50% после перорального приема. Происходит, как правило, от 1 до 2 ч после перорального потребления, хотя и может быть и более пролонгированный темп от 2 до 4 часов. Резерпин распространяется по всему телу: в головной мозг, печень, селезенку, почках и в жировой ткани. Также распространяется среди красных кровяных клеток и в центральных, периферических нейронах. Он был обнаружен в грудном молоке и проникает через маточно-плацентарный барьер. Было отмечено его первоначальный период полураспада от 4 до 5 часов. Период полувыведения от 45 до 168 часов. Печеночный метаболизм составляет около 62 % от деградации резерпина, в то время как печёночный метаболизм составляет менее 8 % [9, 11].

Механизмы действия резерпина хорошо изучены, он нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах цитоплазмы. Препарат не оказывает действия на процесс обратного захвата норадреналина и в результате происходит истощение запасов норадреналина в адренергических синапсах. Резерпин снижает содержание норадреналина в сердце, сосудах, мозговом слое надпочечников. Данный эффект способствует снижению периферического сопротивления сосудов с последующим снижением артериального давления [12-15]. Интерес также нами вызван тем, что существует препарат «Oxyelite», в составе которого входит раувольфин, который блокирует альфа-2-рецепторы, отвечающие за процессы появления новых жировых отложений. В свою

очередь альфа-1-рецепторы, отвечающие за сжигание подкожного жира, остаются нетронутыми. Благодаря этому явлению, жиросжигатель оказывает максимально мощный эффект. Следовательно, можно это растение изучать и с этой точки зрения.

Для исследования казахстанской раувольфии вначале осуществляли выделение алкалоидов в форме солей из корня для проведения общих осадочных реакций. Для этого брали: 1,0 г сырья, измельченного и просеянного через сито с диаметром отверстий 2 мм, помещали в колбу со шлифом, заливали 25 мл 1 % раствора кислоты хлороводородной и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут, периодически помешивая. Охлажденное извлечение фильтровали и использовали для проведения качественных следующих реакций:

- реактивом Вагнера-Бушарда (раствор йода в растворе калия йодида) наблюдали аморфный, бурый осадок;
- реактивом Майера (смесь раствора ртути дихлорида и калия йодида), образовался белый осадок;
- реактивом Драгендорфа (раствор нитрата висмута основной, калия йодида и уксусной кислоты наблюдали образование оранжевого осадка;
- реактивом Шейблера (1 % водный раствор кислоты фосфорно-вольфрамовой) образовался беловатый осадок;
- реактивом Зонненштейна (1 % водный раствор кислоты фосфорно молибденовой) образовался желтоватый осадок;
- 1 % водным раствором кислоты пикриновой насыщенный желтый осадок;

Также проводили цветные реакции:

- концентрированной серной кислотой и винной кислотой наблюдали темное карминово-красное окрашивание;
- раствором хлорида железа – темно фиолетовое окрашивание.

Выводы. История исследования и применения алкалоидов раувольфии змеиной насыщена интересными фактами. Развитие фармакологии позволило раскрыть гипотензивный механизм действия алкалоидов и создание эффективных препаратов, применяемых на современном этапе. Применение препарата в эффективных низких дозах позволяет избежать нежелательных эффектов. Общая суточная доза раувольфии должна быть не более 500 мг корня и в большинстве случаев средняя доза составляет 250 мг. Длительный опыт применения раувольфии для контроля высокого давления в соответствующих низких дозах представляет собой безопасное и эффективное средство лечения гипертонии. Проведенные нами реакции - качественное обнаружение раувольфии доказывает о наличии в нем алкалоидов, что может служить сырьем для создания новых лекарственных фитопрепаратов.

Список литературы

1. Endress ME, Bruyns PV. A revised classification of the Apocynaceae s.l. Bot Rev. 2000;66(1):1–56.
2. Brijesh KS. Rauwolfia: cultivation and collection [online article]. Biotech Articles. <http://www.biotecharticles.com/Agriculture-Article/Rauwolfia-Cultivation->

and-Collection-892.html. May 23, 2011. Accessed August 2014.

3. Jerie P. Milestones of cardiovascular therapy. IV. Reserpine. [In Czech.] *Cas Lek Cesk*. 2007;146(7):573–577.

5. Weiss RF. *Weiss's Herbal Medicine*. Thieme Publisher; 2001:153–158.

6. Isharwal S, Gupta S, Rustom Jal Vakil: His contributions to cardiology. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(2):161–170.

7. Woodson RE, Youngken HW, Schiffler E, Scheider JE. *Rauwolfia*. In: *Botany, Pharmacognosy, Chemistry & Pharmacology*. Toronto: Little, Brown and Company; 1957:32–33.

8. Verma KC, Verma SK. Alkaloids analysis in root and leaf fractions of sarpagandha (*Rauwolfia serpentina*). *Agric Sci Dig*. 2010;30(2):133.

9. Ruyter CM, Akram M, Illahi I, Stockigt J. Investigation of the alkaloid content of *Rauwolfia serpentina* root from regenerated plants. *Planta Medica*. August 1991;57(4):328–330.

10. Jerie. Op cit.

11. Friedli GL. Indole alkaloids [Web page]. Friedli's Enterprises. www.friedli.com/herbs/phytochem/alkaloid/alkaloid1/alkaloid5.html. September 1996. Accessed August 2014. (Editor note: Bad link: Try <http://www.friedli.com/herbs/phytochem/alkaloids/alkaloid5.html>).

12. Reserpine [Web page]. INCHEM: Chemical Safety Information from Intergovernmental Organization <http://www.inchem.org/document/pims/pharm/reserpn.htm>. Accessed August 2014.

13 Types of chemical compounds in plants & animals part II: phenolic glycosides & alkaloids [Web page]. Wayne's World: An On-Line Textbook of Natural History. Indole Alkaloids – Major. 2005. 14c.

14. Schuldiner S, Liu Y, Edwards RH. Reserpine binding to a vesicular amine transporter expressed in Chinese ovary fibroblasts. *J Biol Chem*. 1993;Jan 5;268(1):29–34.

15. Qu K, Akbergenova Y, Hu Y, Schikorski T. Synapse-to-synapse variation in mean synaptic vesicle size and its relationship with synaptic morphology and function. *J Comp Neurol*. March 2009;514(4):343–352.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДНОГО СОСТАВА В КАЗАХСТАНСКОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ – КЛЕВЕРЕ ЛУГОВОМ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Саякова Г.М., Хамитова А.Е., Абдрахман А.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан

Введение. Одним из важных направлений медицинской и фармацевтической науки является поиск новых источников биологически активных соединений (БАС), с целью дальнейшего расширения производства фитопрепаратов различного спектра действия, которые характеризуются эффективностью и малой токсичностью, что позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний без риска возникновения побочных явлений.

Лекарства из растений были потеснены синтетическими, антибиотическими и гормональными лечебными препаратами. Работы ученых в последние годы убедительно доказали, что терапевтический эффект препаратов из растений определяется не только основным действующим веществом, но часто и всей совокупностью веществ, содержащихся в растении: алкалоидами, флавоноидами, сапонинами, витаминами, минеральными солями, микроэлементами и др. А воспроизвести искусственно такой комплекс веществ практически невозможно.

Поэтому в настоящее время интерес, проявляемый к изучению флавоноидов специалистами разных направлений, существенно возрос. Среди высших растений существенным многообразием разных групп флавоноидов отличается семейство бобовые. Особенностью данного семейства является накопление изофлавоноидов. Изофлавоноидам по сравнению с другими типами флавоноидами свойственен более широкий диапазон фармакологического действия на организм. В первую очередь следует выделить гипохолестеринемический и эстрогенный эффекты. Интересным является тот факт, что изофлавоны, относящиеся к группе фитоэстрогенов, способны конкурентно блокировать эстрогенные рецепторы и снижать риск гормонозависимых форм рака, таких как рак простаты и рак груди.

Нами для изучения флавоноидного состава был использован в качестве объекта исследования Клевер луговой (*Trifolium pratense*), использующийся в народной медицине для лечения многих заболеваний.

Цель исследования. Изучение химического состава отечественного лекарственного растительного сырья клевера лугового (*Trifolium pratense* L.) как источника биологически активных флавоноидов для создания на их основе эффективных препаратов.

Методы исследования. Согласно литературным данным в химическом составе сырья клевера лугового содержатся различные соединения из группы флавоноидов. Для выделения флавоноидов взяли 5 г измельченного растительного сырья клевера лугового добавили 50 мл 70 %-ного спирта

этилового в колбе с обратным холодильником и проводили экстракцию на водяной бане в течение 30 мин. Процесс повторяли пятикратно. Извлечение охлаждали и, профильтровывали через 4 слоя марли. Фильтрат оставляли в холодильнике для просветления, отстоявшую жидкость обрабатывали хлороформом и этилацетатом. Этилацетатную фракцию переосаждали хлороформом и отстаивали в холодильнике. Полученный осадок очищали методом тонкослойной хроматографии в тонком слое силикагеля на пластинках Силуфол. Элюирование осуществляли в системе этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода в соотношениях (10:1:1:2,6). В результате в центральной части хроматограммы наблюдалась широкая полоса ярко-желтого цвета соответствующая гликозиду, в верхней части хроматограммы локализовалась узкая полоса темного цвета агликона. Полученные полосы снимали с хроматограммы и элюировали спиртом этиловым 96%-ным.

Нами были проведены качественные реакции обнаружения, после извлечение БАВ из лекарственного растительного сырья:

Цианидиновая реакция. К 1 мл извлечения прибавляли 3 капли кислоты хлороводородной концентрированной и 2 щепотки металлического магния. Наблюдала образования ярко-розового окрашивания.

Реакция со щелочью. К 1 мл извлечения прибавляли 2 капли 10 %-ного спирто-водного раствора натрия гидроксида. Наблюдала желтое окрашивание.

Реакция с железа (III) хлоридом. К 1 мл извлечения прибавляли 3 капли 1 %-ного спиртового раствора железа хлорида. Наблюдала темно-зеленую окраску.

Реакция с алюминия хлоридом. К 1 мл извлечения прибавляли 1 мл 2 %-ного спиртового раствора алюминия хлорида. Наблюдала желтую окраску.

УФ-спектрофотометрия. Элюаты анализировали спектрофотометре. УФ-спектр фракции Ф-1 в области 220 – 400 нм имел максимума поглощения 264 и 355 нм и два плеча 303 и 305 нм, что характерно для флавонолов.

Для установления расположения гидроксильных групп в структуре использовали шифт-реактив – алюминия хлорид, образующий комплекс с флавоноидам. При использовании шифт-пробы с алюминия хлоридом наблюдался батохромный сдвиг обеих полос поглощения – первой с 355 нм до 398 нм, второй с 264 нм до 273 нм, что свидетельствует о свободной гидроксильной группе в 5 положении. При добавлении нескольких капель хлороводородной кислоты не привело к гипсохромному сдвигу, что говорит об отсутствии о-дигидроксигруппировки в кольце В. При добавлении ацетата натрия наблюдался батохромный сдвиг первой полосы поглощения, что свидетельствует о свободной гидроксильной группы в положении 7.

Хлороформную фракцию использовали для обнаружения агликонов изофлавоноидов. Её упаривали досуха, растворяли в спирте этиловом и регистрировали УФ-спектры.

В УФ-спектре в диапазоне 220–400 нм, наблюдался один максимум при 262 нм, что характерно для изофлавоноидов группы генистеина.

Основные результаты. В результате исследования в растительном сырье клевера лугового были идентифицированы флавоноиды: кемпферол-3-гликозид,

кверцетин, изорамнетин и изофлаваноиды – генистеин, биоханин, формонетин.

Выводы. Клевер луговой – один из видов растений богатый флавоноидным составом. За счет содержания флавоноидов клевер луговой можно применять в медицине для лечения и фармации для создания новых лекарственных препаратов. Флавоноиды оказывают капилляроукрепляющее, антиоксидантное, эстрогенное, противовоспалительное, противоопухолевое, антисклеротическое, иммуномодулирующее действие.

Полученные результаты будут использоваться для дальнейшего изучения казахстанского растительного сырья Клевера лугового – химических и фармакологических испытаний данного растения.

Список литературы

1. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учеб. пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПб.: Спец. Лит, 2014. – 765 с.
2. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. «Фармакотерапия с основами фитотерапии.» Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
3. Мазнев В.И. Энциклопедия лекарственных растений -М.: Мартин. 2004. – 496 с.
4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Под редакцией А.Л. Буданцева. Т.5. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2013. – 312 с.
5. Новиков В. С., Губанов И. А. Род Ель (Picea) // Популярный атлас-определитель. Дикорастущие растения. - 5-е изд., стереотип. - М.: Дрофа, 2008. - С. 65- 66. - 415 с. - (Популярный атлас-определитель). - 5000 экз. - ISBN 978-5-358-05146-1. -УДК 58(084.4)

РАЗРАБОТКА СИРОПА ОТ КАШЛЯ

Саякова Г.М., Литвинова М.В., Нурғалиева А.Н.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан

Введение. Кашель это естественная защита организма. Это не контролируемые движения, способствующие освобождению дыхательных путей от малейших чужеродных тел. Такими инородными телами, могут быть микробы, кусочки слизи, пылинки. Рефлекторное действие имеет множество причин его появления и способов лечения. Имеется изобилие средств народной медицины, которые являются эффективными средствами с мягким действием и минимум противопоказаний. Среди большого количества средств против кашля, нами была разработана новая лекарственная форма в виде сиропа, состоящий из репчатого лука, сахара и пармелии.

Луковицы лука репчатого свежего (*Bulbi Allii cepae recentes*) в народе считают наиболее древней культурой, однако в медицинской практике она используется недостаточно широко. А на сегодняшний день установлено, что лук распространен во всем мире и основное разнообразие репчатого лука находится в азиатских странах за счет своего климата. Являясь жарким и достаточно влажным, он благоприятно воздействует на рост и развитие растения.

Известно полезные качества лука: он богат по содержанию витаминами С, В, минеральными веществами; насыщен кальцием, железом, фосфором; в своей структуре имеет органические кислоты - лимонную, яблочную; наличие фитонцидов, инулина, каротина фитина; является антисептиком; мощное противовирусное средство. Фитонциды пагубно влияют на микроорганизмы, на целый ряд патогенных бактерий, вызывающие такие серьезные заболевания, как дифтерия, дизентерия, трихомонады, туберкулез [1]. Поэтому не даром было взято на исследование и создание новой лекарственной формы это эффективное и лечебное средство. Другим компонентом является пармелия блуждающая (*Parmelia vagan* Nyl). Пармелия произрастает в Западном Казахстане, в Уральской области, преимущественно в пустынно-степных, горных районах. Вынослива к загрязнению окружающей среды, не требовательна к почве и устойчива к неблагоприятным атмосферным условиям, что является экономично выгодным растительным сырьем. Чаще всего произрастает на ветвях и стволах хвойных и лиственных деревьях, реже можно ее встретить на камнях или на покрытых плесенью участках почвы [2]. Пармелия является уникальным организмом, который имеет в своем составе комбинацию из низших грибов и зеленых водорослей. Полезные качества пармелии, как считают многие ученые – наличие лишайниковых кислот. В этом растении полисахариды содержат лихенин, изолихенин; он насыщен калием, кальцием, фосфором, витамином С. Важным качеством является действие, как на грамотрицательные, так и грамположительные бактерии; имеет в своем составе углеводы, близкие по своему составу к клетчатке; является

антибиотиком близким по структуре к танину и дубильным веществам; термоустойчив, обладает долгим хранением. Лишайниковые кислоты, входящие в состав пармелии, а именно наличие усниновой, барбатовой, фумарпроцеттаровой и скваматовой кислот, проявляют антибактериальное действие лишайника. Наличие в составе лишайного крахмала (лихенин), пармелия оказывает бактерицидное, антисептическое, кровоостанавливающее действие. Обладая мягчительным действием, не раздражает слизистую дыхательных путей. Благодаря содержанию в своем составе большого количества витамина С пармелия выражает иммуностимулирующее действие. Поэтому ее употребляют для профилактики и лечения простудных заболеваний [2].

Цель исследования. Создание новой лекарственной формы сиропа от кашля, пригодной для выпуска и применения в фармацевтической и медицинской практике.

Метод исследования. Нами были исследованы фитонциды, которые представляют собой комплекс вторичных метаболитов – дубильных веществ, гликозидов, терпеноидов и многих других. Которые могут быть, как летучими, выделяемыми надземной частью растения в атмосферу, а подземной – в почву, так и нелетучими, содержащимися во внутритканевой жидкости. Активность фитонцидов зависит от факторов внешней среды, а при механическом повреждении растения, их активность возрастает. Бактерицидные свойства фитонцидов нашли широкое применение в медицине. Ингаляции на основе лука, оказывают положительное воздействие при заболеваниях верхних дыхательных путей, ускоряя выздоровление.

Основные результаты. Для исследования свойств фитонцидов, содержащихся в репчатом луке, мы проделали следующий опыт для этого мы взяли стеклянную колбу с плотно прижатой резиновой пробкой, через которую проходила стеклянная трубка. Соединяли колбу короткой резиновой трубкой со стеклянным колпаком, чтобы полости обоих сосудов сообщались между собой. Под колпак помещали питательную среду с посеянными на ней бактериями, а в стеклянную колбу - предварительно полученную кашницу репчатого лука. Колбу с кашницей лука закрывали пробкой и соединяли полости стеклянного колпака и колбы с помощью резиновой трубки. Время от времени помещали питательную среду с бактериями под микроскоп и отмечали изменения в поведении бактерий. Уже через несколько минут после начала опыта скорость движения бактерий заметно уменьшалась, минут через 20-30 бактерии погибали. Из проделанного опыта мы сделали следующие выводы. Кашница лука, выделяя летучие вещества, которые, проходя по резиновой трубке в полость стеклянного колпака, убивали бактерии.

Выводы. Фитонциды - вещества, содержащиеся в растениях, губительно действующие на болезнетворные бактерии, низшие грибы и простейшие организмы. На возбудителей болезней фитонциды действуют бактериостатически и бактерицидно. Фитонциды являются одним из факторов иммунитета растений. Они выделяются ими в виде летучих веществ и образуются в протоплазме растительных клеток и в тканевых соках.

Фитонциды обеспечивают защиту растений от вредных для них микроорганизмов, защищая также от болезнетворных микробов человека и животных. Являясь для последних физиологически активными веществами, фитонциды играют важную роль в обмене веществ их организма, в стимуляции его защитных сил. Таким образом, очевидно, как велико значение фитонцидов для растительного и животного мира. В настоящее время осуществляется дальнейшее исследование и контроль качества второго компонента, обладающего сильным противокашлевым действием [4].

Список литературы

1. Фармакогнозия. Учебное пособие. под ред. Яковлева Г.П. Санкт-Петербург., СпецЛит.: 2013 г.
2. Определитель лишайников России. Выпуск 9. Фусцидеевые, Телосхистовые. Голубкова Н.С., С.Я. Кондратюк, И.И. Макарова, А.Н. Окснер, А.Е. Ходосовцев Спб.: Наука, 2004. - 339с.
3. Евстигнеев Г.М., Лившиц Ю.А., Сингаевский О.Н. Тайны продуктов питания.- Москва, Изд-во «Пищевая промышленность», 2013 г.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан. 111 том., г. Алматы., издательский дом «Жибек жолы», 2014 г. 872 с.

АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ АКОНИТОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ QSAR И ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Саякова Г.М., Рахимбаев Э.И.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан

Казахстан обладает большой базой лекарственных средств, потому на сегодняшний день актуальность создания новых лекарственных средств на основе лекарственных растений является перспективным направлением. В Казахстане также произрастают определенные растения, которые представляют большой интерес для традиционной медицины, но не могут быть использованы из-за своих сильных токсических свойств. Однако, представляется возможным выделение определенных химических соединений и его модификации с целью получения лекарственного вещества, обладающего выраженным фармакологическим эффектом.

Цель исследования: Целью исследования являлся фармакологический анализ основных алкалоидов аконита джунгарского (*Aconitum soongaricum*) в качестве возможного источника получения на их основе новых лекарственных средств.

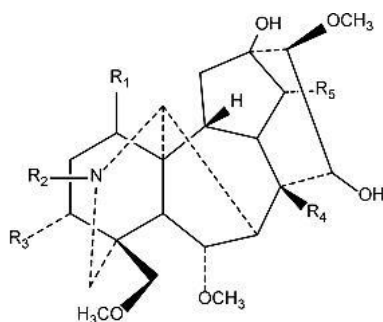
Методы исследования: За основу была взята программа PASS Online, позволяющая предсказывать определенные виды фармакологической активности. Метод, используемый в данной программе – метод MNA-дескрипторов, которые формируются на основе структурной формулы вещества и включении ее в SAR BASE (обучающую выборку) и формирования списка активности по соотношению критериев P_a («быть активным») к P_i («не быть активным»). Точность прогноза составляет в среднем 95 % для обучающей выборки [3].

Результаты и обсуждения: Аконит джунгарский произрастает в Казахстане, в предгорьях Джунгарского и Заилийского Алатау [1], что обеспечивает наличие больших запасов данного сырья, которое является редким и ценным ресурсом. Наибольшим по процентному содержанию в сырье аконита джунгарского (клубни корней) является алкалоид аконитин (до 0,6 %), а также мезоаконитин, гипоаконитин, бензоилаконин и т.д. [2]. Были проанализированы структуры четырех алкалоидов – аконитина, мезоаконитина, бензоилаконитина, гипоаконитина (структуры представлены на рис. 1).

Таблица 1

Алкалоид /свойство	Анестетик	Местный анестетик	Анальгетик	Противовоспалительное средство
Аконитин	0,996	0,995	0,973	0,827
Мезоаконитин	0,996	0,993	0,976	0,841
Гипоаконитин	0,996	0,993	0,967	0,775
Бензоилаконитин	0,993	0,990	0,960	0,795

Далее был произведен расчет вероятностей фармакологических свойств (указано значение P_a – «быть активным»):



Name	[M+H] ⁺	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Aconitine	646.5	OCH ₃	C ₂ H ₅	OH	OAc	OBz
Mesaconitine	632.5	OCH ₃	CH ₃	OH	OAc	OBz
Hypaconitine	616.5	OCH ₃	CH ₃	H	OAc	OBz
Benzoylaconine	604.4	OCH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH	OBz

Рис. 1. Структурная формула алкалоидов – производных аконитовой кислоты [4]

Таблица 2

Алкалоид /свойство	Радиопротектор	Антипиретик	Иммуносупрессор	Лечение ревматоидного артрита
Аконитин	0,955	0,955	0,661	0,651
Мезоаконитин	0,975	0,962	0,692	0,654
Гипоаконитин	0,912	0,894	0,655	0,598
Бензоилаконитин	0,914	0,866	0,624	0,587

Выводы: На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что возможно применение производных аконитовой кислоты в качестве получения обезболивающих препаратов (как местного, так и системного использования), а также в качестве радиопротекторных препаратов, иммунодепрессантов (для лечения ревматоидного артрита). Кроме того, была обнаружена зависимость между типом радикалов в структуре и активностью соединений (более сложный радикал повышает фармакологическую активность, за исключением иммуносупрессивной активности).

Список литературы

1. Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г. Список лекарственных растений Казахстана. – Алматы: 2012. - 139 с.
2. Фармакогнозия. Атлас. Лекарственное растительное сырье. Анатомо-диагностические признаки фармакопейного и не фармакопейного лекарственного растительного сырья. Самылина И.А., Аносова О.Г.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, том 1,2 3.
3. Д.А. Филимонов. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова и др. // Химия гетероциклических соединений. - 2014. - № 3. - С. 483-499.
4. Heng Luo. Dynamic Variation Patterns of Aconitum Alkaloids in Daughter Root of *Aconitum Carmichaelii* (Fuji) in the Decoction Process Based on the Content Changes of Nine Aconitum Alkaloids by HPLC- MS- MS/ Heng Luo, Zhifang Huang, et al. // Iran J Pharm Res. – Winter 2016. - Vol. 15 (1). P. 263–273.

РАЗРАБОТКА СПРЕЯ, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Саякова Г.М., Сулейманова А.М., Сагынбай А.А.

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан

Введение. В последнее время отмечается рост грибковых заболеваний кожи в мире, в частности и в Казахстане. Особенно растет распространенность микозов стоп и онихомикоза, которыми страдает почти каждый второй человек. Все это объясняется ухудшением экологии, а в некоторых государствах социально-экономической обстановкой. Заболевание это социальное, широко распространенное, требующее постоянного внимания.

До 90-х годов XX века лечение микозов представляло трудную задачу из-за его длительности, неэффективности и частоты аллергических осложнений. На сегодняшний день, в связи с ростом заболеваний, сопровождающихся различными иммунодефицитными состояниями, возрос интерес ученых к поражениям различных органов и тканей организма человека патогенными и условно патогенными грибковыми инфекциями. Доля микозов от всех болезней кожи и ногтей составляет от 37 до 42 %. Микозы стоп по частоте проявлений приближаются к простудным заболеваниям. Микоз стоп провоцируется различными грибами, передающихся при контакте с зараженными вещами. Инфекцию могут вызвать различного вида трихофитоны: чаще *Trichophyton mentographytes*, реже *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*. Иногда инфекцию провоцируют эпидермофитон *Epidermophyton floccosum*, обычно поражающий кожу паха, но также вызывающий грибок на ногах. Инфекцию можно подхватить при посещении бань, бассейнов, в случае использования личными предметами зараженного человека. Также причинами микоза стоп могут являться: повышенная потливость ног, наличие микротравм кожи в результате ношения узкой или неудобной обуви, длительное время пребывания в резиновой или кожаной обуви и др. Микоз стоп особенно распространен чаще всего среди взрослых. Мужчины чаще болевают микозом стоп, нежели женщины. Так, как инфекция чаще всего наблюдается среди людей, занимающихся спортом, иногда заболевание называют «нога спортсмена». Особенно проявление грибковых заболеваний зачастую встречается в солдатской среде. Постоянная служба в армии вынуждает солдат носить каждый день закрытую обувь – кожаные сапоги, в результате чего часто наблюдаются грибковые заболевания. Постоянно сопровождающий зуд ног, требует чесывания во время бега, что создает большое неудобство.

На рынке Казахстана отсутствуют экономически доступные медицинские препараты для лечения грибковых заболеваний. В основном противогрибковые препараты привозят из ближнего и дальнего зарубежья, хотя есть все возможности создавать свои препараты. Поэтому разработка новой, эффективной и экономически выгодной лекарственной формы является на сегодняшний день в Казахстане весьма актуальной проблемой [1].

В состав нашего препарата вошел густой экстракт жимолости илийской, полученный методом CO_2 критической экстракцией. Также в состав входит 36,6-37,5 % раствор формальдегида и 95 % этиловый спирт. По своим физическим свойствам формальдегид это бесцветная жидкость, имеющая специфический острый запах; мутнеет при низких температурах с выпадением осадка. Применяется в основном, как дезодорирующее, дезинфицирующее средство, при дублении кожи. Он препятствует разложению органических веществ, отчего используется при бальзамировании и длительном хранении органов. Однако мы использовали другое свойство формальдегида, использовали его как антисептическое средство. Сочетание трех наших созданных компонентов показывают хороший фармакологический эффект, который дан нами на испытание пока в армейскую службу, затем в кожное отделение.

Цель исследования. Создание новой и экономически выгодной лекарственной формы в виде спрея, обладающего противогрибковым действием, пригодного для выпуска и применения в фармацевтической и медицинской практиках.

Методы исследования. Качественное обнаружение – реакции с хроматографией в тонком слое сорбента и количественное определение йодометрическое титрование.

Основные результаты. Нами была использована жимолость (*Lonicera*), местного произрастания, который представлял листопадный кустарник высотой 1,5 – 2,5 м, с красно- желтоватой корой. Ягоды жимолости съедобны синего цвета, однако до сих пор не используемые в традиционной медицине. Они содержат сахара (фруктозу, глюкозу, сахарозу, галактозу) (3-13 %), витамин С (20-50 мг%), витамин Р (400-1500 мг%), антоцианы, катехины, каротиноиды, пектиновые вещества (1,1-1,6 %), макро- и микроэлементы [1]. Используемый нами густой экстракт жимолости илийской (*Lonicera*) обладает широким спектром фармакологических свойств. Экстракт оказывает антиоксидантное, противогрибковое, противомикробное и антибактериальное эффекты. В тандеме с формальдегидом оказывает сильный противогрибковый эффект. Входящий в состав спрея раствор формальдегида (формалин) издревле применяли для борьбы с потоотделением. Формальдегид является сильным антисептиком, уничтожающим клеточную ткань микроорганизмов и бактерий, скапливающихся в местах повышенного потоотделения (как правило это пальцы ног и ступни) и создающим среду, где резко замедляется рост и размножение этих микроорганизмов. Формальдегид активен в отношении дрожжеподобных и плесневых грибов, грамположительных и грамотрицательных бактерий. Формальдегид содержит дубильные вещества, которые сушат кожу и снижают ее потоотделение. Он устраняет запах внутри обуви и не оставляет следа на носках [2].

Вначале нами был проведен анализ на качественное обнаружение главного компонента- жимолости илийской методом хроматографии в тонком слое сорбента. Но вначале мы извлекали биологически активные вещества из растительного сырья. Для этого брали растительное сырье в количестве 5 г и

прибавляли 50 мл 70 % этилового спирта (подбор этилового спирта начинали с 30 %, затем 40 %, 70 % и 95 %, лучшим оказался спирт этиловый в концентрации 70%) помещали в колбу с обратным холодильником и проводили экстракцию на водяной бане в течение 30 минут. Извлечение охлаждали, отфильтровывали через фильтровальную бумагу и полученный фильтрат наносили на колонку диаметром 1 см, заполненную LN_{20} сорбентом, промывали 50 мл водой очищенной и элюировали флавоноиды с колонки 70 %-ным этанолом, отбирали окрашенную в желтоватый цвет фракцию. Полученный элюат упаривали до половины объема и использовали для проведения качественных реакций и хроматографического анализа флавоноидов. Для этого проделали следующие качественные реакции:

1. Цианидиновая реакция. К 1 мл извлечения прибавляли 3 капли хлороводородной кислоты концентрированной и 2 щепотки металлического магния. Наблюдается красное окрашивание.

2. Реакция со щелочью. К 1 мл извлечения прибавляли 2 капли 10%-ного спиртоводного раствора натрия гидроксида. Раствор имел желтое окрашивание.

3. Реакция с железа (III) хлоридом. К 1 мл извлечения прибавляли 3 капли 1 %-ного спиртового раствора железа хлорида. Образовалась коричневая окраска.

4. Реакция с ванилином в кислоте хлороводородной концентрированной. К 1 мл прибавляли несколько капель 1%-ного раствора ванилина в кислоте хлороводородной концентрированной наблюдалась красная окраска, что свидетельствовало о наличии флавоноидов, обладающих противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом.

Также провели **хроматографический анализ** флавоноидов в жимолости илийской. 5 мл извлечения упарили досуха на водяной бане в выпарительной чашке. Остаток растворили в 0,5 мл спирте этиловом, наносили его на хроматографическую пластинку, покрытую слоем силикагеля. В качестве стандарта использовали рутин. Пластинки помещали в камеры с системой растворителя: этилацетат-кислота муравьиная-вода очищенная (35:7,5:8,5). После продвижения фронта растворителей на 10 см хроматограмму высушивали в вытяжном шкафу, отметили пятна флавоноидов в видимом и УФ-свете до и после обработки 10 %-ным спиртовым раствором натрия гидроксида. Среднее значение $R_f = 0,58$. [7].

2. Для определения формальдегида: брали 2 мл раствора нитрата серебра прибавляли 12 капель раствора аммиака и 3 капли нашего препарата, нагревали на водяной бане при температуре 60°C , при этом наблюдали налет серебряного зеркала.

Затем к раствору 0,03 г салициловой кислоты в 5 мл концентрированной серной кислоты прибавляли 2 капли нашего препарата и нагревали, при этом наблюдали появление красноватого окрашивания, что свидетельствует о наличии альдегидной группы в растворе формальдегида.

Количественное определение проводили йодометрическим титрованием. Содержание в 1 мл 0,1 М. раствора йода соответствует 0,0015001 г/мл

формалина, которого в препарате было 37,2 %.

Выводы. Нами разработана новая лекарственная форма, обладающая противогрибковым эффектом. Предполагается дальнейшее научное исследование с сотрудниками медицинских учреждений. В состав препарата входят густой экстракт из отечественного растительного сырья жимолости илийской, раствор формальдегида и спирт этиловый, обладающие антисептическим действием.

Список литературы

1. Полный атлас лекарственных растений, автор Сафонов Н.Н., Москва, ЭКСМО 2008., 310 с.
2. Кожные и венерические болезни, Иванов О.Л, Шико; Москва, 2006.
3. Грибковые заболевания. Бурова С. А., М: Знания., 2010.
4. Синтетические химиотерапевтические препараты для лечения микозов. Падейская Е. Н., Бакланова О. В., М: Медицина., 2004.
5. Руководство по практической микологии. Курбанова А. А., Потекаев Н. С., М.: Медицина., 2001.
6. Грибковые заболевания ног. Сергеев А. Ю. Москва. Медицина., 2001.
7. Практикум по фармакогнозии., Харьков, Издательство НФаУ, «Золотые страницы», «МТК-Книга», 2004., 510с.

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ УРОВНЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ *Светличная К.С.*

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. Современный этап развития фармацевтической отрасли характеризуется сочетанием сложных и противоречивых процессов глобализации бизнеса, ограниченности ресурсов, ускорения технологических нововведений, в результате чего отмечается усиление конкуренции [3]. Усложнились проблемы производства и распределения, к ним добавились заботы о возможности технологических прорывов, структурных изменений экономики и рынка. Таким образом, в начале XXI века на первый план вышли проблемы стратегические [2].

Выбирая конкурентную стратегию, следует учитывать влияние внешней среды и оценивать внутренние ресурсы, которыми владеет фармацевтическая компания (ФК). От того, насколько внутренняя среда будет отвечать конкурентной стратегии, зависят возможности развития ФК.

Необходимо отметить, что на практике выбор и разработка стратегий относительно реализации конкурентных преимуществ должны базироваться на результатах диагностики финансового состояния ФК и их потребительской привлекательности, которая проводится в рамках оценки конкурентоспособности. Однако в настоящее время это связано с рядом проблем. Во-первых, в научной литературе отсутствует модель, которая характеризует взаимосвязь и взаимозависимость конкурентоспособности и инструментов ее достижения, во-вторых, отсутствует комплексная количественная методика ее оценки, что усложняет исследование преимуществ и недостатков по сравнению с конкурирующими ФК, в-третьих, не определены рекомендации относительно повышения конкурентоспособности, которые обусловлены выявлением конкурентных преимуществ, в-четвертых, не сформирован выбор конкурентной стратегии, которая направлена на достижение долгосрочных конкурентных позиций ФК в фармацевтической отрасли.

Все вышеизложенное и обуславливает актуальность проблемы, которая заключается в необходимости продолжения исследований в данном направлении, обоснование теоретических положений обеспечения конкурентоспособности, разработки комплексной оценки уровня конкурентоспособности и рекомендаций относительно выбора и формирования конкурентной стратегии ФК на основе этой оценки.

Цель исследования. Разработка теоретических и методических вопросов формирования системы оценки уровня конкурентоспособности ФК, которая позволяет обеспечить необходимую достоверность расчетов и исключить возможность принятия необоснованных решений при выборе конкурентной стратегии.

Методы исследования. Опыт наиболее экономически развитых и

конкурентоспособных стран мира показывает, что одним из главных в управлении конкурентоспособностью ФК является оценка ее уровня. Единственного подхода к оценке конкурентоспособности ФК на сегодняшний день не существует, как нет и единого алгоритма. На рис. 1 предложена схема оценки конкурентоспособности ФК с учетом результатов ее деятельности.

На первом этапе оценки конкурентоспособности определяется на какой из 4 стадий жизненного цикла находится анализируемая ФК.

Следующий этап характеризуется выбором основных финансовых показателей, которые характеризуют деятельность ФК. В качестве основных показателей, примем: объем производства (показатель, который характеризует масштаб производства и необходимую емкость рынка); производительность труда (выработку на 1 работника); фондовооруженность труда; фондоотдача; валовая рентабельность продаж; фонд оплаты труда; платежеспособность ФК; ассортимент лекарственных препаратов; конкурентоспособность выпускаемой продукции.

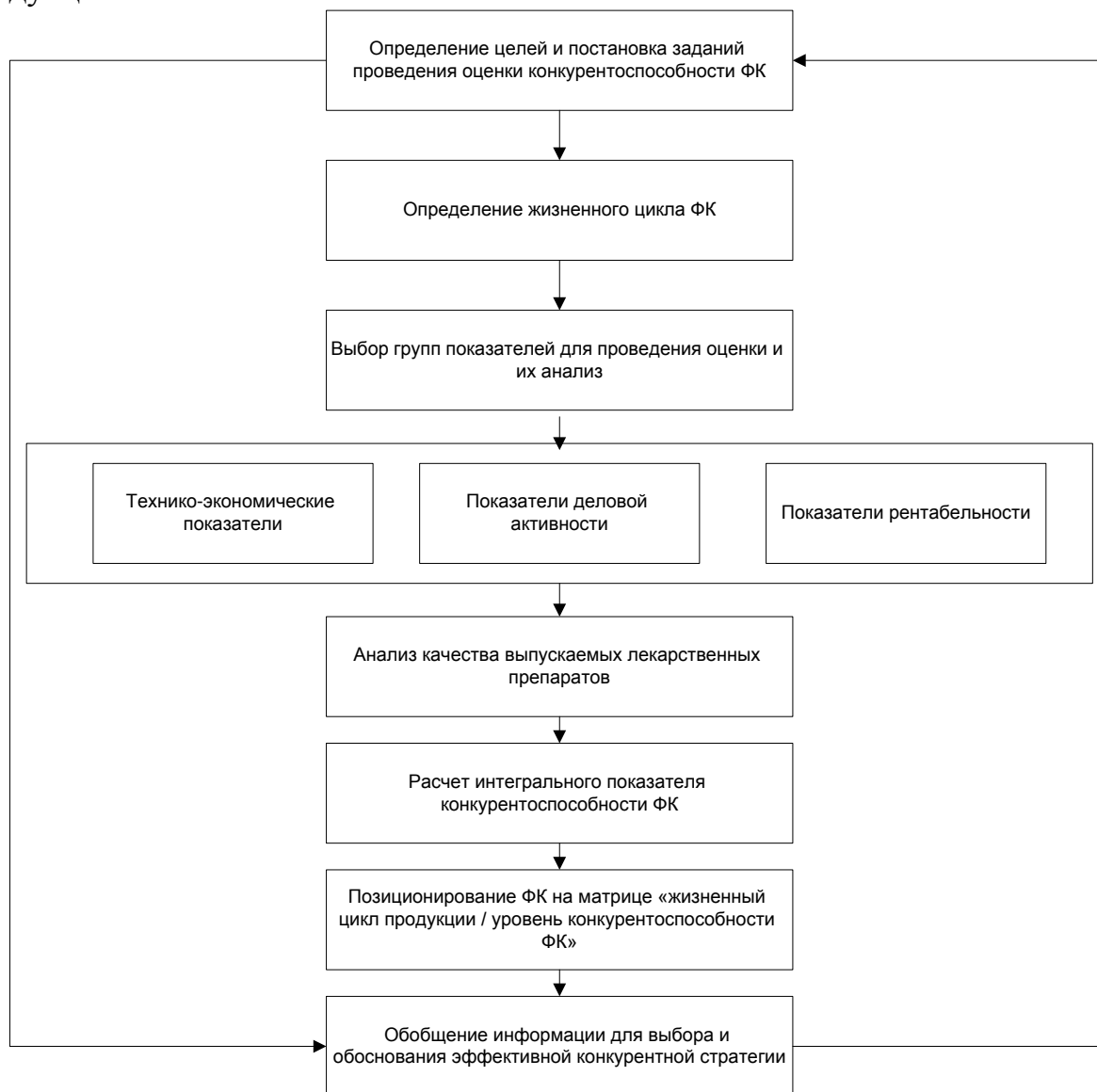


Рис. 1. Алгоритм проведения оценки уровня конкурентоспособности ФК

Для формулировки и выбора стратегии существует большое количество

моделей и матриц, одна из них матрица ADL. Она позволяет планировать стратегию компании, товара или услуги в соответствии со стадией жизненного цикла отрасли и силой компании на рынке [4].

В основе подхода к портфельному анализу фирмы Arthur D. Little (модель ADL) лежит концепция жизненного цикла отрасли или бизнес-единицы, в соответствии с которой каждая бизнес-единица проходит в своем развитии четыре стадии: рождение, развитие, зрелость и спад. Другим параметром является конкурентная позиция бизнеса: от ведущей к слабой (всего в модели ADL их рассматривается пять) [1].

Основные результаты. Используя матрицу ADL на седьмом этапе, можно определить правильные направления для стратегических управленческих решений и долгосрочный вектор развития для ФК.

На основании предложенной методики нами была проведена оценка уровня конкурентоспособности 3-х ФК Харьковского региона, полученные результаты представлены на рис. 2.

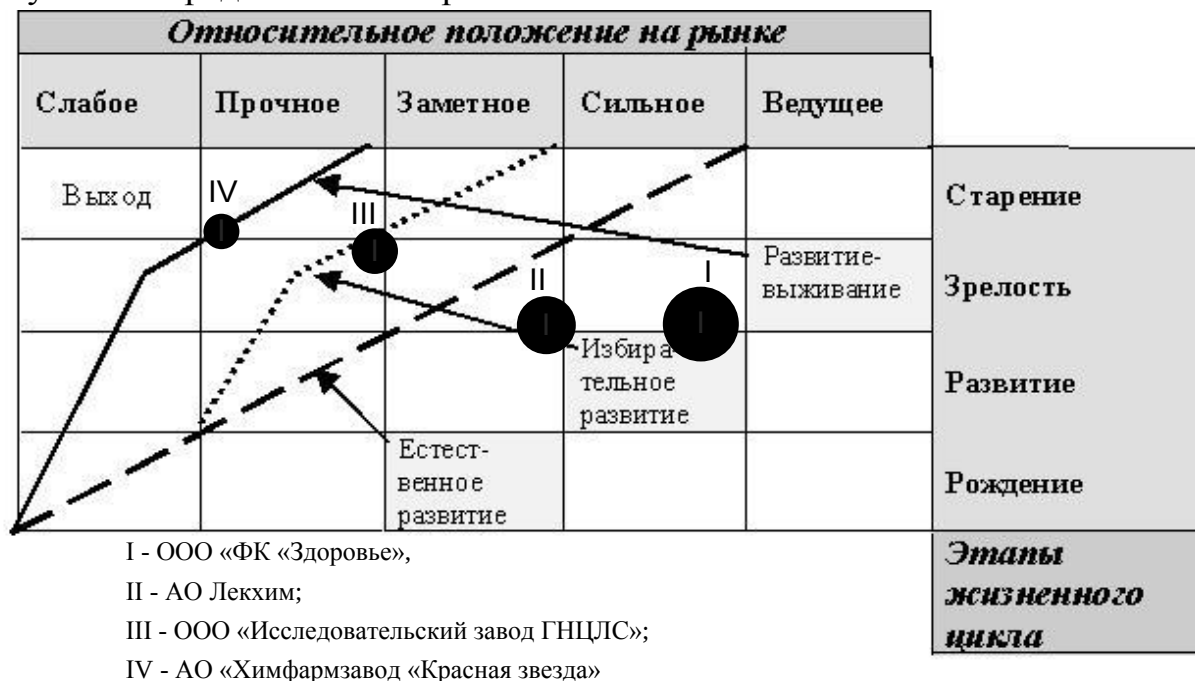


Рис. 2. Расположение ФК на матрице Arthur D. Little (ADL/LC)

Из полученных данных видим, что в зоне естественного развития находятся 2 компании – ООО «ФК «Здоровье» и АО Лекхим, данные ФК имеют высокий уровень конкурентоспособности выпускаемой продукции среди конкурентов, а также высокие технико-экономические и финансовые показатели. В зоне избирательное развитие находится ООО «Исследовательский завод ГНЦЛС», ФК АО «Химфармзавод «Красная звезда» заняла место в зоне доказательства жизнеспособности.

Для повышения стойкости развития и конкурентоспособности деятельности ФК предложены мероприятия относительно снижения дефицита основного, вспомогательного сырья и материалов, организации производства и продажи выпускаемых лекарственных препаратов в интеграционной структуре,

что включает открытие собственных дистрибьюторских компаний и аптечных сетей.

Выводы. Одним из главных элементов управления конкурентоспособностью ФК является оценка ее уровня. Только количественная оценка позволяет измерять уровень конкурентоспособности и управлять им. В современных условиях оценка конкурентоспособности предприятия и его продукции, отрасли, страны является важным условием разработки государственной политики экономической безопасности, региональной и отраслевой политики.

В статье предложена методика оценки конкурентоспособности ФК. Оценка конкурентоспособности предприятия в конкретный момент его существования на определенной фазе его экономического развития представляет собой сложную многоаспектную задачу, это связано с необходимостью оценить комплекс показателей, которые характеризуют все направления деятельности ФК и формируют уровень ее конкурентоспособности. Для каждого отдельного случая существуют соответствующие рекомендации относительно поведения ФК и улучшения ее положения на рынке, необходимых организационных изменений для повышения или укрепления уровня конкурентоспособности.

Список литературы

1. Ансофф И. Стратегическое управление / И. Ансофф ; пер. с англ. ; под ред. Л.И. Евенко. – М. : Экономика, 1989. – 519 с.
2. Иванов Ю.Б. Теоретичні основи конкурентної стратегії підприємства : Монографія / Ю.Б. Іванов та ін.; За заг. ред. Ю.Б. Іванова ; ХНЕУ. – Х.: ВД «ИНЖЕК», 2006 – 383 с.
3. Павлова В.А. Конкурентоспроможність підприємства: оцінка та стратегія забезпечення: Монографія. / В.А. Павлова ; Дніпропетровськ : ДУЕП, 2006. – 276 с.
4. Портер М. Конкурентная стратегия: Методика анализа отраслей и конкурентов. / Пер. с англ. – М.: Альпина Бизнес Букс, 2005. – 234 с.

ДОСЛІДЖЕННЯ В'ЯЗКО-ПЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ ЛОПУХА

Сегі Анан Марсель, Кухтенко Г.П., Ніколайчук Н.О., Гладух Є.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Структурно-механічні характеристики помітно впливають на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин з м'яких лікарських форм, а також на їх споживчі властивості: намазуваність, адгезію, здатність видавлюватися з туб [1-3].

Зручність і легкість нанесення на тканини або слизову оболонку асоціюється у пацієнта з тими зусиллями, які він додає для розподілу на поверхні шкіри певної кількості препарату. Цей процес аналогічний тому, який відбувається під час зрушення в'язко-пластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, що додається пацієнтом, – не що інше, як напруга зсуву, яка характеризує опірність матеріалу деформаціям при певній швидкості і може бути виміряна інструментальним шляхом [4].

У зв'язку з цим, оцінка характеристик реологій – важливий і невід'ємний фрагмент досліджень по створенню м'яких лікарських форм для дерматологічної практики [5, 6].

Мета дослідження. Дослідження в'язко-пластичних властивостей розробленої м'якої лікарської форми для застосування в дерматології, що містить густий екстракт лопуха.

Методи дослідження. Проведеними раніше дослідженнями [6] нами встановлений оптимальний склад лікарського засобу для зовнішнього застосування, що містить густий екстракт лопуха на основі гідроксиметилцелюлози.

Зразки готували за стандартною технологічною схемою у відповідності до вимог Державної фармакопеї. Густий екстракт лопуха в основу вводили в кількості 5 %, з подальшим перемішуванням на гомогенізаторі Polytron®System PT 2500 E («Kinematica AG», Швейцарія) протягом 10 хв. із швидкістю 5000 об/хв.

Дослідження в'язко-пластичних властивостей зразку виконували на реометрі «Rheolab QC» (Anton Paar, Австрія) з циліндричною вимірювальною системою C-CC27/SS, що відповідає вимогам стандарту ISO 3219. Реологічні параметри досліджувались при температурі $25 \pm 0,2$ °C. Хід експерименту керувався за допомогою програмного забезпечення RheoPlus. Ротаційний віскозиметр дозволяє вимірювати дотичну напругу зсуву (τ) в інтервалі $0,5 - 3,0 \cdot 10^4$ Па, градієнт швидкості зсуву ($D\dot{\gamma}$ с⁻¹) від 0,1 до 4000 с⁻¹, в'язкість (η) – від 1 до 106 Па·с.

Дослідження реологічної кривої та кривої в'язкості виконували у три етапи:

1. лінійне збільшення швидкості зсуву від 0,1 с⁻¹ до 150 с⁻¹ з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 5 с;
2. постійний зсув при швидкості зсуву 150 с⁻¹, одна точка виміру з

тривалістю виміру 5 с;

3. лінійний спад швидкості зсуву від 150 s^{-1} до $0,1 \text{ s}^{-1}$ з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 5 с.

Окрім дослідження реологічної кривої та кривої в'язкості, визначали точку плину за допомогою моделі Кесона. Точку плину розраховували в діапазоні від $0,1 \text{ s}^{-1}$ до 150 s^{-1} .

Дослідження в умовах «руйнування – відновлення» виконували у три етапи:

1) постійний зсув при швидкості 1 s^{-1} , 5 точок виміру, тривалість точки виміру 5 с.

2) постійний зсув при швидкості 100 s^{-1} , 50 точок виміру, тривалість точки виміру 1 с.

3) постійний зсув при швидкості 1 s^{-1} , 250 точок виміру, тривалість точки виміру 1 с.

Основні результати.

Дослідження в'язко-пластичних властивостей є обов'язковим етапом фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів. Сукупність таких показників дозволяє охарактеризувати дисперсну систему з позиції споживчих властивостей, тобто намазуваності та екструзії з туби, а також визначити температурні та швидкісні параметри технологічного процесу виробництва м'якої лікарської форми.

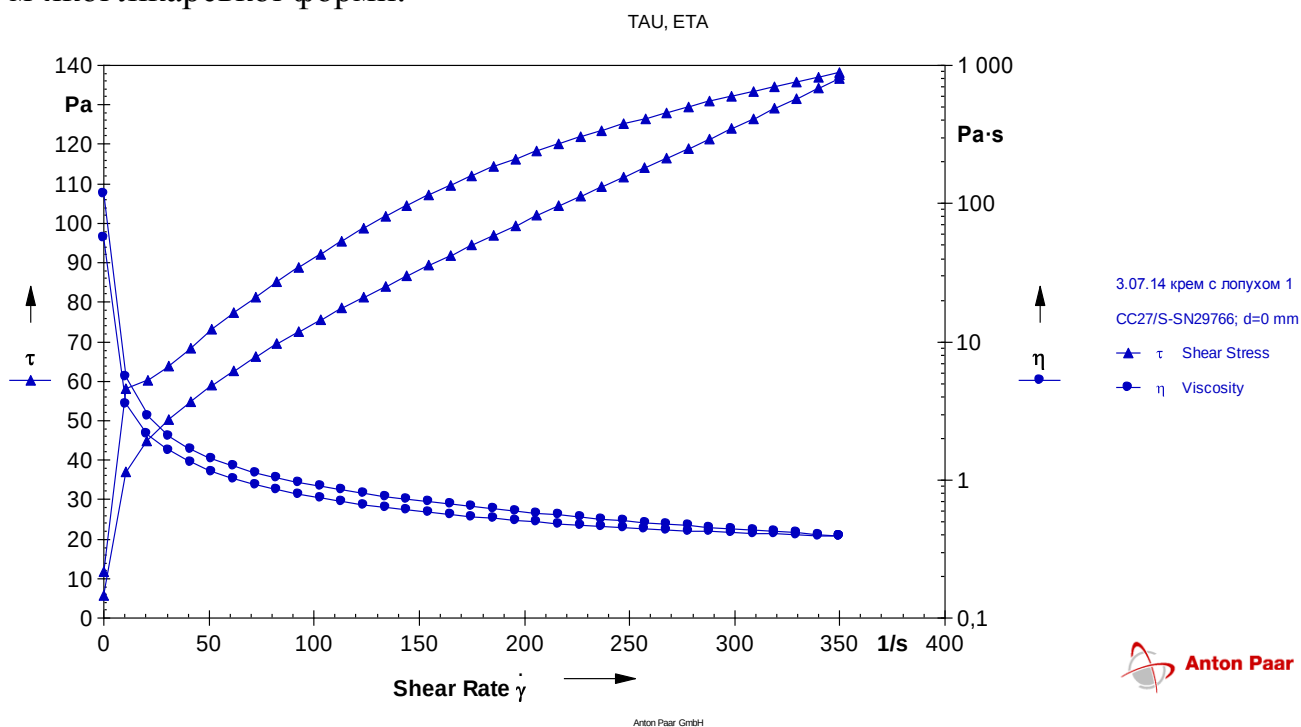


Рис. 1 Реограма плину гелю та залежність структурної в'язкості гелю від швидкості зсуву

Результати дослідження розробленого гелю наведені на рис. 1, й дозволяють оцінити структурно-механічну поведінку лікарського засобу. Гель відноситься до структурованих систем с певною плинністю. Дана напруга зсуву

характеризує напругу структури зовнішньому руйнівному зусиллю (швидкості зсуву) при досягненні якого система поводить себе як тверде тіло. На практиці данні значення дозволяють охарактеризувати процес екструзії, який для всіх зразків дещо затриваний при 20 °С, тобто вимагає прикладання певних зусиль.

Результатами дослідження встановлено, що гель має незначну межу плинності (до 100 Па), для течії йому достатньо незначного зусилля, щоб привести структуровану систему до руйнування. Володіючи такою межею плинності, дана система характеризується псевдопластичним типом течії, що дозволяє стверджувати, про високу екструзійну здатність.

Розрахована площа петлі гістерезису (4762,5 Па/с) визначається як достатня, що дозволяє прогнозувати поведінку гелю після його виготовлення на стадії фасування в туби. Значення механічної стабільності гелю не перевищує значення 1,19, що вказує на той факт, що в структурі лікарського засобу представлені лише коагуляційні зв'язки, які забезпечують повну зворотність деформацій після зняття напруги та збереження реологічних властивостей у процесі зберігання.

В багатьох моделях для опису реологічної кривої приймається, що в'язкість прагне до постійного граничного значення при високих швидкостях зсуву. Тому її часто називають «в'язкістю при безкінечній швидкості зсуву».

ЗПТ

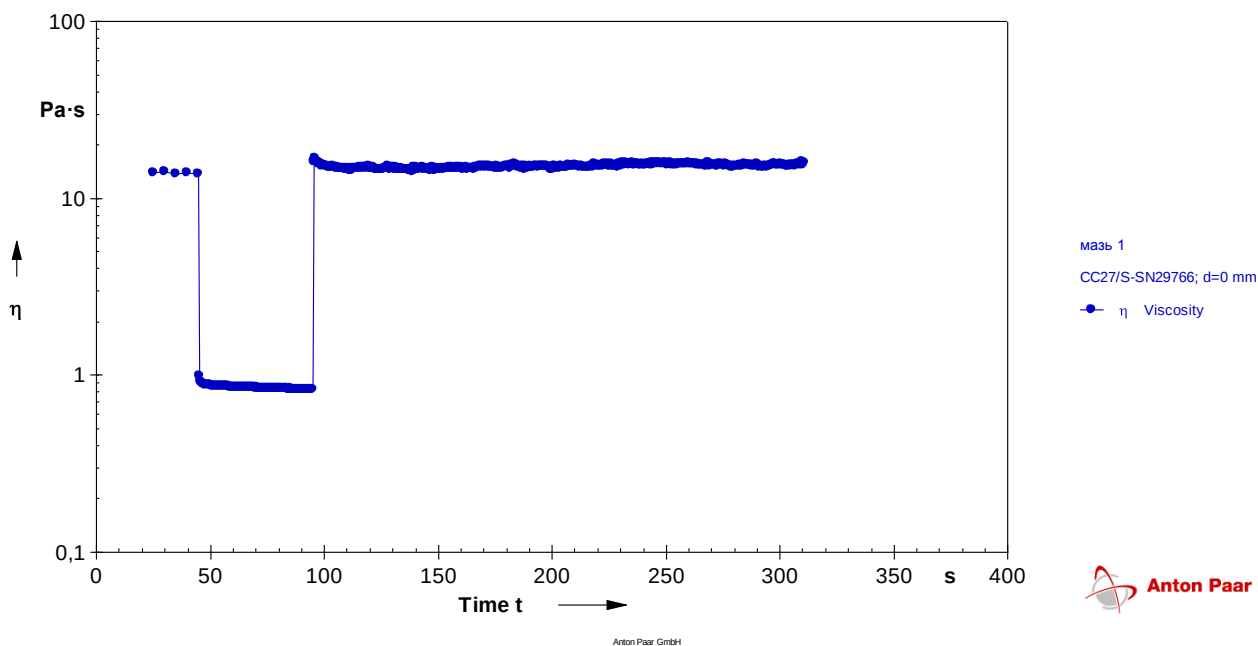


Рис. 2 Залежність структурної в'язкості емульсії м/в від швидкості зсуву

Дослідження дисперсних систем в умовах «руйнування – відновлення» характеризує їх механічну стабільність. Після 50 с механічного руйнування гелю зі швидкістю зсуву 100 с⁻¹ спостерігається повне відновлення структури. При чому після 10 с відновлення відбувається на 106,11%, після 60 с – 99,377%.

Висновки. Проведено дослідження в'язко-пластичних властивостей емульсії типу м/в, досліджено тип плинності системи, точку плинності, площу петлі гістерезису, досліджено механічну стабільність. Досліджувана емульсія придатна за всіма показниками для подальших досліджень і може бути

використана як основа для м'якого лікарського засобу.

Список літератури

6. Goodwin J. ,Hughes R. (2000) Rheology for Chemists: An Introduction, Cambridge: Royal Society for Chemistry.

7. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko, І. Іудіна, G. Kuhtenko, V. Chueshov, І. Gladukh // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології : монографія / головний ред. В. Новіков. – Лівів : вид-во Львівської політехніки, 2015. – 256 с.

8. Mezger T.Rheology Handbook, Hannover: William Andrew. AppliedSci. Publishers.

9. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / І. V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. № 7(4). – P. 729-734.

10. Кухтенко Г.П. / Исследование реологических свойств эмульсионных систем в зависимости от состава эмульгирующей смеси и технологии изготовления // Рецепт. – 2015. - № 5(103). – С. 85-89.

11. Гладух Є.В. Розробка та дослідження гелю з екстрактом лопуха для застосування в дерматології / Є.В. Гладух, Сегі Анан Марсель, Н.О. Ніколайчук, В.В. Шматенко // Journal «ScienceRise». – 2016. – №2/4(19). – С. 23-27.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЛОРПРОМАЗИНА НА ЭТАПЕ УДАЛЕНИЯ ГЛИЦЕРИНА ИЗ ЗАМОРОЖЕННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ

Семионова Е.А., Орлова Н.В., Шпакова Н.М.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков, Украина

Введение. В настоящее время длительное хранение клеток крови и её компонентов возможно в условиях низкотемпературного криоконсервирования. Наиболее эффективным является метод низкотемпературного хранения эритроцитов с использованием проникающего криопротектора глицерина [5]. Однако при перенесении размороженных эритроцитов в кровяное русло, клетки подвергаются постгипертоническому лизису. В этом случае для предотвращения развития постгипертонического лизиса используют многоступенчатую отмывку клеток от глицерина, которая заключается в постепенном снижении осмоляльности окружающей клетки среды. Предложенная методика многоступенчатого удаления глицерина из эритроцитов человека не безупречна, т.к. сопровождается гибелью части клеток.

Постгипертонический шок эритроцитов моделирует влияние факторов криоповреждения, которые действуют на этапе размораживания эритроцитов, а также при перенесении в кровеносное русло клеток, которые были криоконсервированы под защитой проникающего криопротектора. Постгипертонический шок осуществляется в результате переноса клеток в изотонические условия из гипертонических сред при положительных температурах. Постгипертонический лизис представляет собой повреждение эритроцитов, подвергнутых действию постгипертонического шока.

Хлорпромазин представляет собой катионное амфифильное соединение, являющееся производным фенотиазина. Хлорпромазин способен защищать эритроциты при действии на них разных факторов криоповреждения. Так, был показан антигемолитический эффект хлорпромазина в условиях гипертонического шока, гипертонического криогемолиза, гипотонического лизиса эритроцитов человека [3, 4].

Цель исследования. Изучить влияние хлорпромазина на чувствительность эритроцитов человека к действию постгипертонического шока и оценить эффективность хлорпромазина на этапе удаления глицерина из клеток, подвергнутых замораживанию-отогреву.

Методы исследования. Для исследования использовали эритроциты, полученные из донорской крови человека, заготовленной на гемоконсерванте «Глюгицир» («Биофарма», Украина). Эксперименты проведены в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными V Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013) и согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Эритроциты выделяли из крови по стандартной методике [1] и хранили в виде плотного осадка не более 4 ч при 0 °С. Все среды готовили на фосфатном буфере (0,01 моль/л), рН 7,4.

Постгипертонический лизис эритроцитов осуществляли перенесением клеток из гипертонического раствора (1,75 моль/л NaCl) в изотоническую среду (0,15 моль/л NaCl) при 37 или 0 °С. Конечный гематокрит – 0,4 %. Хлорпромазин добавляли в изотоническую среду перед внесением в нее эритроцитов.

Замораживание суспензии клеток с глицерином (15 %) осуществляли путем быстрого погружения в жидкий азот (–196 °С). Отогрев производили при +40 °С с постоянным покачиванием. Удаление глицерина из отогретых клеток проводили по методу [2]. Хлорпромазин вносили в отмывочные среды перед внесением эритроцитов. Уровень гемолиза эритроцитов определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 543 нм.

Значение максимальной антигемолитической активности хлорпромазина рассчитывали по формуле:

$$AG_{\text{макс}} = \frac{\kappa - a}{\kappa} \times 100 \%, \text{ где}$$

κ – величина гемолиза эритроцитов в отсутствии амфифильного вещества;

a – минимальная величина гемолиза эритроцитов в присутствии амфифильного вещества.

Плато эффективных концентраций определяли как диапазон концентраций хлорпромазина, в пределах которого наблюдается минимальный уровень гемолиза эритроцитов, а эффективную концентрацию – как концентрацию вещества, соответствующую середине плато. В этой концентрации хлорпромазин оказывает максимальное антигемолитическое действие.

Экспериментальные данные представлены как среднее арифметическое значение количественных показателей (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего арифметического (m).

Основные результаты. Уровень постгипертонического лизиса эритроцитов, которые были перенесены из среды, содержащей 1,75 моль/л NaCl, в изотонический раствор составляет 93 ± 3 %. В том случае, когда в среду, содержащую 0,15 моль/л NaCl, вносили хлорпромазин, уровень постгипертонического лизиса эритроцитов максимально снижался в 3 раза. Указанный защитный эффект хлорпромазина в условиях постгипертонического шока эритроцитов человека установлен при 0 °С, но не при 37 °С. При использовании хлорпромазина в концентрациях 180 и 600 мкмоль/л антигемолитическая активность вещества составляет 44 и 68 % соответственно (см таблицу 1).

Наиболее распространенным и широко используемым для продолжительного хранения эритроцитов человека является метод криоконсервирования под защитой глицерина (15 %).

Таблица 1

Уровень антигемолитической активности хлорпромазина в условиях постгипертонического шока эритроцитов (0 °С) и при удалении глицерина из отогретых клеток (2 этап) ($M \pm m$, $n = 6$)

Концентрация хлорпромазина, мкмоль/л	Антигемолитическая активность, %	
	Постгипертонический шок	Удаление глицерина из эритроцитов
180	44 ± 6	58 ± 8
600	68 ± 5	64 ± 8

Схема повреждения эритроцитов после замораживания (до -196 °С под защитой глицерина) и последующего отогрева, а также многоэтапного удаления глицерина из клеток представлена на рисунке 1.

Перед трансфузией размороженных эритроцитов из них необходимо удалить криопротектор. Для удаления глицерина из отогретых клеток используют отмывочные среды, содержащие NaCl в концентрации 0,6 моль/л однократно (1 этап) и 0,15 моль/л двукратно (2 и 3 этапы) [2].

В ходе многоэтапного удаления глицерина из размороженных эритроцитов человека наибольший уровень повреждения клеток наблюдается на 2 этапе при помещении их в первую изотоническую среду (гемолиз 20 %) (рисунок 1 в). На данном этапе использование хлорпромазина в концентрациях, эффективных при постгипертоническом шоке (180 и 600 мкмоль/л), позволяет снизить уровень гемолиза клеток в 2,5-3 раза. Антигемолитическая активность вещества составляет порядка 60 % и не зависит от используемой концентрации амфила (таблица 1).

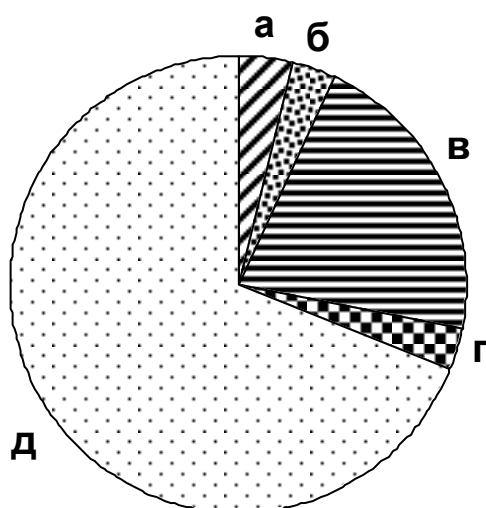


Рис. 1. Гемолитическое повреждение эритроцитов после замораживания (до -196 °С под защитой глицерина) и последующего отогрева (**а**), а также удаления глицерина из клеток с использованием отмывочных сред: 0,6 моль/л NaCl на 1-ом этапе (**б**), 0,15 моль/л NaCl на 2-ом и 3-ем этапах (**в** и **г** соответственно), **д** – сохранившиеся эритроциты.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1(б и г), процесс удаления глицерина из размороженных эритроцитов на 1-ом и 3-ем этапах приводит к незначительному гемолизу эритроцитов (не более 6 %), поэтому эффективность хлорпромазина была незначительной.

Выводы. Таким образом, хлорпромазин позволяет повысить эффективность метода замораживания эритроцитов с использованием глицерина. Поскольку защитный эффект хлорпромазина, выявленный в модельном эксперименте (постгипертонический шок эритроцитов человека при 0 °С), показан и в реальных условиях замораживания-отогрева эритроцитов, в частности на этапе удаления глицерина из клеток, следует говорить об адекватности используемой модели и целесообразности её применения в дальнейших экспериментах.

Список литературы

1. Особенности проявления постгипертонического лизиса эритроцитов некоторых млекопитающих / Е. А. Семионова, Н. А. Ершова, С. С. Ершов [и др.] // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 73-83.
2. Сравнительное изучение криоконсервированных эритроконцентратов при различных способах их отмывания / Н. В. Семёнова, Л. И. Фёдорова, В.Л.Виноградов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1986. – № 10. – С. 42-52.
3. Шпакова Н. М. Температурна та осмотична стійкість еритроцитів різних видів ссавців: Автореф. дис...доктора біол. наук. – 2014. – 44 с.
4. Application of alkyl sulfates and heat treated erythrocytes in hypertonic cryohemolysis / N. M. Shpakova, N. A. Iershova, N. V. Orlova [et al.] // Biotechnologia Acta. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 129-136.
5. Biochemical stabilization enhances red blood cell recovery and stability following cryopreservation / C. T. Wagner, M. L. Martowicz, S. A. Livesey [et al.] // Cryobiology. – 2002. – Vol. 45, № 2. – P. 153-166.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ХРАНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Семіонова Е.А., Орлова Н.В., Шпакова Н.М.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков, Украина

В настоящее время длительное хранение клеток крови и её компонентов возможно в условиях низкотемпературного криоконсервирования. Наиболее эффективным является метод с использованием проникающего криопротектора глицерина [1]. Однако, перед переносом размороженных эритроцитов в кровяное русло, глицерин необходимо удалить. Предложенная методика поэтапного удаления глицерина из эритроцитов человека не безупречна, т.к. сопровождается гибелью части клеток [3]. Хлорпромазин (ХПР) представляет собой катионное производное фенотиазина и способен защищать эритроциты при моделировании действия на них разных факторов криоповреждения (гипертонический шок, гипертонический криогемолиз, гипотонический лизис эритроцитов) [4].

Цель работы – изучить влияние ХПР на устойчивость клеток к постгипертонии при положительных температурах и оценить его эффективность на этапе удаления глицерина из клеток, подвергнутых замораживанию-отогреву.

Постгипертонический лизис эритроцитов осуществляли перенесением клеток из гипертонического раствора (1,75 моль/л NaCl) в изотоническую среду (0,15 моль/л NaCl) при 37 или 0 °С. Конечный гематокрит – 0,4 %. ХПР добавляли в изотоническую среду перед внесением в нее эритроцитов. Замораживание суспензии клеток с глицерином (15 %) осуществляли путем быстрого погружения в жидкий азот (–196°С). Для удаления глицерина из отогретых клеток использовали NaCl в концентрации 0,6 моль/л (однократно) и 0,15 моль/л (двукратно) в присутствии ХПР [3]. Уровень гемолиза эритроцитов определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 543 нм.

Действие постгипертонии на клетки моделирует ситуацию, наблюдаемую на этапе размораживания эритроцитов и удаления из них проникающего криопротектора [2]. Установлен защитный эффект ХПР при действии постгипертонии на эритроциты человека при 0, но не при 37 °С. При использовании ХПР в эффективных концентрациях 180 и 600 мкмоль/л антигемолитическая активность вещества составляет 48 и 77% соответственно.

В ходе поэтапного удаления глицерина из размороженных эритроцитов наибольший уровень повреждения наблюдается при помещении клеток в первую изотоническую среду (гемолиз 25 %). Использование ХПР в концентрациях, которые эффективны при постгипертоническом лизисе, позволяет снизить уровень гемолиза клеток в 2-3 раза. Антигемолитический активность вещества составляет 65-70 % независимо от используемой концентрации амфифила.

Таким образом, ХПР позволяет повысить эффективность метода

замораживания эритроцитов с использованием глицерина. Поскольку защитный эффект ХПР, выявленный в модельном эксперименте (действие постгипертонии на клетку при 0 °C), показан и в реальных условиях замораживания-отогрева эритроцитов, следует говорить об адекватности используемой модели и целесообразности её применения в дальнейших экспериментах.

Список литературы

1. Biochemical stabilization enhances red blood cell recovery and stability following cryopreservation / C. T. Wagner, M. L. Martowicz, S. A. Livesey et al. // Cryobiology. – 2002. – V. 45, № 2. – P. 153–166.
2. Особенности проявления постгипертонического лизиса эритроцитов некоторых млекопитающих / Е. А. Семионова, Н. А. Ершова, С. С. Ершов и др. // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2016. – Т.26, №1. – С.73-83.
3. Сравнительное изучение криоконсервированных эритроконцентратов при различных способах их отмывания / Н. В. Семёнова, Л. И. Фёдорова, В.Л.Виноградов и др. // Гематология и трансфузиология. – 1986. – № 10. – С. 42–52.
4. Шпакова Н. М. Температурна та осмотична стійкість еритроцитів різних видів ссавців: Автореф. дис...доктора біол. наук. – 2014. – 44 с.

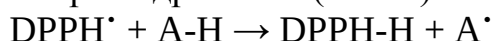
**АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ СКЛАДНИКІВ ПРЕПАРАТУ
«УРОЛЕСАН»****Середюк К.М., Яремкевич О.С., Стадницька Н.Є.**

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Вступ. В останні роки в усьому світі підвищився інтерес до природних антиоксидантів, поліфункціональних сполук різної природи, здатних усувати або гальмувати вільнорадикальне окиснення органічних речовин. Антиоксиданти є необхідними компонентами усіх тканин та клітин живих організмів. Учені зазначають, що зменшення захисних сил організму людини та розвиток серцевосудинних, онкологічних та інших захворювань пов'язано зі зниженням активності антиоксидантної системи, яке відбувається за рахунок впливу забрудненого середовища, радіації, стресів, паління, неякісного харчування. Активізувати роботу захисних сил організму можна за допомогою антиоксидантної терапії, тобто регулярного вживання продуктів з антиоксидантними властивостями.

У рослинній сировині поряд із білками, вуглеводами, вітамінами і мінеральними елементами містяться різні речовини вторинного походження, які належать до антиоксидантів і відіграють надзвичайно важливу роль у формуванні їх лікувально-профілактичних властивостей. Відомі результати досліджень антиоксидантної активності свіжих соків фруктів та овочів, екстрактів листя зеленого чаю, розмарину, амаранту, кісточок плодів винограду та ін. У зв'язку з цим варто вивчити і порівняти антиоксидантні властивості різних рослин, які мають багатокomпонентний склад, що робить складним їхній аналіз за величиною антиоксидантної активності індивідуальних сполук [1, 2].

Для виявлення антиоксидантних властивостей екстрактів із шротів лікарської рослинної сировини використовується метод, заснований на їх взаємодії з 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилом (DPPH):



За результатами попередніх досліджень було встановлено, що 70 %-ві екстракти із шротів трави материнки звичайної, плодів моркви та шишок хмелю виявляють високий рівень антиоксидантної активності (АОА), це відповідно 92%, 86,9 % та 31,8 % [3, 4].

Мета дослідження. Метою даної роботи було дослідження впливу екстрактів зі шротів лікарських рослин на процеси пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у тканинах курячої печінки, що зможе наблизити до розуміння механізмів біологічної дії цих екстрактів, застосування їх лікувальних властивостей у фармакології та медицині.

У процесі роботи використовували 40% етанольні екстракти зі шроту лікарських рослин у концентрації 10^{-4} мг/мл **Материнки звичайної** (*Origanum vulgare*), **Моркви дикої** (*Daucus carota* L.) та **Хмелю звичайного** (*Humulus lupulus* L.).

Процеси біологічного окиснення займають одне з центральних місць в метаболізмі клітини та цілому організмі. Якщо при дії зовнішніх впливів чи в

результаті захворювань рівновага між потужністю прооксидантної і антиоксидантної систем зміщується в бік першої, то виникає оксидативний стрес. Для оцінки напрямку таких змін використовують показники оксидативного стресу: вміст пероксидів ліпідів та продуктів їх метаболізму (ТБК-активні продукти), а також вміст карбонільних груп білків як результат ОМБ.

Методи дослідження. Дослідження проводили на гомогенаті курячої печінки. Для досліджень ПОЛ та ОМБ використовували екстракти одержані трьохступеневою мацерацією промислових шротів трави материнки, шишок хмелю та плодів моркви дикої 40% водно-етанольною сумішшю при кімнатній температурі $20 \pm 2-3$ °C у концентрації 10^{-4} мг/мл. Для порівняння антиоксидантних властивостей екстрактів, окрім контролю, були додатково проведені дослідження з відомим антиоксидантом аскорбіновою кислотою (гамма-лактон 2,3-дегідрол-гулонової кислоти).

Визначення обох показників оксидативного стресу здійснювали в одній пробі [5]. У відібраних зразках реакцією малонового діальдегіду (МДА) з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) визначали вміст вторинних продуктів ліпопероксидації (ТБК-активних продуктів). Принцип методу ґрунтується на активації ПОЛ іонами двовалентного заліза до рівня, який реєструється спектрофотометрично. При високій температурі в кислому середовищі МДА реагує з ТБК, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при 532 нм [6]. Кількість білка у пробах визначали за методом Лоурі [7]. Ступінь ОМБ визначали за кількістю утворених додаткових карбонільних груп (КГ) у бічних ланцюгах амінокислот, вміст яких визначали в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином [5]. Вміст КГ білків визначали на спектрофотометрі «Specord M-40» при довжині хвилі 370 нм.

Основні результати. В результаті проведених досліджень ліпопероксидації (рис. 1) було встановлено, що за дії всіх досліджуваних екстрактів шротів лікарських рослин відбувається значне зниження вмісту ТБК-активних продуктів порівняно з контролем та аскорбіновою кислотою, яку було обрано як еталон порівняння.

Як видно з діаграми, аскорбінова кислота у концентрації 10^{-4} мг/мл підтверджує свої антиоксидантні властивості, оскільки спостерігається зниження ТБАКП на 17 % порівняно з контролем. При застосуванні екстракту материнки звичайної (*Origanum vulgare* L.) спостерігається зниження вмісту ТБАКП на 71 % порівняно з контролем. Це свідчить, що екстракт цієї лікарської рослини проявляє високі показники антиоксидантної активності у процесах ПОЛ навіть порівняно з еталоном. Екстракт моркви дикої (*Daucus carota*) знижував вміст ТБАКП на 18 %, тобто в межах дії аскорбінової кислоти. Результати досліджень екстракту хмелю звичайного (*Humulus lupulus*) показали незначне зниження вмісту ТБАКП – всього на 3 % порівняно з контролем, що свідчить, що цей екстракт не володіє антиоксидантною активністю, але разом з цим не проявляє прооксидантні властивості.

З діаграми на рисунку 2 можна побачити, що всі досліджувані екстракти шротів лікарських рослин значно знижують вміст КГ як порівняно з контролем,

так і порівняно з аскорбіною кислотою. Це свідчить про високі показники антиоксидантної активності за результатами досліджень ОМБ.

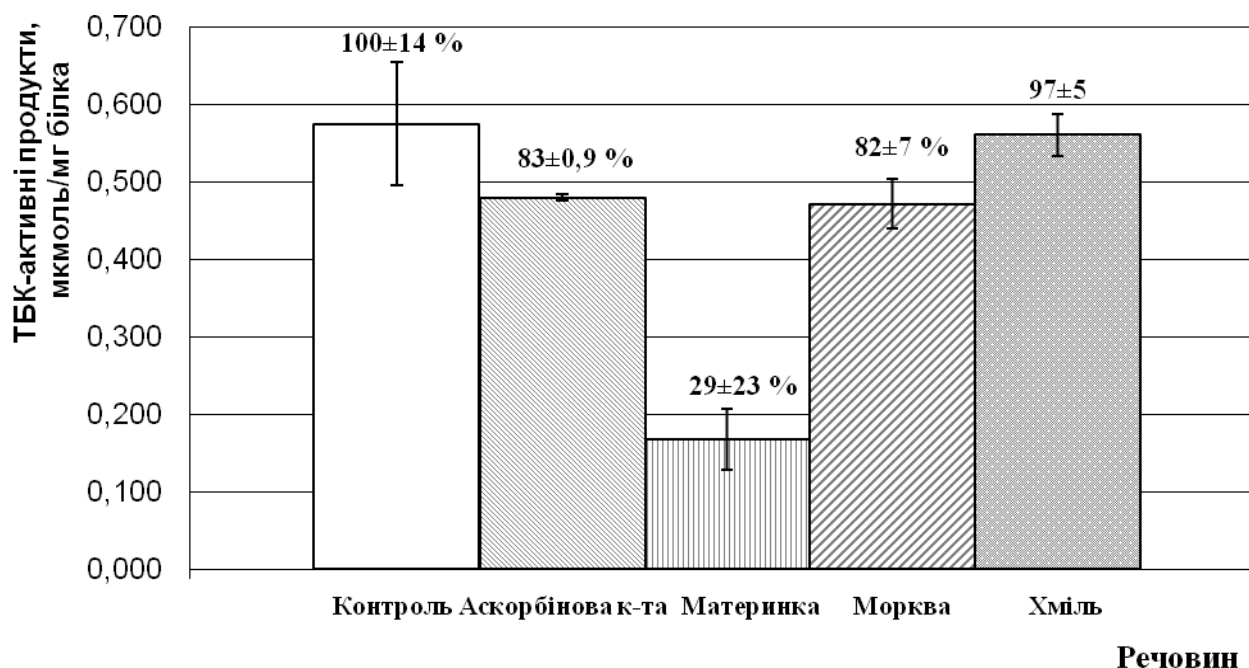


Рис.1. Вміст ТБКАП у гомогенаті курячої печінки за дії 40% етанолових екстрактів лікарських рослин у концентрації 10^{-4} мг/мл у порівнянні з контролем та аскорбіною кислотою.

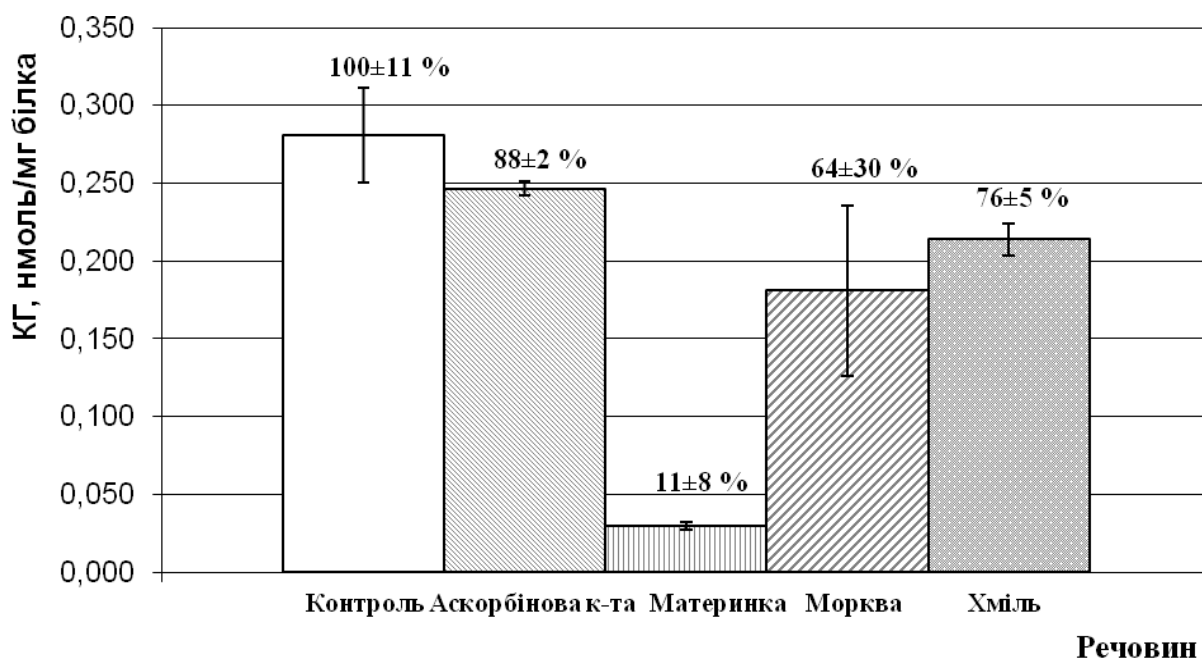


Рис. 2. Вміст КГ у гомогенаті курячої печінки за дії 40% етанольних екстрактів шротів лікарських рослин у концентрації 10^{-4} мг/мл у порівнянні з контролем та аскорбіною кислотою.

Найбільш ефективним серед досліджуваних екстрактів виявився екстракт материнки звичайної (*Origanum vulgare* L.), оскільки при його використанні спостерігається зниження вмісту КГ на 89 % порівняно з контролем та на 77 % порівняно з еталоном. Менш виражену антиоксидантну активність в процесах ОМБ проявили екстракти моркви дикої (*Daucus carota*) та хмелю звичайного (*Humulus lupulus*), при застосуванні яких спостерігається зниження вмісту КГ порівняно з контролем на 46 % та 34 % та порівняно з еталоном на 24 % і 12 % відповідно.

Висновки. Отримані нами результати показали, що при дії всіх досліджуваних екстрактів зі шротів лікарських рослин, а саме Материнки звичайної (*Origanum vulgare*), Моркви дикої (*Daucus carota* L.), Хмелю звичайного (*Humulus lupulus* L.) спостерігається зменшення вмісту ТБК-активних продуктів та утворення КГ у порівнянні з контролем та відомим антиоксидантом аскорбіновою кислотою, що свідчить про зниження процесів ПОЛ та ОБМ і високу антиоксидантну активність екстрактів. Найкращі результати за двома показниками оксидативного стресу проявив екстракт із шроту трави материнки звичайної, що робить доцільним його застосування в умовах вільно-радикального стресу.

Список літератури

1. Joshipura K. The effect of fruit and vegetable intake on risk of coronary heart disease // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134. – P. 1106-1114.
2. Sun J. Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits // J. Agric. Food Chem. – 2002. – Vol. 50. – P. 7449-7454.
3. Павлюк І.В. Дослідження біологічної активності вторинного екстракту зі шроту трави материнки звичайної (*Origanum vulgare*) / І.В. Павлюк, Н.Є. Стадницька, І. Ясічка-Місяк, П.П. Вечорек, Г.В. Загорій, О.М. Брезвин, Г.В. Рудик, В.П. Новіков // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 1(36). – С. 21-24. 4
4. Pavlyuk, I. A study of the Chemical Composition and Biological Activity of Extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* L.) Seeds Waste / Inessa Pavlyuk, Nataliya Stadnytska, Izabela Jasicka-Misiak, Boguslaw Gorka, Piotr P. Wiczorek, Volodymyr Novikov // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – № 6(2). – P. 603-611.
5. Луцак В.І. Показники оксидативного стресу. 1. Тіобарбітурат-активні продукти і карбонільні групи білків / В. І. Луцак, Т.В. Багнюкова, О.В. Луцак // Укр. біохім. журн. – 2004. – № 3. – С. 136-141.
6. Тимирбулатов Р.Р. Методы повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.Р. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // Лаб. деко, 1981. – №4. – С. 209–211.
7. Lowry O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.G. Rosebrough, A.L. Farr, R.C. Randall // J.Biol.Chem. – 1951. – 193, N1. – P.265 –275.

ПРЕДПРОЕКТНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИИ НИФУРОКСАЗИД - ЭТАП ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ КАПСУЛ

Сиденко Л.Н., Назарова Е.С., Казаринов Н.А.

Государственное предприятие «Государственный научный центр
лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков, Украина

Введение. Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одними из самых распространенных в мире заболеваний, частота развития которых, по данным ВООЗ составляет 1-1,2 млрд случаев в год. При ОКИ бактериальной этиологии большое значение имеет выбор антибактериального препарата, поскольку он должен эффективно влиять на патогенные микроорганизмы и не влиять на чувствительную и неустойчивую естественную кишечную микрофлору. Кроме того, препарат не должен всасываться в кровь и должен обладать системным действием, проявляя свою активность только в кишечнике [3]. Этим требованиям соответствует антибактериальный препарат нитрофуранового ряда – нифуроксазид. Поэтому создание препаратов на основе данного активного фармацевтического ингредиента для лечения ОКИ является актуальным.

Цель исследования. Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств субстанции нифуроксазида, которая выбрана для дальнейшей разработки состава и технологии препарата в форме капсул.

Методы исследования. Объектом исследования являлась субстанция нифуроксазида фирмы «SP QUIMICA», Испания, соответствующая требованиям Европейской фармакопеи 8.0 [5].

В процессе исследований изучали следующие физико-химические и фармако-технологические показатели качества: размер и форма кристаллов, растворимость, насыпная плотность до и после усадки, текучесть, прессуемость, угол естественного откоса, сопутствующие примеси, количественное содержание и другие необходимые характеристики [1].

Изучение формы, размеров кристаллов, а также характера их поверхности проводили методом оптической микроскопии с помощью микроскопа с окуляр-микрометром (фирма «Krüss MBL 2100», Германия) при увеличении в 150 и 600 раз [1]. Растворимость субстанции нифуроксазида изучали в соответствии с ГФУ, п. 1.4 [1]. В качестве растворителя использовали *воду Р*, *этанол 96 % Р* и *метиленхлорид Р*. Количественное содержание нифуроксазида определяли методом неводного потенциометрического титрования (ГФУ, 2.2.20), идентификацию методом ИК-спектроскопии (ГФУ, 2.2.24) и сопутствующие примеси определяли методом жидкостной хроматографии согласно ГФУ, 2.2.29, 2.2.46 [1]. Насыпную плотность определяли на приборе ООО НПК «Техномед» мод. НО 1 [1]. Текучесть исследовали методом неподвижной воронки на приборе ООО НПК «Техномед» мод. ТК 1 по времени истечения порошка из воронки диаметром 10 мм [1].

Прессуемость определяли по устойчивости к раздавливанию стандартных

запрессовок, полученных на гидравлическом прессе при давлении 1200 кг/см². Измерение угла естественного откоса проводили по методике с использованием специальной линейки и шкалы [1].

Основные результаты. Первым этапом фармацевтической разработки лекарственного препарата в соответствии с руководством ICH Q8 является предпроектное изучение (*Preformulation studies*) активной субстанции и вспомогательных веществ для выявления критических характеристик, влияющих на качество готового препарата [2, 4]. Результаты данного изучения будут использованы при разработке спецификации входного контроля, а также при оформлении регистрационного досье формата CTD модуля 3 «Качество», раздела 3.2.S.4.5. Обоснование спецификации и P.2.1.1. Лекарственное вещество.

Первоначально была проведена оценка размеров и формы кристаллов нифуроксазида. Результаты кристаллографических исследований представлены на рис. 1.

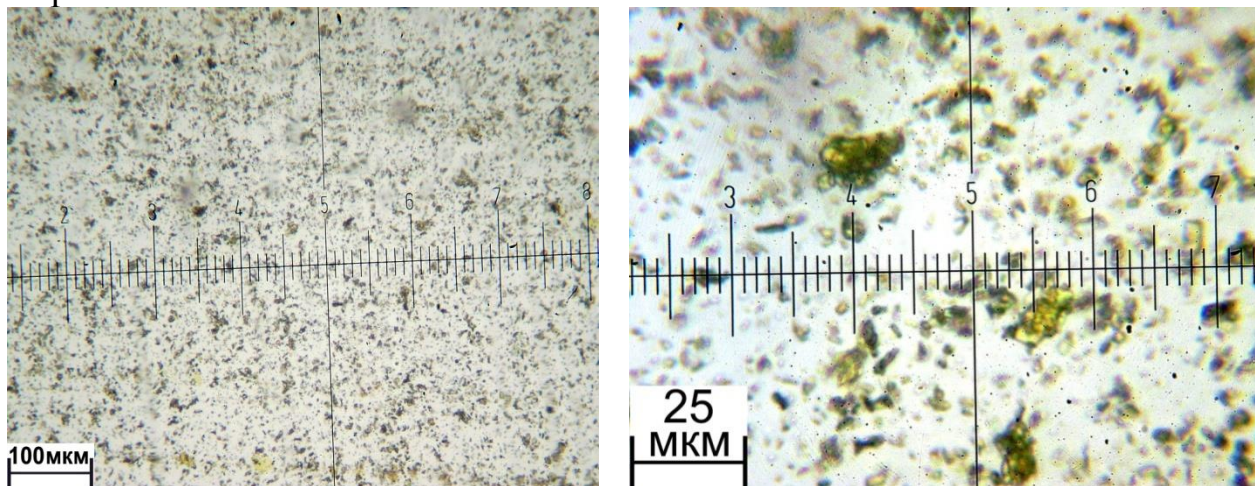


Рис. 1 Микрофотографии порошка нифуроксазида производства фирмы «SP QUIMICA», Испания: увеличение x150 (слева), увеличение x600 (справа)

Как видно из рис. 1, исследуемая субстанция нифуроксазида представляет собой мелкодисперсный порошок с кристаллами изодиаметрической формы в виде призм и имеет следующий размер частиц: 5-10 мкм; 20-50 мкм; менее 5 мкм (осколки кристаллов). Преобладающая фракция имеет размер частиц менее 25 мкм. Порошки с размером частиц менее 100 мкм характеризуются хорошей прессуемостью и низкой сыпучестью, что было доказано экспериментально при изучении технологических свойств субстанции. Нифуроксазид не смачивается водой и склонен к образованию агломератов.

Результаты фармако-технологических свойств субстанции нифуроксазида показали, что данный активный фармацевтический ингредиент обладает удовлетворительными объемными характеристиками (насыпная плотность – $0,38 \pm 0,01$ г/мл, плотность после усадки – $0,59 \pm 0,01$ г/мл), неудовлетворительной текучестью – $2,5 \pm 0,01$ г/с ($40,0 \pm 1,2$ с/100г), прессуемостью – $97 \pm 1,0$ Н, угол естественного откоса – $66^0 \pm 1,0$, индекс Карра – $35,6 \pm 0,01$, соотношение Хауснера – $1,55 \pm 0,01$. Высокий коэффициент сжимаемости (индекс Карра) указывает на плохую текучесть. Подтверждение

этому является и высокое значение угла естественного откоса и соответственно, неправильная форма частиц порошка. Соотношение Хауснера также свидетельствуют о неудовлетворительном значении текучести. Субстанция обладает высокой прессуемостью. Следовательно, при разработке состава лекарственной формы, для обеспечения необходимых технологических характеристик массы для капсулирования, следует использовать вспомогательные вещества, которые улучшают ее текучесть, препятствуют комкованию и обеспечивают равномерное распределение нифуроксазида в смеси компонентов.

Следующий этап исследований – изучение основных физико-химических характеристик субстанции нифуроксазид, результаты приведены в таблице 1.

Критическими характеристиками нифуроксазида, которые могут повлиять на качество препарата, его биодоступность и которые необходимо учитывать при разработке препарата в соответствии с требованиями, предъявляемыми к твердым лекарственным формам, являются: количественное содержание вещества в субстанции, растворимость в воде, содержание воды, сопутствующие примеси, микробиологическая чистота, размер частиц, насыпная плотность, текучесть. Также следует учитывать, что на эти характеристики нифуроксазида может влиять свет, так как вещество является светочувствительным.

Таблица 1

Основные физико-химические характеристики нифуроксазида

№	Испытания	Критерий приемлемости	Методы контроля/ результаты
1	2	3	4
1.	Описание внешнего вида	Кристаллический порошок ярко желтого цвета	Визуальный / Кристаллический порошок ярко желтого цвета
2.	Растворимость	Практически не растворим в <i>воде P</i> , мало растворим в <i>этаноле P</i> 96 % и практически не растворим в <i>метиленхлориде P</i>	Ph.Eur. 1.4, 5.11 / Практически не растворим в <i>воде P</i> , мало растворим в <i>этаноле P</i> 96 % и практически не растворим в <i>метиленхлориде P</i>
3.	Идентификация ИК-спектр	Инфракрасный спектр поглощения субстанции, полученный в дисках из <i>калия бромида P</i> (1 мг субстанции в 200 мг <i>калия бромида P</i>), в области от 4000 см ⁻¹ до 400 см ⁻¹ должен иметь полное совпадение положения полос поглощения с полосами поглощения спектра стандартного образца нифуроксазида (EP CRS или ФСО ГФУ)	Ph.Eur. 2.2.24 / Совпадение ИК спектров
4.	Удельный показатель поглощения	Удельный показатель поглощения в максимуме при длине волны 367 нм от 940 до 1000	Ph.Eur. 2.2.25 / 994

1	2	3		4
5.	Примесь А	Не более 0,05 %		Ph.Eur. 2.2.25 / менее 0,05 %
6.	Сопутствующие примеси	Примеси В, С, D	Не более 0,30 %	Ph.Eur. 2.2.29 / Примеси В – 0,02 % Примеси С и D - не обнаружены Примеси Е - 0,23 % Любой неидентифицированной примеси - менее 0,10 % Сумма примесей (без примеси Е) – 0,03 %
		Не более чем одна примесь из В, С, D	Более 0,10 %	
		Примесь Е	Не более 0,30 %	
		любая неидентифицированная примесь	Не более 0,10 %	
		сумма примесей (без примеси Е)	Не более 0,5 %	
7.	Остаточные органические растворители	Метанол	Не более 3000 ppm	Ph.Eur. 2.2.28 / менее 3000 ppm
8.	Потеря в массе при высушивании	Не более 0,5 %		Ph.Eur. 2.2.32 / 0,07 %
9.	Сульфатная зола	Не более 0,1 %		Ph.Eur. 2.4.14 / менее 0,1 %
10.	Тяжелые металлы	Не более 20 ppm		Ph.Eur. 2.4.8 / менее 20 ppm
11.	Количественное определение	От 98,5 % до 101,5 %		Ph.Eur. 2.2.20 / 99,75 %

Выводы. Таким образом, нами проведено предпроектное изучение физико-химических характеристик действующего вещества и требований к качеству, установлены критические характеристики исходного сырья, способные повлиять на качество готового продукта.

Проведенные кристаллографические и фармако-технологические исследования субстанции нифуроксазида свидетельствуют о возможности ее использования в технологии лекарственного препарата в форме капсул, а также позволяют прогнозировать необходимость использования метода влажной грануляции в технологическом процессе.

Список литературы

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».- 2-е вид. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015.- Т. 1. - 1128 с.

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К.: МОЗ України, 2011. – 36 с.

3. Нифуроксазид-ЛФ: исследование антимикробной активности / Е.И.

Гудкова, Г.А. Скороход, И.Н. Слабко и др. // Рецепт. - № 4 (90). – 2013. – С. 83-88.

4. Фармацевтическая разработка ICH Q8 / А.В.Александров, Н.В.Дынька, В.А.Жулинский и др.- Пер. с англ. - К.: Виалек, 2008. - 44 с.

5. European Pharmacopoeia. 8th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2013.

**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ
ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ НА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ**

Силаев А.А., Ткачева О.В., Ильенко Ю.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. Среди огромного количества возбудителей инфекционных болезней, особое место принадлежит вирусам. Наступивший 21 век был объявлен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) веком вирусов. Эпидемии гриппа и ОРВИ на протяжении многих лет остаются проблемой здравоохранения многих стран, а экономические убытки, связанные с прямыми и косвенными их последствиями составляют сотни миллиардов долларов [1].

По данным ВОЗ, ОРВИ является одним из самых массовых и распространённых заболеваний, которые постоянно занимают лидирующие позиции и ежегодно составляют приблизительно 80 % всех регистрируемых инфекций. Также ОРВИ занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии детей (60-80 %) [2]. Эксперты ВОЗ отмечают неуклонное увеличение заболеваемости ОРВИ. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) - группа острых инфекций, вызванных преимущественно вирусами, сопровождающаяся инфекционным токсикозом, катаральным синдромом, возможными осложнениями со стороны легких, ЦНС, ССС и других органов. Источником инфекции являются больные люди (для гриппа и парагриппа), для других ОРВИ - еще и носители. Главный путь передачи инфекции - воздушно-капельный, редко - алиментарный, контактный. Среди детей заболеваемость ОРЗ/ОРВИ в 3-4 раза выше, чем у взрослых. Связано это с особенностями функционирования детского организма в целом и иммунной системы в частности. Дети первого полугодия жизни болеют не часто. В первые 6-9 месяцев жизни ребенок достаточно хорошо защищен материнскими иммуноглобулинами класса G, полученными внутриутробно, а также поступающими с грудным молоком иммуноглобулинами A. Однако иммунная система ребенка имеет свои особенности, что обуславливает высокую склонность детского организма к ОРВИ. У детей раннего возраста отмечается довольно низкий уровень образования интерферонов и их активности, что ослабляет противовирусную защиту. Наиболее часто ОРВИ регистрируются у детей от 1 до 8 лет. В этом возрасте дети посещают детские учреждения и распространяют свои контакты. Летальность от гриппа и других ОРВИ и их осложнений у детей раннего возраста занимает первое место в структуре инфекционной патологии [3].

В течение 2013 года всего по Украине были госпитализированы с диагнозом «грипп и ОРВИ» 226995 человек (показатель госпитализации – 3,6 %), из них дети до 17 лет составили 76,5 %. В возрастной структуре заболевших детей преобладают дети 5-14 лет (46 %), активное общение которых способствует распространению инфекции в детских коллективах [4].

Больные ОРВИ преимущественно лечатся в домашних условиях, что

имеет безусловное медицинское и экономическое обоснование. Абсолютными показаниями для направления больного в стационар семейный врач должен считать: тяжелое течение заболевания (гипертермия, нарушения сознания, геморрагический синдром, выраженная гипоксия, аритмия, олигурия, тошнота, рвота), острый отек гортани, признаки дыхательной недостаточности, отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, пневмония, гнойные синусит и отит, беременность, фоновые соматические заболевания, требующие госпитализации. Стационарное лечение гриппа и ОРВИ также показано детям первых лет жизни и лицам пожилого и старческого возраста.

В комплексном лечении больных ОРВИ применяют противовирусные и иммуномодулирующие препараты с доказанным действием. К последним относятся интерфероны и некоторые индукторы эндогенного интерферонообразования. Своевременное использование таких препаратов по назначению врача способно облегчить течение болезни и предотвратить развитие осложнений. Условием их эффективности является применение в первые 48 часов заболевания [4]. Для своевременной терапии ОРВИ, как у взрослых, так и у детей актуальным является обеспечение населения эффективными, качественными, безопасными и доступными иммуностимуляторами. С этой целью целесообразно было проанализировать ассортимент и показатели розничной реализации иммуностимуляторов на фармацевтическом рынке Украины в динамике.

Цель исследования. Изучение ассортимента препаратов группы иммуностимуляторов на фармацевтическом рынке Украины, анализ потребления препаратов данной группы по данным розничной реализации за 2013-2015 гг.

Методы исследования. Для определения объема потребления иммуномодулирующих препаратов группы L03A использовали данные об их реализации из системы «Лекарственные средства» компании Морион за 2013-2015 гг.

Основные результаты. Иммуностимуляторы для системного применения, которые используют для лечения ОРВИ по международной АТС классификации относятся к группе L03A. Препараты группы иммуностимуляторов широко представлены на фармацевтическом рынке Украины. Всего на фармацевтическом рынке в 2015 году было представлено 593 торговых наименований (ТН) лекарственных средств (ЛС) из группы иммуностимуляторов на основе 108 МНН. Причем для лечения гриппа и ОРВИ из них применяют только 5 МНН (4,63 % от общего количества), которые в 2015 году были представлены 177 ТН ЛС (29,85 %). Таким образом, почти 30 % из всех представленных на фармацевтическом рынке иммуностимуляторов используют для лечения ОРВИ.

Рынок иммуностимуляторов формируется лекарственными средствами из производителей 14 стран, среди которых в наибольшем количестве представлены фирмы-производители из Украины (110 иммуностимуляторов в 2015 году), лидирующие позиции также занимают Россия, Германия и Швейцария.

Полученные в ходе исследования данные в период 2013-2015 гг. свидетельствуют о том, что в 2013 году на фармацевтическом рынке было представлено 188 ТН иммуностимуляторов, которые применяют для лечения ОРВИ и гриппа, в 2014 году было – ТН, а в 2015 году – 177 ТН (таблица 1).

Таблица 1

Анализ ассортимента иммуностимуляторов, используемых для лечения ОРВИ на фармацевтическом рынке Украины за 2013-2015 годы

№ п/п	МНН препарата	Период исследован ий, год	Количе ство ТН	Производите ли: отеч. / иностран.	Диапазон цен за упаковку, грн.
1.	L03A B01 Природный интерферон альфа	2013	5	3/2	26,30-367,26
		2014	5	3/2	25,45-504,80
		2015	4	2/2	24,89-429,03
2.	L03A B04 Интерферон альфа-2а	2013	3	0/3	146,94-1454,82
		2014	3	0/3	161,84-1589,87
		2015	2	0/2	187,49-293,92
3.	L03A B05 Интерферон альфа-2b	2013	81	49/32	17,31-2799,66
		2014	80	50/30	7,34-5200,00
		2015	79	53/26	4,13-9708,27
4.	L03A X21 Прочие иммуностимулят оры	2013	77	31/46	13,80-2081,87
		2014	73	30/43	14,95-2421,85
		2015	70	37/33	16,15-3333,19
5.	L03A X22 Эхинацея	2013	23	18/5	2,49-74,17
		2014	26	21/5	2,51-60,12
		2015	21	18/3	3,58-97,03
Всего препаратов на фармацевтическом рынке:		2013	188	101/87	2,49-2799,66
		2014	187	104/83	2,51-5200,00
		2015	177	110/67	3,58-9708,27

Диапазон цен на препараты составляет от 2,49 грн. до 9708,27 грн. Самым дешевым ЛС является «Эхинацеи пурпурной корневища с корнями настойка», Житомирская ФФ (Украина), 40 мл фл., а самым дорогостоящим ЛС – «Инtron-A®, Merck (США), раствор для инъекций 30 млн. МЕ, шприц-ручка мультidos. 1,2 мл, №1». Большинство иммуностимуляторов – препараты отечественного производства, что свидетельствует о большом спектре выбора для украинских пациентов в зависимости от финансовых возможностей.

В процессе анализа иммуностимуляторов за период 2013-2015 гг. установлена тенденция снижения количества ТН иностранных производителей (с 87 ТН в 2013 г. до 67 ТН в 2015 г.) и увеличение количества ЛС отечественных производителей (со 101 ТН в 2013 г. до 110 ТН в 2015 г.). Расширение ассортимента иммуностимуляторов для лечения ОРВИ отечественного производства произошло в основном за счет выведения на рынок новых 2-х генерических средств из подгруппы «Интерферон альфа-2b»

(L03A B05) «Лаферомакс», производства Фармацевтический завод Биофарма (Украина) в различных дозировках, 3-х препаратов эхинацеи (L03A X22) – Эхинацеи пурпурной экстракт жидкий, компании Лубныфарм (Украина) и Эхинацеи пурпурной настойка, производства Килафф (Украина) в двух различных фасовках, а также четырех ЛС «Амиксин IC» производства ИнтерХим-1 ГП (Украина) в различных дозировках и фасовках. В то же время с рынка ушли некоторые ЛС зарубежного производства: дорогостоящие из подгруппы «Интерферон альфа-2b» (L03A B05) – ЛС «Интрон-А», компании Merck (США), «Липоферон», компании Jadran (Хорватия) и «Реальдирон», компании Teva (Израиль); ЛС из подгруппы «Прочие иммуностимуляторы» (L03A X21): «Иммодин», компании Sevapharma (Чешская Республика), «Иммунин-Нортон», American Norton Corporation (США); «Имудон», Abbott Products GmbH (Германия), «Иммунофлам», Лаборатория Фармур (Перу), «Деринат», производства Техномедсервис (Россия) в трех различных дозировках.

Цены на ЛС отечественных производителей значительно ниже, чем на аналогичные препараты зарубежного производства, что с экономической точки зрения является очень важным аспектом и дает возможность выбора пациентам препарата с учетом их финансовых возможностей.

ЛС группы иммуностимуляторов представлены на фармацевтическом рынке Украины следующими лекарственными формами: суппозитории (ректальные, интраназальные, интравaginaльные), растворы для инъекций, мази, лиофильные порошки, капли для перорального применения, таблетки, желе для перорального применения, гранулы гомеопатические, суспензии, сиропы, настойки, капсулы, пастилки.

Структурный анализ ассортимента иммуностимуляторов показал, что наибольший ассортимент характерен для подгрупп L03A B05 «Интерферон альфа-2b» и L03A X21 «Прочие иммуностимуляторы» (табл. 1). Необходимо отметить, что доля ЛС отечественного производства в данных сегментах в 2015 году составила 67,1 % и 52,9 % соответственно. Остальные МНН имеют широкий ассортимент ТН препаратов за исключением 1-го МНН: L03A B04 «Интерферон альфа-2a», который в 2015 г. был представлен только двумя ТН «Альвирон» компании Shenyang Sunshine Pharm. Co. (Китай).

Одним из количественных показателей, характеризующих тенденции формирования фармацевтического рынка, является уровень потребления населением иммуностимулирующих препаратов. Результаты динамики потребления иммуностимуляторов при лечении ОРВИ в натуральных показателях (количестве упаковок) представлены на рис. 1.

Общая динамика потребления иммуностимуляторов как в подгруппах, так и в общем количестве демонстрирует постепенный спад реализации препаратов с 2013 по 2015 гг. Причем, спад потребления ЛС приходится на экономический спад в Украине, вызванный экономическими, политическими и социальными факторами. Наиболее ощутимый спад потребления произошел в подгруппах L03AB01 «Природный интерферон альфа» и L03AB04 «Интерферон альфа-2a», которые представлены на рынке ограниченным

количеством ТН. Таким образом, за период 2013-2015 гг. установлено постепенное снижение реализации иммуностимуляторов, что больше всего имело место для препаратов природного интерферона альфа и интерферона альфа-2а.

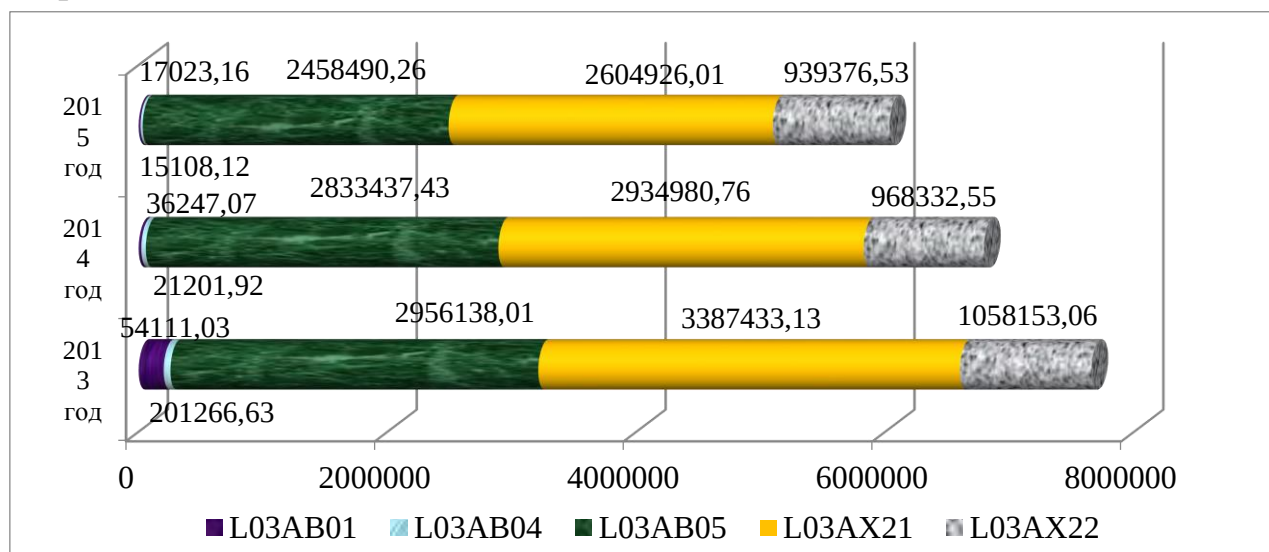


Рис. 1. Динамика общего потребления иммуностимуляторов в натуральных показателях (количестве упаковок) за 2013-2015 гг.

Выводы.

1. За 2013-2015 гг. произошли изменения в ассортименте иммуностимуляторов, представленных на фармацевтическом рынке Украины для применения при ОРВИ. Увеличилось количество отечественных ЛС и уменьшилось количество импортных, что является положительным, поскольку отечественные ЛС более доступны для потребителей. В зависимости от производителя, цены варьировали от низких до высоких, что давало возможность индивидуального выбора ЛС с учетом действующих компонентов и лекарственной формы.

2. Результаты потребления иммуностимуляторов за 2013-2015 гг. в натуральных показателях свидетельствуют о снижении потребления ЛС в этом сегменте рынка, что вероятно связано с экономической ситуацией в стране, а именно с периодом экономического кризиса, который начался в 2014 году и продолжается в настоящее время.

Список литературы

1. Шабашова Н. В. Иммуитет и «скрытые инфекции» / Н. В. Шабашова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 5 (205). – С. 362-363.
2. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. - 2005. - № 1. - С. 66–74.
3. Железникова Г. Ф. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции / Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 58–61.
4. Андрейчин М. Грип та ГРВІ: уроки епідемії-2016 / М. Андрейчин // Медична газета України «Ваше здоров'я». – 2016. – Випуск від 13.05.2016. – [Електронний ресурс]. <http://www.vz.kiev.ua/gryp-ta-grvi-uroky-epidemiyi-2016/>

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Сімонян Л.С., Немченко О.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Негоспітальна пневмонія (НП) залишається однією з найбільш розповсюджених та небезпечних для життя інфекційних захворювань. Згідно зі статистикою ВООЗ, пневмонія є однією з 10 найбільш поширених причин смерті. У 2014 році від даної нозології у світі померло 3,1 млн. осіб.

Дана патологія завдає значних економічних витрат для урядів різних країн завдяки втраті працездатності та фінансовим затратам на лікування. Щорічно в Європі на лікування пневмонії витрачається 10,1 млрд. євро [1; 2].

Мета дослідження. Проведення маркетингового аналізу антибактеріальних ЛЗ, які застосовуються для лікування негоспітальної пневмонії.

Методи дослідження. Нами були використані статистичні, маркетингові та логічні методи дослідження.

Загальні результати. За даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України станом на вересень 2016 року, в Україні було зареєстровано 857 торгових назви антибактеріальних ЛЗ (з урахуванням форм випуску), а саме J01DD – 308 торгових назви ЛЗ, J01MA – 278 ЛЗ, J01FA – 193 найменування ЛЗ та J01CR – 78 ЛЗ. Аналіз зареєстрованих торгових назв ЛЗ, які застосовують при НП відносно фірм-виробників показав, що основну частку асортименту формують препарати європейських фармацевтичних компаній. Співвідношення торгових назв ЛЗ іноземного та вітчизняного виробництва за всіма групами антибактеріальних засобів становить 76,67 % до 23,33 %. Так, ЛЗ, антибактеріальної дії, з групи J01DD – цефалоспорини III покоління, які застосовуються при НП вітчизняного виробництва зареєструвало 12 компаній, лідерами з яких є: ТОВ «Артеріум» – 27 торгових найменувань (з урахуванням форм випуску), ТОВ ФК «Здоров'я» – 18 препаратів, «Борщагівський ХФЗ» і ПрАТ ФФ «Дарниця» по 16 ЛЗ та ПАТ ХЗ «Червона зірка» – 10 торгових найменувань.

Препарати антибактеріальної дії з групи J01DD іноземного виробництва представлені 42 фірмами-виробниками. Лідерами серед іноземних компаній є: Exir Pharmaceutical (Іран), American Norton Corporation (США), Lupin (Індія), Orchid Chemicals and Pharmaceuticals (Індія) та Pfizer Inc (США). Таким чином український ринок ЛЗ групи J01DD, що застосовуються при НП, характеризується суттєво залежністю від імпорту ЛЗ, що слід оцінювати як вкрай негативну тенденцію.

Станом на вересень 2016 року лідерами по виробництву ЛЗ серед вітчизняних компаній з групи J01FA – кларитроміцини стали такі компанії як: ТОВ ФК «Здоров'я», яка зареєструвала 8 торгових назви з урахуванням форм випуску, «Корпорація Артеріум» – 7 ЛЗ, завод ПАТ ХЗ «Червона зірка» – 6 та ТОВ «Дарниця» і ТОВ «Сперко» по 4 торгових назви. Група J01FA

представлена переважно іноземними виробниками, питома вага яких складає 74,17 %. Лідерами за даною групою є наступні компанії: Teva (Ізраїль) – 14 торгових найменувань, Sandoz (Швейцарія) – 9 ЛЗ, Abbott Products GmbH (Німеччина) та KRKA (Словаччина) по 7 торгових найменувань та Alembic Ltd (Індія) – 5 ЛЗ. Основні країни-імпортери даної групи є Індія та США (30,3 % від усіх зареєстрованих іноземних торговельних назв ЛЗ).

При проведенні аналізу за фірмами-виробниками групи J01MA – левофлораксацини, встановлено, що основну частку асортименту також формують іноземні виробники 65,28 % до 34,72 %. Серед лідерів препаратів вітчизняного виробництва є такі компанії як: «Юрія Фарма» – 5 торгових найменувань, ПАТ ХЗ «Червона зірка» та ТОВ ФК «Здоров'я» по 4 торгових найменування, «Фарма Старт» та «Про-фарма» по 3 ЛЗ. Серед препаратів іноземного виробництва необхідно виділити такі компанії, як: «AAR Pharma» (Великобританія) – 5 торгових найменувань, «Sanofi» (Франція) та «Sandoz» (Швейцарія) по 4 торгових найменування, «EuroLifecare» (Великобританія) та «Ranbaxy» (Індія) по 3 торгових назви.

Група J01CR – амоксицилін та інгібітори фермента представлена переважно препаратами іноземного виробництва (80,63 % до 19,37 % відповідно). Препарати даної групи представлені всього трьома вітчизняними виробниками, а саме: «Борщагівський ХФЗ» – 3 торгових найменування, «Корпорація Артеріум» та ФК «Здоров'я» по 2 торгових найменування.

Компаніями лідерами препаратів амоксициліну стали такі фірми як: Sandoz (Швейцарія) – 13 ЛЗ, Astellas Pharma Europe (Нідерланди) – 11, GlaxoSmithKline (Великобританія) – 9, Lab. Bago (Аргентина) та AlkemLab. (Індія) по 6 торгових найменування ЛЗ. Встановлено, що Швейцарія та Індія займають 32,4 % від загальної кількості країн виробників за цією групою.

За результатами аналізу структури пропозицій за фірмами-виробниками можна зазначити, що на оптовому ринку препаратів антибактеріальної дії спостерігається домінування ЛЗ іноземного виробництва.

Висновки. Таким чином, виходячи з результатів проведених досліджень, можна стверджувати, що в умовах фінансово-економічної кризи та низькій платоспроможності населення, зростає потреба у підвищенні конкурентоспроможності вітчизняного виробництва за групами препаратів антибактеріальної дії та впровадження соціального медичного страхування, що в свою чергу сприятиме зростанню доступності препаратів даного сегменту ринку.

Список літератури

1. Система эпидемиологического надзора за пневмонией ЕРБ ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euroflu.org/index_ru.php.
2. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. – М.: ООО «ИД «М-Вести», 2015. – 76.

ОБГРУНТУВАННЯ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ pH ГЕЛЕЙ АНТАЦИДНОЇ ДІЇ, УТВОРЕНИХ НАТРІЮ АЛЬГІНАТОМ І КАРБОМЕРОМ

Сіра Н.Г., Солдатов Д.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Як і раніше, на сьогодні є актуальною проблема надмірного виділення соляної кислоти у шлунку людини, тобто печія, яка супроводжується не тільки відчуттям дискомфорту, болю у шлунку, а ще є симптомами кислотозалежних захворювань, які призводять до небезпечних для життя ускладнень – раку шлунку і стравоходу, масивних кровотеч, виразки з розвитком перитоніту.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) входять в десятку найбільш поширених. Печія, що є одним з найчастіших симптомів при захворюваннях ШКТ, виявляється у кожного третього жителя планети, мінімум раз на місяць її відчуває близько половини дорослого населення, а раз на тиждень – чверть населення. В Україні печію відчувають ще більше людей – близько 2/3 дорослого населення, при цьому кожен 6-й житель нашої країни страждає печією постійно [1].

В такому разі слід використовувати засіб, який матиме здатність нейтралізувати надмірне виділення соляної кислоти (HCl), усуне неприємні симптоми, та матиме здатність лікувати кислотозалежні захворювання. Він повинен бути також достатньо зручним у застосуванні. Такий лікарський засіб має бути у вигляді м'якої лікарської форми – гелю, що забезпечить максимальний захист слизової порожнини стравоходу і шлунку завдяки створенню захисного бар'єру на поверхні стінок, а також нейтралізує надмірне виділення соляної кислоти.

Взагалі, гелі – це м'які лікарські засоби місцевого застосування, що представляють собою одно-, двох або багатофазну дисперсну систему з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені присутністю гелеутворювачів порівняно у не великих концентраціях [2].

Серед лікарських речовин, що входять до складу антацидних препаратів, ряд переваг має використання натрію альгінату [3]. На фармацевтичному ринку України такий лікарський засіб представлений суспензією Гавіскон. Показаннями для цього препарату, згідно інструкції до медичного застосування, є симптоматичне лікування гастроєзофагеального рефлюксу (кисла відрижка, печія), рефлюкс-езофагіту, розладів функції шлунку. Гавіскон є препарат закордонного виробництва. Тому актуальною задачею є створення антацидного препарату для виробництва на вітчизняних підприємствах.

Мета дослідження. Метою цієї роботи є дослідження можливої залежності в'язкості від показника pH утворених гелей, обґрунтування компонентів гідрогелю на основі натрію альгінату (AlgNa) і карбомеру.

Методи дослідження. Методи дослідження гідрогелю на основі AlgNa з

додаванням натрію бікарбоната (NaHCO_3). Для того щоб зрозуміти яка концентрація необхідна для утворення гелю, який задовольняв би пацієнта за всіма органолептичними показниками, ми приготували зразки з різною концентрацією AlgNa від 1 % – 7,5 %, з додаванням NaHCO_3 від 1.5 % – 5 %, щоб гідрогель мав достатню здатність нейтралізувати соляну кислоту. Приготування здійснювалося таким чином: відміряну кількість у грамах NaHCO_3 помістили у скляну колбу, залили водою очищеною, також відміряну у грамах, розмішали і додали також розраховану кількість AlgNa, добре перемішали скляною паличкою і залишили на добу, для того щоб альгінат натрію добре розчинився, та рівномірно розподілився у розчині.

Приготування гелю карбомеру здійснювалося в кілька стадій: 1) відважену на аналітичних вагах необхідну кількість карбомеру додавали до розрахованої кількості води очищеної; 2) диспергування та набухання карбомеру у воді очищеній; 3) нейтралізація отриманих колоїдних дисперсій лугом NaOH 10 % (кількість у грамах була встановлена експериментально).

Після цього виміряли реологічні показники одержаних зразків на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «REOTEST-2», Німеччина.

Основні результати. Отримавши результати вимірів (рис. 1) прийшли до висновку, що з малою концентрацією (менше 3 %) AlgNa гель не володіє достатньою в'язкістю, тобто не матиме здатності утворювати надійну захисну плівку на стінках стравоходу та ШКТ, а з високою концентрацією (більше 5 %) дуже в'язкий та липкий, через це гель не зручний у застосуванні.

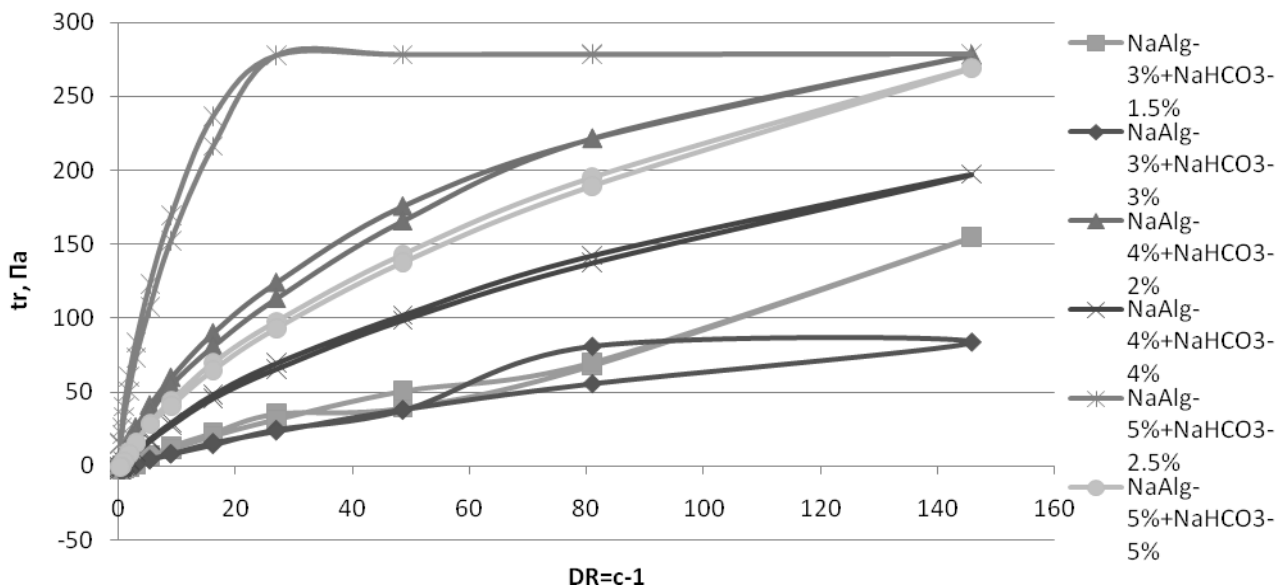


Рис. 1 Реологічні показники гелей AlgNa

Оптимальним за реологічними і органолептичними показниками виявлено зразок з концентрацією AlgNa 5 % з додаванням NaHCO_3 5 %.

Щоб врегулювати та покращити показник в'язкості одержаного гелю ми додаємо карбопол марки Ultrez. Для обґрунтування складу препарату експериментально визначили залежність в'язкості карбомеру (1 %) та гелю AlgNa 5 % з додаванням NaHCO_3 . Визначали залежність структурної в'язкості

від показників рН при швидкості зсуву $D\dot{\gamma} = 5,4 \text{ c}^{-1}$ (рис. 1).

Дослідження гідрогелю карбомеру концентрацією 1%, в залежності від величини рН, нейтралізованого натрію гідроксидом (NaOH) 10%. За даними літератури, карбомер найчастіше використовують у концентрації від 0.5 до 2 % і нейтралізують розчином лугу натрій гідроксид (NaOH) 10 %, для підвищення реопараметрів, та утворення прозорого гелю. Керуючись експериментальними даними літератури ми вирішили готувати 1 % розчин карбомеру, тому що при нижчій його концентрації зменшується ефективність гелеутворення, і навпаки, при більшій концентрації – гель занадто густий. Нейтралізували розчином NaOH 10 % у кількості від 2,8-5,1 %, приготовано 5 зразків. Отримані дані занесли до таблиці для побудови реограми, на основі даних реограми визначили залежність структурної в'язкості від показника рН. Результати представлені на рис. 2.

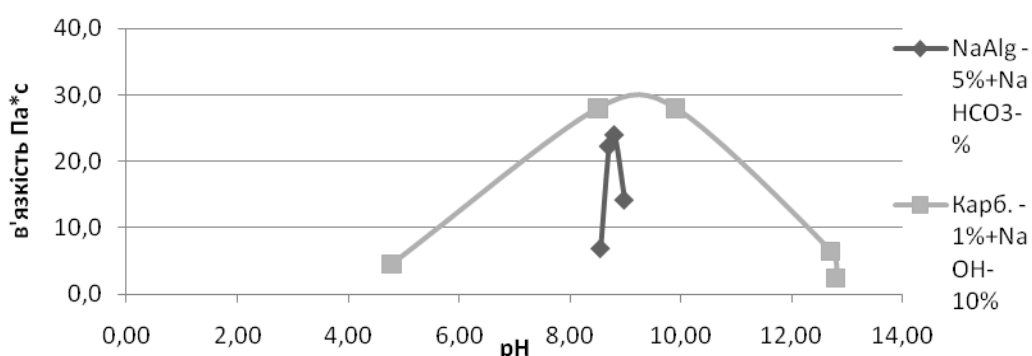


Рис. 2 Залежність в'язкості від рН гелю карбополу та AlgNa+NaHCO₃

Висновки. Отже, досліджено реологічні властивості, та значення показників рН гелевої основи AlgNa (1 % – 7.5 %), з додаванням NaHCO₃ (1 % – 7.5 %) і карбомеру 1 % марки Ultrez, нейтралізованого NaOH 10% в залежності від концентрації, величини рН. Досліджено показники рН, та залежність структурної в'язкості від показника рН гелю AlgNa та карбомеру. Максимальну в'язкість обидві системи мають при рН від 9 до 9,5.

Список літератури

1. Зайченко А.В. Еженедельник Аптека / Зайченко А.В., Брюханова Т.А. // Инновационные подходы к фармакологической коррекции гиперсекреторных состояний. №864 (43) 05.11.2012. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://pda.apteka.ua/article/167234>,
2. Лянунов Н.А. Создание мягких лекарственных средств средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами./ Н.А. Лянунов, Н.В. Воловик // Фармаком. – 2001. – №2. – С. 52-61.
3. Юсова А.А. Свойства гидрогелей на основе смесей альгината натрия с другими полисахаридами природного происхождения / А.А. Юсова, И.В. Гусев, И.М. Липатова // Химия растительного сырья. – 2014. – № 4. – С. 59-66.

ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДІВ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ВАРТОСТІ ТА ФІНАНСУВАННЯ РОЗРОБОК ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Слободянюк М.М.¹, Самборський О.С.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна;

²ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вступ. Використання інноваційних лікарських засобів надало людству додаткові можливості у підвищенні якості життя, посилили ефективність лікування навіть важко виліковуваних хвороб та надали можливість використання у медицині нових більш ефективних методів лікування. Це спонукає фармацевтичні компанії та державні органи шукати та активно використовувати нові більш ефективні підходи при розробці нових лікарських засобів (ЛЗ) з метою суттєвої економії фінансових ресурсів, оптимізації терміну проведення робіт та отримання більш ефективного та безпечного ЛЗ.

Метою напрямку наших робіт є узагальнення підходів, виділення складових та напрямків щодо підвищення привабливості та ефективності фінансування розробок нових лікарських засобів.

Методи дослідження – сучасні методи наукових досліджень: системний, логічний та порівняльний методи, маркетинговий аналіз та економічні методи.

Результати дослідження. Не викликає сумнівів факт зниження смертності хворих на 45% (1970-2000 рр.) саме за рахунок нових ЛЗ. Так, згідно розрахунків фахівців Національного бюро економічних досліджень (NBER), 1 дол. США, використаний на ЛЗ, зменшував витрати на стаціонарне лікування хворого на 365, а на амбулаторну допомогу на 154 дол. У світі щорічно збільшується споживання ЛЗ, досягнувши 1 трлн. дол. Статистика показує збільшення кількості ЛЗ з продажами більше 1 млрд. дол. (як ЛЗ блокбастери). Уже за 2015 р. лідерами серед ТОП-100 продаж стали такі препарати як Humira (адалимумаб) компанії AbbVie) 14,01 млрд. дол. і Harvoni (софосбувір+ледіпасвір) компанії Gilead Sciences) – 13,86 млрд. дол. Людству вкрай необхідні все нові більш ефективні та безпечні ліки, в першу чергу для важко вилікованих та небезпечних захворювань. Аналіз показує, що питома вага США у структурі світових R&D-інвестицій (Research and Development) за результатами 2012 р. склала 35,1%, країн ЄС – 29,3%, Японії – 19%. Доля фармацевтичної промисловості в структурі світових витрат на R&D за даними 2012 р. досягла 18,1% (автомобільна промисловість 15,7%). Аналіз доступних матеріалів показує, що вартість розробки інноваційних ліків постійно збільшується, а фінансування розробок реального ЛЗ характеризується високим рівнем невизначеності та ризикованості: одержання саме необхідної активної фармацевтичної субстанції, помилки менеджменту, не ефективне управління науковими розробками, невдалі ринкові та корпоративні дії менеджменту, відсутність необхідних сум інвестицій, недостатня клінічна ефективність, неприйнятний профіль безпечності, висока токсичність, великий термін розробок, державних експертиз та реєстрації (дозвіл на маркетинг) тощо. Додає ризики і

консерватизм великих фармацевтичних компаній у формі не ефективного управління інформаційними потоками, дублювання зусиль, відсутність чітких науково-дослідних критеріїв відбору та ін. Іноземні автори наводять дані, з яких видно, що середня вартість розробки оригінального препарату становить біля 2,5, в окремих випадках сягаючи до 3-5 і більше млрд. дол. з періодом виходу на ринок в 12-15 років [1,4]. Все важче знаходити більш ефективні та безпечні ліки із новими механізмами фармакологічної дії. Велику долю коштів становлять витрати на клінічні дослідження, а в останні роки і на маркетинг. Таким чином, виявлення й обґрунтування однієї із десятків тисяч молекул як перспективної фармацевтичної субстанції є затратною та ризикованою діяльністю для інвестування коштів. Поглиблений економічний аналіз показує, що ці витрати не є прямими щодо розробки конкретного ЛЗ. В суми таких витрат великі фірми включають як накладні витрати і збитки, що одержані на етапах тестування та дослідження десятків, сотень або тисяч інших сполук лідерів (lead-compounds) та кандидатів на ЛЗ (drug-candidates), які відсіювались на всіх трудомістких етапах процесу створення нових ЛЗ, включаючи навіть I-III фази і клінічних досліджень. В той же час прямі витрати невеликих фірм при створенні прогнозованого ЛЗ, за даними ряду авторів, становлять від 300–400 до 800 млн. дол. При цьому ряд авторів аргументують суми витрат в межах навіть від 60 до 400 млн. дол. Розрахунки російських авторів на основі методики FTE (fruit-time employee) визначають вартість розробки інноваційного ЛЗ в межах 10–50 (в державних організаціях) до 20–200 (в не державних компаніях) млн. дол. США. Однак, навіть при не стабільній статистиці створення інноваційних ліків в країні, як вони стверджують, в середньому із кожних 15-ти кандидатів на стадії до клінічних досліджень, або 8-ми на стадії клінічних досліджень виходить реально лише один ЛЗ на ринок.

На жаль в Україні практично не публікуються результати щодо економічних досліджень обсягів фінансування й результативності використання грошових коштів на розробку нових ЛЗ та ефективності таких проектів. Виявлено лише поодинокі спроби маркетингового та економічного аналізу при визначенні сум необхідних інвестицій, прогнозування варіантів обсягів продажу, прибутковості, протікання фінансових потоків та визначення термінів повернення фінансових вкладень [2, 3]. Дуже низькі обсяги продаж нового, навіть генеричного, модифікованого або комбінованого препарату в Україні, особливо в перші роки виведення його на ринок, виступають основою високого ступеня ризикованості інвестиційної діяльності в фармації. Наші дослідження показують не повноту попереднього аналізу проектів, консерватизм менеджменту компаній, не зовсім ефективне управління на більшості етапів пошуку, дослідження, фінансування, постановки на виробництво та виведення на ринок нових ЛЗ. Все це посилює ступінь ризиків і особливо значно подовжує терміни повернення інвестиційних вкладень в розробку нових ліків. Загрозливою з фінансової інвестиційної точки зору ситуація стає при створенні інноваційних оригінальних ЛЗ.

В той же час за останні роки іноземні компанії суттєво (до 24-33% від обсягу продаж) збільшили бюджети на маркетинг, який в значній мірі

направлений на підготовку цільових аудиторій й ринків в цілому на сприйняття майбутнього виходу нового ЛЗ. Підготовка суб'єктів цільової аудиторії вже приводить до активного поглибленого ознайомлення з характеристиками ЛЗ, який готується до виробництва та використання, на основі чого досягаються великі та дуже великі продажі нового препарату. Результатом цього є одержання достатніх доходів та прибутку для інвесторів, підвищення інвестиційної привабливості таких проектів у фармації, розширення бази для ефективного лікування загрозливих захворювань людства. Високі вимоги до нового ЛЗ та довгий період розробок створюють цілу низку високого рівня ризиків для інвесторів, що потребує максимально об'єктивного обґрунтування соціальної та комерційної вигідності інвестиційних вкладень. [] Привабливість, доцільність та комерційна ефективність фінансування R&D досліджень у фармації потребує попереднього аналізу та підтвердження. Повернення вкладених коштів, отримання бажаного прибутку за ризики в період розробки нового ЛЗ та спеціального подальшого прибутку в процесі використання успішного ЛЗ являється основою комерційно-інвестиційної привабливості такої діяльності. Серед економічних та ринкових показників необхідно виділяти рентабельність, обсяги продажу, податкове навантаження та пільги, особливості податкового, фінансового та адміністративного контролю, відкритості інформації для інвесторів за протіканням грошових потоків в період активного включення та використання інвестицій, періоду «мертвого» часу, періоду одержання дозволу на маркетинг, виходу на ринок, темпів зростання продаж нового ЛЗ. Вартість коштів та їх оцінка в часі (дисконтування) виступає суттєвою складовою при залученні фінансів. Капіталізація та амортизація фінансових вкладень за довгий період вимагає детального аналізу проектів, прогнозування можливих, включаючи песимістичні, обсягів продажу та прибутковості. При визначенні вигідності фінансування проекту застосовують різні економічні методи та показники, серед яких чиста приведена вартість (net present value NPV) як оцінка величини грошових потоків та окупності проекту. Позитивне (більше нуля) значення NPV означає, що проект буде прибутковим, але при значенні $NPV < 100$ має значні ризики.

Висновки. Підвищення якості та тривалості життя людини потребує також все нових інвестицій в створення новітніх ліків, терміни та вартість розробки яких постійно зростають. Соціальна значущість ліків змушує до відкритості для суспільства доцільності витрат на R&D та постійного пошуку їх економії.

Список літератури

1. Drug repositioning: bringing new life to shelved assets and existing drugs / edited by Michael J. Barratt, Donald E. Frail. Printed in the United States of America.– 2012.– 470 с.;
2. Самборський О.С. Економічне та комерційне обґрунтування доцільності впровадження протиалергійного препарату левоцетиризину // Самборський О.С., Слободянюк М.М. / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2013.– Випуск 6 (120).– с. 209–215;

3. Коваленко Св. М. Обґрунтування соціально-медичної доцільності розробки та економічної ефективності таблеток «Тіотарін» /Св. М. Коваленко // Вісник фармації, 2015. – № 4(84). – С. 47–51.

4. Хонл Т. А. Затраты на разработку инновационного лекарственного препарата // Проблемы учета и финансов.– 2013. – №2 (10). – с. 52–54.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОКТОПИРОКСА

Солодовник В.А., Гладышев В.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Себорейный дерматит относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи. Не представляя угрозы для жизни пациентов, шелушение кожи головы, сопровождающееся зудом, создает для них медицинские, а также социальные и психологические проблемы. Заболевание влияет на самооценку и уверенность в себе, а наличие зуда причиняет больному неудобства при нахождении в общественных местах, снижает социальную активность и способствует развитию комплекса неполноценности, особенно у молодых людей на которых и приходится пик заболеваемости [1].

В качестве ведущего этиологического фактора себорейного дерматита рассматривают дрожжеподобные липофильные грибы рода *Malassezia*, однако наряду с ними отмечают также значительную роль бактериальной микрофлоры в этиопатогенезе данной патологии. В связи с вышеизложенным стратегия этиотропной терапии себорейного дерматита обязательно включает в себя системное и (или) топическое назначение антимикробных веществ, обладающих противогрибковым и антибактериальным эффектом. В упорных тяжело протекающих случаях себорейного дерматита назначаются системные антимикотики (флуконазол, интраконазол, тербинафин и др.) с высокой противогрибковой активностью, подавляющие активность возбудителя и препятствующие его дальнейшему размножению [2].

В тоже время, учитывая физиологические аспекты появления патологии, характер ее течения, возраст заболевших оправданным методом терапии, а также профилактики заболевания является использование мягких лекарственных или парафармацевтических форм (кремы, гели, шампуни и др.). [3].

В настоящее время применение основного количества широко используемых для лечения себорейного дерматита фармакотерапевтических средств дает кратковременный результат, а количество больных с этой патологией увеличивается [4].

В связи с вышеизложенным вызывает интерес поиск новых подходов к лечению себорейного дерматита с использованием высокоактивных фармацевтических ингредиентов. Одним из таких веществ является пироктон оламин (октопирокс), обладающий наряду с выраженным антимикотическим действием широким спектром антибактериальной активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных патогенных микроорганизмов [5].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины пироктон оламин представлен в виде космецевтических препаратов компании «Uriage» (Франция) – эмульсий, гелей, шампуней, относящихся к высокоценовому сегменту, недоступному для основного населения Украины.

Исходя из вышеизложенного, разработка мягких лекарственных форм и средств ежедневного ухода за волосами с пироктон оламином для дерматологической практики является актуальным для фармацевтической и медицинской науки, позволит расширить фармакотерапевтический арсенал эффективных отечественных препаратов для терапии и профилактики себорейного дерматита.

Одним из основных физико-химических свойств лекарственных веществ, оказывающих существеннейшее влияние на фармакотехнологические свойства топических терапевтических средств является их растворимость во вспомогательных веществах, используемых в технологии приготовления мягких лекарственных форм.

Нами установлено, что пироктон оламин легко растворим в спиртах этиловом и метиловом, хлороформе, пропиленгликоле, растворим в полиэтиленоксиде-400 (при нагревании), умеренно растворим в 0,1 М растворе натрия гидроксида и димексиде, при нагревании в глицерине, твине-80, масле касторовом. Также выявлено, что пироктон оламин мало растворим в масле подсолнечном (при нагревании) и расплавленном твердом жире, очень мало растворим в воде очищенной, 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, масле вазелиновом. Полученные результаты позволяют оптимизировать исследования по созданию научно-обоснованной технологии изготовления мягких лекарственных форм пироктон оламина для наружного применения и методов их стандартизации.

Список литературы

1. Особенности клинического течения себорейного дерматита / Ш.З. Мавлянова, Ш.И. Ибрагимов, М.Ф. Яхшиева, Н.Н. Мавлянова // Проблемы медицинской микологии.-2012.-Т. 14, №1.- С. 31 – 33.
2. Буравкова А.Г. Современные подходы к наружной терапии себорейного дерматита / А. Г. Буравкова, Л. А. Новикова, О. Б. Демьянова // Российский журнал кожных и венерических болезней.-2012.-№2.- С. 26 – 28.
3. Сухов А.В. Космецевтики в наружной терапии себорейного дерматита / А.В. Сухов, М.В. Горячкина // Клиническая дерматология и венерология.-2012.- №1.- С. 56 – 61.
4. Калинина О.В. Терапия себорейного дерматита волосистой части головы / О.В. Калинина, В.В. Евстафьев, В.И. Альбанова // Российский журнал кожных и венерических болезней.-2014.-№2.- С. 48 – 53.
5. Potenza M.C. Le basi della dermatologia / M.C. Potenza. – Milano : Springer Science & Business Media,2014.- 366 p.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКУ

Спиридонов С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В структурі загальної захворюваності населення патологія травної системи займає одне з провідних місць. У розвинутих країнах відмічається потужне зростання кількості пацієнтів з хворобами органів травлення, яке останнім часом набуває значення соціальної проблеми. Соціально-медичне значення хвороб органів травлення полягає в тому, що вони займають третє місце у структурі загальної захворюваності та за причинами госпіталізації населення в стаціонарні заклади, четверте – серед причин смерті, шосте – у структурі первинного виходу на інвалідність та серед причин тимчасової непрацездатності. Питома вага захворювань системи травлення у структурі поширеності хвороб серед всього населення доволі висока і становить 9,6 %. Цей клас хвороб посідає рангове третє місце. Серед причин смерті населення України хворобам органів травлення, як видно з рисунка 2, належить четверте рангове місце. Цю позицію вони зайняли починаючи з 2004 р., замінивши хвороби органів дихання. У 2013 р. від хвороб органів травлення в Україні померло 25230 осіб, що склало близько 4 % від числа померлих з усіх причин.

Під виразковою хворобою мається на увазі хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується загальною морфологічною особливістю - втратою ділянок слизової оболонки в тих областях травного тракту, які контактують з активним шлунковим соком (шлунок, проксимальна частина дванадцятипалої кишки).

Поряд з виразковою хворобою як самостійної нозологічної формою в даний час прийнято виділяти вторинні, симптоматичні виразки і гастродуоденальні виразки, що виникають при дії відомого етіологічного фактора - стресу, порушення місцевого і регіонарного кровообігу, прийому нестероїдних протизапальних засобів тощо. Назва «виразкова хвороба» характерна для виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, походження яких залишається невідомим. Виразкова хвороба широко поширена у всіх країнах світу. Серед пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні із захворюваннями органів травлення, виразкова хвороба діагностується в 35,8 % випадків. У країнах Західної Європи, США та Японії до 2-3 % дорослого населення страждають виразковою хворобою. Однак ці цифри не дають повного уявлення про справжню частоту захворювання, оскільки головним чином ґрунтуються на звернення хворих за медичною допомогою. Співвідношення виразок шлунка і дванадцятипалої кишки залежить від віку пацієнтів та регіону проживання. У осіб молодого віку переважають дуоденальні виразки - 16:1 (у віці старше 60 років - 2:1). Співвідношення виразок шлунка та дуоденальних виразок у середньому по країнах Європи та США дорівнює 1: 4, в Індії- 1:19 і навіть 1:32. У Японії, навпаки, переважає

шлункова локалізація виразок (2:1), а в осіб, що проживають у високогірних районах Анд, цей показник навіть вище (20:1).

На підставі епідемічних досліджень виділяють ряд факторів, що сприяють більш частому захворюванню виразковою хворобою. Загальновизнано, що чоловіки хворіють частіше за жінок. Однак співвідношення чоловіків і жінок, які страждають на виразкову хворобу, коливається залежно від віку пацієнтів. Так, чоловіки у молодому віці хворіють на виразкову хворобу в 3-5 разів частіше жінок, а у віці старше 50 років (після настання у жінок менопаузи) ця різниця нівелюється. В останні десятиліття спостерігається помітне збільшення частоти розвитку виразкової хвороби у жінок, що обумовлено стресовими ситуаціями, все більшим поширенням серед жінок шкідливих звичок (куріння, алкоголь), більш частим вживанням анальгізуючих препаратів, а також з порушеннями гормональної функції яєчників. Виразкова хвороба серед міського населення реєструється частіше, ніж серед сільського. Високий рівень захворюваності пояснюється особливостями харчування, соціального та виробничого життя, забрудненням зовнішнього середовища в містах.

Виділяють так звані гострі професії: льотчики, машиністи, оператори, диспетчери, працівники конвеєра тощо. Практично будь-яка праця, якщо вона пов'язана з психоемоційними перевантаженнями, фізичним перенапруженням, частими відрядженнями, відсутністю повноцінного відпочинку, є істотним фактором, що привертає до захворювання виразковою хворобою. У періоди великих соціальних потрясінь, що супроводжуються різким погіршенням харчування, матеріальних умов життя населення в цілому і психічними травмами, відзначається почастищення виразкової хвороби та її ускладнень. Встановлено, що особи з обтяженою спадковістю за інших рівних умов значно частіше схильні до виразкової хвороби, особливо в дитячому, підлітковому і молодому віці. До факторів ризику відносяться також шкідливі звички і особливості харчування (куріння, вживання міцних алкогольних напоїв, аліментарні похибки, порушення ритму прийому їжі).

Враховуючи різноманіття етіологічних факторів і складність патогенезу виразкової хвороби не можна розраховувати, що за допомогою одного якого-небудь способу лікування можна досягти позитивного результату. Лікування виразкової хвороби на всіх етапах має бути комплексним і починатися із заходів загального характеру. По можливості слід усунути причини, що сприяють виникненню і прогресу виразкової хвороби: стресові впливи, куріння, прийом спиртних напоїв і лікарських препаратів, що мають побічним ульцерогенної дії (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, резерпін, кортикостероїдні препарати та ін.).

Серед причин смерті населення України хворобам органів травлення належить четверте рангове місце. Цю позицію вони зайняли починаючи з 2004 р., замінивши хвороби органів дихання. У 2015 р. від хвороб органів травлення в Україні померло 25230 осіб, що склало близько 4 % від числа померлих з усіх причин [2]. За даними медичної статистики в Україні, на виразкову хворобу хворіє близько 10 % дорослого населення, і за останні 10 років захворюваність зросла приблизно на 40 %.

Таким чином розробка лікарських препаратів для лікування захворювань органів травлення, у тому разі профілактиці та лікування виразкової хвороби шлунка є актуальною. Сучасна терапія виразкової хвороби повинна бути патогенетично обґрунтована і спрямована на зниження агресивності шлункового і дуоденального вмісту, на нормалізацію моторики шлунка та дванадцятипалої кишки з пригніченням дуоденогастрального рефлюксу, на підвищення захисних властивостей слизової оболонки, а також на відновлення порушеної нейро-гуморальної регуляції функцій гастродуоденальної системи. У лікуванні хворих з неускладненими формами виразкової хвороби виділяють три етапи: противиразкова терапія в період загострення захворювання, спрямована на ліквідацію клінічних проявів хвороби і прискорення загоєння виразок; відновне лікування (реабілітація після загоєння виразки). А також профілактичні заходи щодо попередження рецидиву і подовження ремісії. Саме до цього класу лікування відноситься терапія лікарськими препаратами на основі рослинної сировини [3].

Мета дослідження. Метою даного дослідження була розробка, на підставі вивчених літературних та довідкових інформаційних джерел, беручи за основу принципи лікування, фармакологічну активність та перспективність терапії фітозасобами, складу композиції для профілактики та лікування виразкової хвороби шлунка. Метою дослідження також було вивчення технологічних характеристик діючих речовин, їх корекція за допомогою допоміжних речовин, а також розробка технології отримання таблетованої лікарської форми.

Матеріали дослідження. Об'єктами дослідження були сухі екстракти коренів щавлю кінського, трави деревію звичайного листя меліси лікарської [4]. Технологічні параметри досліджувалися за методиками ДФУ [1].

Основні результати. Перед початком розробки технології перш за все, для виконання технологічного процесу, нам необхідно було вивчити основні технологічні властивості порошкоподібних інгредієнтів, серед яких особливу увагу нами було приділено таким технологічними показниками, як фракційний склад, плинність, кут природного укосу, насипна щільність, вологість таблеткової маси, а також стираність, міцність, пресуємість та розпад отриманих таблеток.

З цією метою рослинні сухі екстракти подрібнювали в млині молоткового типу, змішували до отримання однорідної маси і розсіювали по фракціях.

В переважної кількості після подрібнення були дуже дрібні фракції з розміром часток 0,15 мм. Це може говорити про низькі технологічні властивості даної суміші, які ми вивчали надалі. Суміш екстрактів мала незадовільні технологічні показники, а саме низький показник плинності, дуже переривчастий характер течії, у зв'язку з цим надвисокий кут природного відкосу. Нашою метою було створення таблеток методом прямого пресування завдяки тому, що він є простим та ресурсоефективним методом. Було встановлено, що без додавання допоміжних речовин таблетки також мали неприйнятні технологічні властивості за такими показниками, як міцність на роздавлювання та стираність. Тому наступним етапом був вибір допоміжних

речовин. У якості ковзної речовини для підвищення показника плинності ми запропонували використання аеросилу. Як було доведено, додавання аеросилу сприяє підвищенню плинності суміші сухих екстрактів та оптимальний його вміст знаходиться на рівні 0,75 %. Подальше збільшення вмісту аеросилу не призводило до суттєвого покращення плинності. Для підвищення показників міцності таблеток на роздавлювання та стираність ми використовували лактозу, целюлозу мікрокристалічну та натрію альгінат. Всі використані допоміжні речовини здатні підвищувати стійкість таблеток до роздавлювання, та найбільший показник у даному випадку спостерігався при додаванні лактози у концентрації 1 %. Далі вивчали стійкість таблеток на стираність з використанням тих же самих допоміжних речовин. Натрію альгінат в наведеному діапазоні концентрації не забезпечував необхідну стійкість до стирання. Здатністю суттєво підвищувати даний показник володіли МКЦ і лактоза, однак саме лактоза в найменшій, ніж МКЦ, концентрації (близько 0,7%) забезпечувала необхідний показник стійкості до стирання. Таким чином для підвищення міцності таблеток за показниками стійкості до роздавлювання та стираності нами була обрана лактоза. Нами також була розроблена технологічна схема виробництва таблеток, яка складалася з наступних стадій: подрібнення та просіювання основних та допоміжних речовин, приготування таблеткової маси шляхом змішування, отримання таблеток методом прямого пресування (діаметром 9 мм), пакування таблеток у блістери, пакування блістерів у пачки. Далі нами був проведений контроль якості таблеткової маси та таблеток за такими показниками, як сипкість та її характер, кут природного відкосу, міцність на роздавлювання та стирання, середня маса, час розпаду. Як було досліджено, суттєво поліпшилися технологічні властивості як таблеткової маси (підвищилася плинність, кут природного відкосу), так і готових таблеток (міцність на роздавлювання та стирання). Це свідчить про доцільність вибору допоміжних речовин та розробленої технології. На підставі цього можна зробити висновок о досягненні мети даної роботи.

Висновки. На підставі проведених досліджень був запропонований склад основних та допоміжних речовин для отримання таблеткової лікарської форми для лікування та профілактики виразкової хвороби, розроблена технологічна схема виробництва та проведений контроль якості за наведеними показниками.

Список літератури

1. Государственная фармакопея Украины. – 1-е изд., – Х.: Рирег, 2004. – 488с.
2. Ивашкин В.Т. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Римские критерии II /В.Т. Ивашкин, В.М. Нечаев// Болезни органов пищеварения. 2000. - №2. - Т.2. - С.20-22.
3. Костюшин С.І. Виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки /С.І. Костюшин // Фармац. журн. – 2007. – № 5. – С. 90-102.
4. Modern Phytomedicine: Turning Medicinal Plants into Drugs / Eds. I. Ahmad, F. Aqil, M. Owais. – W.: WILEY-VCN publish. – 2007. – 386 p.
5. Parikh, D. Handbook of Pharmaceutical Technology, 2nd ed. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences) / D. Parikh. – Boca Raton, 2005. – 616 p.

**ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ
ТІАЗОЛФТОРХІНОЛОНУ**

Спиридонова Н.В.¹, Сілін О.В.², Коваленко С.М.³, Лебединець В.О.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²ТОВ «Спектрум Інфо», м. Київ, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Вступ. Незважаючи на велику кількість антибактеріальних препаратів, номенклатура яких на вітчизняному фармацевтичному ринку налічує понад 200 найменувань, їх обсяг постійно збільшується [1]. Щороку розробляються нові БАР, вагома частина яких поповнює арсенал антибактеріальних лікарських засобів (ЛЗ). Причини розробки нових ЛЗ різноманітні: розширення антибактеріального спектру, підвищення активності щодо певних мікроорганізмів, пошук сполук з активністю щодо проблемних збудників, поліпшення фармакокінетичних властивостей, зниження токсичності та ін. Однією з головних причин пошуку нових сполук є резистентність до антибактеріальних препаратів що зростає, причому її вираженість настільки велика, що багато ЛЗ втрачає свою значимість при лікуванні низки інфекцій.

На сьогоднішній день препарати групи фторхінолонів у порівнянні з іншими класами антибактеріальних засобів для системного застосування посідають одне з вагомих місць на фармацевтичному ринку України.

Фторхінолони – синтетичні антибактеріальні агенти, які не відносяться до числа штучно змодельованих свідомо за аналогією інших природних об'єктів. За своїми фармакологічними властивостями фторхінолони близькі до антибіотиків і мають широкий спектр дії. Окрім того, вони часто розглядаються як альтернатива високоактивним антибіотикам широкого спектру дії при лікуванні ускладнених інфекцій різної локалізації. Такій широкій затребуваності фторхінолонові препарати зобов'язані своєю високою біодоступністю, широкому спектру антибактеріальної дії, вираженому бактерицидному ефекту, гарним фармакокінетичним властивостям та оригінальності механізму дії. Найбільш вивчені і широко використовуються в клініці монофторхінолони.

Відомо, що процес створення синтетичного ЛЗ починається з пошуку сполуки-лідера – речовини, яка має бажану фармакологічну активність. Це потребує ретельних досліджень, що, як правило, полягають у модифікації відомої структури з метою підвищення її активності, зменшення токсичності та/або покращення селективності дії.

Одним з ефективних підходів є біоізостерична заміна. Біоізостером називають сполуку, яка утворюється шляхом заміни одного атома (або групи атомів) на другий атом (групу атомів) та зберігає біологічну активність початкової речовини [4]. Таким способом можуть бути створені нові речовини з покращеними, у порівнянні з батьківською сполукою, фармакологічними якостями. На даний час відомо багато прикладів вдалого застосування методу

біоізостеричної заміни при створенні ЛЗ [5].

Мета дослідження. Біоізостерична підміна замісника у третьому положенні фторхінолонового ядра дає підставу для пошуку серед синтезованих сполук антибактеріальних якостей. Тому предметом нашого дослідження є пошук серед синтетичних речовин з числа біоізостерів класу фторхінолонів сполуки-лідера для подальшої розробки ЛЗ антимікробної дії на його основі.

При синтезі важливо було розробити просту, ефективну, доступну технологію з високою селективністю периферійних трансформацій.

Методи дослідження. Хімічні дослідження із використанням реакції Ганча, реакції Гоулда-Якобса, алкілювання, заміщення. Фізико-хімічні дослідження: ПМР-, ІЧ-, УФ- спектроскопія.

Основні результати. Отримання систем, що складаються з ядер хінолона і тіазола, виходячи з 3-ціанхінолонів-4 через відповідні тіокарбоксаміди є до цих пір не вивченим. Окрім того, не описані будь-які можливі варіанти як одержання тіокарбоксамідів фторхінолонів, так і реакції тіокарбоксамідів хінолона з різними галогенпохідними.

Нами були синтезовані раніше не описані в літературі тіокарбоксаміди фторхінолонів та одержані на їх основі тіазолфторхінолони. Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук довели перспективність подальших досліджень.

Ключовими структурами для досягнення поставленої мети були обрані фторхінолон-3-карбонітрили. Нами розроблено простий та ефективний спосіб одержання N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів, виходячи з 3,4-дифтораніліна, застосовуючи реакцію Гоулда-Якобса в багатостадійному-однореакторному виконанні [2].

Далі нами було вивчено хімічні властивості N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів, перш за все взаємодія з нуклеофільними реагентами [3]. При взаємодії N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів з сірководнем в основному середовищі з високим виходом були одержані відповідні N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксаміди. В результаті було розроблено простий і ефективний спосіб одержання N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксамідів, який раніше не був описаний у літературі (рис. 1).

Доступ до структури N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксамідів дав можливість використовувати реакцію Ганча для одержання заміщених N`1-алкіл-7-діалкіламіно-3-тіазоліл-6-фторхінолонів шляхом взаємодії N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксамідів з широким класом альфа-галоген кетонів або альфа-галоген альдегідів. Був розроблений простий спосіб їх одержання з високим виходом цільових продуктів.

Застосування реакції Ганча для одержання N`1-алкіл-7-діалкіламіно-3-тіазоліл-6-фторхінолонів відкрило широкі можливості для одержання раніше невідомих гетероциклічних похідних хінолона та дозволило розширити синтетичний потенціал 3-ціанхінолонів-4 (рис.1).

Для підтвердження будови синтезованих продуктів були застосовані

методи ІЧ- і ПМР- спектроскопії, а також спектроскопії електронного поглинання. Найбільш важливим методом для підтвердження структури одержаних речовин стала ПМР-спектроскопія. У ПМР спектрі спостерігалися всі сигнали протонів, що відповідають очікуваній структурі.

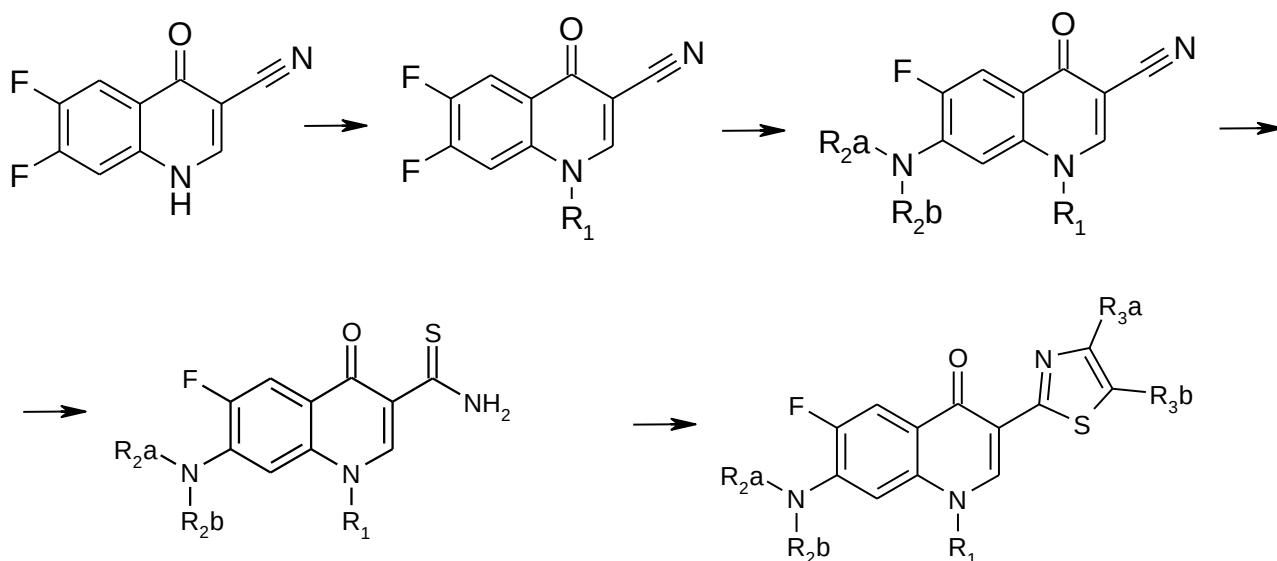


Рис. 1. Схема одержання

Для прогнозування активності синтезованих сполук нами використана програма PASS Professional. За результатами проведеного комп'ютерного прогнозування для синтезованих N'-алкіл-7-діалкіламіно-3-тіазоліл-6-фторхінолонів найбільш ймовірною є антибактеріальна активність. Сполуки, що мали найбільші коефіцієнти подібності, були направлені для подальших фармакологічних досліджень.

Висновки.

Розроблено нова ефективна технологія одержання похідних тіазолфторхінолону з високими виходами цільових продуктів для проведення подальших скринінгових фармакологічних досліджень.

Список літератури

1. Притула Р.Л. Аналіз вітчизняного ринку антибактеріальних засобів для фармакотерапії постраждалих з травматичною хворобою / Притула Р.Л., Шматенко О.П., Максимук Т.М., Скворцова О.В. // Проб. військ. охорони здоров'я – 2012. - № 31 (40). – С. 282-290.
2. Спиридонова Н.В. Синтез N'-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторхінолін-4-он-3-карбонітрілів / Н.В.Спиридонова, О.В.Сілін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель // Журн. орг. фар. хім. – 2011. – Т 9, № 4. – С. 65-69.
3. Спиридонова Н.В. Синтез функциональных производных на основе взаимодействия 3- циано-фторхинолонов с нуклеофильными реагентами / Н.В. Спиридонова, А.В. Силин, С.Н. Коваленко, И.А. Журавель // Вестник КазНМУ. – 2015. – №3. – С. 420-423.
4. Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. Soc. – 1964. – 86. – P. 1616.
5. Lester A. Mitscher // Chem. Rev. –2005. – 105 (02). – P. 559-592.

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ІМБИРЯ

Степаненко С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Лікарські засоби рослинного походження займають особливе місце серед препаратів, що застосовуються при різноманітних захворюваннях. Актуальність використання таких препаратів значно зросла в останні десятиліття, особливо в зв'язку з ростом токсикоалергічних захворювань, пов'язаних з лікуванням синтетичними засобами. Дослідження останніх років показують, що своїми цілющими властивостями лікарські рослини зобов'язані оптимальному співвідношенню біологічно активних речовин, що містяться в них та мають еволюційно і генетично більшу спорідненість з організмом людини, ніж синтетичні засоби. Лікарські засоби рослинного походження, які надають терапевтичну та регуляторну дію, впливають на обмінні процеси в організмі, підвищують його захисні властивості і фагоцитарну діяльність лейкоцитів.

На підставі вищевикладеного, актуальним залишається питання отримання з лікарської рослинної сировини (ЛРС) комплексу біологічно активних речовин для подальшого впровадження в фармацевтичну практику. Однією з цікавих для вивчення рослин є імбир аптечний – *Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae L., відомий в народній медицині своїми цілющими властивостями.

Таким чином, **метою** даної роботи є вивчення умов екстракції кореневищ імбиру.

При розробці технології рослинного продукту необхідним є визначення технологічних параметрів вихідної сировини. Отже, на першому етапі нашого експерименту ми визначили технологічні параметри, такі як: питому, насипну та об'ємну щільності, пористість, поризність, вільний об'єм шару, коефіцієнт наповнення, коефіцієнт поглинання, коефіцієнт збільшення обсягу при розчиненні екстрактивних речовин і коефіцієнт утворення внутрішнього соку.

Результати досліджень наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення технологічних параметрів кореню імбиру

Показник	Значення
1	2
Питома вага, г/см ³	0,8640±0,0005
Насипна вага, г/см ³	0,523±0,009
Об'ємна вага, г/см ³	0,2293±0,0009
Пористість сировини	0,6310±0,0100
Поризність	0,5630±0,0108
Вільний об'єм шару	0,8387±0,0010
Коефіцієнт наповнення сировини, см ³ /г	3,42±0,02
Коефіцієнт заміщення сировини, см ³ /г	1,04±0,01

1	2
Коефіцієнт наповнення набухлої сировини $\text{см}^3/\text{г}$	$1,92 \pm 0,01$
Коефіцієнт поглинання сировини $\text{см}^3/\text{г}$	$2,76 \pm 0,02$
Коефіцієнт утворення внутрішнього соку $\text{см}^3/\text{г}$	$3,06 \pm 0,03$
Коефіцієнт збільшення при розчиненні екстрактивних речовин, $\text{см}^3/\text{г}$	$0,56 \pm 0,02$

Відомо, що ступінь і характер подрібнення рослинного матеріалу безпосередньо впливає на процес екстракції. Тому ми досліджували фракційний склад сушеного коріння імбиру. Результати представлені в табл. 2

Таблиця 2

Фракційний склад подрібненої сировини кореня імбиру

№	Вміст фракції, %					
	До 0,25 мм	0,25-0,5 мм	0,1-0,5 мм	1,0-2,0 мм	3,0-5,0 мм	Більше 5,0 мм
1	$2,75 \pm 0,05$	$15,20 \pm 0,02$	$9,55 \pm 0,06$	$22,3 \pm 0,13$	$35,7 \pm 0,2$	$14,5 \pm 0,25$
2	$3,25 \pm 0,06$	$11,45 \pm 0,05$	$11,2 \pm 0,08$	$24,8 \pm 0,23$	$37,2 \pm 0,15$	$12,1 \pm 0,32$
3	$3,0 \pm 0,1$	$12,7 \pm 0,07$	$10,10 \pm 0,1$	$21,05 \pm 0,21$	$40,25 \pm 0,35$	$12,9 \pm 0,41$

Фракція з розміром часток 3,0-5,0 мм є найбільш представленою в подрібненому матеріалі, тому в наших подальших дослідженнях, ми враховуватимемо саме цей розмір часток в промислових процесах.

Як відомо, флавоноїди, ірідоїди і інші речовини середньої полярності погано розчиняються в гідрофобних розчинниках. Тому при отриманні олійного екстракту необхідно створити технологію, що забезпечувала б перехід речовин середньої полярності з сировини в олію. Для забезпечення необхідної десорбції БАР з рослинної клітини застосовували попереднє замочування сировини в полярному розчиннику – водно-спиртовій суміші (ВСП). У зв'язку з цим досліджувалося співвідношення води і етанолу в ВСП, при якому експериментально визначалася найбільше значення ступеня набухання.

На рисунку 1 представлені криві, що характеризують збільшення ступеня набухання зразків сухого імбирного кореня при поглинанні ними молекул полярного розчинника – ВСП. Результати дослідження показали, що найбільш високе значення ступеня набухання (63 %) досягається при використанні 60 % водно-спиртового розчину.

Експеримент також показав, що замочування в полярному розчиннику достатньо проводити протягом 1 години при кімнатній температурі.

Накопичення слабополярної фракції флавоноїдів в масляній фазі в залежності від умов екстрагування вивчали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 410 нм. Дослідження закономірностей екстракції одно- і двофазною системами розчинників показало, що вже після 6-годинної екстракції в масляних фракціях зразків реєструються істотні відмінності за інтенсивністю поглинання ними УФ-випромінювання (рис. 2).

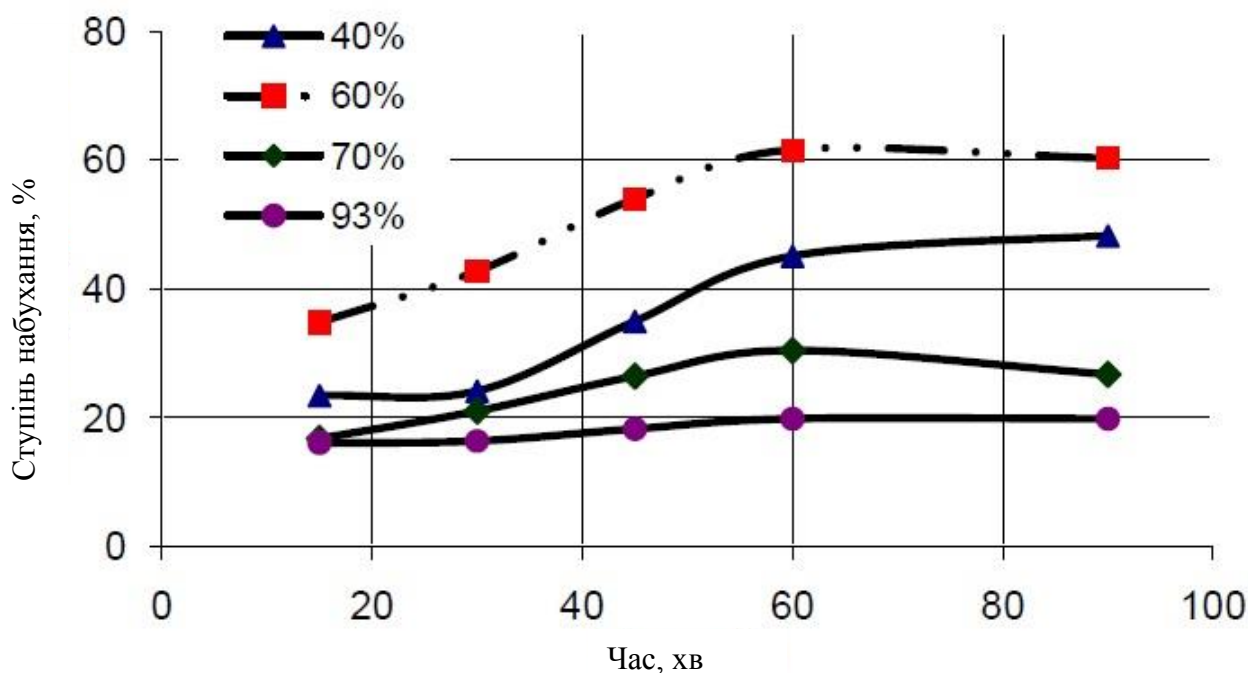


Рис. 1. Графічна залежність ступеня набухання зразків сухого кореня імбиру в водно-спиртових розчинах різної концентрації.

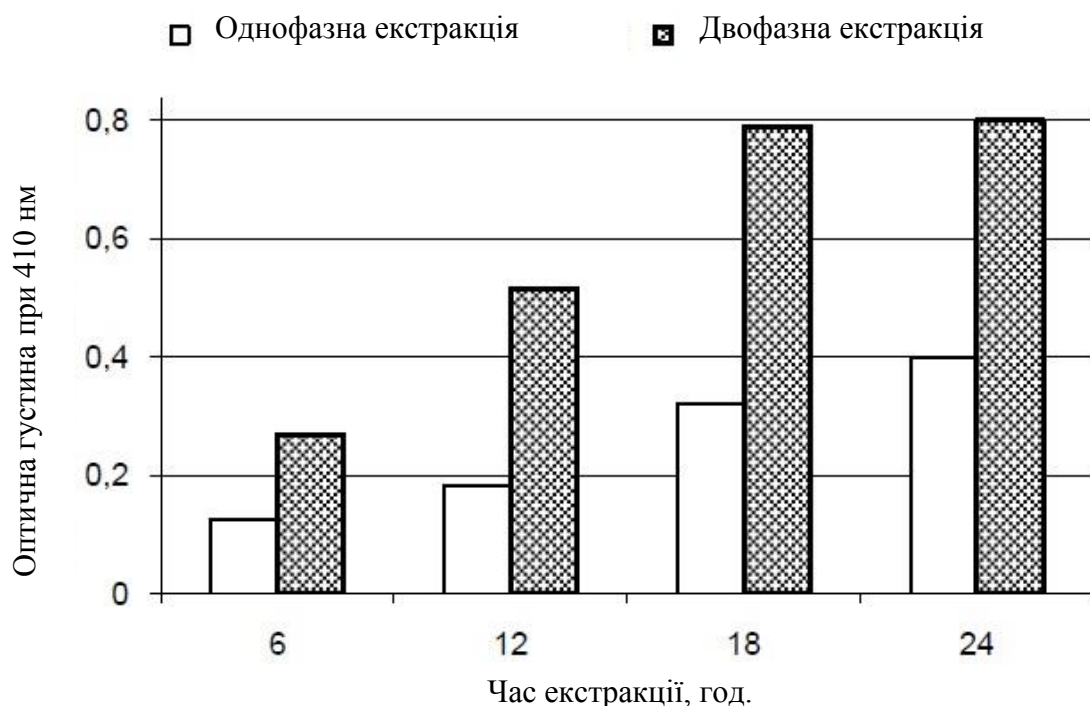


Рис. 2. Залежність оптичної щільності олійних екстрактів імбирного кореня від умов екстрагування

Також дослідження дозволило встановити терміни оптимального двофазного екстрагування: максимальний витяг БАР досягається практично в повному обсязі при 18-годинній тривалості процесу.

Результати порівняльної оцінки якості отриманих масляних екстрактів з коренів імбиру, і екстрагента – соняшникової олії (табл. 3) вказують, що

олійний екстракт імбиру, отриманого шляхом двофазної екстракції максимально наближений за фізико-хімічними показниками, а також якісним складом і кількісним вмістом основних біологічно активних речовин в нативній сировині.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка олійних екстрактів, отриманих з коренів імбиру різними методами

Показник	Екстрагент (соняшникова олія)	Олійний екстракт, одержаний двофазною екстракцією	Олійний екстракт, одержаний методом мацерації
Органолептичні властивості	Світло-жовта або безбарвна масляниста рідина	Легка емульсія, бежево-біла, з характерним запахом	Масляниста рідина, коричневата, з характерним запахом
Густина г/см ³	0,923±0,003	0,923±0,003	0,925±0,02
Кислотне число	-	4,5±0,13	5,5±0,25
Число омилення	182,0±0,981	179,0±1,8	187,7±0,91
Йодне число	135,0±1,75	121,8±1,9	137,1±1,7
Показник заломлення	1,48±0,01	1,48±0,013	1,49±0,004
Показник окиснення	Не більше 7	Не більше 6,5	Не більше 7
Вміст суми флавоноїдів, мг%	-	82,1 ±0,94	42,2 ±0,24

Висновки.

1. Досліджено технологічні характеристики сировини – кореня імбиру сушеного;
2. Запропоновано попереднє замочування сировини в розчині етанолу. Обґрунтовано концентрацію етанолу (60 %) та час замочування (1 година при кімнатній температурі);
3. За допомогою спектрофотометричного дослідження підтверджено доцільність попереднього замочування сировини в етанолі, а також встановлено оптимальну тривалість екстракції – 18 год.;
4. Проведено порівняльну оцінку екстрактів кореня імбиру одержаних мацерацією та двофазною екстракцією.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ПАГОНІВ ЛОХИНИ ЗВИЧАЙНОЇ

Стремоухов О.О., Кошовий О.М., Бородіна Н.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Серед дикорослих ягідних рослин особливою популярністю серед населення користуються представники роду *Vaccinium* L., в тому числі лохина звичайна. Підвищений інтерес до вирощування цієї рослини пояснюється не тільки її харчовою але і також лікарської цінністю [2]. За відомостями традиційної медицини європейських країн, її ягоди надають різноманітні ефекти, зокрема, загальнозміцнюючу дію, стимулюють обмінні процеси і продовжують життя людині. За сучасними даними, діючі речовини ягід і листя лохини сприяють зниженню рівня цукру в крові [3, 4]. У народній та науковій медицині лохина звичайна використовується як протицинготний та протидизентерійний засіб [1].

Раніше нами було досліджено в листі лохини звичайної якісний та кількісний склад деяких класів БАР: простих фенолів, похідних гідроксикоричної кислоти, флавоноїдів та дубильних речовин [5]. Продовжуючи дослідження БАР надземних органів лохини звичайної та продуктів їх переробки, ми звернули увагу на те, що склад пагонів лохини майже не вивчений.

Тому **метою** нашої роботи було дослідити якісний вміст та кількісний склад органічних та жирних кислот в пагонах лохини звичайної.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були пагони лохини звичайної, заготовлені в Київській області у садовому центрі «Садко». Дослідження пагонів лохини проводили таким чином: до 0,50 мг висушеної подрібненої сировини у віалі на 2 мл додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекану в гексані) і 1,0 мл метилуючого агента – 14% хлористий метилен в метанолі, Supelco №3-3033. Суміш витримували у герметично закритій віалі 8 годин при 65 °С. За цей час з пагонів лохини повністю екстрагується жирна олія і проходить переестерифікація жирних та органічних кислот. Реакційну суміш зливали з осаду и розбавляли 1 мл дистильованої води. Для отримання метилових естерів жирних та органічних кислот додавали 0,2 мл хлористого метилену, струшували протягом 1 години та піддавали хроматографуванню. Введення проби 2 мкл до хроматографічної колонки проводили у режимі splitless (без розподілу потоку), що дозволяє ввести пробу без втрат на розділення і суттєво до 20 разів збільшити чутливість методу хроматографування. Швидкість введення проби – 1 мл/хв, термін – 0,2 хв. Аналіз метилових естерів жирних та органічних кислот проводили з використанням хромато-мас-спектрометра 5973N/6890N MSD/DS Agilent Technologies (США).

Детектор – мас-спектрометра – квадруполь, спосіб іонізації електронний удар (EI), енергія іонізації 70 еВ, для аналізу використовували режим реєстрації повного іонного струму. Для розподілу використовували капілярну колонку

HP-INNOWAX, (30м×250мкм). Нерухома фаза – INNOWAX. Рухома фаза – гелій, швидкість потоку газу 1 мл/хв. Температура нагрівача введення проби – 250 °С. Температура термостата програмується від 50 до 250 °С. Ідентифікацію метилових естерів кислот проводили на основі розрахунку еквівалентної довжини аліфатичного ланцюга (ECL); з використанням даних бібліотеки мас-спектрів NIST 05 і Willey 2007 з загальною кількістю спектрів більше 470000 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST; також порівнювали час утримання з часом утримання стандартних сполук (Sigma).

Основні результати. Вміст органічних кислот в пагонах лохини звичайної становить 7918,61 мг/кг (табл. 1). Відносний вміст кислот розраховували у відсотках методом внутрішньої нормалізації.

Таблиця 1.

Вміст жирних та органічних кислот в пагонах лохини звичайної

№	Час утримання	Найменування	Кількісний вміст, мг/кг	Відносний вміст, %
1	2	3	4	5
1	6.573	капроновая кислота	26.37	0,33
3	10.6	щавелевая кислота	167.66	2,12
4	13.717	малоновая кислота	57.35	0,72
5	14.264	фумаровая кислота	41.03	0,52
6	15.168	левулиновая кислота	1564.42	19,76
7	15.976	янтарная кислота	378.52	4,78
8	16.556	бензойная кислота	154.27	1,95
9	19.306	фенилуксусная кислота	11.48	0,14
10	20.332	салициловая кислота	18.41	0,23
11	20.923	лауриновая кислота	93.12	1,18
12	22.378	2-окси-3-метилглутаровая кислота	25.78	0,33
13	24.007	яблочная кислота	153.21	1,93
14	24.609	миристиновая кислота	91.99	1,16
15	26.427	пентадекановая кислота	16.93	0,21
16	26.773	азелаиновая кислота	497.56	6,28
17	28.307	пальмитиновая кислота	1379.52	17,42
18	29.478	пальмитолеиновая кислота	24.94	0,31
19	30.203	гептадекановая кислота	48.72	0,62
20	31.14	лимонная кислота	798.77	10,09
21	31.87	стеариновая кислота	292.71	3,70
22	32.155	олеиновая кислота	542.77	6,85
23	32.924	линолевая кислота	245.46	3,10
24	33.956	линоленовая кислота	125.90	1,59
25	34.335	ванилиновая кислота	309.16	3,90
26	35.005	2-оксипальмитиновая кислота	27.40	0,35
27	35.161	арахиновая кислота	304.70	3,85
28	36.722	хенейкозановая кислота	57.39	0,72

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
29	38.167	бегеновая кислота	155.34	1,96
30	38.641	октадикарбоновая кислота	60.12	0,76
31	39.304	p-оксибензойная кислота	68.12	0,86
32	39.578	трикозановая кислота	24.90	0,31
33	39.739	сиреневая кислота	51.02	0,64
34	40.186	гентизиновая кислота	18.91	0,24
35	40.955	тетракозановая кислота	84.66	1,07
Всього:			7918.61	100

За допомогою методу хромато-мас-спектрометрії проведений аналіз якісного складу та кількісного вмісту органічних та жирних кислот у пагонах лохини. У пагонах лохини звичайної було ідентифіковано 35 органічних та жирних кислот. Серед жирних та органічних кислот домінуючими були левулінова (19,76 %), пальмітинова (17,42 %) та лимонна (10,09 %) кислоти від загальної кількості кислот.

У пагонах знайдено 18 жирних та 17 органічних кислот. Органічні кислоти пагонів лохини, представленні левуліною (19,76 %), та лимонною (10,09%) кислотами, жирні кислоти: пальмітиною (17,42 %), олеїною (6,85 %) та азелаїною (6,28 %) кислотами. Вміст інших жирних та органічних кислот був менше 5%, серед яких виявлено такі органічні кислоти як: янтарна кислота (378,52 мг/кг), ванілінова кислота (309,16 мг/кг), щавлева кислота (167,66 мг/кг), бензойна кислота (154,27 мг/кг) та яблучна кислота (153,21 мг/кг), серед жирних кислот: арахінова кислота (304,70 мг/кг), стеаринова кислота (292,71 мг/кг), ліолева кислота (245,46 мг/кг), ліноленова кислота (125,90 мг/кг) та лауринова кислота (93,12 мг/кг). У незначній кількості (<0,5%) у пагонах лохини також виявлено такі органічні та жирні кислоти: 2-оксіпальмітинова кислота (27,40 мг/кг), капронова кислота (26,37 мг/кг), пальмітолеїнова кислота (24,94 мг/кг), трикозонова кислота (24,90 мг/кг), гентизінова кислота (18,91 мг/кг), саліцилова кислота (18,41 мг/кг), пентадеканова кислота (16,93 мг/кг) та фенілоцтова кислота (11,48 мг/кг).

Висновки. Вивчено якісний склад та кількісний вміст органічних та жирних кислот пагонів лохини. Всього було виявлено 35 речовини. Домінуючими компонентами пагонів лохини звичайної були левулінова кислота, пальмітинова кислота, левулінова кислота та лимонна кислота. Подальше фармакогностичне вивчення пагонів лохини є перспективним для створення на їх основі нових лікарських засобів.

Список літератури

1. Губанов, И.А. и др. 1011. *Vaccinium uliginosum* L. Голубика, или Гонобобель // Иллюстрированный определитель растений Средней России. В 3 т.М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2004. Т. 3. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). С. 25.
2. Лекарственные растения: растения целители. Изд. 2-е. / под ред. А.Ф.

Гамерман.– М., 1976. – 389 с.

3. Лекарственные растения: энциклопедия / сост. И.Н. Путырский, В.Н. Прохоров. – Минск: Книжный дом, 2003. – 656 с.

4. Лечебные свойства пищевых растений / Т. Л. Кисилева [и др.]; под. общ. ред. Т. Л. Кисилевой. – М.: Изд – во ФНКЭЦТМДЛ Росздрава, 2007. – 533с.

5. Стремоухов А.А. Исследование фенольного состава листьев голубики / А.А. Стремоухов, О.Н. Кошевой // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, (24-25 березня 2016 р.) – Х. : НФаУ, 2016. – 372 с. – С. 139.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОБРИВА. ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ***Стрілець О.П., Стрельников Л.С., Трутаєв І.В.***

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В даний час актуальним завданням є комплексне вивчення і впровадження у виробництво біотехнологій, пов'язаних з вивченням ефективності мікроорганізмів, необхідних для оптимізації харчування і підвищення продуктивності рослин. Мікробіологічні добрива – це сучасний тип добрив, який можливо віднести до органічних добрив. Дані добрива представляють із себе субстрат певних бактерій, які сприяють зростанню і харчуванню рослин, його захисту від різних захворювань. Використання цих препаратів дає можливість істотно зменшити застосування мінеральних добрив, що робить вирощену сільгосппродукцію найбільш природною [3, 4].

Для підвищення родючості та захисту рослин розроблено чотири групи мікробіологічних препаратів: препарати азотфіксаторів асоціативних і симбіотичних, препарати фосфатмобілізуєчих бактерій, фітостимулятори, препарати, які розкладають залишки рослин. Симбіотичними азотфіксаторами виступають бульбочкові бактерії (*Rhizobium* sp., *Bradyrhizobium* sp.). До асоціативних азотфіксаторів відносяться такі бактерії як, *Azospirillum*, *Azotobacter*, *Agrobacterium*, *Azomonas*. Фосфатмобілізуєчими бактеріями являються *Bacillus megaterium* і *Pseudomonas aureofaciens*, підвищують біодоступність мінеральних та органічних сполук фосфору і пов'язаних з ними металів – Mg, Ca, Fe, Zn. Фітостимуляторами називають препарати з бактеріями, які виробляють стимулятори росту рослин – фітогормони. Здатність синтезувати регулятори росту рослин мають бактерії *Azospirillum brasiliense*, *Ps.aureofaciens*, *Ps.fluorescens*, *Bacillus subtilis* [1, 3].

Біопрепарати на мікробній основі з метою оброблення рослинних фрагментів (соломи, стерні), містять сукупність бактерій, які виконують розкладання целюлози, лігніну і пригнічують патогенну мікрофлору (кореневі гнитті, фузаріозне і верти целюлозне в'янення та ін.) [2, 4].

На ринку України представлена велика кількість мікробіологічних добрив як вітчизняних виробників так і закордонних. Приклади деяких вітчизняних препаратів і їх виробники: «Гуапсин», «Трихофит», «Добрий Хазяїн» (ТОВ «Захист-Агро», Одеська область); «Ензим» (ТОВ «Агро-Біо-Тех», Херсонська область); «Біомаг», «Біофосфорин», «Целюлад» (Завод мікробіологічного синтезу «Ензим-Агро», м.Винниця); «Байкал ЕМ-1 У» (ТОВ «ЕМ-Центр Україна», Харківська область) [2, 5].

Об'єктом роботи було обрано вітчизняний мікробіологічний препарат «Байкал ЕМ-1 У» виробництва ТОВ «ЕМ-центр Україна», Харківська область, с. Липці. Препарат створений за технологією з використанням ефективних мікроорганізмів (ЕМ) [3, 4, 5]. «Байкал ЕМ-1 У» – концентроване органічне добриво, стимулятор росту рослин. До його складу входить унікальний комплекс корисних мікроорганізмів *Saccharomyces cerevisiae*, *Lactococcus lactis*, *Rhodopseudomonas palustris*, *Lactobacillus casei*.

Мета дослідження. Метою роботи було вивчення асортименту та стану використання мікробіологічних добрив у землеробстві, вивчення складу і властивостей вітчизняного препарату «Байкал ЕМ-1 У».

Методи дослідження. При проведенні досліджень використовували загальноприйняті мікробіологічні методи. Для підтвердження якісного складу мікробіологічного добрива «Байкал ЕМ-1 У» було застосовували наступні поживні середовища – м'ясо-пептоний агар (МПА), МРС-5, агар Сабуро. Виділення колоній мікроорганізмів, що входять до складу препарату «Байкал ЕМ-1 У» проводили на щільних поживних середовищах в анаеробних та аеробних умовах. Для кількісного дослідження препарату використовували чашковий метод Коха. Сутність методу полягає в тому, що підготовані послідовні розведення (1:10) зразку висівали на чашки Петрі з щільним поживним середовищем, інкубували і підраховували кількість колоній, що вирости.

Морфологію бактерій вивчали шляхом мікроскопії культивованих мікроорганізмів. Для проведення мікроскопії готували фіксовані препарати культури та фарбували простим методом або за методом Грама. Для дослідження впливу добрива на схожість насіння було проведено передпосівну обробку насіння (замочування насіння квасолі у воді водопровідній, розчині препарату «Байкал ЕМ-1 У», розчині препарату «Байкал ЕМ-1 У» з медом).

Основні результати. Для підтвердження якісного складу мікробіологічного препарату «Байкал ЕМ-1 У» було проведено його висів на щільні поживні середовища: МПА, МРС-5, агар Сабуро. Культивування проводилося в аеробних і анаеробних умовах при температурі $30 \pm 5^\circ\text{C}$ протягом 48 год. Для вивчення морфології та ідентифікації мікроорганізмів препарату «Байкал ЕМ-1 У» проводили приготування препаратів мікроорганізмів, фарбували за методом Грама і мікроскопію культур, що вирости. Мікроскопію проводили за допомогою оптичного мікроскопу в імерсійній системі.

При мікроскопії фіксованих препаратів чистих культур, які були вирощені в аеробних і анаеробних умовах на щільних поживних середовищах, було виявлено еліпсоїдні грампозитивні клітини з утворенням бруньок (рис. 1 а), що відповідає характеристиці мікроорганізмів *Saccharomyces cerevisiae*; паличкоподібні грамнегативні клітини (рис. 1 б), що відповідає характеристиці мікроорганізмів *Rhodopseudomonas palustris*; коковидні грампозитивні клітини, які розташовані парами (рис. 1 в), дана морфологія відповідає бактеріям *Lactococcus lactis*; грампозитивні клітини у вигляді довгих паличок (рис. 1 г), що є характерним для бактерій *Lactobacillus casei*.

В результаті проведеного дослідження було повністю встановлено та підтверджено якісний склад мікробіологічного препарату «Байкал ЕМ-1 У», який зазначений виробником.

При дослідженні кількісного складу препарату «Байкал ЕМ-1 У» методом Коха було встановлено, що кількість життєздатних мікроорганізмів складало $1,32 \cdot 10^{11}$ КУО в 1 мл препарату, що відповідає встановленій нормі виробника (від $1,28 \cdot 10^{11}$ до $1,36 \cdot 10^{11}$ КУО в 1 мл препарату).

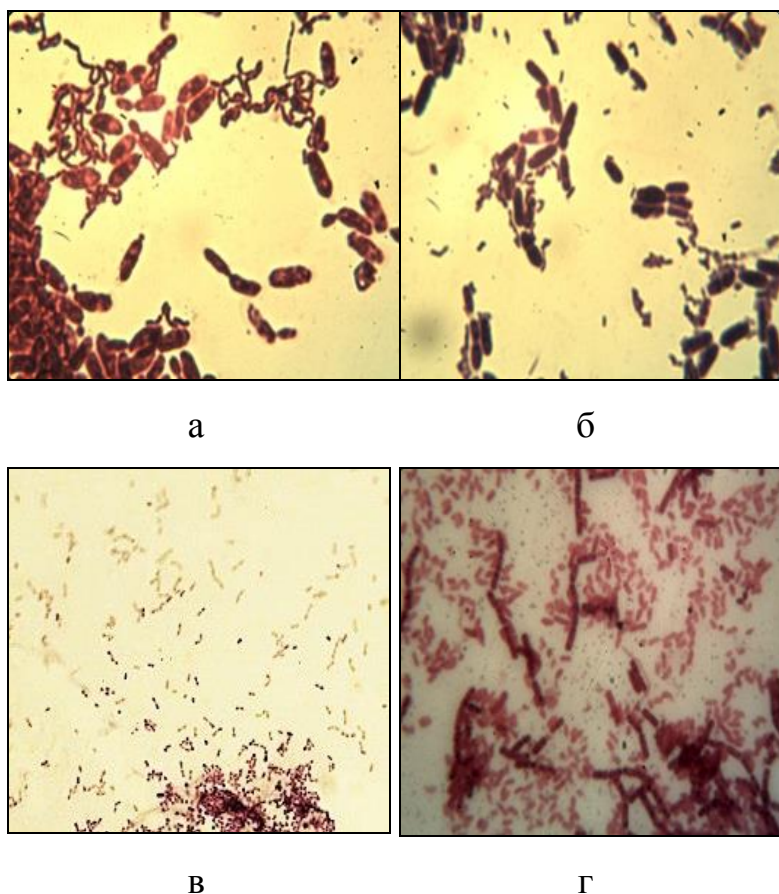


Рис.1. Морфологія клітин мікробіологічного препарату «Байкал ЕМ-1 У»

Для дослідження впливу мікробіологічного добрива на схожість насіння квасолі проводили передпосівну обробку насіння. Для цього готували три види розчинів для замочування насіння: вода водопровідна, розчин препарату «Байкал ЕМ-1 У» (концентрація 1:1000), розчин препарату «Байкал ЕМ-1 У» з медом (концентрація 1:1000 + 1,5 ст. л меду на 1 литр). Через чотири доби було проведено підрахунок квасолин, які проросли в кожній з трьох рідин, в яких вони були замочені. Результати наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати схожості насіння квасолі

Розчини замочування	Загальна кількість квасолин, шт.	Кількість пророслих квасолин, шт.	Схожість, %
Розчин препарату «Байкал ЕМ-1 У» з медом	64	39	60,9
Розчин препарату «Байкал ЕМ-1 У»	59	45	76,3
Вода водопровідна	57	34	59,6

Результати, представлені у таблиці 1, свідчать, що відсоток проростання за підрахунками склало: для розчину препарату «Байкал ЕМ-1 У» з медом – 60,9 %; розчину препарату «Байкал ЕМ-1 У» – 76,3 %; води – 59,6 %.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що кращу схожість має насіння, яке було оброблене розчином препарату «Байкал ЕМ-1 У», у порівнянні зі схожістю насіння, яке оброблялося звичайною водою. Трохи кращий результат схожості, у порівнянні з водою, але гірший ніж розчин препарату «Байкал ЕМ-1 У» показав розчин препарату «Байкал ЕМ-1 У» з медом. Цим самим було доказано ефективність використання мікробіологічного добрива «Байкал ЕМ-1 У» для проведення передпосівної обробки насіння. Дослідження з вивчення впливу мікробіологічних добрив, а саме вітчизняного мікробного добрива «Байкал ЕМ-1 У» на ріст і розвиток рослин буде продовжено.

Висновки. Експериментально встановлено якісний та кількісний склад мікробіологічного препарату «Байкал ЕМ-1 У». Підтверджено ефективність використання мікробіологічного добрива «Байкал ЕМ-1 У» при проведенні передпосівної обробки насіння.

Доведено, що вітчизняне мікробіологічне добриво «Байкал ЕМ-1 У» є якісним та ефективним препаратом. Тому ЕМ-технологія з використанням ефективних мікроорганізмів являє собою перспективний напрямок для підвищення кількості та якості врожаю, поліпшення родючості землі.

Список літератури

1. Забабурин В.А. Урожайность и качество картофеля в зависимости от применения препарата «Байкал ЭМ-1» / В.А. Забабурин // Вестник КрасГАУ. – 2006. – №11. – С.90-93.
2. Нові біологічні препарати комплексної дії на основі активних штамів азотфіксувальних бактерій та фізіологічно активних речовин / В. В. Волкогон, С. Б. Дімова, К. І. Волкогон, М. С. Комок. – Київ: Логос, 2010. – 403 с.
3. Пакулов К.Н. ЭМ-технология в растениеводстве / К.Н. Пакулов, А.М. Элисеев, А.Б. Гулей. – Харьков: Лира, 2012. – 20 с.
4. Шаблин П.А. Эффективные микроорганизмы / П.А. Шаблин // Надежда планеты. – 2010. – №8. – С. 6.
5. Goncharova V. V. EM-technology in crop production / V. V. Goncharova, Y. D. Yakushko, O. P. Strilets, L. S. Strelnikov // Actual Questions Of Development of New Drugs : Abstracts of XX International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, April 22-23, 2014, Kharkiv. – Kh. : NUPh, 2014. – P. 127.

ВИЗНАЧЕННЯ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПОКАЗНИКІВ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ САПРОПЕЛЮ

Струс О.Є.¹, Половко Н.П.²

¹Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Сапропелі мають багатий хімічний склад, однак основними біологічно активними компонентами сапропелю, які визначають цілий ряд біологічних ефектів на живий організм, являються гумінові речовини. Гумінові речовини являють собою специфічну групу високомолекулярних сполук, що утворюються в торфі та сапропелях в процесі розкладання відмерлих рослинних і тваринних тканин [4]. Встановлено, що препарати на основі гумінових речовин володіють широким спектром біологічних властивостей, які вже широко застосовуються у ветеринарії й можуть бути використані в різних областях медицини. Зокрема, препарати, що містять гумінові речовини, впливають на неспецифічну і специфічну резистентність організму, мають антиоксидантні, протизапальні, противірусні, антибактеріальні, протигрибкові, мембрано- та гепатопротекторні властивості, здатність посилювати активність обмінних процесів в організмі [4]. Позитивні результати досліджень сапропелю дають підставу для розвитку нового напрямку в фармації і фармакології, пов'язаного зі створенням нових вітчизняних препаратів на основі торфу і сапропелю для використання в ветеринарії, тваринництві і медицині [1,4].

Нами запропоновано методику інтенсифікації процесу екстракції сапропеля, яка сприяє більш повному вилученню гумінових кислот.

Мета досліджень. Визначення впливу екстракту сапропелю на основні біохімічні та гематологічні показники крові клінічно здорових щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на клінічно здорових самцях щурів (лінія Wistar), віком 6-8 місяців, яких утримували в стандартних умовах віварію на загальноприйнятому харчовому раціоні. Тварин було розділено на дві групи: 1 – контрольна, яка отримувала воду і 2 – дослідна, якій споживали замість води екстракт сапропелю з розрахунку 2 мг/кг ваги протягом 30 діб. Цільну кров одержували шляхом декапітації тварин під легким хлороформним наркозом в стерильні пробірки з гепарином або з К₂ЕДТА (для гематологічних досліджень). У цільній крові визначали гематологічні показники: вміст гемоглобіну – ацетонціангідриновим методом (г/л); гематокрит (%), кількість еритроцитів (10¹²/л), лейкоцитів (10⁹/л) та тромбоцитів (10⁹/л), вміст (%) лімфоцитів, MID (Еозинофіли, моноцити), ретикулоцитів, гранулоцитів – на гематологічному аналізаторі «Mythic» (Швейцарія).

Відбір проб проводили з урахуванням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та згідно з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин (Strasbourg: Council of Europe 18.03.1986). Статистичний аналіз отриманих результатів проведено

методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента та з застосуванням персонального комп'ютера й програмного забезпечення Excel.

Основні результати. Відомо, що до основних показників стану еритропоезу відноситься концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та гематокрит – частка (%) від загального об'єму крові, яку складають еритроцити, тобто це об'ємне відношення еритроцитів до плазми крові. Підвищення рівня гемоглобіну може спостерігатися при еритроцитозі, згущення крові, вроджених вадах серця, кишкової непрохідності, опіках, серцево-легеневої нестачі. Підвищення гемоглобіну в крові відбувається після фізичного навантаження, при гіпоксії різної етіології. Анемія може бути зумовлена втратою гемоглобіну при кровотечах, при захворюваннях крові, що супроводжуються руйнуванням еритроцитів. Низький гемоглобін виникає внаслідок переливання крові. Причиною зниження гемоглобіну може стати брак заліза або вітамінів (V_{12} , фолієвої кислоти), необхідних для його синтезу та еритроцитів а також внаслідок різних хронічних захворювань (таласемії і ін.).

До фізіологічного збільшення кількості еритроцитів можуть призводити інтенсивні фізичні навантаження, стреси, зневоднення. Збільшення кількості еритроцитів (еритроцитоз) спостерігається при захворюваннях крові (первинний еритроцитоз, поліцитемія), кисневому голодуванні, захворюваннях легень, вроджені вади серця, зневоднення (блювота, діарея), недостатність функції кори надниркових залоз. Зниження кількості еритроцитів (анемія) відбувається при: крововтраті, гемолізі, дефіциті заліза, вітаміну V_{12} , фолієвої кислоти.

Зниження гематокриту однозначно свідчить про анемію. Також може бути викликане гіперпротейнемією або гіпергідратацією. Підвищення значень цього показника відбувається при еритремії, гіпоксіях різного походження. Підвищений гематокрит, що супроводжується посиленням синтезом еритропоетину, може свідчити про новоутворення в нирках, полікістоз і гідронефроз нирок. зменшення обсягу рідкої фази крові може статися за опікової хвороби, перитоніті, дегідратації організму, а також при лейкозі [3].

Результати дослідження основних показників еритропоезу показали, що в щурів, яким споювали протягом тридцяти діб екстракт сапропелю величини значень концентрації гемоглобіну, гематокриту та кількості еритроцитів знаходились в межах фізіологічних коливань (табл.). При цьому вміст гемоглобіну вірогідно збільшився на 23,3 % ($P < 0,05$) порівняно до контрольної групи тварин, а гематокрит та кількість еритроцитів не змінилися.

До інших діагностичних гематологічних показників відноситься вміст клітинних елементів крові.

Зокрема лейкоцити (білі кров'яні тіลця) - це формені елементи крові, основною функцією яких є захист організму від сторонніх агентів (токсинів, вірусів, бактерій, відмираючих клітин власного організму та ін.). Існує 5 видів лейкоцитів: нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, лімфоцити, моноцити. Підвищення рівня лейкоцитів свідчить про запалення. Значне підвищення рівня лейкоцитів (у 10 і більше разів) властиве для лейкозу. Зниження рівня лейкоцитів є ознакою пригнічення кровотворення, виснаження організму,

імунодефіциту.

Лімфоцити – є головними клітинними елементами імунної системи. Головна функція полягає в розпізнаванні стороннього антигена і участі в адекватній імунологічній відповіді організму. Різні субпопуляції лімфоцитів виконують різні функції, забезпечуючи в цілому ефективний клітинний імунітет, гуморальну відповідь (у вигляді синтезу антитіл до сторонніх білків - імуноглобулінів різних класів), а також імунологічну пам'ять (здатність організму до прискореної і посиленої імунної відповіді при повторній зустрічі із стороннім агентом). Високий вміст цих клітин свідчить про інфекційні захворювання як вірусних так і бактерійних, токсикози при отруєннях у тому числі і при хіміотерапії. Зниження показника говорить про ниркову недостатність, порушення кровообігу, імунодефіцит.

Таблиця

Гематологічні показники крові щурів за застосування екстракту сапропелю

Показник, n=7		Контрольна група	Дослідна група	Фізіологічна норма
Гемоглобін, г/л	M±m	121,5±11,2	149,8±6,8*	-
	lim	111,9-132,8	140,4-155,1	117-155
Гематокрит, %	M±m	45,8±0,7	46,5±0,4	-
	lim	45,1-46,6	46,0-48,0	43-48
Еритроцити, 10 ¹² /л	M±m	7,9±0,4	8,1±0,3	-
	lim	7,4-8,3	7,8-8,5	7,9-8,3
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	M±m	6,5±0,3	6,6±0,5	-
	lim	6,0-6,9	6,1-7,1	6,0-7,3
Лімфоцити, %	M±m	59,2±0,9	60,8±0,4	-
	lim	58,1-62,0	60,0-62,3	54-63
MID (Еозинофіли, моноцити), %	M±m	4,6±0,2	4,7±0,3	-
	lim	4,4-4,9	4,4-5,0	4,5-5,3
Ретикулоцити, %	M±m	24,5±0,7	24,9±0,5	-
	lim	23,1-25,2	24,2-25,4	23-25
Гранулоцити, %	M±m	37,5±1,4	37,7±2,3	-
	lim	35,0-38,7	35,3-39,9	33-41
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	M±m	532,5±10,6	539,7±12,1	-
	lim	522,0-549,3	527,3-551,9	520-550

Еозинофіли - це лейкоцити, що відповідають за зв'язування стороннього білка, циркулюючого в крові. Це прозорі клітини крові, ферменти, що здатні розчиняти поглинений білок. Оскільки сторонній білок, як правило, є причиною алергії, основна функція еозинофілів - захист організму від алергенів, але також ці клітини сприяють загоєнню відкритих ран, пригніченню запалення, знищенню паразитуючих організмів, і уповільненню зростання онкологічних утворень в тканинах. Вміст еозинофілів - основний показник алергічної реакції на фармакологічний препарат. Знижена кількість еозинофілів в крові (еозинопенія) свідчить про виснаження організму, яке спостерігається при стресах різної етіології.

Моноцити - це великі лейкоцити, що відповідають за специфічний захист організму: очищення крові від фізичних агентів і чужорідних клітин. Вони

здатні поглинати як фрагменти сторонніх мікроорганізмів, так і їх самих повністю, можуть знаходитися не лише в крові, але і в лімфовузлах, а також в тканинах. Якщо вміст моноцитів більше норми (моноцитоз), це говорить про наявність в крові чужорідних агентів, що характерно для інфекцій і пухлин. Зниження кількості моноцитів менше норми (моноцитопенія), як правило зв'язано із загальною анемією і зниженням кількості інших формених елементів крові. Найбільш поширені причини зниження показника - фолієводефіцитна та апластична анемії. Повне зникнення моноцитів з крові є дуже небезпечною ознакою, що говорить про важкий лейкоз.

Тромбоцити (кров'яні пластинки) – беруть участь в процесах згортання крові. Зниження тромбоцитів може бути викликане підвищеним споживанням тромбоцитів (хронічною кровотечею) або імунними порушеннями, із-за яких тромбоцити частково перестають вироблятися або мають неправильну структуру. Підвищення тромбоцитів найчастіше викликане згущуванням крові (обезводненням із-за блювоти або діареї, недостатнім споживанням води).

Кількість ретикулоцитів, їх ступінь зрілості і фракція незрілих ретикулоцитів є перевіреними параметрами, що надають клінічну інформацію про стан еритропоезу, допомагають при дифференціальній діагностиці анемій. Збільшення ретикулоцитів в периферичній крові (ретикулоцитоз) відзначається при гемолітичних анеміях, гострих крововтратах, малярії, поліцитемії, при гострому браку кисню. Зниження кількості або відсутність ретикулоцитів (ретикулоцитопенія) спостерігається при регенераторних апластичних і гіпопластичних анеміях, при анеміях, викликаних недостатністю заліза, вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, при аутоімунних захворюваннях тощо [3].

Висновки. Дослідження кількості лейкоцитів і вмісту їх окремих фракцій показало, що споживання екстракту сапропелю клінічно здоровим щурам не призвело до вірогідних або тенденційних змін величин значень цих показників. Вміст клітинних елементів крові залишився в фізіологічних межах і не відрізнявся від контролю. Отримані результати свідчать, що досліджений препарат не володіє токсичною або алергенною дією, не викликає порушень в імунному статусі та системі кровотворення організму.

Список літератури

1. Дослідження протизапальних та репаративних властивостей екстрактів сапропелю родошища Прибич /О.Є.Струс, Н.П. Половко, Л.М. Малоштан та ін.// Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2014. – вип. 23. – кн. 4. – С. 392-398
2. Современное состояние и перспективы использования сапропелей и их препаратов в ветеринарной практике / О.Е. Струс, Н.П. Половко // Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality: the scientific proceedings of the international network AgroBioNet– 2015. – Part II. – P. 633-636.
3. Холод В. М. Клиническая биохимия: Учебное пособие. В 2-х частях / В. М. Холод, А. П. Курдеко. – Витебск. 2005. – Ч. 1. – 170с.
4. Pena-Mendez E. Humic substances – compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine. Review. Pena-Mendez E., Havel J., Patocka J. // J. Appl. Biomed. – 2005. – Vol. 3. – P. 13–24.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ГРОМАДСЬКИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ УКРАЇНИ

Сушарина І.В.

Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна

Вступ. Фармацевтична громадськість України виступає активним учасником євроінтеграційних процесів. Це проявляється через створення багаточисельних професійних громадських організацій які прагнуть відстоювати свої професійні інтереси та чинити вплив на прийняття управлінських рішень різними гілками влади, що стосуються регулювання фармацевтичної діяльності та, за прикладом європейських країн, через фармацевтичне самоуправління взяти на себе такі регулюючі функції як видача ліцензій на роздрібну реалізацію ліків та атестацію фармацевтичних кадрів.

Мета дослідження. Активізація діяльності громадських фармацевтичних організацій різних рівнів та їх багаточисленність (понад 30) поставили перед нами мету – визначити методи оцінки ефективності їх діяльності.

Методи дослідження. Виходячи з мети дослідження, нами запропоновано визначати ефективність діяльності громадських фармацевтичних організацій із застосуванням контент аналізу запитів вказаних організацій до органів державної влади та відповідей на них.

Основні результати. На попередніх етапах дослідження нами, на підставі досвіду країн ЄС, встановлено необхідність поєднання державного та суспільного регулювання у фармацевтичній галузі України. Одним з найважливіших кроків до цього можна назвати створення наприкінці 2014 р. Всеукраїнської професійної громадської організації «Фармацевтична палата України»[1].

На сучасному етапі наших досліджень проводиться робота по визначенню показників оцінки ефективності діяльності професійних громадських організацій в фармації і проаналізувати їх на прикладі «Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України» (ООРММПУ) і «Аптечної професійної асоціації України» (АПАУ). Для оцінки ефективності діяльності вказаних організацій, нами були застосовані показники результативності взаємодії з органами державної влади, активності професійних заходів та лобіювання професійних інтересів. При цьому нами проаналізовані динаміка та структура звернень ООРММПУ і АПАУ в органи державного управління, а також проаналізовано відповіді органів влади на їх звернення за 2013-2015 рр..

Висновок. Нами встановлено, що за вказаний період ефективність взаємодії АПАУ і органів державної влади перебувала на задовільному, а ООРММПУ – на низькому рівні.

Список літератури

1. Бочерикова Є. Перший крок на шляху професійного самоврядування: відбулися установчі збори Фармацевтичної палати України // Єженедельник Аптека. – 2014. – № 50 (971).

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ГРУПИ АНАЛЬГЕТИКІВ

Тарасенко Г.В., Кириченко А.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

Вступ. Проблема правильного і доцільного призначення та застосування лікарських засобів існує у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більше 50% всіх лікарських засобів (ЛЗ) призначаються недоцільно, а більше 1/2 пацієнтів неправильно приймають препарати [1]. Головний біль є одним з найрозповсюджених симптомів, з яким часто стикаються в практиці лікаря або провізора. За даними ВООЗ головний біль в розвинених країнах виявляють у 2/3 чоловіків і більше 80% жінок. Від хронічного головного болю щодня страждає приблизно кожна 20-та людина в світі [3].

Кількість знеболювальних ЛЗ, які відносяться як до рецептурної, так і до безрецептурної груп, дуже значна, і становить близько 15 % від загальної кількості зареєстрованих в Україні ЛЗ (без урахування форм випуску). Фармакологічною дією нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є здатність знижувати температуру, знеболювати і зменшувати запальний процес. Ці ЛЗ не є гормональними і діють пригнічуючи фермент циклооксигеназу, який складається з двох частин і відповідає за вироблення речовин, що дають сигнал до центру терморегуляції про необхідність підвищення температури.

НПЗЗ поділяють на два покоління ЛЗ:

- першого покоління. Діючими речовинами є ібупрофен, парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон, диклофенак, метамізол натрію, індометацин та інші. Ці речовини пригнічують обидві частини циклооксигенази, але при їх застосуванні спостерігається значна кількість побічних ефектів – олігоурія, бронхоспазм, виразкоутворення, порушення роботи органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), печінки і нирок.

- другого покоління (створені в останні 20 років). Діючими речовинами є мелоксикам, німесулід, коксиби. Вони пригнічують окремі частини циклооксигенази, не мають недоліків ЛЗ першого покоління, але застосування цих ЛЗ негативно позначається на роботі серця.

В Україні за результатами аналізу «Топ-15 брендів за об'ємом аптечних продажів лікарських засобів в грошовому виразі» за підсумками липня 2016 р. продаж препарату Цитрамон займає другу позицію, причому за аналогічний період 2014-2015 рр. він займав третю позицію [2]. Велика популярність і широке його застосування в медичній практиці обумовлені тим, що при застосуванні в терапевтичних дозах він ефективний і достатньо безпечний (має мінімальну кількість побічних ефектів). Ще однією суттєвою перевагою безрецептурного засобу є його доступна ціна.

Комбіновані ЛЗ групи анальгетики-антипіретики, основними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) яких є ацетилсаліцилова кислота (АСК), парацетамол та кофеїн, застосовують для симптоматичної терапії больового синдрому слабкої та помірної вираженості (різного генезу): головний біль,

мігрень, зубний біль, невралгія, міалгія, артралгія, альгодісменорея.

АСК має жарознижуючу та протизапальну дію, послабляє біль, особливо спричинений запальним процесом, а також помірковано пригнічує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення, поліпшує мікроциркуляцію у вогнищі запалення. Парацетамол проявляє аналгетичну, жарознижуючу і вкрай слабку протизапальну дію, що пов'язано з його впливом на центр терморегуляції в гіпоталамусі та слабко вираженою здатністю інгібувати синтез простагландинів у периферичних тканинах. Як аналгезивний, так і антипіретичний ефекти АСК та парацетамолу підвищуються при приєднанні до комбінації кофеїну. Кофеїн підвищує рефлекторну збудливість спинного мозку, збуджує дихальний і судиноруховий центри, розширює кровоносні судини кісткових м'язів, головного мозку, серця, нирок, знижує агрегацію тромбоцитів; зменшує сонливість, почуття втоми, підвищує розумову та фізичну працездатність. У даній комбінації кофеїн у малій дозі практично не робить стимулюючої дії на ЦНС, однак сприяє нормалізації тонусу судин мозку та прискоренню кровотоку.

Мета дослідження. Метою роботи було проведення порівняльних досліджень профілів розчинення комбінованих ЛЗ групи анальгетики-антипіретики шляхом визначення швидкості вивільнення АСК та парацетамолу з препаратів для подальшої оцінки їх еквівалентності в умовах *in vitro*. Об'єктами дослідження обрано зразки ЛЗ системної дії з негайним вивільненням для орального застосування в твердій дозованій лікарській формі (таблетки), основними діючими речовинами яких є АСК, парацетамол та кофеїн, що містять однакову кількість АФІ і подібні допоміжні речовини, тобто є фармацевтично еквівалентними препаратами.

Методи дослідження. Аналітичні дослідження проводили на спектрофотометрі LAMBDA 35 (Perkin Elmer, США) в УФ-області при довжинах хвиль 275 нм і 257 нм з товщиною поглинаючого шару 1 см, на приборі для розчинення твердих дозованих форм ERWEKA DT 80 (Німеччина) з автоматичним відбором проб через певний час.

Вивчення кінетики розчинення проводили відповідно до монографії ДФУ, Доповнення 2 «5.N.2. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності генеричних лікарських засобів» [4], Настанови з дослідження біодоступності та біоеквівалентності [5] та також Керівництва ВООЗ [7].

Основні результати. До причин які можуть призвести до фармацевтичної нееквівалентності ліків (біодоступності) відноситься відмінність у фізико-хімічних характеристиках АФІ та погіршення здатності лікарської форми до вивільнення діючих речовин в залежності від кількості та властивостей допоміжних речовин, а також технологія виробництва лікарського препарату. Неправильно розроблена технологія виробництва препарату, а саме етапи підготовки таблеткової маси: сушка, подрібнення, просіювання, змішування, волога грануляція, сушіння, калібрування, опудрення, пресування можуть призвести до одержання неякісного готового продукту. В технологічному процесі виробництва препарату, а саме на стадії вологої грануляції, природа, кількість і концентрація зволожувача для грануляції, а також температурний режим процесу грануляції можуть призвести до зміни

фізико-хімічних характеристик АФІ, що в свою чергу може призвести до зменшення їхньої фармакологічної активності.

Для дослідження було обрано шість зразків комбінованих препаратів, які мали еквівалентний вміст АФІ, але різний склад допоміжних речовин. Склад обраних зразків препарату наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад діючих та допоміжних речовин в зразках препаратів

Компоненти лікарського препарату	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4	Зразок №5	Зразок №6
діючі речовини						
Кислота ацетилсаліцилова	240 мг					
Парацетамол	180 мг					
Кофеїн	30 мг					
допоміжні речовини						
Кислота лимонна моногідрат	х	х	х	х	х	х
Крохмаль картопляний	х	х	х	х	х	х
Лактоза, моногідрат					х	
Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний	х	х	х	х	х	х
Натрію кроскармелоза				х	х	х
Целюлоза мікрокристалічна					х	
Кальцію стеарат	х	х	х		х	х
Магнію стеарат				х		
Тальк						х
Какао-порошок	х		х	х		х
Кислота аскорбінова			х			

Субстанції АСК та парацетамолу у дозі 500 мг відносяться до I класу біофармацевтичної системи класифікації (БКС) [6], тобто до речовини з високою біофармацевтичною розчинністю та високим ступенем проникнення. Таким чином можливо проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі.

Порівняльні властивості профілів розчинності досліджуваних зразків проводили з використанням ацетатного буферного розчину рН 4,5, який готували згідно ДФУ, Доповнення 2, 2.9.3, Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм [4]. Дегазацію середовищ розчинення проводили шляхом нагрівання до температури $(40 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, з наступною фільтрацією під вакуумом крізь мембранний фільтр з розміром пор 45 мкм і інтенсивним перемішуванням під вакуумом протягом 5 хв. Випробування проводили на приладі ERWEKA DT 80 з використанням мішалок з лопатями; об'єм середовища розчинення – 900 мл; температура середовища розчинення – $(37,0 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$; швидкість обертання мішалок – 50 об/хв. Відбір проб проводили через 5, 10, 20, 30, 45, 60 хв. Отримані проби фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка». 1,0 мл одержаного фільтрату доводили відповідним середовищем розчинення до об'єму 25,0 мл. Для отримання статистично достовірних результатів дослідження проводили на 12 зразках кожного з препаратів. Кількісний вміст

АСК та парацетамолу визначали на спектрофотометрі LAMBDA 35 (Perkin Elmer, США) в УФ-області при довжинах хвиль 275 нм и 257 нм відповідно з товщиною поглинаючого шару 1 см. На підставі одержаних результатів (середнє з 12 визначень) будували профілі розчинення АСК (див. рисунок 1) та парацетамолу (див. рисунок 2).

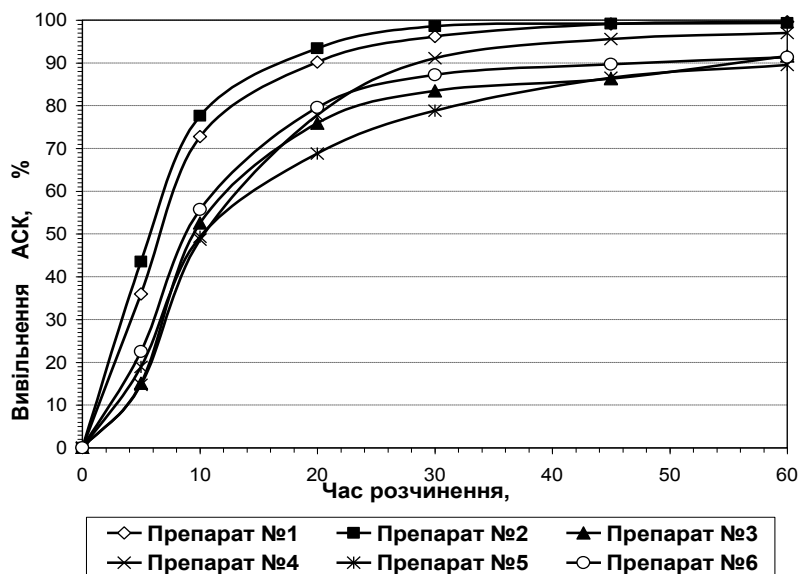


Рис. 1. Профілі кінетики розчинення АСК з досліджуваних зразків

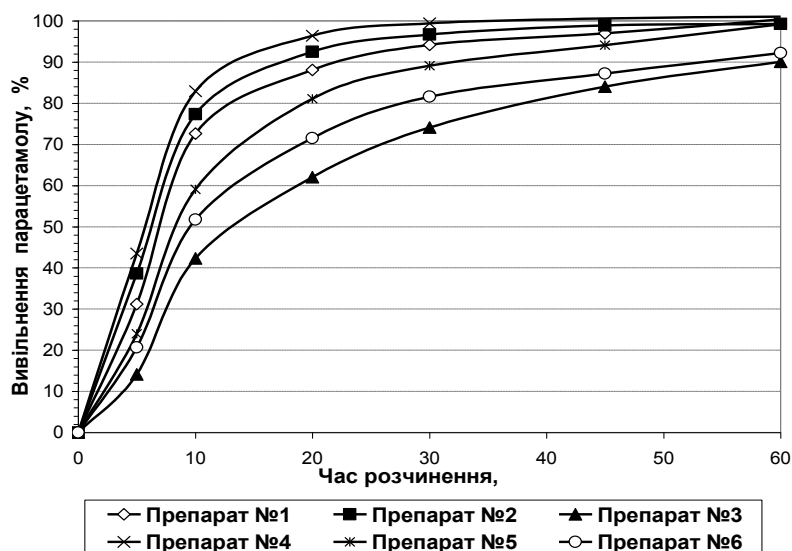


Рис. 2. Профілі кінетики розчинення парацетамолу з досліджуваних зразків

При проведенні досліджень з вивчення біоеквівалентності зразків препаратів крива концентрація/час використовується для оцінки величини та ступеня абсорбції. На підставі отриманих даних встановлено, що для зразків 1 та 2 (рис. 1) та для зразків 1, 2 та 4 (рис. 2) більш ніж 85% лікарського засобу розчиняється протягом 15 хвилин, тому профілі розчинення зразків 1 та 2 можуть прийматися як подібні без подальшої математичної оцінки.

Для зразку 4 встановлено, що при розчиненні через 30 хв. відбулося вивільнення більше 85 % АСК.

Подібність профілів розчинення для зразків 3, 4, 5 та 6 оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнта подібності (f_2), який повинен мати значення від 50 до 100 для можливості зробити висновок про відповідність кінетичних кривих:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

де, n – кількість точок контролю;

$R(t)$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю референтного лікарського засобу після початку дослідження;

$T(t)$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю випробовуваного лікарського засобу після початку дослідження.

Аналіз кінетики розчинення досліджуваних зразків 3, 4, 5 та 6 встановив, що для деяких зразків більше 85 % діючих речовин переходить у розчин за 30 хвилин, тому їх за характеристиками розчинення можна віднести до швидко розчинних. Результати дослідження розчинення препаратів для підтвердження їх еквівалентності та розраховані значення фактору подібності (f_2) шляхом порівняння профілів розчинення кінетики розчинення АСК для парацетамолу для зразків 3, 4, 5 та 6 у порівнянні зі зразком 2 наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Дослідження розчинення АСК для парацетамолу та значення фактору подібності (f_2)

№ з/п	Час розчинення, хв.	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5	Зразок № 6
		Розчинення АСК, %			
1	30	83,5	91,1	78,8	87,2
2	45	86,3	95,6	86,5	89,7
3	60	91,6	97	89,5	91,3
Фактор подібності (f_2)		$f_2 = 45 < 50$	$f_2 = 61 \geq 50$	$f_2 = 56 \geq 50$	$f_2 = 69 \geq 50$
		Розчинення парацетамолу, %			
1	30	74,1	99,4	89,1	81,6
2	45	84	100,6	94,1	87,2
3	60	90,1	101	99,2	92,2
Фактор подібності (f_2)		$f_2 = 39 < 50$	$f_2 = 82 \geq 50$	$f_2 = 64 \geq 50$	$f_2 = 46 < 50$

На підставі отриманих даних встановлено, що при порівнянні профілів розчинення АСК для зразків 4, 5 та 6 у порівнянні зі зразком 2 розраховані значення фактору подібності $f_2 \geq 50$, тому їх профілі розчинення можна вважати подібними, а при порівнянні профілів розчинення АСК для зразка 3 у порівнянні зі зразком 2 значення фактору подібності $f_2 < 50$, тому профілі розчинення не є подібними. При порівнянні профілів розчинення парацетамолу для зразків 4 та 5 у порівнянні зі зразком 2 розраховані значення фактору подібності $f_2 \geq 50$, тому їх профілі розчинення можна вважати подібними, а при

порівнянні профілів розчинення парацетамолу для зразків 3 та 6 у порівнянні зі зразком 2 розраховані значення фактору подібності $f_2 < 50$, тому їх профілі розчинення не є подібними.

Проведеними дослідженнями встановлено, що з шести досліджуваних зразків лише чотири виявили подібність профілів розчинення. Можна зробити припущення, що на зменшення швидкості та повноти вивільнення АСК та парацетамолу зі зразків, впливають фізико-хімічні характеристики АФІ, такі як форма кристалів, їх розмір, поліморфізм, вміст у складі препаратів допоміжних речовин (в зразку 3 – аскорбінова кислота, а в зразку 6 – тальк), які можуть змінювати фізико-хімічні властивості як АФІ, так і готової лікарської форми в технологічному процесі виробництва ЛЗ, що в свою чергу, призводить до відмінностей профілів розчинності досліджуваних зразків.

Висновки. Проведені порівняльні дослідження профілів розчинення зразків комбінованих аналгетичних засобів з однаковим вмістом АФІ та розрахунки значень фактору подібності дозволили підтвердити подібність профілів розчинення для чотирьох (1, 2, 4 та 5) з шести обраних для дослідження зразків препаратів.

Список літератури

1. Безугла Н.П. Сучасні підходи до раціонального вибору аналгетиків-антипіретиків / Клінічна фармація. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 25-28.
3. Бриф-анализ фармрынка: итоги июля 2016 г. – №1054 (33) 29.08.2016. Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/382914>.
2. Головная боль в практике клинического провизора: современные подходы к фармакологической коррекции. – №887 (16) 22.04.2013. Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/227272>.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності. – ДП «Державний експертний центр МОЗ України», МОЗ України, – 2014. – 59 с. – (МОЗ України).
6. Чумак В.Т., Баула О.П., Соловійов А.І., Тишкін С.М., Колодій Ю.В. Проведення порівняльних досліджень in vitro для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії / Методичні рекомендації. – Київ: Державний фармакологічний центр МОЗ, 2007. – 30 с.
7. WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, WHO Technical Report Series 937, Fortieth Report, Geneva. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ
ФАРМАКОДИНАМІЧНОЇ ПОЛІТРОПНОСТІ
ОРИГІНАЛЬНОГО ФІТОЗАСОБУ «АЛЬЦИНАРА»**

Таттис А., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Отрішко І.А., Грінцов Є.Ф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Використання рослин в якості лікарських засобів прийшло в наше століття з глибокої давнини і до цих пір відіграє значну роль в лікарському арсеналі сьогодення. Згідно з даними ВООЗ на сьогоднішній день біля 25 % усіх сучасних лікарських препаратів (ЛП), які широко використовуються у клінічній практиці, у тому чи іншому вигляді, у своєму складі містять компоненти, отримані з вищих рослин.

Для задоволення потреб населення нашої країни у якісних фітозасабах на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» було розроблено препарат «Альцинара» – новий вітчизняний комбінований препарат рослинного походження у таблетованій лікарській формі, який містить екстракт артишоку (ЕА) та порошок часнику.

Фармакологічні властивості екстракту артишоку обумовлені дією комплексу біологічно активних речовин – цинарину в сполученні з фенокислотами, біофлавоноїдами й іншими речовинами, які чинять гепатопротекторну, жовчогінну, діуретичну дію, сприяють зниженню вмісту сечовини крові, поліпшують обмінні процеси в організмі. В основі гепатопротекторної дії лежать виражені антиоксидантні й мембранопротекторні властивості екстракту.

На даний момент вважаються доведеними чотири види фармакологічної дії часнику – антимікробна, гіполіпідемічна, фібринолітична і антиагрегантна.

Мета дослідження – експериментальне вивчення гіполіпідемічних властивостей препарату «Альцинара» у таблетках для перорального застосування виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Методи дослідження. Експериментальне дослідження гіполіпідемічних властивостей препарату «Альцинара» проведено на 50 білих безпородних щурах обох статей ва-гою 220-250 г та віком 4-5 місяців. Піддослідні тварини утримувались у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, яка сертифікована ДП «ДЕЦ МОЗ України» як база досліджень з експериментальної фармакології, згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні. Усі дослідження проводились у відповідності з директивою Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети.

Всіх піддослідних тварин розподілили на 5 експериментальних груп наступним чином : 1 група – інтактний контроль (n=10); 2 група – контрольна патологія (n=10); 3 група – тварини з гіперліпідемією, що отримували «Альцинару» в дозі 50 мг/кг за сумою діючих речовин (n=10); 4 група –

тварини з гіперліпідемією, що отримували «Альцинару» в дозі 100 мг/кг за сумою діючих речовин (n=10); 5 група – тварини з гіперліпідемією, що отримували «Альцинару» в дозі 500 мг/кг за сумою діючих речовин (n=10).

Вивчення гіполіпідемічної активності проводили на моделі твінової гіперліпідемії у щурів згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України [1], а також офіційним керівництвом [4] у модифікації [2, 3]. Гіперліпідемію відтворювали на 10-у добу після початку експерименту шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення щурам детергенту ТВІН-80 у дозі 250 мг/100 г. Тварин попередньо витримували без прийому їжі протягом 18 годин і декапітували через 12 годин після введення детергенту. Далі проводили забір біоматеріалу для біохімічних досліджень. У ході експерименту станом на 10-у добу дослідження за допомогою біохімічних наборів «НТІ» (США) у сироватці крові тварин визначали: вміст загального холестерину; тригліцериди; холестерин ЛПНЩ; холестерин ЛПВЩ; β -ліпопротеїни. Далі розраховували індекс атерогенності за загальноприйнятою формулою.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента й непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп. Для оцінки вірогідності отриманих результатів приймали рівень значимості $P \leq 0,05$.

Основні результати. Гіполіпідемічні властивості препарату «Альцинара» у дослідженому діапазоні доз оцінювали за динамікою біохімічних показників ліпідного обміну у крові щурів у порівнянні з тваринами груп інтактного контролю та контрольної патології (таблиця).

Отримані результати свідчать, що у групі контрольної патології під впливом детергенту ТВІН-80 розвивається виражена гіперліпідемія, про що говорить, в першу чергу, вірогідний ріст вмісту загального холестерину крові у 1,6 разу порівняно з інтактними тваринами, який досягає значень 2,85 ммоль/л. Під впливом препарату «Альцинара» у всіх досліджених дозах спостерігається нормалізація даного показника різного ступеня виразності, що свідчить про наявність певної гіполіпідемічної дії. Так, при застосуванні «Альцинари» у дозі 50 мг/кг вміст холестерину крові знижується у 1,2 разу порівняно з групою контрольної патології, але ця динаміка не має вірогідного характеру. Під впливом засобу у дозі 100 мг/кг вміст холестерину знижується статистично значимо порівняно з нелікованими тваринами у 1,3 разу і досягає значення 2,22 ммоль/л. При застосуванні дослідного препарату у дозі 500 мг/кг вміст холестерину досягає мінімальних значень – 2,16 ммоль/л, що є вірогідно меншим, ніж у тварин з групи контрольної патології, але не досягає показників інтактних щурів. Слід відмітити, що за впливом на показники загального холестерину крові щурів препарат «Альцинара» у дозах 100 та 500 мг/кг проявляє статистично однаковий рівень активності, а доза 50 мг/кг чинить вірогідно менший вплив, ніж доза 500 мг/кг, та невірогідно менший, ніж доза 100 мг/кг. Таким чином, препарат «Альцинара» проявляє певну гіполіпідемічну дію, що найбільш виражена при застосуванні доз 100 та 500 мг/кг.

Таблиця

Вплив препарату «Альцинара» на показники ліпідного обміну у крові щурів за умов розвитку твінової гіперліпідемії (n=50)

Дослідна група	Загальний холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	β-ліпопротеїни, г/л	Індекс атерогенності
Інтактний контроль	1,82±0,09	1,12±0,05	0,68±0,02	0,51±0,01	0,57±0,02	0,63±0,06
Контрольна патологія	2,85±0,20*	1,28±0,07	1,02±0,06*	1,17±0,03*	0,92±0,02*	1,22±0,08*
Альцинара 50 мг/кг	2,47±0,12*	1,23±0,04	0,87±0,02*/**	0,97±0,03*/**	0,73±0,02*/**	1,00±0,05*/**
Альцинара 100 мг/кг	2,22±0,07*/**	1,19±0,03	0,82±0,02*/**	0,77±0,02*/**/•	0,71±0,03*/**	0,87±0,02*/**/•
Альцинара 500 мг/кг	2,16±0,08*/**/•	1,17±0,02	0,78±0,03*/**/•	0,72±0,02*/**/•	0,67±0,03*/**	0,85±0,03*/**/•

Примітки:

- 1) * – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;
- 2) ** – $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології;
- 3) • – $p \leq 0,05$ відносно тварин, що отримували «Альцинару» у дозі 50 мг/кг.

Незважаючи на розвиток гіперліпідемії у піддослідних щурів динаміка вмісту у крові тварин холестерину ЛПВЩ не мала вірогідного характеру, як у групі контрольної патології, так і під впливом дослідного засобу у різних дозах. Так, у групі контрольної патології спостерігалось невірогідне збільшення холестерину ЛПВЩ порівняно з інтактною групою у 1,1 разу до 1,28 ммоль/л (проти 1,12 ммоль/л у інтактних тварин). Зворотна динаміка даного показника спостерігалась під впливом «Альцинари» у всіх досліджених дозах, яка також не мала вірогідного характеру, ні у порівнянні з нелікованими тваринами, ні порівняно з інтактним контролем. Так, під впливом препарату у дозі 50 мг/кг вміст холестерину ЛПВЩ знизився до 1,23 ммоль/л, у дозі 100 мг/кг досяг 1,19 ммоль/л і у дозі 500 мг/кг – найнижчих значень – 1,17 ммоль/л, таким чином, максимально наблизившись до показників інтактних тварин.

Представлена картинна повністю корелює із загальними уявленнями про патофізіологічні механізми розвитку атеросклерозу. Загальновідомо, що фракція холестерину ЛПВЩ, на відміну від холестерину ЛПНЩ, є неатерогенною, тобто не приймає участь у пристінному судинному формуванні холестеринових бляшок та інших ліпідних утворень, характеризується позитивним впливом на організм при дисліпідемічних процесах і відображує їх нормалізацію.

Тому основну увагу у ліпідному профілі піддослідних тварин доцільно було приділити вивченню фракції холестерину ЛПНЩ. Отримані результати свідчать, що за умов розвитку гіперліпідемії у групі контрольної патології відбувається розвиток виразного дисбалансу у профілі ліпідів, що проявляється

збільшенням вмісту холестерину ЛПНЩ, чим, у свою чергу, переважно й була обумовлена загальна гіперліпідемія тварин. Так, рівень холестерину ЛПНЩ у крові щурів інтактної групи склав 0,68 ммоль/л, а у групі контрольної патології даний показник був збільшений у 1,5 разу – до 1,02 ммоль/л. Під впливом препарату «Альцинара» у всьому діапазоні доз вміст холестерину ЛПНЩ вірогідно знижувався порівняно з контрольними тваринами, але не досягав показників інтактної групи. Найбільш виразний вплив чинив засіб у дозі 500 мг/кг, при цьому холестерин ЛПНЩ склав 0,78 ммоль/л, що у 1,3 разу менше, ніж у нелікованих тварин, і достовірно менше, ніж у тварин, що отримували препарат у дозі 50 мг/кг. Слід відмітити, що препарат у дозах 100 та 500 мг/кг чинив на вміст холестерину ЛПНЩ вплив однакового ступеню виразності без вірогідних відмінностей, проте дані дози відрізняються у 5 разів. Аналіз отриманих результатів свідчить, що дослідний засіб володіє не тільки гіполіпідемічними властивостями, а й антиатерогенною дією, оскільки знижує вміст атерогенної фракції ліпопротеїнів – ЛПНЩ, що дозволяє припустити доцільність її застосування на тлі не тільки гіпер-, а й дисліпідемій.

Дані, наведені у таблиці, свідчать, що як і у випадку з фракціями холестерину, у групі контрольної патології спостерігається виражена тригліцеридемія, при цьому вміст даних сполук у крові щурів порівняно з інтактом підвищується у 2,3 разу і досягає значення 1,17 ммоль/л (проти 0,51 ммоль/л у інтактній групі). При застосуванні для лікування тварин препарат «Альцинара» також спостерігається статистично значиме зниження вмісту тригліцеридів у всіх дозах. При цьому найбільша гіполіпідемічна дія спостерігається у дозах 100 та 500 мг/кг без вірогідних відмінностей між тваринами цих груп. Так, під впливом «Альцинари» у дозі 100 мг/кг вміст тригліцеридів знижується у 1,5 разу та досягає значення 0,77 ммоль/л, а під впливом препарату в дозі 500 мг/кг знижується у 1,6 разу й набуває рівня 0,72 ммоль/л. Слід відмітити, що за впливом на даний показник „Альцинара” як у дозі 100 мг/кг, так і 500 мг/кг вірогідно перевищує активність засобу у дозі 50 мг/кг.

У ході представленого дослідження спостерігалась динаміка вмісту β -ліпопротеїнів у крові щурів, яка чітко корелювала із показниками холестерину ЛПНЩ. Так, порівняно з інтактною групою у групі контрольної патології спостерігалось збільшення вмісту β -ліпопротеїнів у 1,6 разу з 0,57 г/л у інтактних тварин до 0,92 г/л у щурів даної групи.

Під впливом дослідного засобу у всіх дозах спостерігається вірогідне зниження вмісту β -ліпопротеїнів порівняно з групою нелікованих тварин, проте дані показники рівня інтактного контролю не досягають. Слід відмітити, що за впливом на даний показник «Альцинара» у всіх трьох дозах проявила однаковий рівень активності без статистичних відмінностей один від одного, знижуючи рівень β -ліпопротеїнів у крові тварин у 1,3-1,4 разу порівняно з контрольною групою незалежно від використаної дози. Безумовно вміст β -ліпопротеїнів є досить грубим маркером дисліпідемій, порівняно з іншими застосованими показниками у даному дослідженні, але він достовірно й з загальної точки зору характеризує зміни у обміні атерогенних фракцій

ліпопротеїдів. Аналіз його змін під впливом дослідного засобу у різних дозах, а саме відсутність статистичних розбіжностей у отриманих результатах, вказує на відсутність дозозалежності у антиатерогенному впливі «Альцинари» у високих дозах за даним показником і дозволяє зробити висновок про недоцільність використання високих доз даного препарату з цією терапевтичною метою, а саме доз вище 100 мг/кг.

Найбільш вагомим показником, що об'єктивно характеризує розвиток патофізіологічних процесів при атеросклерозі та дисліпідемічних станах є індекс атерогенності. Результати свідчать, що у тварин з групи контрольної патології порівняно з інтактними щурами відбувається вірогідне збільшення показника ІА приблизно у 2,0 рази (з 0,63 до 1,22). Це свідчить про те, що гіперліпідемія, яка виникла внаслідок експериментального моделювання, розвинулася у крові щурів переважно за рахунок атерогенних фракцій ліпопротеїнів, тобто ЛПНЩ та ЛПДНЩ, в той час як рівень ЛПВЩ статистичних змін не зазнав. За загальними тенденціями розвитку дана патофізіологічна картина є наближеною до ліпідного профілю у хворих на атеросклероз.

Висновки. «Альцинара» за умов лікувально-профілактичного застосування на тлі розвитку твінової гіперліпідемії у щурів чинить загальний позитивний вплив на перебіг даної експериментальної патології: проявляє статистично значиму гіполіпідемічну активність, вірогідно знижуючи такі показники ліпідного обміну, як рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та β -ліпопротеїнів у крові тварин. Гіполіпідемічні властивості «Альцинари» мають антиатерогенний характер, оскільки стосуються переважно атерогенних фракцій ліпідів таких, як ЛПНЩ, тригліцериди та β -ліпопротеїни, що проявляється у вірогідному зниженні індексу атерогенності у щурів на тлі розвитку гіперліпідемії. За результатами порівняльного вивчення гіполіпідемічних властивостей засобу «Альцинара» у дозах 50, 100 та 500 мг/кг було визначено, що у подальших експериментальних дослідженнях доцільно використовувати дозу 100 мг/кг, яку слід вважати умовно-ефективною. Препарат «Альцинара» є перспективним засобом гіполіпідемічної та антиатерогенної дії, застосування якого може бути доцільним при лікуванні та профілактиці атеросклерозу, що обумовлює необхідність її подальшого клінічного вивчення у якості гіполіпідемічного засобу у хворих даного профілю.

Список літератури

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. – Киев : Авиценна, 2002. – 528 с.
2. Духанина И.В. Изучение гиполипидемического действия цветочной пыльцы-обножки : автореф. дисс. на соиск. науч. степени канд. фарм. наук: спец. 14.00.25 „Фармакология, клиническая фармакология” / И.В. Духанина. – Пятигорск, 2006. – 24 с.
3. Изучение гиполипидемического действия экстракта лука медвежьего (черемши) (*Allium Ursinum* L.) / К.А. Айрапетова, Е.О. Сергеева, Е.В. Компанцева и др. // Известия Самарского научного центра Российской

академии наук. – 2011. – Т. 13, № 1 (4). – С. 758-760.

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В СТОМАТОЛОГІЇ

Ткачова О.В., Колісник А.В.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Вступ. Однією з найбільш актуальних проблем в Україні є стан здоров'я населення, в тому числі його складової – стоматологічного здоров'я. Низький рівень стоматологічної допомоги, насамперед дитячого населення та вагітних жінок, негативно впливає на стан загального здоров'я впродовж всіх періодів життя людини, спричиняючи соціальні та фінансові проблеми та негативно впливаючи на рівень соціально – економічного розвитку країни [1].

Захворювання порожнини рота досить різноманітні. Слизова оболонка ротової порожнини – важливий бар'єр між організмом і зовнішнім середовищем, а тому так важливо ретельно стежити за її станом [2].

Проведений останніми роками моніторинг свідчить про високий рівень стоматологічної захворюваності населення України, який значно перевищує захворюваність в країнах Європи. Наприклад, поширеність карієсу зубів тимчасового прикусу у 6-річних дітей становить 87,9 % (в країнах Євросоюзу – 20 %); поширеність карієсу зубів постійного прикусу у 12-річних дітей – 72,3 %

(в країнах Євросоюзу – 1,5). Поширеність хронічного катарального гінгівіту серед дітей віком 12–15 років становить в середньому 70–80 %, сягаючи в окремих регіонах 95–98 % [1].

Захворювання порожнини рота можуть виникати з різних причин. До них відносяться травми, алергічні реакції, нестача вітамінів і потрібних організму мікроелементів, загальне зниження імунітету, наявність зубного каменю, незадовільний стан слизової оболонки ротової порожнини, погана гігієна порожнини рота, інфекції, викликані різноманітними мікроорганізмами та бактеріями, такі як золотистий стафілокок та багато інших. Патогенна мікрофлора має виключно негативний вплив не тільки на порожнину рота, але і на весь організм в цілому. Тому досить важливо стежити за станом ротової порожнини [1].

Мета роботи – дослідження асортименту та цінових характеристик препаратів, що використовуються в стоматології на українському фармацевтичному ринку за 2013-2015 роки, визначення кількості вітчизняних та імпортованих виробників.

Методи дослідження. Аналіз асортименту лікарських засобів проводили протягом 2013-2015 років за даними аналітичної системи фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон», яка дозволяє аналізувати асортимент, середні роздрібні ціни, кількість реалізованих упаковок ЛЗ за певний рік [3].

Основні результати. Засоби, що застосовують в стоматології представлені антимікробними та антисептичними препаратами для місцевого застосування та за міжнародною АТС класифікацією належать до групи A01A.

При аналізі фармацевтичного ринку України за 2013 рік встановлено, що із 8 МНН АТС групи А01А налічується 104 ТН, у 2014 році - 102 ТН, у 2015 році - 91 ТН (таблиця 1).

В процесі аналізу лікарських засобів, що застосовують в стоматології в період 2013-2015 рр. була виявлена тенденція до зменшення кількості препаратів як іноземного, так і вітчизняного виробництва. В 2013 році на ринку було нараховано 68 ТН вітчизняних виробників та 12 ТН іноземних, у 2014 році теж було нараховано 68 ТН вітчизняних виробників та 10 ТН іноземних, у 2015 р. - 55 ТН вітчизняних виробників та 9 - іноземних. Діапазон цін препаратів, що застосовують в стоматології становить від 2,11 до 6968,38 грн. Найбільш дешевшим препаратом виявився Метронідазол, Метрогекс Dr. Reddy's (Індія), гель дентал, туба 10 г., а найбільш дорогим Хлоргексидин Періочип, Dexcel Ltd (Ізраїль), вкладки дентальні 2,5 мг блістер, №20.

Таблиця 1

Асортимент лікарських засобів, що використовують в стоматології на фармацевтичному ринку України

№ з/п	МНН	Кількість ТН			Співвідношення вітчизняні/іноземні			Діапазон цін, грн.		
		2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
1	A01AB03 Хлоргексидин	1	1	2	0/1	0/1	1/1	4,77	5,66	7,98- 6968,4
2	A01AB11 Різні препарати	8	8	6	8/0	8/0	5/0	32,1- 19,57	33,78 -20,36	40,31- 22,43
3	A01AB12 Гексетидин	4	3	3	1/3	0/3	0/3	61,05- 22,8	47,07- 68,71	63,56- 127,89
4	A01AB18 Клотримазол	1	1	1	1/0	1/0	1/0	40,52	64,39	117,84
5	A01AB53 Хлоргексидин, комбінації	1	1	1	1/0	1/0	1/0	10,07	16,35	21,84
6	A01AB67 Метронідазол, комбінації	7	7	8	1/6	2/5	3/5	1,25- 18,79	14,20- 24,15	16,68- 38,32
7	A01AD02 Бензидамін	2	3	7	2/0	3/0	7/0	64,1- 65,25	78,46- 90,87	21,98- 150,25
8	A01A D11 Інші засоби	80	80	66	68/12	68/10	55/9	1,96 - 148,77	2,11- 128,43	3,43- 144,94
Усього		104	102	91	82/22	83/19	73/18	1,25- 148,77	2,11- 128,43	3,43- 6968,4

На фармацевтичному ринку України лікарські засоби, що застосовують в стоматології представлені різноманітними лікарськими формами, такими як

розчини для зовнішнього застосування, аерозолі, спреї та розчини для ротової порожнини, таблетки для застосування в ротовій порожнині, порошки для суспензій, гелі та вкладки дентальні, що дає можливість вибору лікарського препарату в залежності від вікової категорії, зручності прийому [2].

Структурний аналіз асортименту засобів, що використовують в стоматології показав, що в найбільшому асортименті представлена підгрупа A01A D11 «Інші засоби», що за 2013-2015 рр. налічує від 80 до 66 ТН (табл. 1). Дана підгрупа представлена в основному фітозасобами на основі природної лікарської сировини: кори дуба, трави звіробою, листя шавлії та евкаліпту. Необхідно відмітити, що кількість вітчизняних ЛЗ в даній підгрупі у 2015 р. складає 92%. Засоби рослинного походження для місцевого застосування в стоматології мають більш фізіологічну дію на тканини пародонта, стимулюють регенеративні процеси, мають також протизапальний, бактеріостатичний, гемостатичний, дезінтоксикаційний і дезодоруючий ефекти [2]. Інші МНН на фармацевтичному ринку представлені в значно меншому асортименті ТН ЛЗ. Препарати на основі МНН хлоргексидину (A01AB03) та його комбінацій (A01AB53), клотримазолу (A01AB18) представлені тільки 1-2 ТН, що потребує розширення асортименту ТН даних МНН для задоволення потреби населення в ефективних, недорогих та безпечних препаратах.

Висновок. За даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку отримані дані свідчать про те, що не всі препарати для лікування захворювань порожнини рота представлені в широкому асортименті. Препарати на основі МНН хлоргексидину та його комбінацій, клотримазолу на ринку представлені тільки 1-2 ТН, що свідчить про необхідність розширення асортименту ТН даних МНН для задоволення потреби населення в ефективних, недорогих та безпечних засобах для використання в стоматології. Ціни на препарати в залежності від виробника варіюють від низьких до високих, що дає можливість вибору, а також робить доступним лікування для різних шарів населення.

Список літератури

1. Павленко О. В. Шляхи реформування системи надання стоматологічної допомоги населенню України. Дискусія / О. В. Павленко, О. М. Вахненко // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 180-181 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.moz.gov.ua/>
2. Киритюк Р. С. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях / Р. С. Киритюк, О. Я. Киритюк, С. А. Гладишева // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 106-109.
3. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: [НТТ: // pharmbase.com.ua/poisk/](http://pharmbase.com.ua/poisk/)

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ПРОТИГРИБОВИХ ЗАСОБІВ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ УКРАЇНСЬКИХ ПАЦІЄНТІВ

Ткачова О.В., Левченко В.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Грибкові інфекції в наш час є однією з найпоширеніших хвороб. Частота інфікованості населення європейських країн лише мікозами стоп становить від 20 до 70 % [1]. Зокрема в Україні лікарі констатують, що більш ніж у 31 % населення виявлені грибкові захворювання [2, 3]. Цьому значною мірою сприяють соціальні та медичні фактори. Серед перших слід виділити погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, таких як басейни, сауни, косметологічні кабінети, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути вогнищами інфекції, а також певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально незабезпечених прошарків населення [1]. До медичних факторів можна віднести загальне погіршення показників імунітету серед населення, використання інвазивних методів діагностики зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція та інш.) [1].

Оскільки мікози є інфекційними хворобами для їх лікування використовують етіотропну антимікотичну терапію, як системну, так і місцеву. Елімінація збудника призводить до зникнення всіх симптомів. Системна антимікотична терапія при грибкових інфекціях призначається при ураженні нігтів, волосся, а також великих ділянок шкіри. Системна терапія забезпечує проникнення і накопичення антимікотиків в рогових тканинах через кровотік. Місцева терапія має певні переваги перед системною [2, 3]:

- Місцева терапія дозволяє застосувати високі конценції антимікотиків, що на 3-4 порядки перевищують концентрації для системних препаратів.
- Рідко спостерігається розвиток побічних реакцій навіть при тривалому застосуванні антимікотиків.
- Призначення місцевої терапії не обмежене супутньою патологією, віком пацієнта, можливою взаємодією при одночасному прийомі інших лікарських засобів.
- Місцева терапія дозволяє використати широкий спектр активності, не тільки антимікотичну, але й антимікробну і протизапальну.

Мета дослідження. Аналіз асортименту та цінових характеристик протигрибкових препаратів для місцевого застосування на українському фармацевтичному ринку за 2013-2015 рр.

Методи дослідження. Аналіз асортименту лікарських засобів проводили за допомогою інформаційно-пошукової системи «Моріон», яка дозволяє аналізувати асортимент, середні роздрібні ціни, кількість реалізованих упаковок ЛЗ за певний рік.

Основні результати. Загальні принципи лікування протигрибковими ЛЗ наведені у таблиці 1 [2, 4].

Таблиця 1

Загальні принципи етіотропної терапії мікозів

Загальні принципи		Шляхи їх дотримання
Ефективність	Відповідність препарату етіології інфекції	Знання етіології інфекції: – ідентифікація збудника – визначення чутливості до препарату Знання спектру дії препарату та показань до його призначення
	Відповідність препарату формі захворювання	Знання фармакокінетики: – раціональний шлях введення – розподіл препарату в ураженому органі – час створення ефективної концентрації
Безпека	Запобігання тяжким побічним і токсичним ефектам	Знання побічних і токсичних ефектів: – зіставлення користі й ризику лікування – визначення протипоказань – підбір адекватної дози Контроль лікування: – регулярне обстеження – коригуючи терапія
	Запобігання небажаної взаємодії препаратів	Знання взаємодії і сумісності: – виключення несумісних препаратів – корекція дози і режиму призначення

Протигрибкові ЛЗ за хімічним складом можна поділити на наступні групи [1, 4]:

- Похідні азолів:
 - імідазолу (кетоконазол, клотримазол, еконазол, міконазол, біфоназол);
 - триазолу (флуконазол, ітраконазол, терконазол)
- Похідні аліламінів (нафтифін, тербінафін).
- Протигрибкові антибіотики (ністатин, гризеофульвін, амфотерицин В, натаміцин).
- Похідні мірамістину (мірамістин).
- Похідні карбамотіоату (толциклат, толнафтат).
- Похідні ундеципенової кислоти (мікосептин).
- 5-фторцитозин (флуцитозин).
- Морфоліни (аморфолін).

Антимікотичні ЛЗ для місцевого застосування за міжнародною класифікацією АТХ належать до групи D01A.

В Україні у 2015 році зареєстровано 90 торгових найменувань (ТН) антимікотичних ЛЗ для місцевого застосування на основі 24 МНН (таблиця 2). Найбільш широко представлені наступні МНН: клотримазол (12 ТН), кетоконазол (17 ТН), кислота саліцилова (13 ТН), тербінафін (16 ТН). У недостатній кількості ТН на ринку представлені 17 МНН: ністатин (1 ТН), натаміцин (1 ТН), еконазол (1 ТН), ізоконазол (1 ТН), біфоназол (2 ТН), оксиконазол (1 ТН), фентиконазол (1 ТН), омоконазол (1 ТН), сертаконазол (2 ТН), флуконазол (1 ТН) та його комбінації (2 ТН), комбінації клотримазолу (2 ТН), комбінації біфоназолу (1 ТН), ундициленова кислота (1 ТН) та її комбінації (1 ТН), аморольфін (1 ТН) та його комбінації (1 ТН). Обмежена кількість ТН наведених вище МНН свідчить про необхідність розширення асортименту препаратів даних підгруп для задоволення потреб населення в ефективних, безпечних та економічно вигідних препаратах.

Таблиця 2

Асортимент антимікотичних лікарських засобів місцевого застосування на фармацевтичному ринку України за 2013-2015 роки

№ з/п	МНН антимікотиків	Кількість ТН			Співвідн.вітч/іноз			Розкид цін мін – мах, грн.		
		2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	D01A A01 Ністатин	1	1	1	1/0	1/0	1/0	7,14	11,36	16,27
2	D01A A02 Натаміцин	1	1	1	0/1	0/1	0/1	53,31	83,14	104,92
3	D01A C01 Клотримазол	14	13	12	5/9	5/8	6/6	6,36-45,50	7,07-157,21	8,44-109,55
4	D01A C02 Міконазол	4	4	3	2/2	2/2	3/0	8,95-13,11	13,92-23,09	22,15-22,81
5	D01A C03 Еконазол	2	2	1	1/1	1/1	1/0	10,38-14,40	11,6-17,60	30,55
6	D01A C05 Ізоконазол	1	1	1	0/1	0/1	0/1	94,49	109,38	126,45
7	D01A C08 Кетоконазол	15	15	17	11/5	11/5	13/5	5,82-111,72	6,72-135,24	9,56-186,71
8	D01A C10 Біфоназол	2	3	2	1/1	1/2	1/1	7,92-68,21	10,78-184,69	18,45-128,66
9	D01A C11 Оксиконазол	1	1	1	0/1	0/1	0/1	52,95	74,03	128,90
10	D01A C12 Фентиконазол	1	1	1	0/1	0/1	0/1	72,52	96,25	157,06
11	D01A C13 Омоконазол	1	1	1	0/1	0/1	0/1	37,74	57,79	87,01
12	D01A C14 Сертаконазол	2	2	2	0/2	0/2	0/2	47,54-64,19	69,53-94,86	124,63-139,48

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
13	D01A C15 Флуконазол	1	1	1	0/1	0/1	0/1	59,97	66,04	78,46
14	D01A C20 Флуконазол, комбінації	2	2	2	0/2	0/2	0/2	40,53- 94,71	63,33- 117,03	122,27- 151,35
15	D01A C51 Клотримазол, комбінації	2	2	2	2/0	2/0	2/0	11,36- 34,96	13,08- 36,75	15,29- 46,65
16	D01A C60 Біфоназол, комбінації	1	1	1	0/1	0/1	0/1	179,60	211,91	143,78
17	D01A E04 Ундециленова кислота	2	2	2	0/2	0/2	0/2	31,35- 39,76	40,04- 43,22	61,47- 68,56
18	D01A E12 Кислота саліцилова	12	14	13	12/0	14/0	13/0	1,78- 3,66	1,95- 4,18	2,25- 6,86
19	D01A E15 Тербінафін	21	16	16	7/14	5/11	5/11	22,51- 123,56	29,82- 174,90	37,95- 275,26
20	D01A E16 Аморольфін	0	1	1	0	1/0	1/0	-	370,32	373,66
21	D01A E20 Аморольфін, комбінації	1	1	1	0/1	0/1	0/1	15,48	22,05	34,70
22	D01A E22 Нафтифін	2	3	6	0/2	1/2	3/3	56,83- 65,44	57,03- 111,37	84,85- 442,58
23	D01A E50 Інші препарати	1	1	1	1/0	1/0	1/0	55,56	59,69	55,89
24	D01A E54 Ундециленова к-та, комбінації	1	1	1	0/1	0/1	0/1	38,71	49,01	77,17
Усього		91	90	90	43/48	44/46	49/41	1,78-442,58		

У 2013 році на фармацевтичному ринку було представлено 91 ТН із 24 МНН, а у 2014-2015 рр. – по 90 ТН. Діапазон цін становив від 1,78 до 442,58 грн. Найбільш дешевим препаратом стала «Кислота саліцилова», Київська ФФ (Україна) р-н спиртовий д/зовн. застосування 1% фл. 40 мл., а найдорожчим – препарат «Міколак», Алвоген (Україна), лак для нігтів 5% фл. 2,5 мл. №1.

На фармацевтичному ринку України протигрибкові лікарські засоби для місцевого застосування представлені у різних лікарських формах: крем, розчин спиртовий для зовнішнього використання, мазь, шампунь, гель, паста на шкірну,

спрей для зовнішнього застосування, лак для нігтів. Найбільш широко препарати на ринку представлені у вигляді мазі та гелю.

В процесі аналізу протигрибкових препаратів за період 2013-2015 рр. на ринку виявлена тенденція до зниження кількості ЛЗ іноземних виробників та збільшення кількості ЛЗ вітчизняних виробників. Так, у 2013 р. було представлено 43 ТН ЛЗ вітчизняних виробників і 48 ТН ЛЗ – іноземних, а в 2015 р. – 49 ТН ЛЗ вітчизняних та 41 ТН ЛЗ іноземних. Український ринок антимікотичних засобів місцевого призначення формується з виробників 13 країн, серед яких в найбільшій кількості представлені фірми-виробники з України (43 ТН), Індії та Ізраїлю (по 7 ТН), Швейцарії та Великобританії (по 6 ТН).

Таким чином, кількість антимікотичних засобів має широкий вибір МНН, але більшість з них – 18 МНН (75%) представлені на фармацевтичному ринку в обмеженій кількості торгових найменувань (1-2 ТН), що з боку маркетингової політики створює можливості для розширення асортименту препаратів даних підгруп, а з економічного боку незначний асортимент протигрибкових засобів дуже обмежує вибір українським пацієнтам препарату з урахуванням їх фінансових можливостей.

Висновок. Отримані дані свідчать про те, антимікотичні засоби місцевого призначення на українському фармацевтичному ринку у 2015 р. представлені у широкому асортименті, що налічує 90 ТН на основі 24 МНН, з них 54,4% препаратів вітчизняного виробництва, а 45,6% – іноземного. В період з 2013 по 2015 роки 18 МНН препаратів (75%) були представлені на ринку по 1-2 ТН, що обмежувало вибір українським пацієнтам антимікотичних препаратів з урахуванням їх фінансових можливостей.

Список літератури

1. «Круглый стол» по проблемам эпидемиологии, клиники и лечения микозов кожи и ее придатков // Дерматология та венерология – 2001. – № 4. – С. 64-79.
2. Мурзина Э.А. Микозы стоп: диагностика и лечение / Э.А. Мурзина // Ліки України. – 2012. – №1–2 (9–10). – С. 16-19.
3. Сазонова А. Ламикон® Жизнь без грибка / А. Сазонова // Провизор. – 2007. – № 19. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2007/N19/lamikon_n.php?part_code=62&art_code=6130
4. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции / А. Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеева. – М.: Бином, 2004. – 252 с.

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ГРУПИ МІОРЕЛАКСАНТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ткачова О.В., Слабоспицька В.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Ще в XVI ст. стало відомо, що південноамериканські індіанці використовували для полювання і війни отруєні стріли, отрута яких – яд кураре викликає смерть через параліч дихальних м'язів. Після того як у 1942 р. Гарольд Гріффіт [1] опублікував результати застосування очищеного екстракту кураре під час анестезії, міорелаксанти швидко завоювали гідне місце в арсеналі анестезіологів і реаніматологів. Відкриття тубокурарину у складі кураре справило величезний вплив на розвиток анестезіології та хірургії і дозволило вивчити механізм нейро-м'язової передачі.

Міорелаксанти – це препарати, що блокують нейрон-м'язову передачу та використовуються для проведення контрольованої механічної вентиляції легень, створення умов для роботи хірургічної бригади, особливо при операціях на органах грудей і живота, для зменшення внутрішньочерепної гіпертензії, зниження споживання кисню, усунення тремтіння, забезпечення нерухомості при деяких діагностичних маніпуляціях, купірування судомного синдрому і в ряді інших випадків.

Всі блокатори нейро-м'язової передачі за своєю хімічною структурою схожі на ацетилхолін. Так, наприклад, сукцинілхолін фактично складається з 2-х молекул ацетилхоліну. Недеполяризуючі релаксанти приховують свою подібну ацетилхоліну структуру у вигляді кільцевих систем 2-х типів – ізохінолінової і стероїдної. Наявність одного або двох четвертинних атомів азоту у всіх блокаторів нейро-м'язової передачі робить ці препарати погано розчинними у ліпідах, що запобігає їх потраплянню в ЦНС. Всі блокатори нейро-м'язової передачі високополярні і неактивні при пероральному прийомі, тому їх вводять тільки внутрішньовенно.

Мета роботи. Дослідження асортименту та цінових характеристик міорелаксантів на українському фармацевтичному ринку за 2013-2015 роки, визначення кількості вітчизняних та іноземних виробників.

Методи дослідження. Аналіз асортименту міорелаксантів проводили протягом 2013-2015 рр. за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон» [2].

Основні результати. Міорелаксанти за міжнародною класифікацією АТС належать до групи M03A. При аналізі фармацевтичного ринку України за 2015 рік було встановлено, що препаратів групи міорелаксанти із 5 МНН пропонується 11 торгових найменувань (ТН). За період 2013-2015 рр. була виявлена тенденція спочатку до зниження у 2014 р., а потім збільшення – у 2015 р. кількості ТН препаратів вітчизняного виробництва (таблиця 1). Міорелаксанти на фармацевтичному ринку представлені у невеликому асортименті – по 2-3 ТН з кожного МНН. Препарати рокуронію броміда (M03A C09) представлені на ринку лише 1 ТН у 2013 та 2015 рр., а у 2014 р. на ринку

були відсутні взагалі.

Таблиця 1

Аналіз асортименту міорелаксантів на фармацевтичному ринку України за 2013-2015 роки

№ п/п	МНН препарату	Період досліджень, рік	Кількість ТН	Виробники: вітч. / іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн.
1.	М03А В01 Суксаметоній	2013	3	3/0	19,75-47,12
		2014	2	2/0	42,43-55,11
		2015	3	3/0	53,36-76,92
2.	М03А С04 Атракурій	2013	3	1/2	67,68-157,04
		2014	2	0/2	85,10-172,71
		2015	3	1/2	143,82-212,15
3.	М03А С06 Піпекуронію бромід	2013	2	1/1	135,56-547,78
		2014	2	1/1	169,86-732,73
		2015	2	1/1	180,09-1603,81
4.	М03А С09 Рокуронію бромід	2013	1	0/1	519,9
		2014	0	0/0	—
		2015	1	0/1	1020,52
5.	М03А Х01 Токсин ботулічний	2013	2	0/2	1690,86-5257,82
		2014	3	0/3	1100,00-4891,04
		2015	2	0/2	5114,41-6200,00
Усього препаратів на фармацевтичному ринку		2013	11	5/6	19,75-5257,82
		2014	9	3/6	42,43-4891,04
		2015	11	5/6	53,36-6200,00

Діапазон цін на препарати варіює від 19,75 грн. до 6200,00 грн. Найбільш дешевшим препаратом є препарат суксаметонію: «Дитилін-Біолек», виробництва компанії Біолек (Україна), розчин для ін'єкцій 20 мг/мл амп. 5 мл, №5, а найбільш дорогим є препарат токсину ботулічного – «Диспорт», виробництва компанії Beaufour Ipsen Pharma (Франція), порошок для ін'єкційного розчину 500 ОД фл., №1.

Висновок. Отримані дані свідчать про те, що міорелаксанти представлені в невеликому асортименті, але це не обмежує лікаря обрати препарат з урахуванням його безпечності та ефективності, індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня тяжкості захворювання. Ціни в залежності від виробника коливаються від низьких до високих, що дозволяє вибрати препарат з урахуванням економічних можливостей хворого.

Список літератури

1. Катцунг Б. Г. Базисна і клінічна фармакологія / Б. Г. Катцунг // Пер. з англ. – М., СПб. –1998. – Т.1. – 611 с.
2. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – режим доступу до сайту: НТГ:// pharmbase.com.ua/poisk

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СПОЖИВАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ткачова О.В., Старжинська А.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Захворювання верхніх дихальних шляхів є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце – навіть в міжепідемічний період на них хворіє шоста частина населення планети. В Україні щорічно на гострі респіраторні захворювання хворіє від 10 до 14 млн. осіб, що становить 25–30% усієї та близько 75–90% інфекційної захворюваності в країні. ГРЗ, які спричинені вірусами, називають гострими респіраторними вірусними захворюваннями (ГРВІ). Доведено, що застосування противірусних препаратів при ГРВІ у дорослих та дітей сприяє зменшенню тривалості перебігу захворювання, полегшенню його симптомів, зниженню ризиків загострення хронічних хвороб (хронічного бронхіту, бронхіальної астми та ін.); зниженню ризиків розвитку важких ускладнень після перенесеного вірусного захворювання [1].

Мета роботи – аналіз споживання противірусних препаратів для лікування ГРВІ у дорослих і дітей за 2012–2015 роки на фармацевтичному ринку України.

Методи дослідження. Для визначення обсягу споживання противірусних препаратів використовували дані про реалізацію препаратів з системи «Лікарські засоби» компанії Моріон за 2012–2015 роки. Споживання оцінювали як в натуральних показниках (кількості упаковок), так і в показниках DDD на / 1000 жителів / день (ПВН), який вираховували за формулою: $DDDs = DDD \text{ на } \times 1000 / \text{кількість жителів} \times 365$, де DDD на – кількість стандартних доз (DDD, визначена добова доза), прийнятими хворими в Україні за відповідний рік. Значення DDD досліджуваних препаратів знаходили на сайті ВОЗ за АТС кодом.

Результати дослідження. Противірусні лікарські засоби (ПЛС) для системного застосування, які призначають для лікування ГРВІ за міжнародною класифікацією АТХ належать до групи J05. Український ринок ПЛС формується з виробників 10 країн, серед яких в найбільшій кількості представлені фірми-виробники з України (44 ПЛС), Російської Федерації (5 ПЛС), Німеччини та Ізраїлю (по 4 ПЛС), Білорусі та Угорщини (по 3 ПЛС). У 2015 році на ринку України було представлено 64 противірусних препаратів 22 виробників, серед яких 11 вітчизняних і 11 іноземних компаній виробників.

Серед усіх противірусних препаратів для лікування ГРВІ в 2015 році застосовували препарати з таких підгруп: J05AC Циклічні аміни – 7 торгових найменувань (ТН), J05AH Інгібітори нейрамінідази – 4 ТН і J05AX Інші противірусні засоби – 51 ТН.

Всі ПЛС для лікування ГРВІ на ринку представлені у вигляді 7 лікарських

форм: таблетки, капсули, суспензії оральні, краплі оральні, сиропи, розчини для ін'єкцій, гель для зовнішнього і місцевого застосування. Найбільш широко ПЛС представлені у вигляді таблеток і капсул. Ціни на препарати варіюють в широкому діапазоні. Аналіз динаміки цін на ПЛС показав, що за період з 2012 по 2015 рр. у 3–4 рази подорожчали як імпортовані, так і вітчизняні ліки. Однією з основних причин підвищення цін на противірусні лікарські засоби слід вважати зростання курсу дол. США, що почався у 2014 році і триває до теперішнього часу. Однак, незважаючи на залежність від курсу долару, зростання ціни абсолютної більшості зарубіжних ПЛС відставало від темпів зміни валютного курсу. Для лікування ГРВІ у дорослих і дітей на фармацевтичному ринку України у 2015 році було представлено 62 ТН серед наступних міжнародних непатентованих найменувань (МНН): Ремантадин – 7 ТН, Занамівір – 1 ТН, Осельтамівір – 1 ТН, Інозин Пранобекс – 11 ТН, Арбідол – 14 ТН та інші противірусні засоби – 28 ТН. У більшій кількості ТН на ринку представлений Арбідол (14 ТН), серед них 8 ТН можна застосовувати у дітей з 6 років. Інозин пранобекс представлений 11 ТН, усі з них можна застосовувати у дітей з 1 року. Амізон представлений у вигляді 5 ТН, один з яких рекомендується для застосування у дітей з 6 років. Ремантадин представлений у вигляді 7 ТН, п'ять з яких можна використовувати у дітей з 7 років. Осельтамівір представлений 1 ТН (дозволений до застосування у дітей з 1 року). Серед інших противірусних засобів на ринку представлено 28 препаратів (Імунофалазид, Протефлазид, Панавір, Флавозид, Енгістол, Ергоферон, Еребру, Альтабор та ін.), серед них 10 ТН випускаються в дитячих лікарських формах – сиропах.

За обсягами споживання за показником DDDs/1000/день станом на 2016 р. противірусні препарати можна розташувати в такій послідовності: Інозин Пранобекс (6,33) > Арбідол (1,2) > Занамівір (0,42) > Ремантадин (0,12) > Осельтамівір (0,021). Також аналіз динаміки споживання показав, що протягом останніх трьох років загальне споживання противірусних препаратів в Україні зросло в 1,35 рази і склало в одиницях DDDs/1000/день відповідно 5,99 (2012 р.); 7,16 (2013 р.); 8,06 (2014 р.); (2015 р.) [2].

Висновки. Аналіз споживання противірусних препаратів показав, що за останні чотири роки обсяг споживання в DDD на / 1000 жителів/ день виріс в 1,35 рази. Це може говорити про те, що росте і захворюваність на ГРВІ в Україні.

Список літератури

1. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://pharmbase.com.ua/poisk/>
2. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТC/DDD – методологія) : метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, А. В. Степаненко та ін. – Х.: Стиль-Издат, 2013. – 34 с.
3. Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2010/12/News_48_8.pdf?upload=

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СПОЖИВАННЯ АНТИГЕЛЬМІНТНИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ткачова О.В., Чабаненко Д.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. За останні роки гельмінтози широко розповсюджені у всьому світі. За статистикою ВООЗ у світі 2 млрд. людей в організмі мають гельмінти [1]. Причиною понад 16 млн. смертей з 50 млн. смертей від усіх хвороб, які щорічно реєструються у світі, є саме паразитарні та інфекційні захворювання. За поширеністю кишкові гельмінтози посідають 2-ге місце після туберкульозу.

За світовою статистикою 1,5 млн. випадків онкологічних недуг зумовлені саме гельмінтами. Так, у США кількість летальних випадків від паразитозів така ж, як і кількість смертей від раку та інсульту. Всесвітньо визнаним канцерогенним паразитом № 1 є збудник опісторхозу [1].

З 250 видів гельмінтів, які здатні паразитувати в організмі людини, в Україні зафіксовано 30 видів. Наразі у нас стало більше гельмінтозів, які раніше були рідкісним явищем. Йдеться про опісторхоз, ехінококоз, дирофіляріоз. Зокрема, кількість випадків дирофіляріозу зросла у 52 рази! Переносчиками його збудників є комарі. В Україні 75% виявлених паразитозів становить ентеробіоз, 20% – аскаридоз. Одним із цих паразитів уражена п'ята частина дітей, які відвідують дитячі заклади [2].

Щорічний показник захворюваності на гельмінтози в Україні складає 1333 випадки на 100 тис. населення, 80% яких припадають на дітей [3]. Але справжня кількість хворих на гельмінтози в Україні значно більша. Взяти до уваги хоча б такий факт: за статистикою у 2004 році в нашій державі виявлено 320 814 випадків гельмінтозів. Водночас аптечна мережа продала аж 4 165 500 упаковок антигельмінтних засобів [2].

Мета роботи. Аналіз асортименту антигельмінтних засобів на фармацевтичному ринку України за три останні роки (2013-2015 рр.).

Методи дослідження. Аналіз асортименту антигельмінтних засобів проводили за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон» [4] за 2013-2015 роки.

Основні результати. Антигельмінтні лікарські засоби (АЛЗ) для системного застосування, які призначають для лікування гельмінтозів за міжнародною класифікацією АТС належать до групи P02.

При аналізі фармацевтичного ринку за 2013 рік встановлено, що АЛЗ були представлені 39 торговими найменуваннями (ТН) на основі 7 МНН. В 2013 та 2014 роках група антигельмінтних засобів нарахувала також 39 ТН, а у 2015 році – 34 ТН. У 2015 р. на фармацевтичному ринку зменшилася кількість ТН як вітчизняних, так і іноземних виробників, в основному за рахунок АЛЗ іноземних виробників – «Немозол» у трьох різних формах випуску, виробництва компанії IPSCA (Індія) та «Левамізол», виробництва компанії Elegant India (Індія).

Діапазон цін на антигельмінтні засоби варіював від 1,63 до 476,73 грн.

Найбільш дешевим препаратом виявився АЛЗ «Піперазину Адипінат», виробництва Борщагівський ХФЗ (Україна), табл. 200 мг №10, а найбільш дорогим – АЛЗ «Ворміл», виробництва компанії Mili Healthcare (Великобританія), пор. д/орал. сусп. 200 мг/10 г, №10.

Таблиця 1

Аналіз асортименту антигельмінтних засобів на фармацевтичному ринку України за 2013-2015 роки

№ п/п	МНН препарату	Період досліджень, рік	Кількість ТН	Виробники: вітч. / іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн.
1.	P02B A01 Празиквантел	2013	1	0/1	252,99
		2014	1	0/1	273,77
		2015	1	0/1	282,55
2.	P02C A01 Мебендазол	2013	3	0/3	11,94-18,86
		2014	3	0/3	8,82-30,35
		2015	2	0/2	33,01-63,05
3.	P02C A03 Альбендазол	2013	10	2/8	7,84-75,94
		2014	11	3/8	14,50-76,73
		2015	9	3/6	27,79-476,73
4.	P02C B01 Піперазин	2013	4	4/0	1,63-2,88
		2014	3	3/0	3,05-3,07
		2015	3	3/0	3,4-4,10
5.	P02C C01 Пірантел	2013	16	9/7	2,91-32,45
		2014	16	9/7	3,21-38,48
		2015	15	8/7	4,58-85,25
6.	P02C E01 Левамізол	2013	5	1/4	4,26-21,20
		2014	4	1/3	5,07-33,18
		2015	3	1/2	9,94-66,59
7.	P02C X10 Інші антигельмінтні засоби	2013	1	1/0	5,48
		2014	1	1/0	7,54
		2015	1	1/0	10,04
Усього препаратів на фармацевтичному ринку		2013	40	17/23	1,63-252,99
		2014	39	17/22	3,05-273,77
		2015	34	16/18	3,4-476,73

Структурний аналіз асортименту антигельмінтних засобів показав, що в найбільшому асортименті представлена підгрупа P02C C01 «Пірантел», яка у 2013 та 2014 рр. налічувала 16 ТН, а у 2015 р. – 15 ТН. (табл. 1). Препарати на основі МНН «Празиквантел» (P02BA01) та «Інші антигельмінтні засоби» (P02CX10) представлені тільки 1-2 ТН, що потребує розширення асортименту ТН даних МНН для задоволення потреби населення в ефективних, недорогих та безпечних препаратах.

На фармацевтичному ринку України антигельмінтні лікарські засоби представлені у різних лікарських формах: таблетки під оболонкою, таблетки

жувальні, порошок для оральної суспензії, суспензія для перорального застосування, суспензія оральна. Найбільш широко препарати на ринку представлені у вигляді таблеток (24 ТН) та суспензії оральної (10 ТН).

Український ринок антигельмінтних засобів формується з виробників 11 країн, серед яких в найбільшій кількості ТН представлені фірми-виробники з України (21 ТН), Індії та Великобританії (по 6 ТН), Франції та Венгрії (по 3 ТН).

Таким чином, кількість антигельмінтних засобів має широкий вибір МНН, але 2 з них – «Празиквантел» (P02BA01) та «Інші антигельмінтні засоби» (P02CX10) представлені на фармацевтичному ринку в обмеженій кількості торгових найменувань (1-2 ТН), що створює можливості для розширення асортименту препаратів даних підгруп.

Висновок. Отримані дані свідчать про те, що не всі антигельмінтні засоби представлені в широкому асортименті. МНН «Пірантел» та «Празиквантел» представлені по 1-2 ТН, що свідчить про необхідність розширення асортименту ТН даних МНН для задоволення потреби населення в ефективних, недорогих та безпечних препаратах. Ціни в залежності від виробника варіюють від низьких до високих, що дає можливість вибору, а також робить лікування для різних шарів населення доступним.

Список літератури

1. Горленко О. М. Гельмінтози: епідеміологія, клініка, діагностика та лікування / О. М. Горленко, В. М. Поляк-Товт, М. А. Поляк // Проблеми клінічної педіатрії. – 2013. – № 2. – С.10–11.

2. Чим небезпечні паразити. Методичні рекомендації для медичних працівників Житомирського обласного центру здоров'я [Електронний ресурс]. – 2008. – Житомир. – Режим доступу до сайту: <http://www.c3n.info/registration/content/ua1239/pages/f5253.html>

3. Барсукова О. Гельмінтози широко розповсюджені у всьому світі / О. Барсукова // Щотижневик «Аптека». – 2003. – № 30. – Випуск від 13.10.2003 р.

4. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – режим доступу до сайту: НТГ:// pharmbase.com.ua/poisk

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЙ КОМБІНОВАНОГО МУКОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ

Ткаченко І.В.¹, Тарасенко Г.В.¹, Ренський С.О.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

²ПрАТ «Технолог» (група компаній «Лекхім»), м. Умань

Вступ. Найбільш частою причиною звернень пацієнтів до лікаря, особливо восени та взимку, є кашель, причиною якого найчастіше є простудні захворювання, алергії, іноді хвилювання або емоційні потрясіння. Деякі види кашлю супроводжують легеневі захворювання, такі як – пневмонія, бронхіальна астма, туберкульоз. Даний симптом виникає при багатьох патологічних станах, але найчастіше сигналізує про захворювання органів дихання, які на сьогоднішній день зустрічаються у 15-20 % населення України [6].

Кашель є складнорефлекторною реакцією, що спрямована на відновлення провідності верхніх дихальних шляхів при будь-яких її порушеннях [8]. За даними Європейського респіраторного товариства, з 18277 пацієнтів віком 20-48 років на кашель у нічний час скаржаться 30%, на продуктивний кашель – 10 %, непродуктивний – 10 % [10]. Причину кашлю вдається встановити в 9 з 10 випадків звернень до лікаря загальної практики, однак нерідко лікування спрямовується на боротьбу з цим симптомом замість з'ясування й усунення причини кашлю – захисного рефлекторного акту [4].

За захворювання органів дихання до теперішнього часу, незважаючи на досягнуті успіхи, за даними офіційної статистики, складають 50-73 % всієї дитячої патології. Високий рівень гострих респіраторних захворювань серед дітей – важлива й соціальна задача, вирішення якої є одним з основних завдань охорони здоров'я в педіатрії [5].

Що стосується гострих бронхітів, то хоча 80-90 % із них мають не бактеріальну етіологію, вірусні патогени, порушуючи мукоциліарний кліренс респіраторного епітелію дихальних шляхів, призводячи до злущування епітеліальних покривів бронхіального дерева, викликаючи гіперпродукцію бронхіального секрету та порушення його евакуації, створюють передумови для приєднання вторинної бактеріальної інфекції та розвитку бронхопневмонії [2, 3]. Зважаючи на викликане явище, мукоактивна терапія при гострих бронхітах є патогенетично обґрунтованою та певною мірою попереджує поширення запального процесу з бронхів на легеневий інтерстицій.

Лікування захворювань дихальних шляхів потребує комбінованої терапії – тривалого прийому 2-х – 4-х препаратів по декілька разів на добу, що суттєво ускладнює ефективність лікування, особливо у дітей та пацієнтів похилого віку. Тому, для лікування доцільним є застосування комбінованих засобів, що дозволяють зменшити кількість та кратність прийому та ризик виникнення побічних реакцій. На фармацевтичному ринку України вже спостерігається тенденція до застосування комбінованих препаратів для лікування захворювання дихальних шляхів [11].

Проте можна відзначити практичну відсутність вітчизняних комплексних препаратів для лікування хронічних обструктивних захворювань легень. Слід зазначити, що поєднання декількох діючих речовин з подібними фармакологічними властивостями дозволяє водночас позитивно вплинути на всі ланки патологічного процесу, знизити терапевтичні дози діючих речовин, уникнути поліпрагмазії, що дає змогу підвищити лікувальний ефект та суттєво скоротити час, необхідний для проведення лікування хворого.

Важливе місце в лікуванні бронхітів та запалення легень займають муколітичні засоби, дія яких спрямована на покращення дренажної функції, тобто на полегшення відхаркування та зовнішнього дихання [7, 9].

Серед мукоактивних засобів, що представлені на ринку України є достатня кількість комбінованих препаратів, але серед них особливу увагу заслуговують препарати до складу яких, як активні фармацевтичні інгредієнти, входять амброксол і карбоцистеїн. Так, терапевтичний ефект амброксолу пов'язаний з деполімеризацією мукопротеїнових і мукополісахаридних молекул мокротиння, нормалізацією функції секреторних клітин і миготливого епітелію слизової бронхів, а також стимуляцією синтезу та секреції сурфактанта. Завдяки цьому відновлюється ефективний рівень мукоциліарного транспорту, що сприяє адекватному виведенню мокротиння. Встановлено, що амброксол стимулює місцевий імунітет (сприяє збільшенню активності макрофагів і підвищенню концентрації s-IgA). При цьому одночасне застосування амброксолу з антибіотиками сприяє збільшенню їх альвеолярної концентрації. Слід зазначити, що в останні роки в педіатричній практиці перевага віддається амброксолу, що зумовлено його високою терапевтичною ефективністю і хорошою переносимістю. Карбоцистеїн здатний руйнувати дисульфідні зв'язки мукополісахаридів мокротиння. Поліпшення реологічних параметрів бронхіального секрету відбувається також завдяки нормалізації кількісних співвідношень кислих і нейтральних сіаломуцинов у складі слизу. Одночасно відновлюється структура слизової трахеобронхіального дерева. Все це призводить до стимуляції моторної функції миготливого епітелію і сприяє поліпшенню мукоциліарного транспорту. Карбоцистеїн потенціює ефективність теофіліну і антибактеріальних препаратів. Крім того, як амброксол, так і карбоцистеїн сприяють збільшенню проникнення в бронхіальний секрет антибіотиків, наприклад амоксициліну та цефуроксиму [1].

Мета дослідження. Метою даної роботи є розширення спектру муколітичних препаратів для лікування кашлю при застудних захворювання шляхом розробки складу та технології виробництва комбінованого лікарського засобу у вигляді сиропу у флаконах, основними діючими речовинами якого є амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн.

Методи дослідження. Для кількісного визначення вмісту діючих речовин амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну та допоміжних речовин у препараті використали спектрофотометричний та хроматографічний методи дослідження, встановлення рН сиропу проводили потенціометричним методом, густину сиропу визначали пікнометричним методом, визначення загального числа аеробних мікроорганізмів, дріжджових та плісневих грибів проводили

мікробіологічними методами.

Основні результати. Розробка ефективних фармацевтичних препаратів вимагає використання не лише певних активних речовин, але й великого асортименту допоміжних речовин з різними властивостями. При розробці складу лікарського засобу у вигляді сиропу вибір допоміжних речовин обумовлений наданням лікарському засобу наступних властивостей – необхідної в'язкості, підтримання відповідного значення рН, смаку, кольору, питомої ваги.

В результаті проведених досліджень розроблено склад лікарського засобу «МУКОСОЛ КОМБІ, сироп по 125 мл у банках № 1, разом із мірною ложкою», з комбінацією двох діючих речовин муколітичної дії – амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну. Для визначення складу лікарського засобу з фіксованою комбінацією вказаних діючих речовин, використані наступні лікарські засоби у формі сиропів, що містять еквівалентні кількості діючих речовин, в тій самій лікарській формі в монопрепаратах – «ФЛЮДИТЕК, сироп 2 %, по у флаконах № 1, з дозувальним стаканчиком» (виробник «InnotheraChouzy», Франція) та «ЛАЗОЛВАН® ЗІ СМАКОМ ЛІСОВИХ ЯГІД, сироп по 15 мг/5 мл по 100 мл або по 200 мл у флаконах № 1 у комплекті з мірним ковпачком № 1» (виробник Берінгер Інгельхайм Еспана, С.А., Іспанія; Дельфарм Реймс, Франція).

Таблиця 1

МУКОСОЛ КОМБІ, сироп по 125 мл у банках № 1, разом із мірною ложкою	ФЛЮДИТЕК, сироп 2 %, по у флаконах № 1, з дозувальним стаканчиком»	«ЛАЗОЛВАН® ЗІ СМАКОМ ЛІСОВИХ ЯГІД, сироп по 15 мг/5 мл по 100 мл або по 200 мл у флаконах № 1 у комплекті з мірним ковпачком № 1»
діючі речовини		
Карбоцистеїн -2% (20мг/в 1мл) Амброксолу гідрохлорид – 15 мг/5 мл (3мг/в1мл)	Карбоцистеїн -2% (20мг/в 1мл)	Амброксолу гідрохлорид – 15 мг/5 мл (3мг/в1мл)
допоміжні речовини		
Цукор білий кристалічний* Сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420) Натрію бензоат (Е 211) Гліцерин Пропіленгліколь Динатрію едетат Натрію гідроксид Кислота лимонна, моногідрат Ароматизатор «Полуниця» Барвник Понсо 4R (Е 124) Вода очищена	Метилпарагідроксибензоат (Е 218) Сахароза Барвник оранжево-жовтий S (Е 110) Гліцерин Натрію гідроксид Ароматизатор банановий Вода очищена	Кислота бензойна (Е 210) Гідроксіетилцелюлоза Сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420) Гліцерин 85 % (Е 422), Калію ацесульфам (Е 950) Аромат «лісові ягоди» (містить пропіленгліколь (Е 1520)) Ванільний аромат (містить пропіленгліколь (Е 1520), спирт бензиловий, етанол) Вода очищена

Технологія виробництва лікарського засобу у вигляді сиропу складається з наступних стадій:

Стадія 1. Приготування цукрового сиропу – в реактор завантажували воду

очищену, нагрівали до температури 45 ± 5 °C, додавали цукор білий кристалічний та проводили його розчинення при постійному перемішуванні. Отриманий сироп нагрівали до кипіння та кип'ятили протягом 5 хвилин, а потім проводили охолодження до температури *не вище 60°C*.

Стадія 2. *Приготування розчину натрію бензоату* – в реактор завантажували воду очищену та натрію бензоат та проводили розчинення при постійному перемішуванні.

Стадія 3. *Приготування розчину барвника та ароматизатора* – в реактор завантажували воду очищеної та послідовно додавали при перемішуванні барвника Понсо 4R та ароматизатор «Полуниця», перемішування проводили до повного розчинення компонентів.

Стадія 4. *Приготування розчину сорбіту з пропіленгліколем та гліцерином* – в реактор послідовно завантажували сорбіту розчин, що не кристалізується, пропіленгліколь та гліцерин, та проводили перемішування до отримання гомогенної маси.

Стадія 5. *Змішування компонентів* – до приготовленого розчину сорбіту з пропіленгліколем додавали розчин натрію бензоату і розчин барвника та ароматизатора і проводили перемішування до одержання прозорого гомогенного розчину.

Стадія 6. *Приготування розчину карбоцистеїну* – в реактор завантажують воду очищену, додають натрію гідроксид і проводять його розчинення при перемішуванні. До лужного розчину натрію гідроксиду додають при перемішуванні карбоцистеїн і проводять розчинення до одержання прозорого розчину.

Стадія 7. *Приготування розчину амброксолу гідрохлориду* – в реактор завантажують воду очищену і послідовно додають кислоту лимонну моногідрат та динатрію едетат, проводять перемішування до повного розчинення компонентів. До одержаного розчину додають амброксолу гідрохлорид і проводять перемішування розчину при температурі 37-40 °C до одержання однорідного прозорого розчину.

Стадія 8. *Приготування сиропу* – в реактор до охолодженого близько 60°C цукрового сиропу, при постійному перемішуванні послідовно додають отриманий розчин сорбіту з пропіленгліколем, гліцерином, натрію бензоатом, барвником та ароматизатором, а потім додають розчин карбоцистеїну та перемішують до повної гомогенізації. До одержаного розчину порційно в декілька прийомів додають розчин амброксолу гідро хлориду та перемішують до отримання гомогенної маси. Значення рН при необхідності доводять 1 М розчином натрію гідроксиду до рН 5,5-6,2.

Стадія 9. *Фільтрування розчину* – фільтрування розчину сиропу проводять через фільтр з діаметром отворів пор 50 мкм.

Контроль якості нерозфасованої продукції проводять за наступними показниками: опис, ідентифікація (карбоцистеїн, амброксолу гідрохлорид, натрію бензоат), рН, густина, супровідні домішки, кількісне визначення вмісту карбоцистеїну, амброксолу гідрохлориду та натрію бензоату в 1 мл сиропу відповідно до специфікації на нерозфасовану продукцію.

Стадія 10. Фасування сиропу у банки та маркування.

Контроль показників якості готової продукції проводять за наступними показниками: опис, якість закупорювання, об'єм вмісту, маркування (номер серії та термін придатності).

Висновки. Враховуючи результати проведених досліджень обґрунтовано склад та розроблено технологію виробництва комбінованого муколітичного лікарського засобу у вигляді сиропу для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем. Впровадження у виробництво запропонованої технології виробництва комбінованого муколітичного препарату «МУКОСОЛ КОМБІ» з амброксомом і карбоцистеїном дозволить розширити спектр муколітичних засобів, а саме забезпечити широкі версти населення різних вікових категорій недорогим лікарським препаратом вітчизняного виробництва.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Муколитическая терапия при воспалительных заболеваниях трахеобронхиальной системы у детей // *Medicus Amicus*. – 2006. - №1.
2. Антипкін Ю. Г., Марушко Ю. В., Крамарев С. О. та співавт. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: Науково-інформаційний посібник. – Приватна друкарня ФО-П Петришин Г. М., 2011. – 496 с.
3. Інструкція із застосування препарату Пектолван Ц (наказ МОЗ України №431 від 25.05.2010)
4. Овчинников А.А. Патогенез и дифференциальная диагностика хронического кашля // *Пульмонология. Бронхиты* – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 92-99.
5. Таточенко В.К. / Практическая пульмонология детского возраста) (под ред. В.К. Таточенко). М.: Мед., 2000, – С. 101-111.
6. Швайко Л.И. Кашель как симптом различных заболеваний // *Здоров'я України*. – 2008. – № 3/1. – С.45-47.
7. Bennett W.D., Zeman K.L., Foy C., Shaffer C.L. et al. Effect of aerosolized uridine 5'-triphosphate on mucociliary clearance in mild chronic bronchitis / *Amer. J. Respir. Crit Care Med*. 2001, V. 164, – P. 942-946.
8. Chung K.F. Clinical cough VI: the need for new therapies for cough: disease-specific and symptom-related antitussives // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009. – № 187. – P. 343-68.
9. Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V. 164, p. 1805–1809.
10. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey // *Eur. Respir. J.* – 2001. – 18. – 647-654.
11. Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. // *Ann. Inter. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 518-520.

ВИВЧЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ПРОТИГЕЛЬМІНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА РІВНІ ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ

Толочко К.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. На сьогоднішній день, проблема гельмінтозів є особливо актуальною та потребує всебічного підходу. Наразі, особливості діагностування, клінічних проявів та патогенезу, фармакотерапії існуючими лікарськими препаратами та пошук нових методів лікування й лікарських засобів вивчаються багатьма вченими (К.І. Бодня, Н.М.Іванова, І.Б. Єршова, В.В. Стибель, О.Г. Шадрін, І.Б. Єршова, В.В. Стибель, О.А. Сварчевський, А. Abbas, W. Newsholme та ін.), в тому числі й Національного фармацевтичного університету (О.І. Павлій та ін.).

На сьогодні, вітчизняний фармацевтичний ринок протигельмінтних препаратів представлений лікарськими засобами на основі празиквантелу, мебендазолу, альбендазолу, піперазину, пірантелу, левамізолу та одним фітопрепаратом – пижма квітками [2, 3].

Пропозиції на протигельмінтні засоби вітчизняного та закордонного походження надходять, як правило, від кількох виробників чи дистриб'юторів за цінами, що варіюють. Це викликає певний інтерес, бо ціна тієї чи іншої пропозиції суттєво впливає на доступність препарату як для лікувально-профілактичних установ в цілому, так і для окремих пацієнтів.

Мета дослідження. У зв'язку з цим, метою даної роботи є вивчення асортименту вітчизняного ринку [1, 4] протигельмінтних засобів на прикладі пропозицій даних препаратів у Харкові та Харківській області.

Методи дослідження. Дослідження цін проводили на основі даних сайту <http://medbrowse.com.ua/> з ціновими пропозиціями у Харкові та Харківській області станом на 15.06.2016 р., з урахуванням пропозицій інтернет-аптек з можливістю доставки з інших регіонів.

Основні результати.

Таблиця 1

Аналіз пропозицій протигельмінтних препаратів у Харкові та Харківській області

Діяча речовина	Код АТС	Назва лікарського препарату	Виробник	Лікарська форма	Кількість пропозицій
1	2	3	4	5	6
Празиквантел	P02B A01	Більтрицид®	Bayer Pharma (Германія)	Табл.	79
Мебендазол	P02B A01	Вермокс	Gedeon Richter (Румунія) Янссен - Силаг С.п.А., Італія	Табл.	239

1	2	3	4	5	6
Альбензол	P02B A03	Альдазол	Київський вітамінний завод (Україна)	Табл.	153
		Зентел [™]	GlaxoSmithKline Export	Табл., сусп.	274
		Ангельмін	Агрофарм ТОВ (Україна)	Табл.	66
		Ворміл	Mili Healthcare (Великобританія)	Табл., сусп., фітокапс., фітосироп	443
		Немозол	IPCA Laboratories, Ltd, Індія	Табл., сусп.	5
Піперазин	P02C B01	Піперазину адипінат-Дарниця	Дарниця ПАТ (Україна)	Табл.	55
Пірантел	P02C C01	Гельмінтокс	Lab. Innotech International (Франція)	Табл.	340
		Немоцид [™]	IPCA (Індія)	Табл.	1
		Пірантел	Браво Хелскеа Лтд (Індія) Medana Pharma S. A. (Польща) Kusum Healthcare (Індія) Житомирська ФФ ТОВ (Україна)	Табл., сусп.	377
Левамізол	P02C E01	Декаріс	Gedeon Richter	Табл.	321
		Левамізол-Здоров'я	Здоров'я ТОВ (Україна)	Табл.	64
Інші	P02C X10*	Пижма квітки	Ліктрави ПАТ (Україна)	Фіточай, трава	138

Як видно з табл.1, вітчизняний фармацевтичний ринок представлений монопрепаратами синтетичного (92,85 %) та природного (7,15 %) походження. За лікарськими формами лідирують таблетки (92,85 %), один препарат у формі фіточаю (7,15 %); деякі препарати також доступні у формі суспензії (28, 57 %). Серед виробників переважають постачальники з-за кордону (64,3 %), тоді як доля вітчизняних виробників складає 35,7 %. Найбільша кількість пропозицій надходить для препаратів Ворміл (443), Пірантел (377), Гельмінтокс (340) та Декаріс (321).

Наступний аналіз цінових пропозицій (табл. 2) показав наявність значних коливань. Максимальні цінові пропозиції надходять для препаратів Більтрицид

(297,44 грн.) та Немозол (243,63 грн.), тоді як найменша ціна пропозицій характерна для Піперазину адипінату (4,97 грн.), Левамізолу-Здоров'я (16,41 грн.) та Пижда квіток (16,70 грн.).

Таблиця 2

Цінові пропозиції на протигельмінтні засоби
Харкові та Харківській області

№ п/п	Назва ЛП	Ціна пропозицій (грн.)			
		мін.	макс.	середня ($\bar{x}$)	різниця ($\bar{x} - \bar{x}_c$)
1	Альдазол	42,31	61,00	51,66	-32,83
2	Ангельмін	29,39	43,00	36,20	-48,29
3	Більтрицид [®]	248,02	346,86	297,44	212,95
4	Вермокс	30,73	108,58	69,66	-14,83
5	Ворміл	33,00	160,12	96,56	12,07
6	Гельминтокс	40,40	90,51	65,46	-19,03
7	Декаріс	52,45	98,08	72,27	-12,22
8	Зентел [™]	29,97	59,04	44,51	-39,98
9	Левамізол-Здоров'я	12,70	20,12	16,41	-68,08
10	Немозол	200,00	287,26	243,63	159,14
11	Пижда квітки	6,32	27,08	16,70	-67,79
12	Піперазину адипінат	3,81	6,13	4,97	-79,52
13	Пірантел	10,35	145,00	82,85	-1,64
				$\bar{x}_c = 84,49$	

Висновки. Проаналізовано асортимент протигельмінтних лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на прикладі цінових пропозицій у Харкові та Харківській області. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України переважають монопрепарати синтетичного походження. За типом лікарської форми переважають таблетки, деякі препарати також доступні у формі суспензій. За кількістю пропозицій переважають Ворміл, Пірантел, Гельмінтокс та Декаріс. Порівняльний аналіз цінових пропозицій показав, що максимальні цінові пропозиції надходять для препаратів Більтрицид та Немозол, мінімальні – для Піперазину адипінату, Левамізолу-Здоров'я та Пижда квіток.

Список літератури

1. Герасименко С.С., Головач А.В., Єріна А.М. та ін. Статистика: Підруч.; За наук. ред.. С.С. Герасименка. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: КНЕУ, 2000. – 467 с.
2. Довідник лікарських засобів України (01.04.2013) [Електронний ресурс]: МОЗ України Деп. фар мац. діяльності. — К.: CD-вид-во "Інфодиск", 2004.
3. Компендиум. Лекарственные препараты [Электронный ресурс]. / Режим доступа : <http://compendium.com.ua/>
4. Мостовий Г.І., Дігтяр А.О., Гаркавий В.К. та ін. Теорія статистики: Навч. посіб. – Х.: Вид-во Хар РІ УА ДУ «Магістр», 2002. – 300 с.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РОЗМІРУ ТА ФОРМИ ЧАСТОК НА ПРОЦЕС ПРЕСУВАННЯ

Тригубчак О.В., Грошовий Т.А.

ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

Вступ. Пряме пресування - це сукупність різних технологічних прийомів, що дозволяють покращити основні технологічні властивості таблетного матеріалу: сипучість і отримати з нього таблетки, міняючи стадію грануляції.

Велике значення для прямого пресування мають форма і розмір часток, їх питома поверхня, наявність кристалізаційної води, фракційний склад, змочуваність, насипна щільність, істинна щільність, пористість, текучість, гігроскопічність, кут природного укосу та здатність до пресування таблетної маси. Для оцінки придатності порошків до прямого пресування визначають основні фармако-технологічні характеристики, які залежать від форми та розміру частинок активних фармацевтичних інгредієнтів [4].

Порошкоподібні речовини складаються з полідисперсних систем, що мають різні форми і розміри кристалічних частинок (аморфна структура при виробництві таблеток зустрічається рідше). Форма і розмір частинок порошків залежать: у кристалічних речовин (хіміко-фармацевтичні препарати) - від структури кристалічної решітки та умов росту частинок у процесі кристалізації, у подрібнених рослинних матеріалів - від анатомо-морфологічних особливостей подрібнених органів рослин і типу подрібнюючої машини.

Частинки з подовженою і пластинчастою формою відносяться до анізодіаметричних (несиметричних, різноосних), а рівноосні - до ізодіаметричних (симетричних) форм частинок порошків [2]. Лікарські речовини із ізодіаметричною формою кристалів володіють кращою сипучістю, відносно високою насипною масою; анізодіаметрична форма кристалів зумовлює добру спресованість, але призводить до погіршення текучості.

На форму кристалів впливають використання різних розчинників, умов кристалізації, які можуть призвести до зміни форми кристалів і поліморфного стану речовини. Також форма кристалів може змінюватись при зберіганні внаслідок росту кристалів. Тому необхідно враховувати текучість порошків, яка визначається кристалографічною формою. Форма кристалів порошків впливає на орієнтацію частинок, змінюючи такі характеристики речовини, як текучість, розчинність, здатність до стиснення, компактність [3].

Відомо, що тільки речовини, які належать до кубічної системи, пресуються методом прямого пресування, без грануляції і допоміжних речовин (натрію хлорид, калію бромід). Ромбічна форма є придатною для прямого пресування тому, що має паралельний зсув міжмолекулярного простору кристалічної решітки [4].

Зазвичай порошки, що мають частки у формі паличок, характеризуються дрібнодисперсністю, хорошою ущільнюваністю і достатньою пористістю

(анальгін, норсульфазол, акрихін та ін.). Порошки з рівновісною формою частинок - крупнодисперсні, з малим ступенем ущільнення, малою пористістю (лактоза, гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат). Чим складніша поверхня частинок порошку, тим більше зчеплення між ними і менша сипучість, і навпаки [2]. Так, для отримання таблеток прямого пресування натрію хлориду прийнятною є довгаста форма частинок, а кругла форма цієї речовини майже не піддається пресуванню.

Найбільш хороша текучість відзначається у крупнодисперсних порошків з равноосной формою частинок і малою пористістю. Поганим ковзанням володіють дрібні порошки, які мають властивість прилипати до поверхні воронки, тому доводиться штучно збільшувати розмір часток до оптимальної величини шляхом гранулювання матеріалу. При змішуванні частинок, близьких один до одного за формою і мають співвідношення по масі не більше 1:10, перемішування практично відбувається без сепарації, при великих співвідношеннях характер перемішування в чому залежить від форми і щільності часток, а також від аеродинамічних параметрів процесу і вимагає конкретного вивчення з метою вибору оптимального режиму.

Тому при створенні таблеток необхідно знати фактори, які визначають форму та розміри кристалів, і їх вплив на характеристики лікарських форм.

Мета дослідження. Для визначення критичних характеристик процесу прямого пресування дана робота направлена на дослідження впливу розміру та форми частинок порошків активних фармацевтичних речовин на сипучість та процес таблетування, що дозволить спрогнозувати раціональний спосіб отримання таблеток.

Методи дослідження. Визначення розміру частинок проводили методом лазерної дифракції (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.31., С. 458 - 464). Кристалографічні властивості порошків визначали за допомогою оптичної кристалографії та мікрофотозйомки з використанням системи візуального аналізу порошку. Активний фармацевтичний інгредієнт досліджували під мікроскопом при збільшенні у 80 разів, що дозволило встановити форму кристалів. Фармако-технологічні параметри порошків оцінювали за результатами насипної густини, густини після усадки (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.34., С. 473 - 476), індексу Карра, текучості (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.36., С. 477 - 481) та кута природнього укусу. Таблетки отримували на лабораторній таблетній машині типу НТМ-01Е (ТОВ «Адоніс», Україна) та оцінювали за показниками пресування, зовнішнього вигляду, однорідності маси (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.5., С. 409-410), стійкості до роздавлювання (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.8., С. 411 - 412), стираності (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.7., 410 с.), розпадання (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.1., С. 395 - 398) [1].

Основні результати. При проведенні досліджень використовували порошок кислоти ацетилсаліцилової виробництва Shandong Xihua Pharmaceutical Co. Ltd. China, постачальник Indukerh Chemie AG. Це кристалічний порошок. Кислота ацетилсаліцилова представлена частинками овальної форми з рівними краями. Проведені дослідження фізичних показників порошку кислоти ацетилсаліцилової дозволили отримати співвідношення

фракційного складу. Частинки розміром 45-65 мкм становлять 4,16 %, 125 мкм – 57,38 %, 250 мкм – 38,46 %, 1 мм – 0,01 %. Ці показники забезпечують насипну густину $0,6667 \pm 0,0230$ г/мл, густину після усадки $0,8571 \pm 0,0571$ г/мл, індекс Карра $24,84 \pm 2,30$ %, текучість на рівні $7,7 \pm 1,5$ с/100 г, кут природного укусу 37,2 град. Зразки кислоти ацетилсаліцилової володіють добрими технологічними характеристиками, що дозволяє прогнозувати отримання таблеток прямим пресуванням. З кислоти ацетилсаліцилової виготовили плоскоциліндричні таблетки діаметром 12 мм масою 0,6 г. Процес пресування субстанції кислоти ацетилсаліцилової оцінено в 3 бали. Отримані таблетки були блискучі з цілими краями, але мали вищерблення, тому зовнішній вигляд оцінено в 4 бали. Однорідність маси таблеток складала $\pm 2,48$ %, стійкість до роздавлювання – 60,9 Н, стираність – 0,64 %, а час розпадання – 85 хв. Одержані дані показують, що порошок кислоти ацетилсаліцилової має добру сипучість, що забезпечить отримання таблеток методом прямого пресування.

В ході роботи досліджували також кислоту аскорбінову китайського виробництва «Норсест Фармасьютікал Груп Ко Лтд», розфасовану ТОВ «Исток-Плюс». Кислота аскорбінова – це кристалічний порошок, утворений кристалами досить ізодіаметричної (рівноосної) структури, що містить частинки з розміром менше 53 мкм у кількості 10 %, частинки з розміром часток 53-150 мкм становлять 60 % і частинки 150-250 мкм у кількості 30 %. Визначили фармако-технологічні показники порошку кислоти аскорбінової: насипна густина $0,9329 \pm 0,0074$ г/мл, густина після усадки $1,1545 \pm 0,0115$ г/мл, індекс Карра $23,76 \pm 0,23$ % показують погану сипучість. Текучість 11,4 с/100 г, кут природного укусу 38,3 град. Одержані дані показали, що кислота аскорбінова має погану сипучість. При таблетуванні порошку кислоти аскорбінової засипка до матриці відбувалася та не вдалося отримати таблетки через сильне залипання порошку до пуансонів прес-інструменту. Проведені дослідження показують, що з порошку кислоти аскорбінової складно отримати таблетки методом прямого пресування.

При проведенні досліджень використовували порошок парацетамолу фірми Hebei Jiheng (Group) Pharmaceutical Co. Ltd, Китай. Парацетамол – це кристалічний порошок з середнім розміром часток 45-65 мкм. Кількість цієї фракції складає 55 %, кількість фракції з розміром частинок 0,8-12,0 мкм становить 10 %. Крупні фракції з розміром частинок 85-120 мкм і 450-700 мкм складає 18 і 17 % відповідно. Частинки парацетамолу мають довгасту форму та нерівну поверхню. Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку показують значення насипної густини на рівні $0,3850 \pm 0,0127$ г/мл, густина після усадки $0,5934 \pm 0,0101$ г/мл, індекс Карра $54,20 \pm 2,48$ %, текучість 0 с/100 г, кут природного укусу $11,6 \pm 4,6$ град., що свідчить про дуже погану сипучість. В ході таблетування порошок парацетамолу зовсім не висипався з бункера і не заповнював башмак, відповідно не потрапляв до матриці. Отже, через погану сипучість, про що вказують отримані величини, з порошку парацетамолу неможливо отримати таблетки методом прямого пресування.

Висновки. Для отримання таблеток методом прямого пресування необхідно враховувати сипучість порошоків, яку можна оцінити за результатами

текучості чи кута природнього укусу, оскільки таблетна маса повинна самовільно виходити з бункера для заповнення матриці. Досліджувані фармако-технологічні показники порошків корелюються з їх фізичними характеристиками. Так, сипучість залежить від фракційного складу порошків. Результати дослідження демонструють, що з порошків, де переважають частинки крупного розміру 65-250 мкм та співвідношення між частинками є рівномірним, без великої кількості дрібних фракцій, можна отримати таблетки методом прямого пресування

Здатність порошків до спресованості (показники насипної густини і густини після усадки чи індексу Карра) моделюють поведінку таблетної маси в процесі ущільнення. За формою частинок можна спрогнозувати поведінку порошків у процесі пресування і здатність їх до деформації. Експериментальні дані свідчать, що для прямого пресування підходять порошки з частинками округлої форми з рівною поверхнею.

Найкращим чином зарекомендували себе лікарські порошки з розміром частинок 65-250 мкм, кутом природнього укусу 37- 42 град., насипною густиною більше 0,40 г/мл, індексом Карра менше 37 %. Вони складаються з достатньої кількості ізодіаметричних частинок приблизно однакового фракційного складу і не містять великої кількості дрібних фракцій. Їх об'єднує здатність рівномірно висипатися з воронки під дією власної маси, тобто здатність мимовільного об'ємного дозування, а також досить хороша здатність до пресування.

Отже, форма та розмір частинок вказують на здатність активного фармацевтичного інгредієнта до прямого пресування та дозволяють підібрати функціональну групу допоміжних речовин, щоб виготовити таблетки методом прямого пресування. Отримані дані лягли в основу наших експериментальних досліджень при розробці складу і технології таблеток методом прямого пресування.

Список літератури

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т.1. – 1128 с.
2. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва / За ред. Д. І. Дмитрієвського. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. - 280 с.
3. Patel S. Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility / Patel S., Kaushal A. M., Bansal A. K. // Pharm. Res. – 2007. – Vol. 24 (1). – P. 111–124.
4. Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Second Edition / Metin Çelik. - CRC Press, 2016. - 344 p.

**ЗМІНА СКЛАДУ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ
У *Cladosporium cladosporioides* У ВІДПОВІДЬ НА ОПРОМІНЕННЯ ЗА
УМОВ ЛІМІТАЦІЇ ДЖЕРЕЛА ВУГЛЕЦЮ**

Тугай А.В., Пономаренко Г.В.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Оцінка віддалених наслідків дії хронічного опромінення на мікобіоту має велике значення, в зв'язку з тим, що на її долю припадає 80% мікробної біомаси ґрунту [1]. Ця важлива компонента біогеоценозу впливає на швидкість міграції радіонуклідів у ґрунті та є первинною ланкою багатьох трофічних ланцюгів [4]. Відомо, що негативні радіаційні ушкодження призводять до стимуляції вільнорадикальних процесів [2]. Адаптація мікроміцетів відбувається за рахунок механізмів, що забезпечують підтримку окисно-відновлювального гомеостазу. В літературі майже відсутні дані про стан перекисного окиснення ліпідів у грибів в умовах хронічного опромінення, зокрема, у опромінених генерацій мікроміцетів, які, як було встановлено раніше, мають виражені радіоадаптивні властивості. Потребують виявлення та вивчення ефекти захисту опромінених «поколінь» штамів з радіоадаптивними властивостями в порівнянні з контрольними на рівні особливостей підтримання окисно-відновлювальних реакцій в умовах росту, що імітують природні, тобто за низького рівня джерел вуглецю.

Мета дослідження. Вивчення змін процесу перекисного окиснення ліпідів у трьох «поколінь» опромінених штамів *C. cladosporioides* 4 та *C. cladosporioides* 4061 з радіоадаптивними властивостями та контрольного в умовах росту за лімітації джерел вуглецю.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були два штами мікроскопічних грибів: *Cladosporium cladosporioides* 4 та *Cladosporium cladosporioides* 4061, що проявляють і не проявляють радіоадаптивної властивості відповідно.

Отримання опромінених «поколінь» проводили використовуючи створену раніше модельну установку, що імітує іонізуюче випромінювання низької інтенсивності, як описано [3].

Визначення компонентів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) таких як дієнові кон'югати та малоновий діальдегід (МДА) проводили з використанням загальноприйнятих методик [5].

Дослідження проведені у трьох повторностях.

Було проведено порівняльне вивчення змін у рівні первинних та вторинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду у трьох «поколінь» опромінених та неопромінених штамів, отриманих від двох батьківських штамів *C. cladosporioides* 4 з радіоадаптивними властивостями та контрольного *C. cladosporioides* 4061 при рості на середовищі з лімітованим вмістом джерела вуглецю.

Основні результати. Встановлено, що у першого «покоління» неопроміненого штаму виявлено зниження дієнових кон'югатів та малонового

діальдегіду. А у першого «покоління» опроміненого штаму виявлено підвищення дієнових кон'югатів та зниження вмісту малонового діальдегіду (див. рисунок 1, 2).

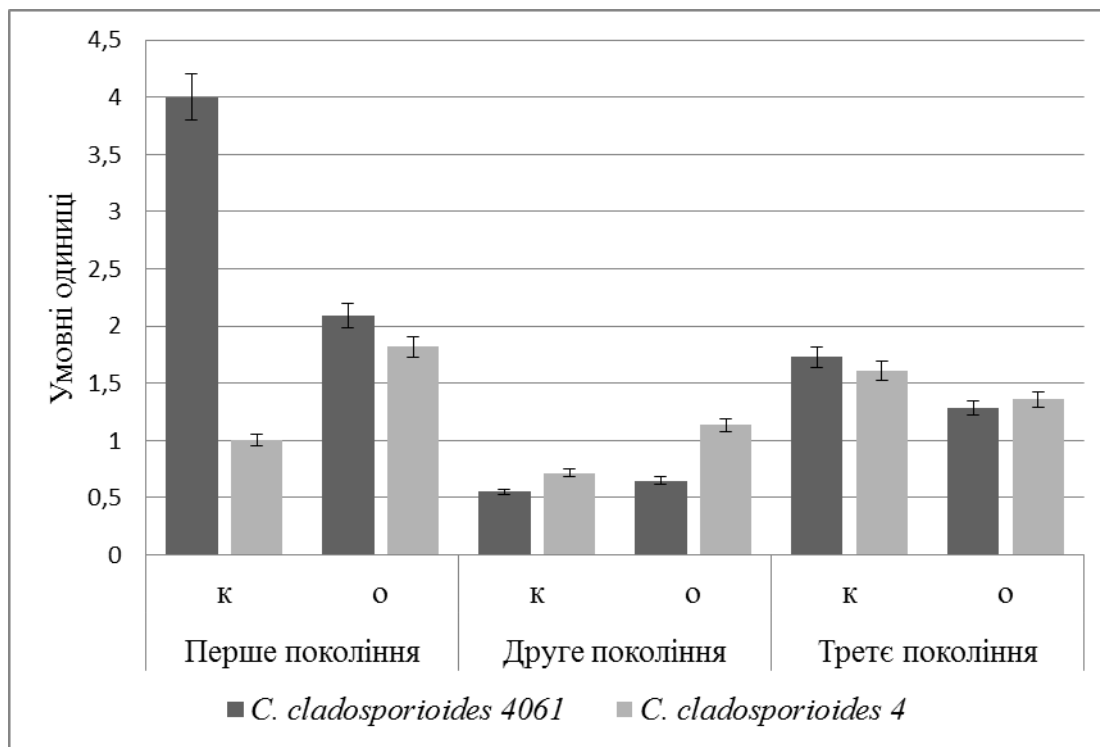


Рис. 1. Вміст дієнових кон'югатів у штамів трьох «поколінь» *Cladosporium cladosporioides* 4061 та *Cladosporium cladosporioides* 4 при рості на середовищі з лімітованим вмістом джерела вуглецю

У другому поколінні обох штамів спостерігається підвищення вмісту дієнових кон'югатів, причому у штаму *C. cladosporioides* 4 з радіоадаптивними властивостями підвищення значніше (див. рисунок 1). Реакція зміни вмісту МДА у мікроорганізмів другого «покоління» проявляється наступним чином – у контрольного збільшення, а в штаму з радіоадаптивними властивостями зменшення (рис. 2).

Третє покоління зреагувало на опромінення по іншому. Вміст дієнових кон'югатів в обох штамів, на противагу попереднім поколінням, зменшився (див. рисунок 1), а вміст МДА збільшився (див. рисунок 2).

Висновки. У результаті проведеного дослідження були виявлені відмінності у трьох «поколіннях» як контрольного штаму так і у штаму з радіадаптивними властивостями.

Контрольний штам реагував зміною дієнових кон'югатів наступним чином: перше та третє «покоління» показали зменшення у 2 та 1,3 рази. Тоді як у другому «поколінні» спостерігається незначене збільшення у 1,1 разів (див. рисунок 1).

Вміст МДА в контрольного штаму також змінювався різноспрямовано. Перше «покоління» зреагувало на опромінення зменшенням вмісту у 9 разів,

тоді як у наступних двох «поколіннях» спостерігається збільшення у 1,5 рази та у 8 разів у другому та третьому «поколіннях» відповідно (див. рисунок 2).

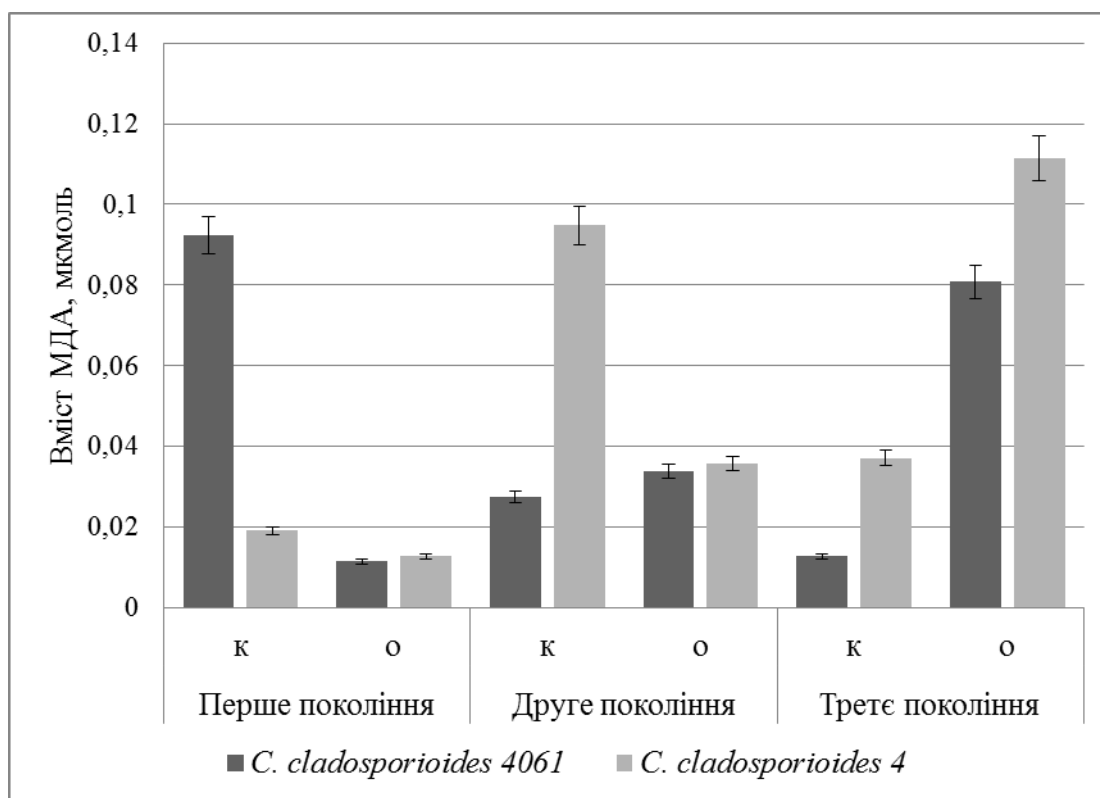


Рис. 2. Вміст малонового діальдегідуу штамів трьох «поколінь» *Cladosporium cladosporioides* 4061 та *Cladosporium cladosporioides* 4 при рості на середовищі з лімітованим вмістом вуглецю

У штаму з радіоадаптивними властивостями вміст дієнових кон'югатів першому та другому «поколіннях» збільшувався у 1,8 та 1,5 рази, а третє покоління показало зменшення вмісту ДК у 1,2 рази (див. рисунок 1).

Вміст МДА у штаму *C. cladosporioides* 4 спочатку зменшився у 2 рази (перше «покоління»), а потім збільшувався у двох наступних поколіннях у 2,6 і 3,3 рази (див. рисунок 2).

Список літератури

1. Ананьева Н. Д., Сусьян Е. А., Чернова О. В., Чернов И. Ю., Макарова О. Л. Соотношение грибов и бактерий в биомассе разных типов почв, определяемое селективным ингибированием / Микробиология. – 2006. – Т. 75, № 6. – С. 807–813.
2. Барабой В. А. Біоантиоксиданти. – К.: Книга плюс. – 2006. – 461с.
3. Тугай А.В., Тугай Т.І., Лукашов Д.В. Вплив хронічного опромінення на фізіолого-біохімічні властивості трьох опромінених «поколінь» *Aspergillus versicolor* / Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2015. – Т.70, № 2. – С. 77-81.
4. Dighton J., Tugay T., Zhdanova N. Fungi and ionizing radiation from radionuclides / FEMS Microbiol. Lett. – 2008a. – Vol. 281. – P. 109-120.
5. Sochor J., Ruttkay-Nedecky B., Babula P. Automation of Methods for Determination of Lipid Peroxidation / Lipid Peroxidation. - 2012. - Chap. 6. - P. 3-30.

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ВЕРШКОВОГО КРЕМУ

Українець О.О., Грегірчак Н.М.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. З кожним роком асортимент кондитерської промисловості стає все більшим. Особливе місце в ньому займають вершкові креми, які є невід'ємною складовою частиною багатьох кондитерських виробів. Згідно традиційних рецептур до кремів з вершків ставлять суворі вимоги за кількістю жирової фази, яка повинна складати не менше 35 %. Вершковий крем має емульсійно-піногелеподібну структуру, що утворюється збиванням вершків молочних з цукром і структуроутворювачем, як правило желатином, але він має декілька недоліків [1]. По-перше, у вершковому кремі присутній специфічний присмак желатину, усунення якого викликає необхідність обов'язкового внесення ароматичних речовин, фруктових-ягідної сировини. По-друге, крем з желатином повинен бути негайно використаний для оздоблення, оскільки гідроколоїд швидко утворює фіксовану драглеподібну структуру. Відповідно, виникає потреба у розширенні спектру гідроколоїдів і вивченні питань, пов'язаних з їхнім використанням у технологіях таких оздоблювальних напівфабрикатів як вершкові креми [2]. Серед різноманіття харчових загусників, стабілізаторів і драглеутворювачів, представлених на ринку, особливе місце займають водоростеві полісахариди – агар, альгірати, карагінани, які окрім означених функціонально-технологічних властивостей, мають оздоровчий вплив на організм людини [3]. Одним із таких полісахаридів є альгірат натрію, який у рецептурі кремів дозволяє зменшити кількість цукрів, а також покращує та знижує рівень глюкози й холестерину в крові.

Проте, кремів виробів є швидкопсувними та хорошим поживним середовищем для розвитку мікроорганізмів, що може послужити причиною харчових отруєнь. Крім різних сапрофітних аеробних спорових і безспорових бактерій, дріжджів в кремах можуть бути присутніми патогенні мікроорганізми, які потрапивши в крем, добре в ньому зберігаються і за оптимальних температурних умов швидко розмножуються [4].

Мета дослідження. Перевірка мікробіологічної стабільності вершкового крему з використанням в складі загусника альгірату натрію.

Методи дослідження. Аналіз здійснювався у відповідності з методиками, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України і державними стандартами. Контролювали показник кількості мезофільно-аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів (кМАФАМ), наявність бактерій групи кишкової палички (БГКП), золотистого стафілококу та кількість дріжджів і пліснявих грибів. Крім того, в зразках перевіряли кількість спороутворювальних бактерій (СУБ), представником яких (*Bacillus cereus*) є небезпечними для споживачів [4]. Вершковий крем, окрім стандартної температури (0 – 8 °С), зберігали при 22±2 °С.

Об'єктом дослідження були три зразки крему різної рецептури:

1 зразок – вершки 42,5 г, альгінат натрію 0,34 г, цукрова пудра 10,0 г;

2 зразок – вершки 42,5 г, альгінат натрію 0,34 г, фруктоза 9,9 г;

3 зразок – вершки 42,5 г, альгінат натрію 0,34 г, глюкоза 10,9 г.

Дослідження динаміки зміни показників мікробіологічної безпеки і стабільності вершкового крему у процесі зберігання проводили на 24, 48, 72 та 96 год. Регламентований термін зберігання продукту 6 год при + 0 – 8 °С. Також створювали провокаційні умови, а саме підвищення температури до 22±2 °С, для визначення мікробіологічної стабільності показників.

Основні результати. Зразки вершкового крему характеризується своєю певною мікрофлорою. За культуральними ознаками колоній мікроорганізмів крему (табл. 1.), що вирости на МПА відмічено, що вони характеризуються малими і середніми розмірами, білим забарвленням, ризоїдними краями і гладенькою поверхнею.

Таблиця 1

Характеристика морфотипів мікроорганізмів вершкових кремів різної рецептури

Вершковий крем + альгінат натрію +	Відношення до кисню	Тип колоній	Розмір колоній	Форма клітин
Цукрова пудра	Аероби	Білі з ризоїдними краями	Середній, малий	Коки, розміщуються попарно
Фруктоза	Аероби	Круглі, білі	Малий, великий	Коки, розміщуються поодинокі
Глюкоза	Аероби	Білі з ризоїдними краями	Середній, малий	Коки, розміщуються попарно

Як показали результати аналізу, досліджені зразки вершкового крему незалежно від вмісту цукрів, відповідали санітарно-мікробіологічним нормам упродовж регламентованого терміну зберігання. При зберіганні вершкового крему за температури вище нормативної зростає кількість спороутворювальних бактерій у продукті. Відзначено перевищення показника кМАФАМ в зразках з глюкозою і цукровою пудрою через 72 год. Дріжджів та пліснявих грибів при зберіганні за різних температурних режимів вершкового крему у всіх зразках не виявлено. Також не виявлено золотистого стафілококу та БГКП у 0,01 г досліджуваних зразків. Це свідчить про дотримання усіх належних санітарно-гігієнічних вимог при виготовленні вершкового крему.

Якісний і кількісний вершкового крему змінюється, але загальна кількість мікроорганізмів зменшується в процесі зберігання та збільшується відсоток спорових бактерій. Високий вміст спорових бактерій підтверджується і при аналізі морфотипів колоній за відсотком мікроорганізмів з ризоїдними краями, що характерно для спороутворювальних бактерій.

Отже, відмічено, що в процесі зберігання кремів збільшується кількість спороутворювальних бактерій (СУБ) від загальної кількості бактерій і досягає

максимуму на 4 добу (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка зміни СУБ від загальної кількості бактерій

Вершковий крем	Вміст спороутворювальних бактерій, %			
	24 год	48 год	72 год	96 год
Зразок 1 (цукрова пудра)	10	33	65	95
Зразок 2 (фруктоза)	10	25	50	85
Зразок 3 (глюкоза)	30	50	85	100

Порівнюючи мікробіологічні показники вершкового крему з різним вмістом цукрів, відмітили значно менший розвиток мікроорганізмів в зразках з фруктозою ніж з глюкозою чи цукровою пудрою, так як моносахариди знижують показник водної активності [5].

Тому, доцільно використовувати саме фруктозу як складовий компонент вершкового крему, що сприяє зниженню обнасінення продукту сторонньої мікрофлорою.

Висновки. Вершковий крем з мікробіологічної точки зору з додавання альгінату натрію є безпечним протягом всього терміну зберігання. Зберігання виробів в нерегламентованих умовах, підвищує ризик мікробіологічного псування крему спороутворюючими бактеріями. Мікробіологічні показники вершкового крему, які мають у своєму складі фруктозу, дещо нижчі, ніж крему з глюкозою і цукровою пудрою, що пояснюється низькою доступністю води для мікроорганізмів в продукті.

Список літератури

1. Кобилінська О.В, Соколовська І.О, Звягінцева-Семенець Ю.П. Дослідження процесу набухання полісахаридів для використання в технології вершкових кремів. – 2016. – №2. – С. 24 – 25.
2. Аймесон А. Пищевые загустители, стабилизаторы, гелеобразователи / А. Аймесон, С.В. Макарова. – СПб.: ИД «Професия». – 2012. – 408 с.
3. Дорохович, А. М. Використання гідроколоїдів у кондитерському виробництві // Хлібопекарська і кондитерська промисловість України. – 2005. – № 2. – С. 9 – 11.
4. Дорохович А.Н., Гавва Е. А. Сроки хранения кондитерских изделий, целесообразность и возможность их продления / Продукты & ингредиенты. – 2006. – №4. – С. 24–28.
5. Шатнюк Л.Н., Антипова О.В. Инновационные ингредиенты для снижения калорийности кондитерских изделий // Пищевые ингредиенты – сырье и добавки. – 2012. – №1. – С. 45 – 47.

ОЛІЙНИЙ ЕКСТРАКТ КОРЕНІВ КРОПИВИ ДВОДОМНОЇ ЯК ДЖЕРЕЛО ФІТОСТЕРОЛІВ

Федоровська М.І.¹, Половко Н.П.²

¹Івано-франківський національний медичний університет,
м. Івано-франківськ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кропива дводомна (*Urtica dioica* L.) широко використовуються в медицині в складі протизапальних, антимікробних, регенеруючих засобів, що призначаються при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, шкіри та її придатків, авітамінозах тощо. Сировиною є не тільки листя, а також вся надземна частина та корені [2].

Листя та надземна частина містить вітаміни К і В₂, каротиноїди, органічні (мурашина, аскорбінова, пантотенова) та гідроксикоричні кислоти, хлорофіл (близько 3 %), органічно зв'язаний кремній тощо. Зазначені біологічно активні речовини (БАР) покращують кровообіг в капілярній системі шкіри, стимулюють обмін речовин і трофічні процеси, виявляють регенеруючі та ріст стимулюючі властивості на клітини волосяного фолікула, тому препарати з надземної частини рослини ефективні при симптоматичній алопеції [2, 3]. Корені вміщують до 1 % β -ситостеролу, до 0,2 % β -ситостеролу-3-О- β -глікозиду, лігніни, лектини, амінокислоти, мікроелементи тощо. Завдяки вмісту фітостеролів екстракт коренів кропиви виявляє антиандрогенну дію, тому здатен пригнічувати патогенез розвитку андрогенної алопеції (АА) у чоловіків та жінок [3].

Мета роботи – обґрунтування перспективи одержання олійного екстракту коренів кропиви дводомної як джерела фітостеролів, що призначений для лікування андрогенної алопеції.

Фітостероли (β -ситостерол, кампестерол, сигмастерол, циклоартенол) – рослинні гетероциклічні спирти, які володіють широким спектром біологічної дії на організм людини: антимікробною (в тому числі протигрибковою і противірусною), антиоксидантною, імуномодулюючою, протизапальною, гіпохолістеринемічною, протипухлинною, антиандрогенною та ін. [1, 4].

Антиандрогенна дія фітостеролів проявляється у декількох напрямках. По-перше, БАР інгібують 5-альфа-редуктазу – фермент, що конвертує малоактивний тестостерон у активний дигідротестостерон (ДГТ), зменшуючи таким чином, кількість ДГТ у крові. По-друге, вони блокують приблизно 50 % чутливих до ДГТ рецепторів і перешкоджають поглинання гормону ядрами тригерних клітин. Також, БАР здатні активізувати фермент 3-альфа-гідроксистероїд-дегідрогеназу, який відповідає за перетворення ДГТ в менш активну форму – андростандіол. Незв'язаний ДГТ і його метаболіти виводяться нирками шляхом первинної екскреції без впровадження у вторинні фізіологічні або патологічні каскадні механізми [4].

Наукові дослідження підтвердили, що комплексна дія БАР екстрактивних препаратів є більш ефективною порівняно з чистим β -ситостеролом.

Біодоступність фітостеролів істотно вища, коли вони знаходяться в кон'югованій формі з жирними кислотами. Етилові ефіри β -ситостеролу з лауратом та лінолеатом інгібують зв'язування ДГТ з андрогеновими рецепторами більш ефективно, ніж відповідні незв'язані форми. Додатковою перевагою екстрактивних препаратів, порівняно з чистим β -ситостеролом, є наявність у їх складі глікозидів фітостеролів (фітостеролінів) – хімічних сполук фітостеролів та глюкози в положенні 3-бета-гідроксигрупи, які володіють вищою біодоступністю [3, 5].

Для лікування АА широко використовується фітостероли екстракту пальми Сабаль (*Saw Palmetto*, *Serenoa repens* (Bartram) Small), родини пальмові (*Arecaceae*), що зростає на південному сході США, островах Карибського моря чи культивується в країнах з субтропічним і тропічним кліматом [3]. Джерелом фітостеролів можуть служити лікарські рослини, що зростають чи культивуються на території України, наприклад корені лопуха, супліддя хмелю, насіння гарбуза, коріння кропиви дводомної та ін.

Для виробництва ліків з антиандрогенною дією перспективною ЛРС є корені кропиви дводомної. На сьогоднішній день сухий екстракт коренів кропиви дводомної широко використовується в складі лікарських засобів, призначених для терапії гіперплазії передміхурової залози. Проте дана ЛРС може бути ефективна і при АА, оскільки дане захворювання проявляється в результаті впливу ДГТ на андрогенові рецептори волосяних фолікулів лобної і тім'яної ділянки голови.

Фітостероли, особливо кон'юговані форми, є гідрофобними субстанціями, які не розчинні у воді, розчинні у 90-96% етанолі, хлороформі, рослинних оліях та інших неполярних розчинниках. Тому для одержання екстрактивних препаратів з ЛРС, що вміщує фітостероли, застосовують неводні гідрофобні екстрагенти [1, 4].

З метою одержання дерматологічного засобу з коренів кропиви дводомної для лікування АА ми зупинились на олійному екстракті. Це зумовлено фізико-хімічними властивостями БАР та вимогами до препаратів для застосування в трихології. Для вилучення БАР із ЛРС можна використати етанол високої концентрації при виготовленні настойки чи рідкого екстракту. Проте міцний етанол буде пересушувати шкіру і волосся. При одержанні густого екстракту можна застосувати циркуляційне екстрагування хлороформ з наступною екстракцією етанолом в системі «рідина-рідина». Проте для місцевого застосування густий екстракт необхідно ввести у відповідний носій (м'яке чи рідке дисперсне середовище). Рослинна олія як екстрагенти має ряд переваг: добре розчиняє вільні та зв'язані фітостероли, для прискорення та повноти екстракції можна застосовувати різні температурні режими, олія проникає в шкіру і є активним носієм БАР, безпечна при дерматологічному застосуванні, виявляє пом'якшуючу та живильну дію.

Висновки. Отже, корені кропиви дводомної є доступним джерелом фітостеролів при одержанні олійного екстракту, що призначений для лікування андрогенної алопеції. В порівнянні з іншими екстракційними препаратами (настойкою та рідким чи густим екстрактами) олійний екстракт володіє рядом

технологічних (простий в технології, готовий до застосування), біофармацевтичних (висока проникність в структури шкіри) та біологічних (живильна, пом'якшуюча дія) характеристик.

Список літератури

1. Антонюк Т.М. Стероїдні глікозиди: біохімічні, фармакологічні властивості та фізіологічні функції малодослідженої групи рослинних стеролів / Т.М. Антонюк, О.А. Оканенко, Н.Ю. Таран // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – №3. – С.14-18.
2. Копытько Я.Ф. Применение, химический состав и стандартизация сырья и препаратов *Urtica* (Обзор) / Я.Ф. Копытько, Е.С. Лапинская, Т.А. Сокольская // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – №10. – С.32-41.
3. Herbal medicines as an effective therapy in hair loss – A review / Patil SM, Sapkale GN, Surwase US, Bhomble BT // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2010. – Vol.1 – P.773-781.
4. The story of beta-sitosterol – a review /S. Saeidnia, A. Manayi, AR.Gohari, M. Abdollahi // European journal of medicinal plants. – 2014. – Vol 4(5). – P.590-609.
5. Upadhyay K. Development and characterization of phyto-vesicles of beta-sitosterol for the treatment of androgenic alopecia / K Upadhyay, NK Gupta, VK Dixit // Archives of dermatological research. – 2012. – Vol.301. – P.511-519.

ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ЗБОРІВ ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ***Федосов А.І., Кисличенко В.С., Новосел О.М.***

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Причиною пильної уваги лікарів усіх спеціальностей до проблеми алергії є неухильне зростання алергічних захворювань в усьому світі, особливо в країнах з високорозвиненою промисловістю. Захворюваність на алергію в США перевищує 25 %, в Англії – понад 11 % на одну тисячу осіб. В нашій країні також констатують значне збільшення частоти та важкості протікання алергічних захворювань, особливо у дітей.

Харчова (аліментарна) алергія займає основне місце серед алергічних захворювань у дітей, особливо раннього віку, у зв'язку з переходом на штучне вигодовування. Провідну роль у виникненні такої алергії відіграє сенсibilізація до окремих продуктів харчування: коров'ячому молоку, яйцям, рибі тощо. Ще одним значним фактором у розвитку харчової алергії є спадкова схильність.

До клінічних проявів харчової алергії є шкірні, респіраторні, шлунково-кишкові та шкірно-респіраторні. До шкірних проявів можна віднести стропулюс, різні види дерматиту, геморагічний васкуліт та локальний нейродерміт. Шлунково-кишкові прояви: афтозний стоматит, глосит, алергічний гастрит. До респіраторних проявів відносять реніт, астматичний бронхіт, спастичний кашель і задишка [3].

Основні препарати, які використовують для припинення алергічних захворювань, направлені на етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію. Найбільш часто при цьому використовують антигістамінні препарати (блокатори H_1 -рецепторів), стабілізатори мембран тучних клітин, препарати з антимедіаторною дією, селективні антагоністи лейкотриєнових D_4 -рецепторів, глюкокортикостероїди, фітопрепарати. Фітотерапія при алергічних захворюваннях не є альтернативою медикаментозного лікування та може використовуватися як допоміжний засіб профілактики та лікування алергічних реакцій уповільненого типу. До основних задач фітотерапії відносять: покращення обміну речовин, нормалізацію імунного статусу, усунення супутніх симптомів та проявів при шкірних алергічних реакціях [2]. Відмічено, що деякі алергічні хвороби успішно лікуються зборами лікарських рослин.

Мета дослідження. Метою даного дослідження була розробка складу збору протиалергічної дії та визначено для нього технологічні параметри.

Методи дослідження. Для визначення подрібненості аналітичну пробу збору поміщали на сито та обережно, повільними обертаючими рухами просіювали, не допускаючи додаткового подрібнення [1].

Насипну масу (d_n) визначали як відношення маси подрібненої сировини при природній вологості до зайнятого сировиною повного об'єму, який включає пори часток і пустоти між ними. У мірний циліндр вміщували подрібнену сировину, злегка струшували для вирівнювання сировини і визначали повний об'єм, який вона займала. Після цього сировину зважували. Насипну масу (d_n , г/см³) розраховували за формулою:

$$d_n = P_n / V_n,$$

де P_n – маса подрібненої сировини при певній вологості, г; V_n – об'єм, який займає сировина, см^3 [4].

Питома маса (d_y) – відношення маси абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної сировини. Близько 5,0 г (точна наважка) вміщували в пікнометр ємністю 100 мл, заливали водою очищеною на 2/3 об'єму і витримували на киплячій водяній бані протягом 1,5-2 год, періодично перемішуючи для видалення повітря з сировини. Після цього пікнометр охолоджували до 20°C, доводили об'єм до позначки водою очищеною. Таким чином визначали масу пікнометра з сировиною і водою. Попередньо визначали вагу пікнометра з водою. Питома масу (d_y , г/см^3) розраховували за формулою:

$$d_y = \frac{P * d_{ж}}{P + G - F},$$

де P – маса абсолютно сухої сировини, г; G – маса пікнометра з водою, г; F – маса пікнометра з водою і сировиною, г; $d_{ж}$ – питома маса води, г/см^3 ($d_{ж} = 0,9982 \text{ г/см}^3$) [4].

Об'ємну масу (d_0), визначали як співвідношення подрібненої сировини при певній вологості до її повного об'єму, який включає пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям. Близько 10,0 г (точна наважка) подрібненої до 2-3 мм сировини швидко вміщували в мірний циліндр з рідиною (вода очищена) і визначали об'єм. По різниці об'ємів в мірному циліндрі визначали об'єм, який займає сировина. Об'ємну масу (d_0 , г/см^3) розраховували за формулою:

$$d_0 = P_0 / V_0,$$

де P_0 – маса подрібненої сировини при певній вологості, г; V_0 – об'єм, який займає сировина, см^3 [4].

Порізність шару характеризує величину порожнин між частками рослинного матеріалу. Вона визначалася як відношення різниці між об'ємною та насипною масами до об'ємної маси. Порізність сировини ($\Pi_{ш}$) розраховували за формулою:

$$\Pi_{ш} = \frac{d_0 - d_n}{d_0},$$

де d_0 – об'ємна маса сировини, г/см^3 ; d_n – насипна маса сировини, г/см^3 [4].

Пористість характеризує величину порожнин всередині часток сировини і визначалася як відношення різниці між питомою масою (густиною) і об'ємною масою до питомої маси. Пористість (Π_c) сировини розраховували за формулою:

$$\Pi_c = \frac{d_y - d_0}{d_y},$$

де d_y – питома маса сировини, г/см^3 ; d_0 – об'ємна маса сировини, г/см^3 [4].

Вільний об'єм шару характеризує відносний об'єм порожнин в одиниці шару сировини (порожнини всередині частинок і між ними) і визначався як відношення між різницею питомої маси і насипної маси до питомої маси. Вільний об'єм шару (V) розраховували за формулою:

$$V = \frac{d_y - d_n}{d_y},$$

де d_y – питома маса сировини, г/см³; d_n – насипна маса сировини, г/см³ [4].

Коефіцієнт поглинання екстрагенту (X) характеризує кількість розчинника, що заповнював міжклітинні пори, вакуолі, повітряні порожнини в сировині та не вилучався зі шроту. Близько 5,0 г подрібненої сировини, зваженої з точністю до $\pm 0,01$ г, вміщували в мірний циліндр та заповнювали екстрагентом (вода) таким чином, щоб сировина була покрита повністю, та залишали на кілька год. Потім сировину фільтрували через паперовий фільтр. Фільтрат вміщували в інший мірний циліндр і фіксували його об'єм. Коефіцієнт поглинання екстрагенту (X, мл/г) розраховували за формулою:

$$X = \frac{V - V_1}{P},$$

де V – об'єм екстрагенту, яким заповнювали сировину, мл; V_1 – об'єм екстрагенту, який одержали після поглинання сировиною, мл; P – маса подрібненої сировини, г [4].

Основні результати. Нами було проведено аналіз найбільш часто використовуваних лікарських рослин, які входять до приписів зборів для лікування алергії – солодка гола, фіалки триколірна, деревій звичайний, череда трироздільна, меліса лікарська тощо. Тому нами було науково обґрунтовано та запропоновано склад збору, який включав: череди траву, бузини квітки, фіалки траву, кропиви листя, солодки корені, подорожника великого листя. Експериментально встановлено, що оптимальним розміром часток даного збору є частки, що проходять крізь сито №7000. Для запропонованого збору визначено питому – 0,01 г/см³, об'ємну – 0,50 г/см³, насипну маси – 0,13 г/см³, пористість – 0,98, порізність – 0,25, вільний об'єм шару – 0,93, коефіцієнт поглинання (вода) – 3,3.

Висновки. Було запропоновано склад протиалергійного збору, для якого визначено технологічні параметри, що враховуються при одержанні лікарських форм.

Список література

1. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. - 2-ге вид. - Харків : Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. - Т. 1. - 1128 с.
2. Кисличенко В.С. Системная фитотерапия / В. С. Кисличенко, А. В. Зайченко, И. А. Журавель. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 256 с.
3. Кисличенко В.С. Фитотерапия аллергических проявлений / Кисличенко В.С., Яковлева Л.В., Заболотный В.А. и др.. – Х.: Изд-во «Харьков», 1998. – 112 с.
4. Омельченко П.С. Визначення технологічних параметрів собачої кропиви трави, яка є основою густого та сухого екстрактів / П.С. Омельченко, Є.В. Гладух // Збірник наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 345-349.

ВПЛИВ ТОКСИЧНИХ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ПРОБЛЕМА ЇХ ЗНЕШКОДЖЕННЯ

*Фокіна О.П.¹, Пищик М.М.¹, Бессарабов В.І.¹, Кузьміна Г.І.¹,
Вахітова Л.М.², Строкань А.П.¹*

¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ

²Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка
НАН України, м. Київ

Вступ. Питання збереження навколишнього середовища сьогодні займає одне з провідних місць серед суспільно-економічних проблем в різних країнах світу. Посеред інших, згубний вплив здійснює хімічна та фармацевтична промисловість. Захист навколишнього середовища та людини, зокрема, від шкідливої дії токсичних речовин є головним завданням для держави та керівників підприємств, а також актуальним напрямком роботи для науковців в області хімії, біохімії, фармації, токсикології та ін. Не останнє місце серед цього посідає проблема мінімазації впливу на людину та знешкодження фосфорганічних сполук (ФОС), які часто використовують в сільському господарстві та побуті як пестициди, а також застосовують як активні фармацевтичні інгредієнти в лікарських засобах та ін. Проте, не зважаючи на широке коло застосування ФОС, токсикологічна специфіка та особливості шкідливого впливу цих речовин на людину та природу вивчені недостатньо.

Сьогодні методи знешкодження пестицидних препаратів не передбачають отримання екологічно безпечних продуктів, а це створює додатковий техногенний вплив на навколишнє середовище за рахунок накопичення значної кількості токсичних відходів.

Саме тому питання пошуку нових, безпечних, більш екологічних методів знешкодження ФОС являється актуальним для наукових досліджень.

Мета дослідження. Оцінка стану проблеми дослідження токсичного впливу ФОС на організм людини та знешкодження ФОС з використанням ефективних хімічних технологій деконтамінації.

Матеріал і методи дослідження. Огляд науково-технічної та патентної літератури з питання за останні 20 років, аналіз виявлених тенденцій.

Основні результати. ФОС являють собою ефіри ортофосфорної і алкілфосфонові кислот, а також їх похідних. До їх числа відносяться пестициди, які широко застосовуються в сільському і присадибному господарстві (дихлофос, тиофос, хлорофос, карбофос, метафос); інгібітори корозії, що застосовуються в теплоенергетиці, нафто- і газодобувної промисловості; пластифікатори і стабілізатори, що використовуються в будівельній промисловості, в складі миючих засобів промислового призначення, сировина для активних фармацевтичних інгредієнтів, а також високотоксичні бойові отруйні речовини нервово-паралітичної дії, зоман, зарин, Vx і продукти їх розкладання (метилфосфорова кислота і її ефіри) [2].

Щорічне застосування великої кількості ФОС, що сягає сотень тисяч тонн для потреб сільського господарства, а також низькі швидкості розкладання

ФОС в умовах навколишнього середовища призводять до накопичення і виявлення цих речовин в ґрунтах, далі відбувається потрапляння ФОС в ґрунтові та річкові води, продукти харчування, тютюнові та бавовняні вироби, домашній пил [3].

Головна причина гострої токсичності ФОС – необоротне інгібування ацетилхолінестерази (АХЕ) (зв'язування холінестерази). Таким чином, в організмі виникає надмірне збудження ацетилхоліном холінреактивних структур (не виключається і прямий вплив ФОС на ці структури), що призводить до: спазму гладкої мускулатури (бронхів, шлунково-кишкового тракту, кругового м'яза зіниці); посилення секреції залозистого апарату шлунково-кишкового тракту, слізних, слинних, потових, бронхіальних залоз; розвитку брадикардії і гіпотонії (збудження М-холінореактивних структур серцевого м'яза); розвитку гіперкатехоламінемії (тимчасове зростання артеріального тиску); ураження ЦНС (головний біль, розвиток ейфорії, генералізовані судоми.

Основним фактором, що виявляє токсичність ФОС, є реакційна здатність фосфорного центру, що визначається природою і розміром груп, пов'язаних з атомом фосфору. Реакційна здатність гідроксильної групи і ферментативна стійкість зв'язку фосфор-вуглець дозволяють припустити високу ймовірність прояву сполуками біологічної активності. Диметил(1-гідрокси-2,2,2-тріхлоретіл) фосфонат - унікальне з'єднання, що знайшло своє застосування в минулому столітті в якості одного з ефективних інсектицидів (хлорофос), і в офтальмології - як міотичного засобу для зниження внутрішньоочного тиску при глаукомі (хлорофтальм). На даний час, через досить високу хронічну токсичність хлорофос не виробляється і не використовується в побутовій практиці. Також виключений з номенклатури лікарських засобів і хлорофтальм. Однак в науковій літературі є відомості про лікування хвороби Альцгеймера з використанням ФОС (Cumming J.L., 2000). Прикладом лікарського засобу з таким активним фармацевтичним інгредієнтом може служити метріфонат (він же хлорофос), розроблений фірмою Bayer.

ФОС, які виявляють холінергічну дію, можуть використовуватися в якості лікарських препаратів (Юделевич В.И. и соавт., 1985), зокрема, в офтальмології та акушерстві. Поряд з цим вивчалася і неантихолінестеразна дія багатьох фосфорорганічних речовин. У медицині отримали визнання лікарські засоби на основі фосфорорганічних сполук, які володіють маловираженою антихолінестеразною активністю і принципово відрізняються від раніше впроваджених ліків, як за хімічною структурою, так і за механізмом дії. Широко застосовуються фосфоровмісні вітаміни, препарати для лікування серцево-судинних захворювань, нейротропні, антибактеріальні, антигельмінтні, гормональні препарати та інші.

ФОС є сильними мутагенами, що викликають появу множинних хромосомних аберацій і розвиток канцерогенезу (Hong M.S. et al., 2003) У зв'язку з цим ефективні і неагресивні для людини і навколишнього середовища способи елімінування ФОС з ґрунтів, де накопичується їх більша частина, особливо в разі привнесених сільськогосподарських пестицидів, мають

великий практичний інтерес.

Природний захист від токсичної дії ФОС при дермальній взаємодії забезпечується ендогенними ферментами, які містяться в шкірі. Деякі вторинні мішені ФОС, виявлені в інших тканинах, є знешкоджувальними ферментами, і вони, безумовно, відіграють певну роль у природному захисті від ФОС (Nomura D.K. et al., 2005). Встановлено, що ферментативна детоксикація дихлофосу досить ефективна лише в печінці та нирках і в меншій мірі в стінці кишечника і сироватці крові (Щербак І.Г., 1974). Ці процеси можуть впливати на ступінь пригнічення холінестерази - в тканинах з низькою активністю ферментів детоксикації створюються умови (в тому числі і в нервовій тканині) для більш сильного її гальмування.

Дослідження ряду карбоксиефірних похідних ФОС показало, що поряд з їх ферментативним гідролізом для прояву виборчої токсичності важливе значення має співвідношення процесів окисної активації і ферментативного гідролізу. Більш ефективний гідроліз відзначається у тих ФОС, які в організмі теплокровних повільніше піддаються окислювальній активації. Різна активність оксидаз змішаної функції у чутливих і резистентних до ФОС організмів може відігравати основну роль у виборчій токсичності. Так, один і той же фосфорганічний препарат може бути малотоксичний для медоносних бджіл і високотоксичний для кімнатних мух. Оксидаза змішаної форми у мух сильніше активує цю сполуку, в результаті чого у них відбувалося накопичення кисневого аналога, з яким пов'язано виникнення токсичного ефекту. Основною відмінністю метаболізму паратіона у комах і ссавців є наявність в організмі останніх ферментів, що забезпечують його О-деалкілювання, що призводить до детоксикації.

Метаболізм ФОС в живому організмі проходить досить швидко, але відзначається їх накопичення в тканинах. В дослідженнях впливу ФОС на водні організми (дії метилпаратіону на прісноводних риб *Girardinichthys multiradiatus* взятих у Мексиці), відзначається накопичення метилпаратіону більш ніж в 13000 разів по відношенню цієї сполуки до рівнів вмісту у воді (Arellano-Aguilar O. and Garcia C. M., 2009; de la Vega Salazar M. Y., 1997).

Дослідження бразильських вчених [1], щодо інгібування активності холінестерази серця, печінки, і сироватки риб раси, *piavussu* та *surimbata*, шляхом обробки їх метилпаратіоном показало, що 2 види риб із 3-х проявили більшу резистентність до впливу фосфорганічної сполуки. А чутливість АХЕ мозку до метилпараоксону може бути вирішальним фактором для визначення чутливості цих видів до отруєння високими концентраціями фосфорорганічних сполук. Це показує, що риби, активність ацетилхолінестерази мозку яких більша, чутливіші до впливу оксону та його похідних (параоксон). І відповідно їм буде нанесений більш згубний вплив від забруднення навколишнього середовища фосфорорганічними речовинами.

Проблема знешкодження ФОС посідає одне з провідних місць в утилізації небезпечних відходів. Головне завдання для дослідників полягає у пошуку та впровадженні екологічно безпечного методу дегазації залишків фосфорганічних сполук.

Відомо багато методів знешкодження та утилізації ФОС (пестицидів), але найбільш обґрунтовані економічно та екологічно саме методи іммобілізації, захоронення, термічної та реагентної переробки (Семиноженко В.П. и соавт., 2011). Особливу увагу варто приділити саме реагентним способам обробки, так як саме хімічна трансформація дає найбільшу гарантію виходу нешкідливих речовин, а також такі методи доступні для різних областей, як виробництва ФОС так і утилізації відходів.

Серед інших, найпоширенішим методом розкладання ФОС, являється гідроліз. Причиною його ефективності є слабкий фосфатно-ефірний зв'язок молекули, а також її чутливість до зміни рН. В ході реакції відбувається розкладання ФОС на прості сполуки, так наприклад 4-нітрофеніл фосфат при гідролізі утворює 4-нітрофенол та дигідрофосфат.

Найбільшу ефективність та відповідно поширеність отримав лужний гідроліз. Проте останнім часом вчені все частіше звертають свою увагу на біологічні методи детоксикації фосфорорганічних нейротоксинів, одним з яких являється ферментативний гідроліз. В якості основних діючих компонентів біокаталізаторів застосовують ферменти, здатні каталізувати процеси деструкції токсичних ФОС. Швидкості гідролізу ряду ФОС в 10-100 разів вище хімічного лужного гідролізу, а продукти гідролізу або нетоксичні, або відносяться до значно менш токсичного класу сполук. Крім того, застосування ферментів для деструкції в високих концентраціях ФОС більш ефективно, ніж використання цілих клітин мікроорганізмів, оскільки індивідуальні ферменти менш чутливі до токсичної дії високих концентрацій ФОС, що пригнічують метаболічну активність мікроорганізмів. Однак, незважаючи на всі позитивні моменти, такі методи є доволі дорогими, і не знайшли поки широкого застосування.

Ще один спосіб знищення отруйних речовин, продуктів їх детоксикації і пестицидів ґрунтується на змішуванні отруйної речовини або продукту його детоксикації з розчином нітрату лужноземельного металу в аміноспирті та нагріванні отриманої суміші до 300°C. Такий спосіб дозволяє знищувати отруйні речовини класу фосфорорганічних ОР, таких як зарин, зоман, Vx, іприт і продукти їх детоксикації, що мають в своєму складі аміноефір відповідного ОР, що містять в своєму складі, щонайменше, одну аміногрупу, а також пестициди, що містять, щонайменше, одну аміногрупу. При цьому забезпечується ступінь деструкції вихідних сполук більше 99,9%. Завданням винаходу є зниження токсичності водних екосистем, забруднених пестицидами різних класів (фосфорорганічні сполуки, піретроїди, триазоли) (Пат. RU 2227052).

В сучасних умовах комплексного забруднення водних екосистем поллютантами різних класів загальний рівень забруднення часто перевищує екологічну ємність біогідросистем. В результаті цього процеси природної детоксикації, що забезпечують самоочисну здатність водойм, не завжди справляються з токсичним навантаженням, що змушує науковців знаходити способи його зниження.

Відомий спосіб очистки водного середовища від ФОС, який полягає у

використанні препарату Лазін (антимікробний засіб, основу Лазіну становить активний йод) і бурштинової кислоти, при цьому зазначені антидоти вносяться в рівних масових співвідношеннях і по 0,005-0,01 мг на літр води. Технічний результат - зниження токсичності водних екосистем, забруднених пестицидами різних класів (фосфорорганічні сполуки, піретроїди, триазоли) (Пат. RU 2242122).

Прикладом реагентної переробки високотоксичних фосфоровмісних пестицидних препаратів є лужний гідроліз. Завдяки підбору параметрів та режимів можна досягти утворення натрію ортофосфату та обґрунтувати його використання як в хімічній промисловості, так і сільському господарстві (Петрук Р.В. и соавт., 2014). Цей спосіб переробки високотоксичного фосфоровмісного пестицидного препарату диметоату, полягає в обробці водно-лужним розчином речовини при мольному співвідношенні пестицидний препарат : NaOH=1:7.

Висновки. Токсичний вплив ФОС на організм людини вивчено достатньо детально, але даних про вплив продуктів їх знешкодження вкрай недостатньо. Проблема знешкодження ФОС є актуальною. Проте способів знешкодження ФОС, які були би не лише ефективними, а також і екологічно безпечними і, звичайно, економічно обґрунтованими недостатньо. Серед існуючих методів переробки відходів, що містять ФОС, можна виділити реагентні методи. Завданням майбутніх наукових розвідок може бути пошук «зелених» систем деконтамінації ФОС, які будуть поєднувати високу ефективність дегазації з низькою токсичністю проміжних та кінцевих продуктів перетворення та стабільністю системи при зберіганні.

Публікація містить результати досліджень, проведених за грантової підтримки Міністерства освіти і науки України (№ держ. реєстр. НДР 0116U004574).

Список літератури

1. Воробьева В.В. Метаболические протекторы в комплексном лечении отравлений фосфорорганическими соединениями / В.В. Воробьева, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 1. – С. 66-73.
2. Kwong T.C. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology // Ther. Drug. Monk. – 2002. - V.24 (1). - P. 144-149.
3. Obendorf S.K., Lemley, AT, Hedge, A., Kline, AA, Tan, K., Dokuchaeva, T. Distribution of pesticide residues within homes in central New York state / S.K. Obendorf, A.T. Lemley, A. Hedge et al. // Arch. Environ. Contam. Toxicol. - 2006. - V.50 (1). - P. 31-44.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОДБОРУ СОСТАВА И РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ ДЕРМАТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Хаджиметова К.Р., Кариева Ё.С., Максудова Ф.Х.

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан

Введение. Разработка мягких лекарственных форм невозможна без учета фармацевтических факторов, оказывающих влияние на степень и скорость высвобождения активных веществ, а также их биодоступность. Одним из данных факторов является вид основы-носителя. Научно-обоснованный подход к выбору данного фактора позволяет в значительной степени прогнозировать фармакотерапевтический эффект лекарственного средства [1,2,3].

Целью исследования явилось проведение комплекса исследований по подбору состава гелевой лекарственной формы декспантенола.

Методы исследования. Учитывая вышеприведенное, при подборе состава геля декспантенола, нами были апробированы композиции, приведенные в литературных источниках, широко используемые зарубежными и отечественными исследователями.

Одним из основных факторов при выборе компонентов основы явилась экономическая сторона вопроса, вследствие чего внимание было направлено на композиции, содержащие в своем составе компоненты, производимые на территории республики. Также были использованы компоненты, позволяющие обеспечить максимальное высвобождение действующих веществ. Таким образом, в качестве компонентов основ были использованы: карбопол, натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), аэросил, метилцеллюлоза (МЦ), глицерин, пропиленгликоль и др.

Оценку качества приготовленных гелей проводили по следующим показателям качества: органолептические показатели, однородность, значение рН водного извлечения, термо- и коллоидная стабильность, потеря в массе при высушивании.

Внешний вид приготовленных лекарственных форм определяли визуально, однородность изучали по методике ГФ XI, с. 720. Величину рН водного извлечения измеряли потенциометрически методом ГФ XI, вып.2. с.114-115 (рН-метр «Metler Toledo», Германия). Изучение остальных показателей проводили согласно общепринятым методикам, приведенным в НД.

Основные результаты. В исследованиях нами были приготовлены гели на 9 основах: состав гелей приведен в таблице 1.

Технологические стадии приготовления гелей были обусловлены степенью смешиваемости и взаиморастворимости использованных компонентов основы и активного вещества – декспантенола.

При использовании в качестве гелеобразующего компонента производных целлюлозы (метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза) их оставляли набухать в течение 30-40 мин в рассчитанном количестве воды очищенной, далее добавляли глицерин и другие составные части основы.

Консервант и декспантенол растворяли в небольшом количестве теплой воды и вводили в массу в последнюю очередь.

Таблица 1

Состав геля декспантенола

Ингредиенты, г	Составы								
	ГД-1	ГД-2	ГД-3	ГД-4	ГД-5	ГД-6	ГД-7	ГД-8	ГД-9
Декспантенол	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Карбопол	1,2	1,5	0,8	-	-	-	-	-	-
Na-КМЦ				58,0	4,0	6,0			
Аэросил							10,0	8,0	
МЦ									6,0
Пропиленгликоль	7,0	7,0	7,0						
Глицерин	10,0	7,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Этанол	7,0	5,0	7,0						
Нипагин				0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Вода очищенная	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

В случаях, когда гелеобразователем являлся карбопол: его заливали рассчитанным количеством воды очищенной, оставляли набухать. Пропиленгликоль смешивали с глицерином, далее две смеси соединяли, в последнюю очередь вводили раствор декспантенола в воде.

Для приготовления гелей на аэросил-глицериновых основах аэросил смешивали с глицерином, добавляли водный раствор декспантенола и нипагина, перемешивали до получения однородной массы.

На следующей стадии исследований проводили оценку качества образцов гелей декспантенола. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Согласно приведенным данным, приготовленные гели однородные, разной степени вязкости, практически без запаха, за исключением гелей на аэросил-глицериновой основе, которые обладали своеобразным запахом. Как известно, мягкие лекарственные формы предназначенные для нанесения на кожу и слизистые оболочки должны обладать определенным значением pH близким к таковому кожи и, соответственно, не вызывать никаких побочных воздействий при использовании. Значения pH водного извлечения всех анализируемых прописей находились в пределах 5,7-6,8, что позволяет утверждать об отсутствии раздражающего действия данных гелей на кожные покровы.

Одним из основных показателей качества гидрофильных мазей и гелей является такой показатель, как потеря в массе при высушивании. Регламентирование данного параметра необходимо для предотвращения возможной потери пластичности, возрастания вязкости и других реологических показателей в результате испарения определенного количества воды при хранении в неплотно закрытой упаковке или при повышенной температуре.

Согласно нормативной документации данный показатель не должен превышать 14%, во всех анализируемых гелях, за исключением геля ГД-9 (14,7%) потеря в массе при высушивании составила от 6,84 до 11,73%.

Таблица 2

Результаты исследований качественных показателей опытных образцов гелей декспантенола

Составы	Исследуемые показатели					
	Внешний вид	Однородность	Значение pH водного извлечения	Термостабильность	Коллоидная стабильность	Потеря в массе, %
ГД-1	Полупрозрачный бесцветный гель без запаха	соотв-ет	6,1	расслоение не наблюдалось	расслоение не наблюдалось	7,06
ГД-2	Полупрозрачный бесцветный гель без запаха	соотв-ет	6,0	расслоение не наблюдалось	наблюдалось расслоение	8,20
ГД-3	Полупрозрачный бесцветный гель без запаха	соотв-ет	5,8	расслоение не наблюдалось	расслоение не наблюдалось	6,84
ГД-4	Прозрачный бесцветный гель вязкой консистенции без запаха	соотв-ет	6,8	расслоение не наблюдалось	расслоение не наблюдалось	11,50
ГД-5	Прозрачный бесцветный гель вязкой консистенции без запаха	соотв-ет	6,6	расслоение не наблюдалось	наблюдалось расслоение	11,73
ГД-6	Прозрачный бесцветный гель более плотной консистенции без запаха	соотв-ет	6,8	расслоение не наблюдалось	расслоение не наблюдалось	10,38
ГД-7	Бесцветный гель плотной консистенции с характерным запахом	соотв-ет	6,2	расслоение не наблюдалось	расслоение не наблюдалось	9,46
ГД-8	Бесцветный гель с характерным запахом	соотв-ет	6,3	расслоение не наблюдалось	расслоение не наблюдалось	11,41
ГД-9	Полупрозрачный бесцветный гель без запаха	соотв-ет	5,7	наблюдалось расслоение	наблюдалось расслоение	14,70

При определении коллоидной и термостабильности не соответствующими данным требованиям оказались гели ГД-5 и ГД-9. Остальные анализируемые гели проявили устойчивость к перепадам температуры и обладали требуемой коллоидной стабильностью.

Однако по истечении срока, равного двум дням у гелей по составам ГД-1, ГД-2, ГД-3 наблюдалось отделение водной фазы, и даже после повторной гомогенизации, вязкость лекарственной формы не обеспечивала удобство применения.

По результатам проведенных исследований для дальнейших биофармацевтических исследований были отобраны гели составов ГД-4, ГД-6, ГД-7 и ГД-8.

Выводы. Разработаны технологии геля декспантенола по 9-ти составам.

Проведена оценка качества приготовленных гелей по таким показателям, как органолептические показатели, однородность, значение рН водного извлечения, термо- и коллоидная стабильность, потеря в массе при высушивании. Согласно полученным результатам для дальнейших исследований отобраны гели на аэросил-глицериновой основе и на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы. Следующая серия экспериментов будет направлена на изучение высвобождения действующего вещества из данных основ, с целью выбора наиболее оптимальной композиции.

Список литературы

1. Гладышев В. В., Алмохамад Жумаа Абдуллах, Лисянская А. П. Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013.- № 5 (140). - С.69-73.
2. Гузев К.С., Архапчев Ю.П., Ноздрин В.И. Влияние мазевой основы на фармакокинетику метилурацила / Фармация.- 2008.- №6.- С.47-51.
3. Karieva E.S., Maksudova F.H. The diclofenac sodium release kinetics examination from 3% gel “in vitro” experiments // European journal of natural history.- 2014.-№2.-P.23-25.

**ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ УЧЕБНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА КАФЕДРЫ ПРОМЫШЛЕННОЙ
ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С КУРСОМ ФПК И ПК
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

Хишова О.М., Котляр С.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

На кафедре промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО ВГМУ преподаются следующие дисциплины: промышленная технология лекарственных средств, фармацевтическая разработка с основами биофармации, дисциплина по выбору «Косметические средства. Практическая ароматерапия», курс ФПК и ПК «Биофармацевтические аспекты создания лекарственных средств и проблемы контроля качества».

Разработка типовых программ дисциплин осуществляется в рамках образовательного стандарта высшего образования Республики Беларусь (ОСВО 1-79 01 08 – 2013) по специальности 1-79 01 08 «Фармация», а также учебного плана по специальности «Фармация», по теме курса ФПК и ПК в рамках образовательного стандарта по специальности переподготовки 1-81 02 71 «Фармацевтические технологии».

Типовые и базовые учебные программы дисциплин имеют одинаковые разделы: пояснительную записку, содержание учебного материала, учебно-методическую карту дисциплины, информационно-методическую часть. Пояснительная записка отражает цель преподавания дисциплины, задачи, взаимосвязь с другими дисциплинами, требования к академическим, социально-личностным и профессиональным компетенциям, методы обучения, методы самостоятельной работы и главные требования к специалисту, перечень знаний, умений, навыков. Учебные программы содержат в себе конкретный перечень частных вопросов изучения дисциплины с указанием видов контроля знаний, умений и навыков с учетом требований УМК (ЭУМК) дисциплин.

Главный раздел программ - это требования к компетенциям будущего специалиста. Требования к академическим, социально-личностным и профессиональным компетенциям формируются с учетом теории и практики других смежных дисциплин. Академические компетенции формируются на основе теории дисциплин психологического общения, этики и деонтологии общения, юриспруденции, электронных образовательных систем и др. Главная академическая компетенция это владение нормативно – правовой базой, регулирующей теорию и практику изучаемой дисциплины специальности. К социально-личностным компетенциям относят основные требования социально – гуманитарных дисциплин по вопросам приоритетных задач государственной политики. Профессиональные компетенции формируются во взаимосвязи с другими профессиональными дисциплинами специальности.

Изучение учебной дисциплины должно обеспечить формирование у

студентов академических, социально-личностных и профессиональных компетенций.

Главная особенность учебных программ состоит в отражении формы контроля аудиторных занятий: опрос перед началом занятий, экспресс-опрос, тестовый контроль, обсуждение рефератов и др.

Внимание в типовых и базовых учебных программах уделяется организации самостоятельной работы.

Время, отведенное на самостоятельную работу студентов по учебной дисциплине, включает: подготовку к лабораторным занятиям; изучение тем (вопросов), вынесенных на самостоятельное изучение; решение задач; выполнение исследовательских и творческих заданий; конспектирование учебной литературы; оформление информационных и демонстрационных материалов (стенды, плакаты, таблицы); составление тематической подборки литературных источников, интернет-источников.

Основные методы организации самостоятельной работы, включенные в учебную программу: изучение учебного материала, не выносимого на лекции и лабораторные занятия; конспектирование первоисточников (монографий, учебных пособий); компьютерное тестирование; изготовление дидактических материалов; подготовка и участие в активных формах обучения.

Контроль самостоятельной работы может осуществляться в виде: компьютерного тестирования; оценки устного ответа на вопрос или решения задачи на лабораторных занятиях; итогового занятия в форме письменной работы; написание реферата.

Общее количество учебных часов зависит от формы получения образования. В этой связи актуализируется раздел основных требований к результатам учебной деятельности с определенным объемом знаний и умений, а также определенное значение приобретает перечень учебных изданий конкретного учреждения образования.

Для диагностики компетенций рекомендуется использовать следующие формы: устная форма; письменная форма; устно-письменная форма; техническая форма; визуальная форма.

Устная форма диагностики компетенций включает: фронтальные, индивидуальные и комбинированные опросы; собеседования; доклады на конференциях.

Письменная форма диагностики компетенций включает: тесты; контрольные работы; письменные отчеты по лабораторным работам; дневник учета практических навыков; оценивание на основе модульно-рейтинговой системы; оценивание на основе кейс-метода (решение ситуационных задач); решение задач; предметные олимпиады.

Устно-письменная форма диагностики компетенций включает: отчеты по аудиторным практическим упражнениям с их устной защитой; отчеты по лабораторным работам с их устной защитой; курсовая работа с её устной защитой; зачет; экзамен; оценивание на основе кейс-метода (решение ситуационных задач).

Техническая форма диагностики компетенций включает: электронные

тесты; стандартизованные электронные тесты.

Визуальная форма диагностики компетенций включает: визуальную оценку методики выполнения технологического процесса; производства готового лекарственного средства.

Опыт разработки учебных программ кафедрой промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» доложен на научно - практической конференции «Фармация XXI столетия: тенденции и перспективы» в рамках VIII Национального съезда фармацевтов Украины по новой дисциплине специальности «Фармацевтическая разработка с основами биофармации» [1].

Список литературы

1. Хишова, О.М. Фармацевтическая разработка с основами биофармации – новая учебная дисциплина в подготовке современного провизора / О.М. Хишова, Н.В. Дубашинская, С.И. Котляр // Мат. науково - практичної конференції «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» у роботі VIII Національного з'їзду фармацевтів України. м. Харків, 13-16 вересня 2016 року. – С. 163.

ВИВЧЕННЯ ПОПИТУ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГРИПУ ТА ГРВІ

Холоденко В.О., Глущенко О.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна

Щорічно спостерігається збільшення кількості хворих на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) серед населення. Так, за даними інформаційного бюлетеня МОЗ України за звітний 40 тиждень (від 11.10.2016 р.) на грип та ГРВІ захворіло 153 239 осіб, серед них 71,1 % – діти віком до 17 років. Захворюваність на грип та ГРВІ становить 393,4 на кожні 100 тисяч населення [2].

Гострі респіраторні вірусні інфекції – хвороби спричинені вірусною етіологією. Головною проблемою їх лікування є швидке набування стійкості вірусів до лікарських засобів та їх мутація. Варто відмітити, що важливу роль у збільшенні захворюваності на грип і ГРВІ відіграють соціальні фактори, які пов'язані зі зростанням урбанізації міст, тіснішими міграційними процесами та зниженням рівня екологічної безпеки [3,5].

На сьогоднішній день відсоток захворюваності на грип та ГРВІ залишається на низькому рівні, проте спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих [2]. Щороку виявляються нові штами вірусів грипу. Так, за прогнозами «Українського центру грипу та гострих респіраторних інфекцій» МОЗ України, в період 2016-2017 років циркулюватимуть такі штами вірусів, як A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09-подібний вірус, A/Hong Kong/4801/2014(H3N2) – подібний вірус та вірус B/Brisbane/60/2008, B/Phuket/3073/2013. Вищеперераховані дані свідчать про актуальність даної проблеми, а вивчення асортименту готових лікарських засобів (ГЛЗ), які використовуються для профілактики, лікування грипу та ГРВІ є своєчасним [3].

Методи дослідження. При проведенні дослідження використані такі методи аналізу: структурний, графічний та контент-аналіз.

Результати дослідження. На сьогоднішній день фармацевтичний ринок протигрипозних лікарських засобів (ЛЗ), представлений широким асортиментом препаратів різних фармакологічних груп [1].

У Державному Реєстрі лікарських засобів України зареєстровано 248 ЛЗ, які використовуються для лікування грипу та ГРВІ. Згідно з реєстром до категорії «протигрипозні ЛЗ» відносяться препарати, які належать до п'ятнадцяти різних фармакологічних груп [1,2].

Дослідження асортименту лікарських засобів, що використовуються для лікування грипу та ГРВІ проведено на базі аптеки № 1 смт Немішаєве Київської області. Даний аптечний заклад реалізує біля 300 найменувань ГЛЗ, які використовуються для лікування та профілактики грипу і ГРВІ. Спостерігається тенденція до збільшення асортименту на ГЛЗ (збільшення асортименту на 6,3% порівняно з 2014/2015 рр.). Серед них найбільшим попитом у населення

користуються шістдесят препаратів.

Порівнюючи асортимент лікарських засобів, що використовуються для лікування грипу та ГРВІ протягом 2014-2016 рр., можна зробити висновок, що в аптечному закладі зростає попит на лікарські засоби як відчизняного, так і іноземного виробництва (рис. 1) Серед лікарських засобів іноземного виробництва переважають препарати німецького, індійського та британського виробництва.

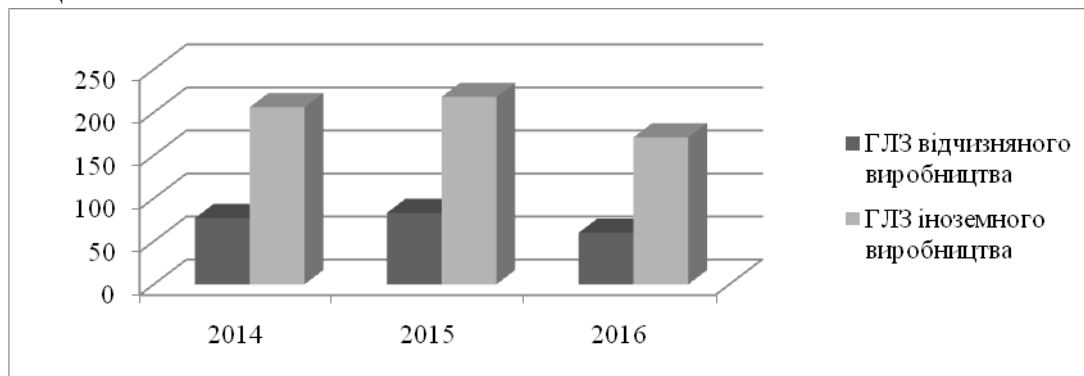


Рис.1. Розподіл асортименту ГЛЗ, що використовуються для лікування грипу та ГРВІ за країною-виробником

Наступний етап аналізу – дослідження лікарських засобів за фармакологічними групами в 2014 – 2016 рр., які вказують на перевагу ліків, що належать до груп вітамінів, судинозвужувальних ЛЗ, анальгетиків-антипіретиків, імуномодуляторів та протівірусних препаратів (рис.2).

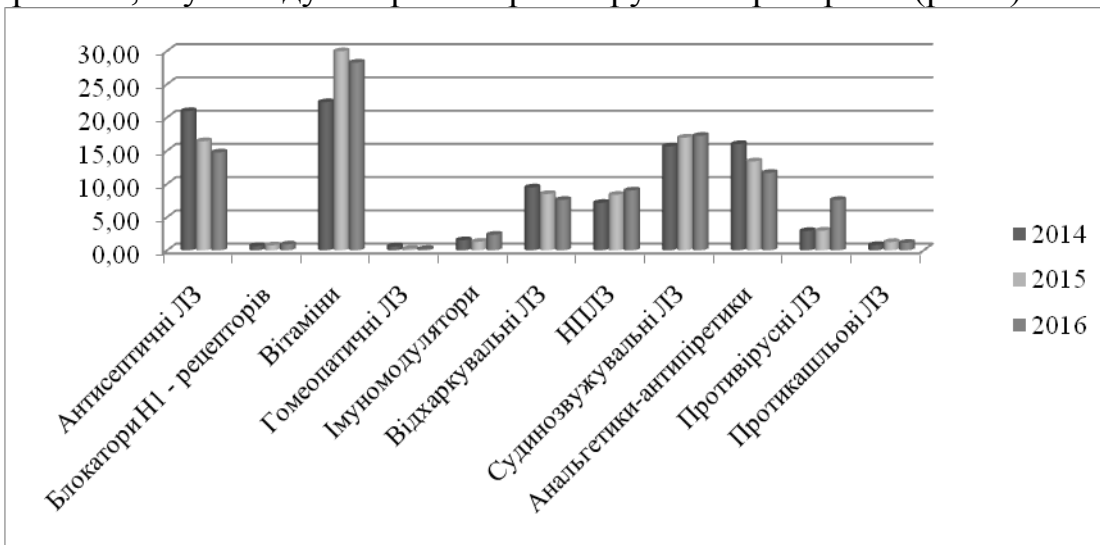


Рис.2. Сегментація продажів ГЛЗ, що використовуються для профілактики та лікування грипу та ГРВІ за 2014 – 2016 рр.

У досліджуваній аптечній мережі найбільшим попитом користуються лікарські засоби наступних груп:

- анальгетики-антипіретики (таблетки – грипго, КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., парацетамол, АТ «Галичфарм», м. Львів, комбігрип декстра; порошки – фармацитрон, Фармасайнс Інк., Канада, терафлю, Фамар Франція, Франція, фервекс, Брістол-Майєрс Сквібб);
- вітаміни (драже аскорбінова кислота, таблетки – аскорутин);

- противірусні ЛЗ (таблетки – ремантадин, новірин, амізон; таблетки вкриті оболонкою – аміксин; оксолінова мазь);
- антисептичні ЛЗ (таблетки септефрил ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», фурацилін, «Артеріум», льодяники – фарингосепт, КК терапія АТ, Румунія, стрепсілс з медом та лимоном, Реккітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Велика Британія, спрей назальний хьюмер, Лабораторізі УРГО, Франція, аерозоль каментон, АТ «Стома», м. Харків, розчин для полоскання хлорофіліпт);
- препарати, які стимулюють відхаркування (льодяники травісил, сиропи: амброксол, лазолван, гербіон, таблетки: амброксол, синупрет,);
- альфа-, бета-адреноміметики (краплі фармазолін, нокспрей, називін, нафтизин).

Висновки. Дослідження показало, що найбільш розповсюдженими та рекомендованими для комплексного лікування і профілактики грипу і ГРВІ є ЛЗ, що належать до груп вітамінів, судинозвужувальних ЛЗ, анальгетиків-антипіретиків, імуномодуляторів та противірусних препаратів. За даними аналізу визначено, що відвідувачі аптеки №1 надають перевагу ЛЗ вітчизняного виробництва. Більшість пацієнтів при захворюванні на грип та ГРВІ вдаються до самолікування та звертаються до аптеки без рецептів лікаря.

Список літератури

1. Державний реєстр ЛЗ, [Електронний ресурс] – www.drlz.kiev.ua
2. Міністерство охорони здоров'я, [Електронний ресурс] – www.moz.gov.ua
3. Інформаційні бюлетені на 40 тиждень захворюваності на грип та ГРВІ, [Електронний ресурс] - www.euroflu.org
4. Наказ №189-Адм «Про затвердження протоколу діагностики та лікування нового грипу А (H1/N1) Каліфорнія у дорослих - – www.moz.gov.ua
5. ГРВІ: симптоми і лікування – www.ukrhealth.net
6. Лелека М. В. Епідеміологічні та економічні аспекти захворюваності на грип та ГРВІ в Україні та світі / М. В. Лелека, О.М. Заліська//Фармацевтичний часопис. – 2012р. - №2. – С.146-149.
7. Лыткина И.Н. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения / И.Н. Лыткина, Н.А. Волкова // Лечащий Врач. – 2010. - №10 – С. 65-69.
8. Печінка А.М. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування (лекція) [Електронний ресурс] / А. М. Печінка, М. І.Дземан. – Режим доступу: www.umj.com.ua
9. Сятиня М.Л., Глущенко О.М., Каврайський Д.П., Гусева Г. В., Моніторинг основних груп препаратів для комплексного лікування гострих респіраторних вірусних захворювань, М.Л. Сятиня, О.М. Глущенко, Д.П. Каврайський, Г.В. Гусева // Фармацевтичний часопис. – 2015р. -№1. – С. -62-70.

ВИВЧЕННЯ ДОСВІДУ ОСНАЩЕННЯ ВІЙСЬКОВИХ АПТЕК В ПОЛЬОВИХ УМОВАХ ТЕХНІЧНИМИ ЗАСОБАМИ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ

Хомутецька Н.І., Голуб А.Г.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Вступ. Як показує досвід локальних війн і збройних конфліктів, а також досвід ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій мирного часу, медичне забезпечення військ не може бути ефективним без правильного та чітко організованого медичного постачання. Медична служба Збройних Сил України для надання медичної допомоги в особливий період максимально використовує готові лікарські форми промислового виробництва, але умови надання медичної допомоги та ймовірна кількість поранених, що потребує невідкладної допомоги, не тільки не виключає, але й потребує екстемпорального виготовлення стерильних та нестерильних лікарських засобів в польових умовах, насамперед розчинів для інфузійного введення.

В умовах збройних конфліктів та надзвичайних ситуацій необхідність застосування військово-польової технології ліків обумовлена тим, що може виникати одночасна велика кількість постраждалих та різке зростання потреби у лікарських засобах. Як свідчить досвід, внаслідок порушення транспортних шляхів, зв'язку, знищення запасів лікарських засобів промислового виробництва в зоні збройних конфліктів або надзвичайних ситуацій, повноцінна фармацевтична допомога медичним або військово-медичним підрозділам протягом значного часу виключається. В таких умовах екстемпоральне виготовлення лікарських засобів дозволить забезпечити безперервність та ефективність надання медичної допомоги та лікування постраждалих. Екстемпоральні ліки забезпечать оперативність та гнучкість поставок лікарських засобів у будь-яких лікарських формах, номенклатурі та обсягах – від одиничних індивідуальних прописів до значної кількості серій ін'єкційних та інфузійних розчинів.

Крім того, екстемпоральні лікарські засоби не можливо повністю замінити ліками промислового виробництва з ряду причин:

для деяких екстемпоральних ліків відсутні аналоги промислового виробництва завдяки нерентабельності їх виробництва, незначної потреби, їх нестабільності, короткого терміну зберігання, неможливості адекватного дозування для новонароджених, дітей та людей похилого віку;

частина пацієнтів може потребувати індивідуального підходу до надання їм медичної допомоги;

деякі препарати промислового виробництва містять стабілізатори і регулятори кислотності, тому їх не можна використовувати для новонароджених.

Треба відмітити, що тільки в умовах аптек виготовляються деякі стерильні розчини: новокаїн 1 % та 2 %, кальцію хлориду 1%, калію хлориду 7,5 %, натрію хлориду 10 %, фурациліну 0,01 % та 0,02 % на ізотонічному

розчині натрію хлориду (у флаконах від 10 до 400 мл), етакрідину лактату 0,1 %, дикаїну 1 %, 2 % та 3 %, кислоти борної 2 % та 3 %, а також розчини коларголу, протарголу 3 %, перманганату калію 0,1 %, 5 %, 10 % (по 10, 50, 100 і 200 мл), що виготовлені в асептичних умовах [3].

Тому очевидно, що надання медичної допомоги під час збройних конфліктів та в умовах надзвичайних ситуацій неможливо без розгортання польових аптек та екстемпорального виготовлення лікарських засобів. Наявність власної технологічної бази з виготовлення стерильних розчинів є одним із факторів автономності та підвищення боєздатності медичної служби Збройних сил. Але організація процесу та технологія виготовлення стерильних розчинів залишаються малоефективними завдяки морально і фізично застарілому обладнання.

Мета дослідження. Вивчити досвід інших країн світу з розробки медичного оснащення для екстемпорального виготовлення лікарських засобів в польових умовах.

Методи дослідження. В процесі досліджень використовували наступні методи: системно-оглядовий, історичний, узагальнення, аналізу.

Основні результати. Масово застосовувались інфузійні розчини в польових умовах почали ще в період Великої Вітчизняної війни. 60-70 % обсягу роботи аптек польових медичних закладів в той період складало виробництво стерильних лікарських засобів, в тому числі 60-90% від загальної кількості – інфузійні розчини.

Сьогодні неможливо уявити невідкладну медичну допомогу постраждалим безпосередньо на полі бою (в осередку аварії, катастрофи, стихійного лиха) без інфузійної терапії. Особливості виготовлення інфузійних розчинів в польових умовах визначаються специфікою розгортання та організації роботи аптек етапів медичної евакуації та польових медичних закладів. До факторів, що впливають на якість інфузійних розчинів в польових умовах відносяться: великий обсяг роботи по їх виготовленню в період масового надходження поранених (вражених, хворих); складності при прогнозуванні потреби, що пов'язано з можливим надходженням поранених (постраждалих, хворих) з різними нозологічними формами та характером уражень; зниження виробничої потужності внаслідок збільшення трудовитрат на виготовлення та контроль якості інфузійних розчинів; відсутність централізованого водопостачання, а також сучасних засобів механізації ряду технологічних операцій; складності з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог і правил виробничої санітарії; складності отримання води для ін'єкцій, обмеження або неможливість контролю її мікробіологічних та біологічних показників якості.

Досвід різних країн свідчить, що виробничі потужності військових аптек з виготовлення навіть самих необхідних лікарських засобів, а насамперед інфузійних розчинів, залишаються досить обмеженими. Тому організація дрібносерійного виробництва з використанням малогабаритних автоматичних ліній, створення мобільних автономних комплексів з виготовлення стерильних розчинів в польових умовах є актуальним для медичної служби Збройних сил.

Нами був вивчений досвід служби медицини катастроф та військово-медичної служби сусідньої країни. Для забезпечення автономної роботи медичних загонів спеціального призначення розроблена аптека мобільна. У мобільній аптеці здійснюється поряд з прийомом, розміщенням, зберіганням та відпуском медичного майна, виготовлення стерильних і нестерильних лікарських форм, у тому числі інфузійних розчинів, а також контроль їх якості. Мобільна аптека складається з 4-х модулів: модуль рецептурний та запасів; модуль технологічний; модуль допоміжний; модуль, що здійснює поєднання попередніх модулів [1].

Деякі вчені та промислові колективи працюють в даному напрямку, проводять науково-дослідні та досвідно-конструкторські роботи. Так, колектив вчених Військово-медичної академії ім. С.М. Кірова розробили спеціальну установку для виготовлення стерильних розчинів як в аптечних, так й в польових умовах [2]. Ця установка дозволяє: збирати та короткий час зберігати воду для ін'єкцій; виготовляти, фільтрувати та дозовано розливати у стерильній робочій зоні розчинів у приміщеннях, що не нормуються за чистотою повітря, а також їх закупорювати; проводити внутрішньо аптечний контроль якості розчинів, що виготовляються. Виробнича потужність установки за одну робочу зміну складає 1000 флаконів стерильних розчинів з урахуванням змін у номенклатурі протягом зміни.

Установка складається із наступних основних вузлів: блок підготовки повітря; насос перистальтичний; реактор; прес-фільтр; модуль фільтрування; ємність витратна; модуль асептичного дозування розливу; пристрій для закупорювання; конвейерна секція; контрольно-оглядовий пристрій; стіл поворотний накопичувальний.

Установка дозволяє використовувати її як для виготовлення стерильних розчинів у флаконах із скла, так й в полімерних контейнерах. Конструкція основних вузлів установки дозволяє оперативно її звернути, транспортувати і розгорнути: вся установка розміщена у 14 металевих укладочних скринях. Це дозволяє переміщувати і експлуатувати установку як в стаціонарних, так й польових умовах.

Військовими провізорами Військово-медичної академії ім. С.М. Кірова також розроблений спосіб отримання води для ін'єкцій із вод природних джерел та установка для його реалізації (патент РФ 2258045). Розроблений спосіб включає грубу очистку на фільтрі та стерилізацію: вода із відкритих водойм спочатку підлягає очистці за допомогою фільтру попередньої очистки, після очистки на фільтрі грубої очистки здійснюють ультрафільтрування, додаткову обробку до якості питної здійснюють за допомогою зворотного осмосу, а після сорбції на вугляних матеріалах питна вода послідовно підлягає катіоно- та аніонообміну, після чого її стерилізують, при цьому контроль якості води здійснюють в безперервному режимі за величиною питомого електричного опору. Застосування цієї установки забезпечує отримання води для ін'єкцій необхідної якості в одній фазі з високою технологічністю, економічністю та екологічністю. Виробнича потужність установки складає від 25 до 35 л/г.

У результаті проведення наукових досліджень та досвідно-конструкторських робіт був створений принципово новий зразок аптечного технологічного обладнання – аквадистиллятор із закритим контуром охолодження. Його особливістю є наявність блоку охолодження закритого типу, що забезпечує багатократне використання води в якості холодоагенту. Цей аквадистиллятор може використовуватись як в аптеці, так й у польових умовах [2].

Вченими та фахівцями з військової фармації також розроблений комплекс, який може бути використаним в аптеках, у тому числі у польових медичних закладах, а також може входити як окремий елемент в більш складні зразки технічних засобів медичної служби [4]. Цей комплекс дозволяє здійснювати виготовлення інфузійних розчинів та асептичний дозований розлив готового розчину в стерильний полімерний контейнер.

Комплекс для виготовлення інфузійних розчинів складається із: реактора, насоса перистальтичного, фільтротримача з мембраною для розчину, комплекту сполучних трубок, пристрою для дозування та розливу з перетискним клапаном, фільтротримача для повітря, блока живлення, установки компресорної, балона зі зрідженим газом (для створення надлишкового тиску в реакторі за відсутністю електричної енергії), балона зі зжатым повітрям (для подачі повітря до блоку асептичного дозування та розливу за відсутністю електроенергії).

Таким чином, розроблений комплекс технологічного обладнання дозволяє виготовляти інфузійні розчини, стерилізувати їх фільтруванням, здійснювати їх асептичне дозування та розлив в полімерні контейнери.

Принципово новим конструктивним елементом комплексу, що забезпечує запобігання мікробної контамінації простерилізованих інфузійних розчинів в зоні розливу, є мікробокс. Його використання дозволяє проводити заповнення стерильних полімерних контейнерів в приміщеннях з різними класами за чистотою повітря.

Передбачений резервний режим роботи комплексу за відсутністю електроенергії. При роботі в такому режимі для подачі розчинів використовується балон зі зжатым газом (азот або двоокис вуглецю), а для подачі повітря – балон зі зжатым повітрям.

Виробнича потужність комплексу складає 70-80 контейнерів обсягом 450 мл у годину, 105-120 контейнерів обсягом 200 мл у годину. Комплекс займає площину 1,5 м², потужність, що він споживає – не більше 0,5 кВт, що дозволяє монтувати технологічний комплекс у кузові фургону на шасі багатовантажного автомобілю.

Існує також патент РФ на лабораторію інфузійних розчинів в полімерних контейнерах [5]. Лабораторія є високо мобільним і автономним технічним засобом польової фармації, і відповідає сучасним вимогам до рухомих технічних засобів медичної служби. Термін для розгортання лабораторії – 45 хвилин, а термін повної готовності лабораторії до виробництва інфузійних розчинів складає 2,5-3,5 години. При виникненні екстремальних ситуацій або раптовому масовому надходженні постраждалих в польові медичні заклади

лабораторію доцільно надавати в якості засоба посилення до діючих автономно госпіталів різного профілю. Лабораторія включає модуль лабораторії і модуль складу. Лабораторія монтується на шасі багатовантажного автомобілю, а склад – на шасі автомобільного двохосного причепа. Модуль лабораторії поділений на 2 відсіки, передній – допоміжний, задній – асистентська асептична.

Висновки. Розробка та використання інноваційних технологій та медичного обладнання надасть можливість:

підвищити ефективність надання медичної допомоги в ході бойових дій або при ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій мирного часу;

здійснити надання медичної допомоги пораненим і хворим на основі передових та інноваційних медичних технологій, а також проводити їх підготовку до подальшої евакуації безпосередньо в осередку санітарних втрат.

Створення власного медичного обладнання та інноваційних медичних технологій повинно ґрунтуватись на результатах проведення науково-дослідних та досвідно-конструкторських робіт.

Список літератури

1. Корнюшко И.Г. Организация обеспечения медицинской техникой и имуществом военно-медицинских учреждений и формирований Службы медицины катастроф Министерства обороны РФ в чрезвычайных ситуациях / И.Г. Корнюшко, С.В. Яковлев, К.Д. Красавин, Р.Н. Лемешкин // Военно-медицинский журнал. – 2011. - № 10. – С. 9-14.

2. Мирошниченко Ю.В. Итоги и перспективы научного сопровождения совершенствования системы медицинского снабжения войск (сил) / Ю.В. Мирошниченко, С.А. Бунин, Р.А. Голубенко и др. // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2014. - № 2(46). – С. 248-256.

3. Олийнык П.В. Основные направления организации аптечного изготовления лекарственных средств в условиях чрезвычайных ситуаций / П.В. Олийнык, Т.Г. Калынюк // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. - 2014. - № 24 (195). - Выпуск 28. - С. 162-166.

4. Патент 2254875, РФ, МПК А61L2/24, А61L12/00. Устройство комплекса для изготовления инфузионных растворов в полимерных контейнерах / Макушенко Е.В., Раевский К.К., Умаров С.З., Мирошниченко Ю.В. (RU); патентообладатели: Макушенко Е.В., Раевский К.К., Умаров С.З., Мирошниченко Ю.В. (RU). – заявл. 17.12.2003; опубл. 27.06.2005 // <http://www.findpatent.ru/patent/225/2254875.html>

5. Патент 2264829, РФ, МПК А61L 2/00, 2/24. Лаборатория инфузионных растворов в полимерных контейнерах / Макушенко Е.В., Раевский К.К., Умаров С.З., Мирошниченко Ю.В. (RU); патентообладатели: Макушенко Е.В., Раевский К.К., Умаров С.З., Мирошниченко Ю.В. (RU). – заявл. 17.12.2003; опубл. 27.11.2005, бюл. № 33.

ІНФОРМАЦІЯ ЯК ФАКТОР ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ УПРАВЛІННЯ

Хуснутдинов Р.Х., Демченко Н.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Кожна організація є досить складною техніко-економічною та соціальною системою, що відображає її індивідуальність і специфіку. Способи взаємодії сторін характеризують розглянуту систему певним чином і дозволяють судити, наскільки ефективно вона справляється зі своєю головною задачею - організацією гармонійного взаємодії між індивідом і зовнішнім середовищем. Важливе місце в цьому займає структура організації, за допомогою якої, або через яку це взаємодія здійснюється.

Метою дослідження є визначення вимог до інформації як фактора підвищення ефективності організаційної структури управління.

Методи дослідження: наукового пізнання, аналізу та синтезу.

Основні результати. Результати досліджень свідчать про те, що організаційні структури управління характеризуються великою різноманітністю та залежать від багатьох факторів (рис. 1).



Рис. 1. Фактори, що впливають на організаційну структуру банку

Наявність та вплив цих факторів у кожному банку індивідуальні, тому організаційна структура безперервно удосконалюється.

Важливий чинник формування управлінських структур – рівень розвитку на підприємстві інформаційної технології. Отже, на кожній стадії процесу управління діяльністю банку формується певна інформація, яка є основою для виконання наступної стадії. При цьому обов'язково має бути налагоджено зворотний зв'язок, що забезпечує передавання інформації або щодо реакції об'єкту, що управляється, на попередні управлінські приписи, або щодо змін стану системи, що спостерігається, і зовнішнього середовища у часі. Інформація зворотного зв'язку може змінити формулювання мети, а також розставлені раніше пріоритети. У протилежному випадку отримана раніше інформація використовується задля внесення коригувань у рішення, які приймаються, що сприяє досягненню поставленої мети. Прийняття управлінських рішень у банках вимагає інформації про попит і пропозицію, банківські продукти і конкурентів, курси акцій і темпи інфляції тощо. Однак слід пам'ятати, що ефект від прийнятого рішення виявиться лише через певний час.

Мета використання інформації полягає у зменшенні невизначеності в процесі прийняття управлінських рішень. Це вимагає збирання, передавання, зберігання, обробки і надання значних обсягів різноманітних за характером даних. Тому управлінську діяльність слід розглядати як частку об'єктивно існуючого інформаційного процесу.

Передусім, узагальнимо вимоги до інформації і на основі цього визначимо ряд критеріїв якості інформації, необхідної для прийняття управлінських рішень в банку. Отже, інформація має бути:

- репрезентативною, що пов'язане з правильністю її добору й формування з метою адекватного відображення заданих властивостей об'єкта. Найважливішого значення при цьому набувають обґрунтованість добору показників і зв'язків явища, що відображається, методика вимірювання і алгоритм формування ідеї;

- достовірною і точною. Згадані якості інформації базуються на залученні до проведення оцінки стану і розвитку виробництва, ринку і макросередовища всіх необхідних інформаційних даних, відповідної експертизи отриманої інформації, визначення широкого кола інформаційних джерел, які всебічно характеризують діяльність клієнтів, особливо позичальників, конкурентів, інших контактних аудиторій;

- надійною. Для підвищення цього критерію використовують інформацію з більшої кількості джерел, тобто розширюють обсяг і число повідомлень без збільшення їхньої інформаційної цінності. Попри невиробничі витрати ресурсів, що у зв'язку з цим виникають, з'являється можливість виправити помилки, які містяться у даних;

- своєчасною, тобто відображати поточний стан об'єкту або процесу, і актуальною, що визначається ступенем збереження цінності інформації для управління в момент її використання;

- повною і змістовною. Приймаючи рішення, менеджер потребує інформації, яка висвітлює якомога повніше всі аспекти, що впливають на це рішення. Повнота і змістовність відображення є необхідними для об'єктивного обліку всіх факторів, що формують або впливають на стан і розвиток

маркетингового середовища;

- корисною і відповідати суті справи. Один з найбільш складних етапів обробки інформації полягає в тому, щоб виокремити суттєве від несуттєвого та подати тільки ту інформацію, яка має безпосереднє відношення до справи;

- доступною і короткою, мати таку форму, яка б легко сприймалася, і менеджерам всіх рівнів було зручно з нею працювати. Це сприяє тому, що інформаційна база стосовно клієнтів, конкурентів, макросередовища не перевантажується зайвою інформацією;

- коректною в юридичному аспекті, тобто відповідати вимогам, що висуваються до неї в нормах відповідних законодавчих актів. В Україні діяльність менеджерів, яка пов'язана з інформаційною сферою, регулюється на засадах таких нормативних актів: законів України «Про інформацію», «Про державну таємницю», Постанови Кабінету Міністрів «Про перелік відомостей, що не становлять комерційної таємниці»[1-3].

Серед суттєвих рис інформації, які є необхідними для прийняття управлінських рішень, слід також назвати адресність, багатократність використання, швидкість обробки, порівнянність, стійкість, цінність, оперативність.

Вплив інформації на управлінські рішення – це класифікаційна ознака, за якою інформація поділяється на релевантну і нерелевантну. До першої належать дані, які можуть бути змінені внаслідок прийняття управлінського рішення. А інша – нерелевантна – не може бути змінена на підставі рішень управлінського персоналу об'єкта і не залежить від них. При цьому слід наголосити, що категоричний поділ інформації на релевантну і нерелевантну інколи зробити важко, оскільки існує й частково релевантна інформація.

У стосунках «банк-клієнт» можна виділити три типи інформації, яка формує зазначені бази даних за метою їх використання. Макроінформація (дані про вікові, професійні та інші характеристики всіх клієнтів банку) – використовується менеджерами для аналізу портфеля активів банку, розробки нових банківських продуктів. Мікроінформація, до якої включають поведінку, звички клієнта, накопичується у консультантів з метою персоналізації стосунків з клієнтами. Проміжне положення між названими двома категоріями займає мезоінформація, яка являє собою повідомлення загального характеру і дозволяє здійснювати сегментацію клієнтів за окремими критеріями, визначаючи їх атрибути, властивості тощо.

На підставі обробки інформації, що надходить із зовнішнього середовища суб'єкти керуючої підсистеми управління встановлюють стратегічні цілі, створюють необхідні умови для активізування креативних ініціатив, обирають найбільш доцільні методи і технології реалізації встановлених цілей.

Тому, вважаємо за доцільне виділити складові елементи компонентів системи інформаційної забезпеченості керівного складу ПАТ «Банк У» (таблиця 1).

Висновки. Сучасний банк не може ефективно функціонувати без використання комп'ютерних технологій, створення потужної інформаційної бази і системи комунікацій.

**Складові елементи компонентів системи інформаційної забезпеченості
керівного складу ПАТ «Кредитпромбанку»**

Компоненти системи	Елементи підсистем
Підсистема цілей управління	• Місія організації; • цілі власників банку; • цілі банку як цілісної організації; • цілі підрозділів і тимчасових робочих груп, комісій; • цілі керівників і підлеглих
Керуюча підсистема управління	• Керівники вищого, середнього і низового рівня управління; • функції, методи і технології управління; • управлінські рішення
Керована підсистема управління	• Працівники структурних підрозділів банку; • працівники тимчасових робочих груп і комісій
Підсистема об'єктів управління	• Методи і технології акумулювання, обробки, зберігання, використання і передавання інформації; • методи і технології управління; • банківські продукти
Інформаційно-комунікаційна підсистема управління	• Комунікації; • інформація; • інформаційні технології; • технічні засоби для акумулювання, обробки, зберігання, використання і передавання інформації

Інформація невіддільна від інформаційного процесу управління банком і має свій специфічний зміст, оскільки пов'язана з роботою установ з обслуговування клієнтів, впливаючи на економічні показники і банку, і клієнта.

Список літератури

1. Климков В. О. Організаційна структура органів публічного управління [Текст] / В. О. Климков // Науковий вісник Київського Національного університету внутрішніх справ. - 2009. - № 1. - С. 63-69.

2. Про фінансові послуги та державне регулювання ринків фінансових послуг [Електронний ресурс]. Закон України від 15 грудня 2005 року N 3201-IV – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=2664-14>

3. Пуртов В.Ф. Формування організаційної моделі управління банком / Пуртов В.Ф. Челомбітько Т.В.: Збірник матеріалів Всеукраїнської науково – практичної конференції / Відповідальний редактор Глушенко В.В.- Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2011- С. 58-64.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОИЗВОДСТВА ЗЕРНОВОГО ХЛЕБА С ПРИМЕНЕНИЕМ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ СТЕВИИ

Цыбульских О.В., Черепнина Л.В., Бондарев Н.И.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»,
г. Орел, Российская Федерация

Введение. В настоящее время разработка и производство продуктов лечебно-профилактического и функционального назначения является для пищевой промышленности важнейшим направлением, обеспечивающим основу здоровья и жизнедеятельности людей.

Ввиду этого одной из приоритетных задач является поиск решения проблемы, связанной с обеспечением людей больных сахарным диабетом и граждан относящихся к группе риска полноценным набором продуктов, составляющих перечень продуктовой корзины. В пищевой промышленности и в быту, как правило, применяются синтетические подсластители. При этом следует отметить, что по имеющимся данным они вызывают привыкание и оказывают негативное влияние на организм человека, проявляя токсические, мутагенные, в том числе канцерогенные свойства. Следовательно, актуальным является разработка и внедрение в производство продуктов питания с использованием натуральных подсластителей.

В связи с этим **целью** данных исследований являлось расширение ассортимента обогащенных хлебобулочных изделий, предназначенных для людей определенных категорий (страдающих от ожирения, а также нарушением обмена углеводов с повышением количества глюкозы).

В качестве источника натуральных подсластителей – стевиол-гликозидов – является эндемик Парагвая и Южной Бразилии – стевия (*Stevia rebaudiana* Bertoni). Сладкие соединения стевии по химической природе представляют собой дитерпеновые тетрациклические гликозиды, агликоном которых является стевиол [1].

В последнее время все больше появляется интерес пищевой промышленности к стевии, как к источнику натуральных подсластителей, поэтому посчитали интересным использовать сладкие составляющие стевии вместо сахара. Листья стевии содержат целый ряд физиологически ценных ингредиентов: пищевых волокон, минеральных веществ, витаминов, а также дитерпеновые гликозиды, которые обуславливают их сладкий вкус, что позволяет использовать листья стевии в качестве заменителя сахара при производстве продуктов питания.

Согласно имеющимся литературным данным по рассматриваемой проблеме исследованиями внесения стевии в хлебобулочные изделия занимались многие ученые, однако сведений о применении стевиол-гликозидов в производстве зерновых хлебобулочных изделий не обнаружено.

В качестве источника стевиол-гликозидов в работе применялся сухой экстракт листьев стевии – «Стевиазид» [2, 3].

При проведении экспериментов, направленных на решение поставленной

цели, в работе использовались стандартные и общепринятые методы исследований.

Первым этапом работы являлось установление рациональной дозировки стевиозида. Для этого были определены физико-химические показатели качества образцов теста. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 1. В качестве контроля выступало тесто, приготовленное в соответствии с технологической инструкцией на хлеб и хлебобулочные изделия.

Таблица 1

Физико-химические показатели качества теста из пшеничной муки и целого зерна пшеницы с добавлением сухого экстракта листьев стевии

Наименование показателя	Наименование образца									
	Тесто из пшеничной муки высшего сорта					Тесто из целого зерна пшеницы				
	контроль	дозировка сухого экстракта листьев стевии (% к массе муки)				контроль	дозировка сухого экстракта листьев стевии (% к массе муки)			
		0,0250	0,0375	0,0500	0,0625		0,0250	0,0375	0,0500	0,0625
Кислотность, град:										
0' брожения	1,8	1,6	1,8	1,8	1,8	2,0	2,2	2,2	2,2	2,2
60' брожения	2,4	2,6	2,8	2,6	3,0	3,0	3,6	3,6	3,6	3,6
120' брожения	2,8	3,0	3,2	3,2	3,6	3,8	4,2	4,4	4,4	4,6
180' брожения	—	—	—	—	—	4,4	5,4	5,6	5,8	5,8
Массовая доля влаги, %:										
0' брожения	42,0	42,0	42,0	42,0	42,0	48,0	48,0	48,0	48,0	48,0
60' брожения	42,0	42,0	42,0	42,0	42,0	48,0	48,0	48,0	48,0	48,0
120' брожения	44,0	44,0	44,0	44,0	44,0	50,0	50,0	50,1	50,2	50,2
180' брожения	—	—	—	—	—	51,0	51,2	51,2	5,2	52,0

Анализ экспериментальных данных свидетельствует о том, что с внесением взамен сахара сухого экстракта листьев стевии увеличивается интенсивность кислотонакопления. Так по окончании брожения для теста из пшеничной муки высшего сорта за 120 мин, а для теста из целого зерна пшеницы за 180 мин, кислотность составила 2,8-3,6 и 4,4-5,8 градусов соответственно, причем с увеличением дозировок сухого экстракта листьев стевии кислотность увеличилась на 16,7 и 7,1 % соответственно.

Увеличение кислотности свидетельствует об интенсификации жизнедеятельности дрожжей в полуфабрикатах, поэтому считали целесообразным далее изучать интенсивность газообразования в тесте. Результаты исследований изображены на рисунке 1.

Полученные результаты показывают, что, по сравнению с контролем, хпj количество углекислого газа, выделившегося за 5 ч брожения в образцах теста с внесением стевиозида, увеличилось в среднем на 26 %. Это говорит о том, что при добавлении сухого экстракта листьев стевии вносится большее количество

моноссахаридов, нежели при использовании сахара. И, как следствие кислотонакопление интенсифицируется.

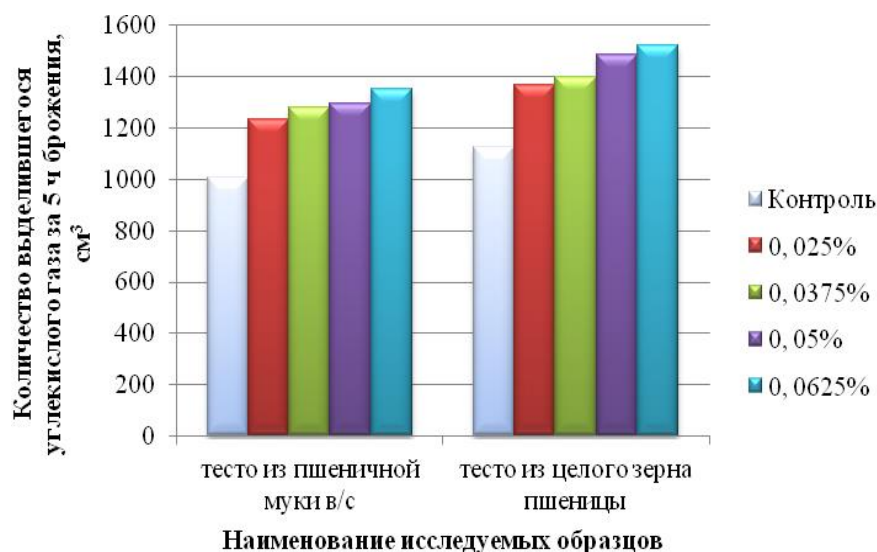


Рис. 1. Газообразование теста

После окончания брожения тестовые заготовки массой по 250 г помещали в смазанные хлебопекарные формы и отправляли на расстойку в течение 45 мин при температуре 35-40 °С в шкаф расстойный электрический ШРЭ-2.1 и затем на выпечку в печь хлебопекарную электрическую ХПЭ-750/500.11. Готовые хлебобулочные изделия исследовали по органолептическим и физико-химическим показателям качества.

Анализ полученных данных показал о том, что образцы хлеба с внесением взамен сахара сухого экстракта листьев стевии с дозировкой 0,025-0,05 % к массе муки не уступают по качеству контрольным образцам.

Выводы. На основании комплексного анализа органолептических и физико-химических показателей качества можно сделать вывод, что оптимальной дозировкой внесения стевиозида является 0,05-0,0625 % к массе муки/зерна. Последующее увеличение дозировки негативно сказывается на физико-химических и органолептических показателях качества готовых хлебобулочных изделий. К тому же, препарат сухого экстракта листьев стевии «Стевиазид» имеет высокую цену, что при увеличении дозировки будет увеличивать цену продукта.

Список литературы

1. Аверьянова, Е.В. Физиологически активные вещества растительного сырья [Текст]: учебное пособие / Е.В. Аверьянова, М.Н. Школьников, Е.Ю. Егорова. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2010. – 105 с.
2. Биологически активная добавка к пище «Стевиозид». Общие технические условия [Текст]: ТУ № 9197-008-65182242-12 с изм. №1.
3. Трухачев В.И. Использование стевии в лечебно-профилактических целях [Текст] / В.И. Трухачев, Г.П. Стародубцева, Ю.А. Безгина // Здоровье города: здоровая городская среда и дизайн. – 2010. – С. 65-67.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПОДРІБНЕНИХ
ТРАВИ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ТА ЛИСТЯ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО***Чушиов В.І., Солдатов Д.П., Чушиов О.В.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Фармацевтична промисловість України розширює асортимент лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини. Особливо широко фітопрепарати застосовують для лікування органів дихання. Це екстрактивні препарати, які мають протикашльову та відхаркувальну дію. Вони можуть бути монокомпонентними або містити комбінацію декількох видів рослин.

Вони можуть відноситись до групи відхаркувальних засобів, які підвищують фізіологічну активність епітелію бронхів, сприяючи просування мокротиння. Одночасно посилюється секреція бронхіальних залоз і зменшується в'язкість мокротиння. Таку дію мають корені солодки, трава чебрецю, листя подорожника, натрію бензоат та інші. Інша група препаратів проявляє муколітичну (секретолітичну) дію, розріджує мокротиння.

Для лікування захворювань органів дихання найчастіше застосовують: траву чебрецю, корені солодки, листя подорожника, корені алтеї, листя плюща. Вони зустрічаються окремо або у поєднанні з іншою рослинною сировиною або синтетичними діючими речовинами.

Чебрець звичайний *Thymus vulgaris* має відхаркувальну дію. Рідкий екстракт чебрецю входить до складу сиропу Пертусину. Біологічно активні речовини, що входять до складу чебрецю звичайного, сприяють посиленню секреції бронхів, швидкому виведенню мокротиння, мають дезінфікуючі властивості. Застосовують для лікування кашлю, бронхіту та інших захворювань верхніх дихальних шляхів.

Плющ *Hedera* має муколітичну, відхаркувальну, спазмолітичну, протимікробну, протизапальну дію за рахунок вмісту тритерпенових сапонінів. Препарати плюща застосовують для лікування кашлю та неспецифічних захворювань легенів.

Застосування комбінації чебрецю звичайного та плюща підвищує їх ефективність, проявляє комплексну дію на всі ланки патогенетичного процесу при кашлі та інших захворюваннях органів дихання. Дана комбінацію представлено на ринку України тільки препаратом Бронхіпрет закордонного виробництва. Тому розробка лікарського засобу вітчизняного виробництва на основі екстрактів чебрецю та плюща є актуальною задачею.

Для ефективного проведення процесу екстракції, розрахунків завантаження екстракторів, кількості екстрагента для отримання заданого співвідношення сировина – готовий екстракт необхідно вивчення технологічних параметрів вихідної сировини.

Мета дослідження. Метою дослідження є визначення технологічних параметрів подрібненої рослинної сировини: трави чебрецю звичайного та листя плюща звичайного.

Методи дослідження. У даній роботі проводили дослідження методом мікроскопії, визначали питому, об'ємну, насипну густину, пористість, порозність, вільний об'єм шару, коефіцієнт поглинання, втрату маси при висушуванні.

Метод мікроскопії. Використовували оптичний мікроскоп МБС-9 та цифрову окулярну камеру DCM 300 та програмне забезпечення Score photo для отримання цифрових знімків ДФУ 2-е вид. 2.9.37 [1].

Питому густину визначали як відношення маси абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної сировини.

Об'ємна густина – визначають як співвідношення маси подрібненої сировини при природній або заданій вологості до її повного об'єму, що вміщує пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям.

Насипна густина – визначають як відношення маси подрібненої сировини при природній або заданій вологості до повного об'єму, що займає сировина разом з порами часток та вільним об'ємом між ними. Насипну густину до усадки та після усадки визначали за методикою ДФУ 2-е вид. 2.9.34 [1].

Пористість сировини визначає величину пустот всередині частинок сировини і визначається як відношення різниці між питомою і об'ємною густиною до питомої густини.

Порозність шару характеризує величину пустот між частинками рослинного матеріалу, визначається як відношення різниці між об'ємною і насипною густиною до об'ємної густини.

Вільний об'єм шару характеризує відносний об'єм вільного простору в одиниці шару сировини (пустоти всередині частинок і між ними). Його розраховують як відношення різниці між питомою і насипною густиною до питомої густини.

Коефіцієнт поглинання екстрагенту характеризує кількість розчинника, що заповнює міжклітинні пори, вакуолі, повітряні порожнини в сировині та не вилучається зі шроту. Коефіцієнт поглинання розраховували за різницею об'єму екстрагенту, яким залили відому наважку сировини, та об'ємом, що отримали після зливу, віджавши шрот.

Втрата маси при висушуванні. Визначення вологості проводили на експрес-вологомірі Sartorius MA-150. Близько 5 г подрібненої сировини поміщали в чашку експрес-вологоміра. Фіксували масу зразка до висушування. Висушували досліджуваний зразок за допомогою керамічного інфрачервоного нагрівача при температурі 105 °С. Висушування продовжуються до постійної маси. Вологість визначається приладом автоматично за різницею маси до та після висушування до постійної маси.

Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень проводили загальноприйнятими методами

Основні результати. Вихідну сировину траву чебрецю звичайного та листя плюща подрібнювали на лабораторному подрібнювачі. Подрібнену сировину просіювали крізь сито з розміром отворів 10 мм. Просів використовували для подальших досліджень.

Для дослідження форми та поверхні часток проводили дослідження

методом мікроскопії. Частинки подрібненої трави чебрецю мають видовжені цілі листки та їх уламки, частинки стебла, краї нерівні, розпушені, з шорсткою поверхнею. Частинки подрібненого листя плюща представлені пластинками неправильної форми у вигляді уламків листя. Краї нерівні з шорсткою поверхнею.

На наступному етапі досліджень визначали питому, об'ємну, насипну густину, пористість, порозність, вільний об'єм шару, коефіцієнт поглинання води, 20 %, 30 % та 40 % етанолу, втрату маси при висушуванні. Результати наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Технологічні параметри подрібненої сировини чебрецю та плюща

Найменування параметру	Технологічні параметри	
	трави чебрецю	листя плюща
Питома густина, г/мл	1,45±0,05	1,38±0,06
Об'ємна густина, г/мл	0,51±0,06	0,64±0,04
Насипна густина, г/мл	0,26±0,02	0,34±0,03
Пористість	0,48	0,57
Порозність	0,65	0,42
Вільний об'єм шару	0,82	0,75
Коефіцієнт поглинання, мл/г		
- води	4,56±0,08	3,74±0,05
- 20% етанолу	4,76±0,09	4,72±0,06
- 30% етанолу	4,37±0,05	4,33±0,08
- 40% етанолу	4,16±0,05	3,74±0,06
Втрата в масі при висушуванні, %	9,14±0,11	7,92±0,09

Примітка R=95%, n=5

За даними таблиці 1 обидва зразки мають близькі значення густини, тому можливо отримати однорідну суміш для одночасної екстракції. Зі зростанням концентрації етанолу коефіцієнт поглинання зменшується.

Висновки.

1. Подрібнені трава чебрецю та листя плюща мають близькі значення питомої, об'ємної та насипної густини, тому можливо отримати однорідну суміш для одночасної екстракції.

2. Отримані значення технологічних параметрів будуть використані для розрахунків завантаження екстракторів, кількості екстрагента для отримання заданого співвідношення сировина – готовий екстракт.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

ДИЕТИЧЕСКАЯ ДОБАВКА «ПРОВИУР» В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чуйкова В.И.¹, Сичкарь А.А.², Гладух Е.В.²

¹ООО «Миксета», г. Киев, Украина

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Заболевания предстательной железы занимают значительное место в урологии и сексопатологии. Так, распространенность хронического простатита может достигать 70% в регионах с низкими сезонными температурами. Хронический простатит является недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием. Согласно современным представлениям, данное заболевание рассматривается как полиэтиологическое, в возникновении и рецидивировании которого большое значение отводится инфекционным и климатическим факторам, нарушениям кровообращения в органах малого таза, гормональному дисбалансу, иммунным и нейровегетативным нарушениям. Фитопрепараты, действие которых направлено на нормализацию функционального состояния предстательной железы и гормонального фона, ликвидацию воспалительных и инфекционных процессов рекомендованы для лечения и профилактики всех форм простатита кроме острого бактериального.

В тоже время у мужчин старше 50 лет наиболее распространенной является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), которая гистологически выявляется к 60-ти годам у 50% мужчин, а к 85-ти годам – у 90%, примерно треть мужчин, доживающих до 80-ти лет, выполняют оперативное лечение по поводу ДГПЖ. Основными факторами риска развития ДГПЖ являются возраст и нормальное функциональное состояние яичек, соответственно, методы профилактики отсутствуют. Однако прогрессирующий характер течения ДГПЖ обуславливает целесообразность применения препаратов, в том числе и на основе растительных экстрактов, которые обладают антиандрогенным действием и улучшают морфофункциональное состояние предстательной железы.

Новая **диетическая добавка ПРОВИУР** (производитель ПАО «Химфармзавод «Красная звезда» по заказу ООО «Миксета») оказывает комплексное воздействие на предстательную железу, что обусловлено свойствами растительных компонентов, которые входят в ее состав (сухие экстракты семян тыквы (200 мг), корня крапивы двудомной (50 мг), листьев толокнянки (50 мг), а также оксид цинка (5 мг)).

Семена тыквы широко используются для лечения и профилактики заболеваний предстательной железы, как в народной, так и в официальной медицине. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований эффективности масла и экстракта семян тыквы при различных заболеваниях позволили включить данные фармацевтические субстанции в Американскую, Британскую, Германскую и другие фармакопеи, а также International Prostate Symptom Scores.

Воздействие препаратов семян тыквы (масло и водно-этанольные

экстракты) на морфофункциональное состояние мочеполовой системы главным образом проявляется в снижении суммарного индекса по шкале IPSS, увеличении скорости мочеиспускания и улучшении качества жизни [1, 2]. Данное действие обусловлено, прежде всего, фитостеролами (дельта-5- и дельта-7-стеролы), которые содержатся в семенах тыквы в значительных количествах.

Доказано ингибирование тестостерон-зависимого роста предстательной железы фитостеролами семян тыквы, что, прежде всего, связано с их антиандрогенным действием, которое проявляется в ингибировании фермента 5-альфаредуктазы, следствием чего является снижение концентрации дигидротестостерона (активного метаболита тестостерона). Более того, фитостеролы также ингибируют связывание дигидротестостерона с тканевыми рецепторами.

Весьма интересными являются исследования цитотоксического действия экстракта семян тыквы на клетки рака предстательной железы [3,4]. Авторы предполагают, что фитостеролы, попадая в организм, метаболизируются до энтеродиолов и энтеролактонов, которые и обладают цитотоксическим действием. Эти исследования приобретают особую ценность в свете того, что цитотоксическое действие также отмечается в отношении других форм опухолей (ЖКТ, легкого и др.).

Нельзя также не упомянуть и об антиатерогенном действии семян тыквы, что особенно актуально у мужчин старшей возрастной группы. Принято считать, что гипохолестеринемическое действие обусловлено бета-ситостеролом (основной фитостерол семян тыквы), который вследствие схожести химической структуры с холестерином, конкурентно взаимодействует с рецепторами липопротеинов низкой плотности, т.е. действует по принципу антиметаболита. Также предполагается, что бета-ситостерол образует стабильные комплексы с холестерином, следствием чего является затруднение всасывания их из ЖКТ.

В народной и официальной медицине также широко применяется и **крапива двудомная**. Традиционно надземные части используются при лечении суставных болей, в качестве диуретиков и кровеостанавливающих агентов и др. Корень крапивы двудомной обладает более выраженной эффективностью в лечении и профилактике заболеваний мочеполовой системы, что связано с различием в химическом составе корней и травы крапивы. Так, в траве крапивы преобладают флавоноиды, амины, карбоновые кислоты, в корне крапивы – стеролы и их гликозиды, лектины, гидроксикумарины, лигнаны и др.

Лектины блокируют связывание факторов роста с рецепторами, тем самым подавляя рост ткани предстательной железы. Скополетин, глюкоканы, глюкогалактуроны и другие полисахариды активируют гуморальное звено иммунитета.

Наиболее важным специфическим действием экстрактов корня крапивы является:

- высокая афинность лигнанов к рецепторам глобулина, связывающего половые гормоны; блокировка данного рецептора приводит к снижению

воздействия половых гормонов на ткань предстательной железы;

- антиандрогенное (ингибирование фермента 5-альфа-редуктазы, превращающего тестостерон в более активный метаболит дигидротестостерон);
- выраженное антиэстрогенное действие (ингибирование ароматазы, фермента, превращающего тестостерон в эстрогены), вследствие чего снижается риск развития гинекомастии, которая нередко развивается при хронических простатитах любой этиологии.

Таким образом, экстракт корня крапивы двудомной с одной стороны ингибирует эффекты, опосредованные секссвязывающим глобулином, с другой - обеспечивает блокирование обеих путей метаболизма тестостерона.

Поддержание высокой концентрации **цинка** крайне необходимо для нормальной морфофункциональной активности предстательной железы. Доказана роль цинка в процессе сперматогенеза, а критический дефицит цинка может стать причиной импотенции. При различных заболеваниях, в частности при всех формах простатита, концентрация цинка в ткани предстательной железы может снижаться в разы.

Цинк также является ингибитором фермента ароматазы. Показано, что дефицит цинка может сопровождаться увеличением содержания эстрогенов вследствие увеличения ароматазной активности. Антиандрогенное действие цинка заключается в ингибировании 5-альфаредуктазы 1 типа, чем обусловлена эффективность препаратов цинка в лечении андрогензависимого облысения.

Как известно, по этиологическому фактору принято выделять бактериальный и абактериальный простатит. Хронический неинфекционный простатит занимает первое место по обращаемости среди мужчин репродуктивного возраста и является одним из самых трудных для диагностики и лечения заболеваний. Однако, согласно современным представлениям, предположительным этиологическим фактором являются бактериальные патогены, которые не могут быть выявлены с помощью современных методов диагностики. Эффективность антимикробной терапии также подтверждает бактериальную природу заболевания. Это обуславливает целесообразность применения экстракта листьев **толокнянки** в комплексном лечении и профилактики всех форм простатита.

В народной медицине толокнянку применяли еще в средние века при различных заболеваниях почек и мочевого пузыря, кроме того толокнянка является одним из древнейших средств лечения венерических заболеваний.

Основными действующими веществами толокнянки являются фенольные гликозиды, среди которых основным является арбутин, проявляющий выраженный мочегонный эффект, механизм которого до конца не выяснен. Установлено, что диуретический эффект носит дозозависимый характер и незначительно влияет на экскрецию электролитов, но сопровождается увеличением концентрации креатинина. Результаты исследований также позволяют предположить, что арбутин не оказывает прямого воздействия на почки, а диуретический эффект реализуется за счет активации синтеза инкретинов.

В ЖКТ арбутин метаболизируется с образованием гидрохинона, который

обладает широким спектром антимикробной активности в отношении практически всех бактерий мочеполового тракта (кишечная палочка, микоплазма, уреаплазма, золотистый стафилококк и др). Однако имеющиеся данные показывают, что эффект от введения экстракта толокнянки превышает эффект от введения чистого арбутина или гидрохинона, что, вероятно, связано с присутствием дубильных веществ, которые также обладают антимикробной активностью.

Суммируя вышеизложенное можно выделить четыре основных фармакологических эффекта Провиура:

- 1) коррекция гормонального фона (антиандрогенное и антиэстрогенное действие);
- 2) антипролиферативное и иммуномодулирующее действие;
- 3) антимикробный эффект в отношении практически всех возбудителей инфекций мочеполовой системы;
- 4) восполнение пула цинка.

Таким образом, фитокомпозиция диетической добавки Провиур оказывает нормализующее воздействие на функцию предстательной железы и может быть рекомендована как в профилактике, так и в комплексном лечении простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Список литературы

1. Shim B., Jeong H., Lee S. et al. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing pumpkin seed extract and soy germ extract to improve overactive bladder-related voiding dysfunction and quality of life. *J. Funct. Foods*. 2014. Vol. 8, pp. 111–117.
2. Friederich M., Theurer C., Schiebel-Schlosser G. et al. Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd*. 2000. Vol. 7, pp. 200–204.
3. Medjakovic S., Hobiger S., Ardjomand-Woelkart K. et al. Pumpkin seed extract: Cell growth inhibition of hyperplastic and cancer cells, independent of steroid hormone receptors. *Fitoterapia*. 2016. Vol. 110, pp. 150-156.
4. Rathinavelu A., Levy A., Sivanesan D. et al. Cytotoxic Effect Of Pumpkin (Curcubita Pepo) Seed Extracts In Lncap Prostate Cancer Cells Is Mediated Through Apoptosis. *Current Topics In Nutraceutical Research*. 2013. Vol. 11, № 4, pp. 137-144.

**ДИЕТИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ «УРОКСИД» И «ЛИТОКСИД» В
ПРАКТИКЕ ВРАЧА-УРОЛОГА**

Чуйкова В.И.¹, Сичкарь А.А.², Гладух Е.В.²

¹ООО «Миксета», г. Киев, Украина

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В структуре болезней населения Украины заболевания мочеполовой системы занимают четвертое место, уступая болезням системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения. Среди всех заболеваний мочевыводящих путей инфекционно-воспалительные болезни занимают первое место с удельным весом 60 –70 %, а в структуре внутрибольничных инфекций составляет приблизительно 40 %.

Среди инфекций нижних мочевых путей ведущее место занимает воспаление мочевого пузыря (цистит), который встречается не только в практике врача-уролога, но и гинеколога, инфекциониста, терапевта и др. Среди взрослой популяции женщины в 30–50 раз чаще страдают циститом, чем мужчины и только в пожилом и старческом возрасте заболеваемость становится приблизительно одинаковой.

Цистит является полиэтиологическим заболеванием, но ведущая причина - это инфекция; циститы другого происхождения встречаются редко. Соответственно, этиологическое лечение должно носить антимикробный характер и при правильном выборе препарата острый цистит достаточно быстро купируется. Однако нерациональное и неконтролируемое применение антибиотиков привело к колоссальному росту резистентных штаммов микроорганизмов. В различных регионах отмечено превышение критического порога резистентности микроорганизмов к аминопеницилинам, сульфаниламидам, нитроксалину, которые широко применялись при лечении острого и хронического цистита. К сожалению, проблема антибиотикорезистентности не ограничивается только вышеперечисленными группами веществ и носит глобальный характер, в том числе и в силу того, что рост резистентности к противомикробным препаратам идет более быстрыми темпами, чем создание новых эффективных антибиотиков.

Весьма распространенным является частое рецидивирование цистита, однако принято считать, что более чем в 90 % случаев рецидив связан с реинфекцией, а не с рецидивом первоначального воспаления мочевого пузыря. Таким пациентам рекомендована длительная превентивная антибиотикотерапия. В тоже время частое применение низких доз антибиотиков также способствует возникновению резистентных штаммов микроорганизмов.

Согласно статистическим данным, около 60 % случаев острого неосложненного цистита остается без лечения, что способствует развитию осложнений и хронизации процесса. Лечение хронического цистита требует комплексного подхода, который помимо антибиотикотерапии должен включать противовоспалительную и иммунотерапию, коррекцию нарушений

уродинамики, рН мочи, гигиенических факторов и пр.

Основным компонентом новой диетической добавки **Уроксид** (производитель ПАО «Химфармзавод «Красная звезда» по заказу ООО «Миксета») является **сухой экстракт листьев толокнянки**, которая является одним из древнейших средств лечения заболеваний мочевыводящих путей и венерических болезней. Препараты листьев толокнянки обладают выраженным антибактериальным, противовоспалительным и диуретическим эффектом [1, 2].

Толокнянка содержит большое количество активных компонентов, среди которых тритерпены, танины, дубильные вещества, органические кислоты и др. Основными являются флавоноиды, содержание которых может достигать 25%, среди которых ключевую роль играет арбутин. При участии фермента арбутазы, содержащейся в листьях толокнянки, арбутин метаболизируется до гидрохинона, содержание которого в листьях составляет примерно 1%. В организме человека арбутин также расщепляется с образованием гидрохинона.

К настоящему времени собраны убедительные результаты экспериментальных и клинических исследований фармакологических эффектов арбутина и гидрохинона. Известно, что арбутин обладает выраженным мочегонным действием, которое носит дозозависимый характер, механизм которого до конца не выяснен. Было показано, что при энтеральном введении мочегонное действие арбутина сопровождается увеличением экскреции креатинина и калия, но не натрия, в то же время при парентеральном введении мочегонный эффект отсутствует. Эти данные свидетельствуют в пользу не прямого, а опосредованного воздействия арбутина на функциональную активность мочевыделительной системы. Мочегонный эффект Уроксида также обеспечивается **экстрактом травы хвоща полевого**.

Еще одной отличительной чертой арбутина является его антибактериальная эффективность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Listeria monocytogenes*. Но к нему малочувствительны основные возбудители цистита (*E. coli*, *Pr. Mirabilis* и пр.). Более выраженными уроантисептическими свойствами обладает производное арбутина – гидрохинон. Так, в экспериментах *in vitro* к нему чувствительны *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Helicobacter pylori* и др., а также *Escherichia coli*, которая в большинстве случаев является причиной бактериального цистита.

Сравнительный анализ противомикробной активности чистого арбутина, гидрохинона и экстрактов листьев толокнянки свидетельствует в пользу более высокой эффективности экстракта, что, безусловно связано с комплексным действием биологически активных веществ, содержащихся в экстракте. Различия в данных относительно чувствительности микроорганизмов к экстрактам толокнянки, вероятно, обусловлены различием в методах экстракции, что в свою очередь обуславливает различный химический состав экстрактов. В исследовании [1] было показано, что суммарная концентрация фенолов в этилацетатном экстракте в среднем в 5,5 раз ниже в сравнении с водным и этанольным экстрактами. При этом наиболее эффективным был водный экстракт в отношении грамположительных и грамотрицательных

микроорганизмов (*E. Faecalis* и *E. Coli* соответственно). Антибактериальная активность этанольного и этилацетатного экстрактов в отношении *E. Faecalis* была сопоставима с эффективностью водного экстракта, но значительно уступала в отношении *E. Coli*. В исследовании [3] была показана противовирусная активность водного экстракта в отношении вирусов простого герпеса 1 и 2 типов и вируса гриппа А2.

Оптимальным условием для проявления максимальной уроантисептической эффективности является щелочное значение pH мочи. После гидролиза арбутина, свободный гидрохинон претерпевает дальнейшие метаболические превращения в печени с образованием фармакологически неактивных глюкуронидов и сульфатов. Обратная трансформация с образованием свободного гидрохинона происходит в моче, оптимальными условиями для данной реакции является щелочное значение pH.

Дубильные вещества толокнянки также обладают противомикробной активностью. Особый интерес представляет галловая кислота, максимальная активность которой также проявляется при щелочных значениях pH мочи. К действию галловой кислоты чувствительны *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* и др. Галловая кислота также повышает антибактериальную активность ряда антибиотиков и снижает их минимальную ингибирующую концентрацию. Корилагин также снижает минимальную ингибирующую концентрацию бета-лактамов антибиотиков.

Еще одним компонентом Уроксида является **экстракт корня крапивы двудомной**, который традиционно используется при заболеваниях мочеполовой системы. Комплекс биологически активных веществ (стеролы, лектины, лигнаны и др.) оказывают выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.

Таким образом, диетическая добавка **Уроксид** обеспечивает комплексное воздействие и может применяться как в комплексной терапии, так и для профилактики инфекционных заболеваний мочеполовой системы, а также в комплексной терапии мочекаменной болезни, при которой цистит носит вторичный характер.

По распространенности мочекаменная болезнь (МКБ) занимает второе место после инфекционно-воспалительных заболеваний, склонна к тяжелому течению и рецидивам, что может привести к инвалидизации и даже смертности. Известно, что МКБ является полиэтиологическим заболеванием, ключевую роль в котором играет нарушение обмена веществ.

Интересными являются данные, относительно химического состава мочевых конкрементов от пола и возраста больных. Оксалаты преобладают у мужчин, фосфаты – у женщин. В коралловидных камнях у женщин преобладают магниевые соли фосфорной кислоты, у мужчин - кальциевые. Фосфаты кальция чаще встречаются в возрасте 26-35 лет, оксалаты 36-45 лет, смешанные – 45-55 лет, ураты – 56-65 лет. Для рецидивных камней характерно увеличение числа фосфатов кальция и магния.

К сожалению, консервативные методы лечения МКБ в настоящее время

крайне ограничены, а лекарственный литолиз остается желанной перспективой в урологии.

Основным компонентом диетической добавки **Литоксид** (производитель ПАО «Химфармзавод «Красная звезда» по заказу ООО «Миксета») является **экстракт корня марены красильной**. Корень марены красильной обладает спазмолитическим и диуретическим свойством, способствует разрыхлению мочевых конкрементов, содержащих фосфаты и оксалаты кальция и магния.

Ранее механизм литолитического действия связывали с руберитриновой кислотой, которая подкисляет мочу, что способствует разрыхлению камней, которые образуются в щелочном диапазоне. В настоящее время основное значение предается хелатирующим свойствам красящих веществ марены: антрахиноны марены красильной образуют прочные комплексы с ионами кальция и магния, которые затем выводятся из организма, что и способствует постепенному разрыхлению камней.

Корень марены красильной входит в состав ряда комбинированных препаратов и диетических добавок как в виде экстракта, так и в виде сложных настоек. Однако, согласно современным представлениям, для растворения камней с помощью хелатирующих агентов необходимо поддерживать достаточно высокую концентрацию этих веществ [4], рекомендуемая доза составляет 0,3-0,5 г 3 раза в день. Одна капсула Литоксида содержит 100 мг экстракта корня марены красильной, соответственно, для достижения оптимального эффекта рекомендуется принимать по 3-5 капсул 3 раза в день.

Кроме литолитического действия, препараты корня марены красильной понижают тонус и усиливают перистальтические сокращения мускулатуры почечных лоханок и мочеточников, способствуя продвижению камней и их выведению из почек и мочевыводящих путей.

Данные литературы свидетельствуют об антибактериальном и противогрибковом действии корня марены красильной. Так, было показано, что экстракт корня марены красильной обладает более выраженным антибактериальным действием в отношении грамм-положительных бактерий, но менее выраженным в отношении грамм-отрицательных бактерий. Пурпурин, содержащийся в корне марены, обладает выраженным антифунгальным действием в отношении микроорганизмов семейства *Candida*.

В состав Литоксида также входит сухой экстракт **травы хвоща полевого**, который традиционно используется в качестве мочегонного средства, что наряду с усилением перистальтики способствует выведению мелких конкрементов с мочой.

Суммируя вышесказанное, можно выделить два основных фармакологических эффекта Литоксида:

- 1) литолиз кальциевых и магниевых конкрементов;
- 2) стимуляция выведения мелких конкрементов, что обусловлено усилением перистальтики почечных лоханок и мочеточников и мочегонным действием хвоща полевого.

Таким образом, диетическая добавка Литоксид может быть рекомендована в комплексном лечении мочекаменной болезни, которая

сопровождается формированием кальциевых и магниевых камней.

Список литературы

1. Vucic D.M., Petkovic M.R., Rodib-Grabovac B.B. et al. *In vitro* efficacy of extracts of *Arctostaphylos uva-ursi* L. on clinical isolated *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* strains // Kragujevac J. Sci. – 2013, Vol. 35, p. 107-113.
2. Shanmugam K., Holmquist L., Steele M. Plant-derived polyphenols attenuate lipopolysaccharide-induced nitric oxide and tumour necrosis factor production in murine microglia and macrophages // Mol. Nutr. Food Res.- 2008, Vol. 52, №4, p. 427–438.
3. May G, Willuhn G. Antiviral effect of aqueous plant extracts in tissue culture // Arzneimittelforschung. 1978 Vol. 28, №1, pp. 1-7.
4. Berg W., Bothor C. Crystallisation inhibitor for treating kidney stone disorders - contains an ethanolic extract of madder contg. 0.2-1.0 per cent ruberythric acid // Patent DE 4033530 A1, 1990.

ВИБІР ЗВОЛОЖУВАЧА ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ

Чумак О.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Останнім часом у світі поширюється тенденція використання лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини або її похідних. В Україні більше 45 % лікарських засобів, що випускаються хіміко-фармацевтичною промисловістю, виготовляються з рослинної сировини. Однією з таких рослин є береза бородавчаста (*Betula verrucosa*), яка поширена на території України і листя якої широко використовуються в фармації та медицині [4].

В якості активного фармацевтичного інгредієнта в даній роботі використовується густий екстракт листя берези бородавчастої [5, 6], який разом з відсутністю побічних ефектів має виражену протизапальну, гіпоазотемічну активність і сприяє розчиненню сечових конкрементів, а в якості носія пропонується використовувати шипучі таблетки.

При прийомі шипучих таблеток спостерігається покращення біофармацевтичних показників за рахунок виділення при їх розчиненні діоксиду вуглецю, який сприяє прискоренню процесів дифузії і всмоктуванню препаратів слизовою оболонкою шлунка. При цьому терапевтичний ефект настає в 2-3 рази швидше, ніж при використанні розчинів тих же препаратів, ненасичених вуглецю діоксидом [2, 3, 7, 8].

Мета дослідження. Обґрунтувати оптимальний склад зволожувача для отримання таблеток з густим екстрактом листя берези бородавчастої.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження виступали гранули і таблетки з густим екстрактом листя берези бородавчастої. Допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, гідрогенізована рицинова олія, лимонна кислота, лактоза, колідон 25, крохмаль картопляний, аспартам, ароматизатор «грейпфрут», макрогол 4000. Як зволожувачів для отримання гранул використовували воду очищену, 3 %, 5 %, 7 % водні розчини крохмального клейстеру, 3 %, 5 %, 7 % водні розчини колідон 25. Додатково у зволожувачах розчиняли густий екстракт листя берези бородавчастої та солюбілізатор гідрогенізовану рицинову олію.

Плинність визначали відповідно до методики ДФУ за допомогою воронки з вібропристроєм і виражали в секундах і десятих частках секунди, віднесених до 100 г зразка. Для визначення розпадання таблеток відповідно до методики ДФУ розчиняли таблетки в склянці води при температурі 15-25 °С фіксуючи час розпаду. Визначення стійкості таблеток до роздавлювання проводили на повністю автоматизовано приладі фірми Erweka із зазначенням середнього, мінімального і максимального значення вимірюваної сили в ньютонках. Стиранність визначали за методикою ДФУ на приладі з барабаном і лопатою фірми Erweka [1].

Визначення вмісту вологи проводили на експрес-вологомірі Sartorius MA-150.

Гранули отримували методом роздільного гранулювання: зволожували розчином зв'язувальної речовини окремо суміші лужних і кислотних компонентів, при цьому, кількість зволожувача встановлювалася експериментально, після чого вологу масу протирали через сито з розміром отворів 2 мм, отримані вологі гранули сушили в сушильній шафі при температурі 45 °С. При досягненні необхідної залишкової вологості сушку припиняли, знову протирали гранулят через сито з діаметром отворів 1,5 мм. Сухі грануляти змішували в масовому співвідношенні кислотної і карбонатної фракцій і відразу поміщали в ексикатор.

Таблетки отримували шляхом пресування на настільній таблеткової машині попередньо отримані гранули, які опудрювали перед пресуванням макроголом 4000.

Основні результати. Вибір густого екстракту листа берези бородавчастої як об'єкта для розробки лікарського засобу у вигляді шипучих таблеток обумовлює особливості його включення до складу твердої лікарської форми. Встановлено, що водні розчини густого екстракту листа берези бородавчастої мають показник рН на рівні $5,35 \pm 0,21$, що свідчить про його слабкокислотний характер і при отриманні лікарського засобу його слід додавати до кислотних компонентів.

Гранули, отримані з використанням в якості зволожувача води очищеної, мали незадовільну міцність і при незначному механічному впливі руйнувалися, тому не використовувалися для подальших досліджень.

При використанні в якості зволожувача розчину колідону 25 і крохмального клейстеру були отримані гранули, які мали однорідний вигляд і досить високу міцність. Однак, при аналізі фармако-технологічних характеристик гранул, отриманих з використанням в якості зволожувача водного розчину колідону 25 визначено, що вони мають кращі показники ніж гранули отримані за допомогою крохмального клейстеру (рисунок 1).

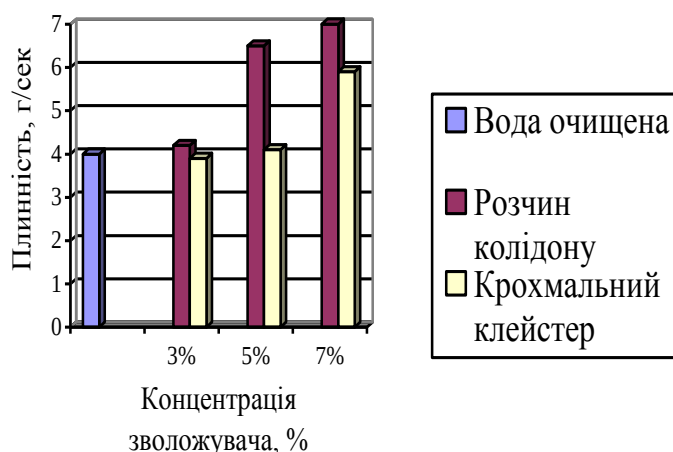


Рис. 1. Плинність гранул з густим екстрактом листа берези бородавчастої

Для всебічного дослідження з вибору зволожувача було проведено порівняння якісних характеристик таблеток, отриманих з використанням зволожувачів на основі колідону 25 і крохмального клейстеру.

Слід зазначити, що таблетки отримані із застосуванням в якості зволожувача водного розчину колідону 25 мали глянцеvu поверхню без сколів,

на відміну від таблеток отриманих за допомогою крохмального клейстеру. Аналізуючи якісні показники отриманих таблеток видно, що таблетки, отримані з використанням в якості зволожувача водного розчину колідону 25, в тому числі 5 % і 7 % мають кращі показники по стійкості до стирання та міцності таблеток до роздавлювання (рисунк 2-4).



Рис. 2. Стиранність таблеток з густим екстрактом листя берези бородавчастої



Рис. 3. Стійкість до роздавлювання таблеток з густим екстрактом листя берези бородавчастої

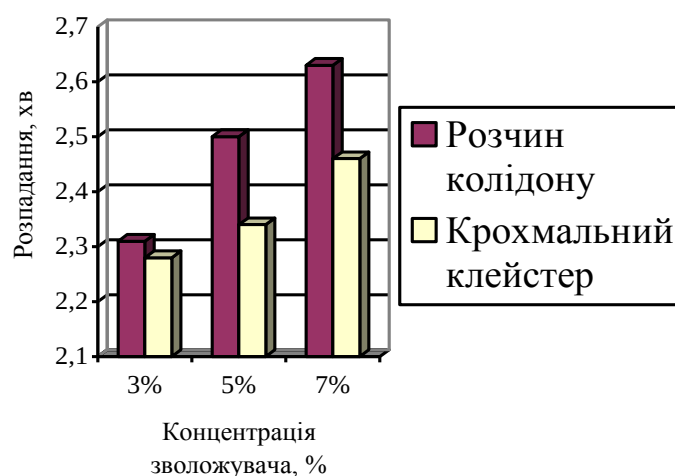


Рис. 4. Розпадання таблеток з густим екстрактом листя берези бородавчастої

Таким чином, для виробництва таблеток з густим екстрактом листя берези бородавчастої пропонується використовувати водний розчин колідону 25 в концентрації 5 %.

Висновки. Встановлено, що гранули, отримані з використанням водного розчину колідон 25, мають кращі фармако-технологічні характеристики, ніж із застосуванням крохмального клейстеру.

За результатами досліджень в якості зволожувача для отримання таблеток з густим екстрактом листя берези бородавчастої був обраний водний розчин колідон 25 в концентрації 5 %.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Разработка состава и технологии шипучих таблеток содержащих кальция карбонат с витаминами / И.А. Атласова. – Пятигорск : Пятигор. гос. фармацев. акад., 2008. – 24 с.
3. Саканян К.М. Современные вспомогательные вещества в технологии твердых лекарственных форм с субстанциями растительного происхождения / К.М. Саканян, Т.А. Сокольская, И.А. Воскобойникова // Вопр. биол., мед. и фармацев. химии. – 2013. – N 5. – С. 45.
4. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В.А. Туманов, В.В. Поканевич, Т.П. Гарник та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 1. – С. 4-11.
5. Чумак О.О. Дослідження параметрів екстракції листя берези бородавчастої та вибір оптимального режиму отримання екстракту / О.О. Чумак, Є.А. Безрукавий // Військова медицина України. – 2015. – Том 15, №2. – С. 70-77.
6. Чумак А.А. Обоснование выбора увлажнителя для производства шипучих таблеток с густым экстрактом листьев березы бородавчатой / А.А. Чумак, Е.А. Безрукавый // Рецепт. – 2016. – Том 19, №4. – С. 450-455.
7. Aslani A. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Potassium Citrate Effervescent Tablets / A. Aslani, F. Fattahi // Adv Pharm Bull. – 2013. – №3(1). – P. 217-225.
8. Impact of Anti-tacking Agents on Properties of Gas-Entrapped Membrane and Effervescent Floating Tablets / W. Kriangkrai, S. Puttipipatkachorn, P. Sriamornsak, T. Pongjanyakul, S. Sungthongjeen // AAPS PharmSciTech. – 2014. – №15(6). – P. 1357-1369.

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОБІОТИКАМИ

Чухрай І.Л., Дацко А.Й.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Актуальність. В умовах сьогодення організм людини піддається взаємодії цілого комплексу несприятливих факторів, які впливають на нормальне функціонування основних систем життєдіяльності. З однієї сторони це недостатнє, нераціональне харчування більшості населення країни та широке використання пестицидів, різноманітних харчових добавок, консервантів, барвників, а з іншої – масове безконтрольне застосування хіміотерапевтичних препаратів, в тому числі антибіотиків. З цим і з низкою інших факторів пов'язують збільшення частоти виникнення порушень складу кишкової мікрофлори (дисбактеріозу) в людей різних вікових груп.

Вивчення нормальної мікрофлори привертає до себе все більшу увагу як в загальнобіологічному плані, так і у клінічному напрямку в зв'язку із тим, що накопичується все більше даних, що зміни у нормальній мікрофлорі є проявом порушення гомеостазу макроорганізму, яке патогенетично пов'язане із виникненням різних патологічних станів.

Наш час вчені називають «наступаючою епохою пробіотиків», біопрепарати широко використовуються в різних галузях медицини. Практика застосування пробіотиків різних штамів і видів показала в цілому їх позитивний вплив на відновлення кишкового мікробіоценозу, збільшення загальної резистентності організму та ефективності при застосуванні з профілактичною метою та в складі комплексної терапії різних захворювань.

На даний час асортимент фармацевтичного ринку пробіотиків є широким і включає лікарські засоби, дієтичні добавки та спеціальні харчові продукти. Пробиотики містять різні види мікроорганізмів, які є представниками як нормальної, так і умовно-патогенної мікрофлори. Тому актуальним є питання раціонального використання пробіотиків та пошук шляхів оптимізації забезпечення цією групою препаратів.

Мета. Науково обґрунтувати основні напрямки оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками.

Методи дослідження. Системно-оглядовий, узагальнення та контент-аналізу.

Основні результати. На даний час існує велика кількість інформаційних даних стосовно застосування пробіотиків та їх ефективності при різних патологіях. Нами проведено аналіз бази даних Кокранівського товариства, яка містить систематизовану інформацію з ефективності та безпеки різних лікарських засобів, в тому числі пробіотиків. Значна частка проведених рандомізованих досліджень щодо пробіотиків стосується ефективності застосування пробіотиків при патологіях шлунково-кишкового тракту, таких як різні види коліту, діареї, тощо [1]. Загальноприйнятою є практика спільного

використання антибіотиків та пробіотиків, оскільки при антибіотикотерапії існує ризик виникнення порушень складу кишкової мікрофлори і, як наслідок, антибіотико-асоційованої діареї чи *Clostridium difficile* інфекції [1, 2].

Ще один великий напрямок досліджень - доцільність використання пробіотиків при алергіях різного генезу. Слід відмітити наявність даних про нові можливі напрямки застосування пробіотичних засобів: профілактика захворювань дихальних шляхів, при лікуванні інфекцій сечових шляхів, неалкогольній жировій хворобі печінки, панкреатиті [1]. Практично всі дослідження стосувалися окремих мікроорганізмів з пробіотичними властивостями, а не конкретних препаратів. Наведені дані доцільно враховувати при застосуванні пробіотиків з профілактичною та лікувальною метою.

Важливим аспектом раціонального використання пробіотиків є акцентування уваги не тільки на якісному складі пробіотиків, а й на кількісному вмісті мікроорганізмів в них. Причому, не завжди задекларована на упаковці кількість мікроорганізмів відповідає дійсності [3].

Лікувальний чи профілактичний ефект здійснюють лише живі штами мікроорганізмів. Тому спосіб виробництва пробіотика та його лікарська форма напряму впливають на збереження життєздатності мікроорганізмів, що входять в його склад [4]. Ліофілізовані (висушені в вакуумі) культури та капсульовані пробіотики здатні долати кислотний бар'єр шлунку і попадати в кишечник в активному стані.

Вищенаведені дані дозволяють виділити наступні принципи раціональної пробіотикотерапії:

- при різних захворюваннях та станах використовувати специфічні види пробіотичних мікроорганізмів, ефективність яких клінічно доведена;
- в склад пробіотиків повинні входити лише живі мікроорганізми та вони не мають втрачати свою життєздатність при проходженні через шлунково-кишковий тракт людини;
- доцільним є вживання пробіотиків, які містять мікроорганізми в адекватних кількостях.

Дані принципи визначають основні напрямки оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками, їх необхідно враховувати при формуванні асортименту пробіотиків, інформаційних матеріалів стосовно їх використання та наданні фармацевтичних послуг населенню (див. рис. 1).

При формуванні оптимального аптечного асортименту пробіотиків потрібно звертати увагу на низку факторів. Повноту аптечного асортименту слід формувати, в основному, за рахунок пробіотиків, які зареєстровані як лікарські засоби та відносно яких є сформована доказова база. Товарну номенклатуру спеціальних харчових продуктів з пробіотиками наповнювати препаратами, які мають багаторічний позитивний досвід використання в світовій медичній практиці. У зв'язку з високою вартістю пробіотиків необхідно також враховувати ціновий фактор.

Висновки. Нами виділено ряд чинників, які впливають на споживання пробіотиків. Аналіз цих факторів та їх врахування дозволить уникнути

соціальних, економічних та екологічних загроз для населення та сформуванати засади фармацевтичної безпеки споживання пробіотиків.



Рис. 1. Напрямки оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками

Основними напрямками оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками є: оптимізація асортименту, оптимізація формування інформаційних матеріалів на основі моніторингу сучасних наукових досліджень та оптимізація надання фармацевтичних послуг, враховуючи, що пробіотики мають безрецептурний статус.

Список літератури

1. Cochrane [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.cochrane.org/search/site/probiotics>.

2. Quigley E.M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 40. – P. 207-222.

3. Ярута В.О. Оцінювання якості пробіотиків [Електронний ресурс] / В.О.Ярута, В.М. Бондаренко // Матеріали IV Міжнародної науково-технічної конференції молодих учених та студентів. Актуальні задачі сучасних технологій – Тернопіль. - 2015. – Режим доступу: http://elartu.tntu.edu.ua/bitstream/123456789/11130/2/ConfATMT_2015v2_Yaruta_V_O-Evaluation_of_probiotics_165-166.pdf

4. Пробиотики і пребіотики – клінічне застосування в педіатрії (огляд) // Дитячий лікар № 3-4 (32-33). – 2014. – С.10-14.

ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ІМУНОТРОПНОЇ ДІЇ

Шаріфов Х.Ш., Зайченко Г.В., Халєєва О.Л., Міщенко О.Я., Файзуллін О.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Імунна система людини виконує важливу функцію по збереженню сталості внутрішнього середовища організму, що здійснюється шляхом розпізнавання та елімінації з організму чужорідних речовин антигенної природи як ендогенних (клітини, змінені вірусами, ксенобіотиками, злоякісні клітини), так і екзогенних (бактерії). Ця функція імунної системи здійснюється за допомогою факторів вродженого і набутого (або адаптивного) імунітету.

Порушення функції імунної системи викликають ряд несприятливих факторів: неправильне харчування, нестача вітамінів і сонячного опромінення, недоліковані захворювання, у т.ч. викликані бактеріями і вірусами, психічні навантаження, сильний стрес, постійна перевтома, відсутність повноцінного відпочинку, негативні емоційні переживання і затяжна депресія. Це в свою чергу призводить до розвитку хронічних інфекційних захворювань, що важко піддаються лікуванню, з постійними загостреннями і ускладненнями, аутоімунних, алергічних та онкологічних захворювань. Тому використання лікарських засобів, які виявляють імуностимулюючий ефект, є доцільним при багатьох захворюваннях.

Імунотропні ЛЗ рослинного походження є широко використовуваними, оскільки вони найбільш безпечні серед інших імуномодулюючих засобів, мають широкий спектр фармакологічної активності. Спектр фармакодинамічних властивостей фітоімуномодуляторів більш широкий, що дозволяє впливати на декілька патогенетичних ланок. Завдяки наявності біологічно активних речовин, що входять до складу лікарських рослин, вони здатні активувати неспецифічні ланки імунітету, виявляють адекватну дію на обмін речовин. Дія фітопрепаратів більш «м'яка». Вони мають значно менший спектр побічних ефектів, ніж синтетичні препарати. Незначна токсичність дозволяє тривало застосовувати фітопрепарати дорослим і дітям без ризику серйозних ускладнень (гепатотоксичність, нефротоксичність і ін.), а також використовувати їх з профілактичною метою. Лікування фітопрепаратами можливе в амбулаторних умовах. Фармакоекономічні характеристики: вартість курсу лікування, співвідношення вартість/ефективність фітопрепаратів вигідно відрізняються від інших схем з використанням синтетичних імунотропних засобів. Тому, в даний час здійснюється активний пошук лікарських рослин, що володіють імунотропними властивостями [1].

Мета дослідження. Проведення аналізу літературних джерел про імунотропну активність лікарських рослин з метою визначення біологічно активних речовин (БАР) відповідальних за імунотропну дію для обґрунтування перспектив розробки нових лікарських препаратів на їх основі.

Методи дослідження. Аналіз даних літератури про лікарські рослини імунотропної дії та їх БАР.

Основні результати. Найбільш відомими лікарськими рослинами, що виявляють імуноотропні властивості є: ехінацея пурпурова, женьшень, родіола рожева, елеутерокок, лимонник китайський.

Виражена активність препаратів ехінацеї пурпурової в плані впливу на імунну систему пояснюється особливостями хімічного складу трави рослини. Імуномодулюючі властивості препаратів ехінацеї в основному пов'язують з фенілпропаноїдами, зокрема, цикорієвою кислотою, та з полісахаридами. Актопротекторні властивості настойки ехінацеї пурпурової можна пояснити наявністю іншого фенілпропаноїда – ехінакозиду, у молекулі якого є фрагмент салідрозиду, що входить до складу кореневищ родіоли рожевої та інших рослин. В Україні зареєстровано біля 2-х десятків торгових марок монопрепаратів ехінацеї пурпурової, що мають виражену клінічно підтверджену імуномодулюючу активність. Вони підвищують неспецифічну резистентність, активують макрофаги і гранулоцити, підсилюють фагоцитоз. Глікопротеїн і глікопротеїно-полісахаридний комплекс з ехінацеї пурпурової стимулюють В-лімфоцити, викликають секрецію макрофагами інтерлейкіну-1, фактору некрозу пухлин та α - і β -інтерферонів. Вивільнення цитокінів призводить до проліферації і стимуляції імунокомпетентних клітин. Використання препаратів ехінацеї пурпурової в терапії хворих на ГРВІ в амбулаторній практиці в якості базового препарату дозволяє здійснити патогенетичний підхід до лікування даного захворювання, підвищує якість наданої допомоги [5].

Женьшень використовується Східною медициною вже кілька тисячоліть. Відповідно до сучасних уявлень глікозиди женьшеню мають різні рецептори-мішені як на плазматичній мембрані, так і всередині клітини. Взаємодія з цими рецепторами призводить до регуляторної зміни метаболічних процесів в різних органах і тканинах. Глікозиди женьшеню (гінсенозиди) в залежності від структури здатні, подібно мембраноактивним комплексам, взаємодіяти з компонентами мембран і, подібно до гормонів, зв'язуватися і активувати внутрішньоклітинні рецептори стероїдних гормонів, викликаючи експресію специфічних генів. Гінсенозиди виявляють також антиоксидантну дію. Захисна дія гінсенозидів на мембрани лімфоцитів є одним з можливих механізмів неспецифічного імуностимулюючого ефекту. В експериментальних дослідженнях доведено, що полісахаридні фракції женьшеню підвищують фагоцитарну активність макрофагів, продукцію ендогенного інтерферону, а також показники клітинного і гуморального імунітету, внаслідок чого підвищується стійкість до інфекції. Імуномодулююча дія препаратів женьшеню може бути також пов'язана з індукуючим впливом полісахаридних фракцій женьшеню на синтез ендогенного оксиду азоту [3].

Родіола рожева (золотий корінь) здавна застосовується в народній медицині Алтаю у вигляді настою і настоянки як засіб, що знімає втоми, підвищує працездатність. Дослідження показали, що імуномодулююча активність препаратів на основі кореневищ родіоли рожевої обумовлена глікозидами фенілпропаноїдів, зокрема, розавіном. Фенілпропаноїд триандрин, що міститься у біомасі родіоли рожевої, має виражені тонізуючі властивості.

Великий інтерес представляють в'яжучі та антиоксидантні властивості родіоли рожевої, зумовлені дубильними речовинами та іншими поліфенолами.

Елеутерокок має багатосторонню дію на організм: збуджує центральну нервову систему, підвищує рухову активність і розумову та фізичну працездатність, підвищує основний обмін, адаптогенні властивості організму, покращує апетит, має гонадотропну дію, знижує експериментальну гіперглікемію, знижує вміст холестерину в крові, сприяє залученню в обмін жирів. Доведено інтерфероногенну та імуномодулюючу дії екстракту елеутерокока, що виявляється в нормалізації співвідношень субпопуляцій Т-лімфоцитів і активації здатності організму виробляти інтерферони [4].

Лимонник китайський є досить добре вивченою рослиною. В медицині застосовується як тонізуючий і адаптогенний засіб. Основну біологічну активність лимонника пов'язують з вмістом у ньому лігнанів, які отримали назву схізандрини. Це димери фенілпропана. Є дані про високу антиоксидантну активність препаратів, виготовлених з лимонника. Використання комбінації екстрактів насіння лимонника і коренів елеутерококу в досліді *in vivo*, сприяло активації респіраторного вибуху і фагоцитарної активності гранулоцитів, що мають велике значення в підвищенні активності імунної системи [2].

Фармакологічні властивості препаратів кореневищ елеутерококу колючого, а також плодів і насіння лимонника китайського обумовлені в основному синрингіном (елеутерозид В) і гамма-схізандрином відповідно [4].

Персик звичайний є цінною плодовою культурою широко поширеною у всьому світі. Зацікавлення цією рослиною не тільки, як харчовою, але і як джерелом біологічно активних речовин для використання в медицині, продовжує зростати. Російські вчені розробили комплексні антиоксидантні фітозасоби на основі екстракту листя персика – «Персифен» і «Олексин», що виявляють протипухлинну, імуномодулюючу, адаптогенну дію. Флавоноїди кемпферол-3-глюкопіранозид, кемпферол-3-софорозид, кверцетин-3-софорозид, кверцетин, що широко представлені у листях персика звичайного, мають високу антирадикальну активність. Антиоксидантну активність флавоноїдів можна розглядати як можливий механізм, через який реалізуються такі біологічні ефекти як детоксикаційний, адаптогенний, імуномодулюючий і протипухлинний.

Дослідження імунотропної активності показало, що екстракт з листя персика звичайного має виражену імуномодулюючу активність, підвищує титр антитіл до еритроцитів барана, збільшує кількість Т-лімфоцитів, пригнічує розвиток реакції гіперчутливості уповільненого типу, підвищує фагоцитарну активність макрофагів. На експериментальних моделях імунодефіциту, викликаних циклофосфаном та імобілізаційним стресом, екстракт сприяє відновленню гуморальної і клітинної ланок імунної системи.

Екстракт листя персика звичайного, що має широкий спектр фармакологічних ефектів, частково зумовлених антиоксидантною активністю, частково – впливом на більш тонкі обмінні процеси на клітинному і молекулярному рівнях, є перспективним для створення біологічно активних фітопрепаратів для підвищення імунного статусу і опірності організму при дії

несприятливих екологічних навантажень [1].

Незважаючи на те, що з'являються відомості про наявність імуномодулюючих властивостей у багатьох рослин, ступінь впровадження в практичну медицину лікарських препаратів на їх основі залишається невисоким. Це пов'язано з певними труднощами у вивченні механізмів дії, стандартизації комплексів біологічно активних сполук рослинного походження, контролі за якістю лікарських форм з рослинної сировини. І проблема розширення асортименту імуноотропних фітопрепаратів залишається гострою [5].

Висновки. Аналіз даних літератури свідчить, що імуноотропні властивості рослинних засобів зумовлені наявністю в них полісахаридів (ехінацея пурпурова, женьшень) та фенілпропаноїдів (ехінацея пурпурова, женьшень, родіола рожева, елеутерокок, лимонник китайський).

Здатність фітозасобів підвищувати неспецифічну резистентність є наслідком їх антиоксидантної та мембраностабілізуювальної дії, яка притаманна флавоноїдам.

Зважаючи на ряд переваг фітоімуноотропних засобів такі, як помірна дія, більша безпечність, широкий спектр фармакологічних властивостей, розробка нових вітчизняних імуноотропних лікарських препаратів на основі сполук природного походження є актуальною задачею.

Список літератури

1. Зайченко А. В. Фитохимическое обоснование фармакологических эффектов фенольных соединений персика обыкновенного / А. В. Зайченко, Х. Ш. Шарифов, М. А. Стахорская и др. // Фитотерапия. Часопис. – 2014. – №4. – С. 71-74.

2. Косман В. М. Лигнаны масляного экстракта семян лимонника китайского (*Schizandra chinensis turcz. (baill.)*) / В. М. Косман, О. Н. Пожарицкая, А. Н. Шиков и др. // Химия растительного сырья. – 2014. – №4. – С. 131-138.

3. Кривошеева Е. М. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов / Е. М. Кривошеева, Е. В. Фефелова, С. Т. Кохан // Фундаментальные исследования. – 2011. – №6. – С. 85-88.

4. Куркин В. А. Фенилпропаноиды как важнейшая группа биологически активных соединений лекарственных растений / В. А. Куркин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №12. – С. 1338-1342.

5. Литвинова Е. В. Клинико-фармакологические аспекты и фармакоэкономика препаратов на основе эхинацеи пурпурной / Е. В. Литвинова // Фитотерапия. Часопис. – 2014. – № 4. – С. 67-71.

**РОЗРОБКА КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
НА ОСНОВІ МЕЛЬДОНІЮ ТА ЯБЛУЧНОЇ КИСЛОТИ
У ПОЛІМЕРНОМУ ПАКУВАННІ**

Шевченко В.О., Ролік С.М., Повіткін С.О., Плис С.В.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Теоретично метаболічні засоби, що підвищують ефективність використання кисню, переключають метаболізм на більш економні шляхи, що захищають тканини від наслідків оксидативного стресу при реперфузії, повинні володіти антиішемічним ефектом за рахунок впливу на обмінні процеси в міокарді. Однією з таких активних субстанцій є мельдоній, який використовується в складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарду), хронічної серцевої недостатності, дисгормональної кардіоміопатії; гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу (інсульту та цереброваскулярна недостатність); при зниженій працездатності, фізичному перенапруженні (в т.ч. у спортсменів), в післяопераційний період для прискорення реабілітації; при синдромі абстиненції, при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму) [2].

Яблучна кислота викликає нормалізацію клітинного обміну, стимулювання обміну речовин, поліпшення кровообігу, підвищення апетиту, зміцнення імунітету, стабілізацію травлення, посилення захисних сил організму. Крім того, яблучна кислота має протинабрякову, протизапальну та проносну дію. Вона здатна благотворно впливати на тонус периферійних судин хворих на гіпертонію. Крім цього, позитивно відображається на функціонуванні нирок, органів травлення, серцево-судинної системи, а також сприяє поліпшенню засвоюваності організмом лікарських засобів та захищає еритроцити крові онкологічних хворих від несприятливого впливу хіміотерапевтичних препаратів [4].

Грунтуючись на вищесказаному, використання комбінації мельдонію і яблучної кислоти в такій лікарській формі, як оральний розчин, у зручній для застосування полімерній упаковці, що представлена одnodозовими поліетиленовими ампулами є актуальним.

Мета дослідження. Метою наших досліджень було створення комбінованих лікарських засобів (ЛЗ) на основі мельдонію та яблучної кислоти у необхідних концентраціях з прийнятним для застосування запахом та смаком.

Методи дослідження. Для визначення якісного складу комбінованих оральних лікарських засобів у полімерному пакуванні застосовували органолептичні та фізико-хімічні методи дослідження.

Основні результати. Створення оральних лікарських форм пов'язано з деякими труднощами, оскільки на шляху всмоктування у шлунково-кишковому тракті препарат піддається впливу значного числа факторів. Водночас оральні ЛЗ вимагають в порівнянні з іншими лікарськими формами введення не тільки

допоміжних речовин, що використовуються для стабілізації розчину, а й коригентів смаку і запаху, а в деяких випадках і консервантів для ЛЗ, що випускаються в багатодозових контейнерах [5].

При проведенні формуляції оральних ЛЗ використовувався методологічний підхід до проведення фармацевтичної розробки (ФР) з набором показників якості та критеріями прийнятності їх величин [1, 3].

ФР оральних ЛЗ проводилася в декілька етапів. На першому етапі здійснювали вивчення фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (ЛР), на підставі чого проводили вибір допоміжних речовин (ДР) з подальшою розробкою складу і технології приготування оральних ЛЗ, включаючи вивчення впливу первинної упаковки.

Для визначення дози мельдонію в лікарському засобі керувалися дозуванням лікарського препарату Мілдронат, сироп (250 мг/5 мл) по 250 мл у флаконах №1 (АТ «Гріндекс», Латвія), на підставі чого концентрація мельдонію в поліетиленовій ампулі склала 50 мг/мл.

Оскільки яблучна кислота має кислі значення рН середі, за рахунок чого можливий негативний вплив на організм людини, нами обрана концентрація другого компоненту – 20 мг/мл.

При проведенні формуляції нових комбінованих ЛЗ враховувалася також прогнозуєма стабільність лікарської форми з урахуванням необхідності введення допоміжних речовин.

Виходячи з того, що основні діючі речовини, що входять до складу розроблюваних ЛЗ є добре розчинними та досить стабільними у розчинах, нами велика увага приділялася смаковим властивостям отриманих розчинів. Тому при розробці складів проводився вибір необхідних допоміжних речовин, які здатні зменшити або усунути специфічний смак активних субстанцій.

У фармацевтичній промисловості, як коригенти, широко застосовуються речовини, що мають солодкий смак – підсолоджувачі. Найбільш поширеними є традиційні підсолоджувачі, такі як сахароза, глюкоза, сорбітол, сахаринат натрію та ін. [5].

Враховуючи те, що кількість діючих речовин, що входять до складу засобу, складає біля 7%, нами використовувалася комбінація підсолоджувачів, що мають різні коефіцієнти солодості. Це такі допоміжні речовини як сорбітол, що має коефіцієнт солодості 50 та сахаринат натрію з коефіцієнтом солодості 450, що дозволяє значно знизити його концентрацію в розчині при отриманні необхідної смакової властивості.

Для маскування специфічного запаху, властивого для діючих речовин, були застосовані ароматизатори. Грунтуючись на тому, що до складу входить яблучна кислота нами були обрані ароматизатори, які відповідають запахам, якими можуть володіти натуральні продукти. Тому в наших дослідженнях найбільш прийнятними виявилися такі ароматизатори, як лимон, альпійські трави, а також комбінація м'яти та лимону.

В якості допоміжних речовин, які сприяють стабілізації отриманих розчинів, а також мають певні смакові характеристики були застосовані гліцерол та пропіленгліколь.

Отримані в процесі розробки якісні дані обраних складів представлені в таблиці.

Таблиця

Якісні склади розроблюваних комбінованих лікарських засобів

Речовини, що входять до складу	Якісний склад		
Активний інгредієнт	Мельдоній + яблучна кислота		
Підсолоджувачі	Сорбітол + натрію сахаринат		
Ароматизатори	Лимон	Альпійські трави	Лимон + м'ята
Стабілізатори	Гліцерол		Пропіленгліколь

Висновки.

1. Препарати на основі мельдонію на теперішній час є доволі поширеними та застосовуються при різних захворюваннях серцево-судинної та інших систем.

2. Яблучна кислота, як монопрепарат, має низку показників, які позитивно впливають на стан здоров'я людини, що підтверджує доцільність використання її в комбінації з мельдонієм в якості активних субстанцій.

3. На підставі проведених досліджень отримано прозорі розчини оральних ЛЗ з рН середовища від 4,0 до 5,0, які мають прийнятний смак та запах.

4. Особливу увагу з точки зору проведення формуляції нових комбінованих лікарських засобів привертає не тільки отримання стабільних лікарських форм в процесі приготування, але й стабільність та зберігання органолептичних властивостей в полімерних контейнерах протягом регламентованого терміну.

Список літератури

1. Настанова 42-3.4:2004 Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. – Київ, 2004. – 9 с.

2. Самородская И.В. Мельдоний: Обзор результатов исследований / И.В. Самородская // РМЖ. – 2013. – № 36. – С. 1818.

3. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников [та ін.] – Київ : МОЗ України, 2012. – 35 с.

4. Яблочная кислота: свойства и применение // Новые химические технологии. – 2016. <http://www.newchemistry.ru/>.

5. Rowe R.C. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. – London–Chicago, 2006.

МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ ПЕСТИЦИДІВ

*Шелігацька О.В.¹, Бессарабов В.І.¹, Куришко Г.Г.¹,
Вахітова Л.М.², Здерко Н.П.¹, Максименко С.П.¹*

¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ

²Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка

НАН України, м. Київ

Вступ. Проблема використання пестицидів та їх безпеки не нова. Спочатку застосовувались інсектициди природного походження, але оскільки їх ефективність була мінімальною згодом почали широко застосовуватися більш дієві карбамати, хлор- та фосфорорганічні пестициди (ФОП), які вважаються пестицидами другого покоління.

ФОП стали однією з найбільш поширених груп інсектицидів, зберігаючи за собою це місце і до сьогодні. До складу ФОП входять ефіри, тіоефіри, ефіроаміди фосфорної, тіо- та дитіофосфорної, фосфонової кислот.

На жаль поряд з позитивними ефектами від використання ФОП, почав все частіше проявлятися їх шкідливий вплив як на біоценоз, так і на людей, які працюють з пестицидами. Тому проблема вивчення біохімічних механізмів токсичної дії ФОП на організм людини є актуальною.

Мета дослідження. Оцінка стану досліджень механізмів токсичного впливу ФОП на організм людини.

Матеріал і методи дослідження. Огляд науково-технічної та патентної літератури з питання за останні 20 років, аналіз виявлених тенденцій.

Основні результати. Фосфорорганічні сполуки (ФОС) високотоксичні для людини. Причиною цього являється не тільки пряме інгібування холінестераз, але і той факт, що їх метаболізм може протікати у напрямку утворення більш токсичної речовини. Для прикладу можна навести інсектицид «Антіо» (формотіон, афлікс), який в теплокровному організмі піддається як окисленню, так і відновленню. У випадку відновлення утворюється фосфамід, який являє собою системний інсектицид і акарицид широкого спектру дії. Токсичність для організму при цьому суттєво зростає, за рахунок зниження середньотоксичної дози. Фосфамід, в свою чергу, може перетворитись в ще більш токсичну речовину за рахунок окислювального десульфування.

Інтوكсикація ФОС виникає в результаті вдихання парів, потрапляння на шкіру та одяг, заковтування з водою та їжею, особливо це актуально, наприклад, у випадку використання пестицидів без дотримання необхідних застережних заходів. Небезпека отруєння через шкірні покриви і слизові оболонки посилюється тим, що ці речовини не мають дратівливих властивостей і тому їх потрапляння до організму може залишитися непоміченим. Провідне місце в механізмі отруєння належить пригніченню ферментативної активності холінестерази (ХЕ), що проявляється порушенням функцій центральної і вегетативної нервової системи.

Незважаючи на високу токсичність, багато ФОС в свій час знайшло застосування в медицині (фосфакол, армін, прозерин та ін.). Широко

застосовуються фосфорорганічні пестициди (ФОП) в сільському господарстві – інсектициди для обробки виноградників, садів, зернових тощо, а також у ролі дефоліантів, десикантів та для боротьби з ектопаразитами тварин. Багато з ФОС належить до сильнодіючих отруйних речовин (зарин, зоман, табун та ін.).

Активне застосування ФОП є причиною частого отруєння як для робітників сільського господарства [4] так і для звичайного населення, яке використовує інсектициди на основі ФОС у побуті. Механізм дії ФОП є суттєвим для розуміння, попередження та зменшення наслідків отруєння, тому в останні роки він активно вивчається [4].

ФОС добре розчиняються в ліпідах і, внаслідок цього, легше проникають через гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо діють на холінергічні синапси мозку. При досягненні активної ділянки ХЕ взаємодія ФОС з ферментом зводиться до фосфорилювання гідроксилу серину. Взаємодія ФОС з активним центром ферменту відбувається в два етапи. На першому (тривалістю для різних ФОС від декількох хвилин до години) – утворюється зворотній комплекс. На другому – він трансформується в міцний незворотний комплекс ("старіння" фосфорилюваної холінестерази) [1].

З'явилися дослідження, які розкривають механізми розвитку порушень пре- і постсинаптичної нейропередачі при ураженні ФОС [1], також виявлено ряд неантихолінестеразних механізмів їх дії. Доведено, що ФОС, які здатні реагувати з ХЕ, мають також більшу або меншу спорідненість і до m- і n-холінорецепторів (ХР), виявляючи при цьому холіноміметичну, холінолітичну та холіносенсібілізуючу дію на ХР [3].

Прозоровським В.Б. та його колегами доведено наявність у ФОС дистантної дії на клітини, що не мають іннервації: клітини крові і ендотеліоцити і описано наявність АХЕ в клітинах крові і ендотеліоцитах [5].

Поряд з холінергічними механізмами інтоксикації ФОС доведено розвиток також нехолінергічних механізмів.

Деякі ФОС здатні викликати віддалену нейротоксичну дію. Такий ефект проявляється через 14-21 день, іноді через 1-5 років після отруєння. Як наслідок спостерігають наступні клінічні прояви – виникнення атаксії, м'язова слабкість, парези та паралічі кінцівок. Такі симптоми виникають внаслідок загибелі аксонів. Вивчення історій хвороби осіб, які зазнали ураження пестицидами показали, що відбувається збільшення поширеності таких симптомів як дефіцит в когнітивній та психомоторній функції, зниження вібраційної чутливості, моторна дисфункція задовго після того як відбулось отруєння. Є дані про ефекти які спостерігались через більш ніж 10 років після отруєння [1].

Проводяться різноманітні дослідження з вивчення довгострокових наслідків впливу ФОП на розвиток хвороби Альцгеймера, розвиток хвороби Паркінсона, неврологічних дисфункцій, ожиріння та цукрового діабету.

Існуючі дослідження вказують на зв'язок між порушенням репродуктивної функції у населення, що працює чи проживає поряд з фермами (Peiris-Johna R.J. at al., 2008).

Дослідження препарату флупіразофос на щурах показало, що він призводить до затримки росту плоду [4]. Інша група вчених, що проводила

дослідження хлорпірофосу на швейцарських мишах-альбіносах встановила вплив пестициду на зачаття і передімплантаційні втрати залежно від дози (Ambali S.F. at al., 2010).

Особливої уваги потребує вивчення впливу ФОС на ембріональний розвиток людини. Доведено, що ФОП легко проникають через плацентарний бар'єр, також вони були виявлені в пуповинній крові та амніотичній рідині, що вказує на підвищений ризик негативного впливу на розвиток плоду (Ostrea Jr. E.M. at al., 2009). З впливом ФОП пов'язують підвищений ризик розвитку дефекту нервової трубки, аненцефалії, розщілини хребта (Rull R.P. at al., 2006). Так, затримку психічного розвитку, підвищену психомоторну активність, синдром дефіциту уваги, проблеми з концентрацією пов'язують з пренатальним впливом ФОС (Eskenazi B. at al., 2007). Є дані, що свідчать про підвищений ризик розвитку аутизму у тих дітей, чії матері під час вагітності піддавалися впливу хлорпірофосу. Дія ФОС в постнатальний період може призвести до проблем з руховими навичками, погіршення уваги та короткочасної пам'яті тощо.

При дії різних доз фосфорорганічних сполук виявлено порушення периферичного кровообігу в різних органах і тканинах, у тому числі в шкірних покровках. Виявлені зміни характеризуються, наприклад, набуханням ендотелію судин, появою лімфоцитарних інфільтратів в стінці судин.

Висновки. Токсичний вплив ФОП на організм людини характеризується багатьма напрямками, які пов'язано зі специфічною дією на різні біохімічні системи. Завданням майбутніх наукових розвідок може бути детальне вивчення плейотропних ефектів відомих активних фармацевтичних інгредієнтів, що пов'язані зі зменшенням негативних ефектів від ФОС, які потенційно можуть потрапити в організм.

Список літератури

1. Каган Ю.С. Блокаторы холинэстеразы. / Каган Ю.С., Н.В. Кокшарева, П.Г. Жминько. – В кн.: Общая токсикология. [под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова]. – М.: "Медицина", 2002. – С. 176 – 227
2. Chung, M.K.; Kim, J.C.; Han, S.S. Developmental toxicity of flupyrzofos, a new organophosphorus insecticide, in rats / M.K. Chung, J.C. Kim, S.S. Han // Food Chem Toxicol. – 2002. – Vol. 40(5). – P. 723-729.
3. Duysen E. Evidence for nonacetylcholinesterase targets of organophosphorus nerve agent: supersehsitivity of acetyl-cholinesterase knockout mouse to VX lethality / E. Duysen B. Li. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 2001. — Vol. 299, № 2. —P. 528-535.
4. Vucinic S. Acute organophosphate insecticide poisoning: Antidotes and intensive care management / S. Vucinic, D. Joksovic, V. Todorovic // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2003. – V. 41, № 4. – P. 444 – 445.
5. Worek F. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. / F. Worek, M. Koller // Toxicology. — 2005. — V. 214. — P. 182-189.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З БАКТЕРІОФАГАМИ

Шеремет М.П., Калюжная О.С., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Багатолітнє використання антибіотиків для лікування різноманітних захворювань призвело до виникнення стійкості бактеріальних штамів. Розробка нового препарату антибіотика, його клінічні випробування та реєстрація займають багато часу та дуже дорогі. Використання антибіотиків у клінічній практиці, зокрема загальновідомих побічних ефектів, може призводити до виникнення форм бактерій стійких до новосинтезованих препаратів. Як наслідок, кількість нових препаратів антибіотиків скорочується. В такій ситуації гідну альтернативу антибіотикам в терапії багатьох захворювань бактеріального походження здатні скласти препарати з бактеріофагами [1].

Бактеріофаги представляють собою віруси, які вибірково вражають бактеріальні клітини. Антибактеріальний ефект препаратів обумовлений введенням генома фага в бактеріальну клітину з подальшим його розмноженням та лізисом ураженої клітини. Бактеріофаги, що вишли в зовнішнє середовище в результаті лізису клітини, повторно вводять геном фага в клітину та призводять до лізису других бактеріальних клітин, діючи до повного знищення патогенних бактерій у вогнищі запалення.

Препарати бактеріофагів виготовляють сьогодні в Росії та Грузії. Останні данні свідчать про відновлення інтересів до фаготерапії. Препарати з бактеріофагами використовують для лікування та профілактики:

- інфекційних уражень шлунково-кишкового тракту (дизентерії, черевному тифі, дисбактеріозі),
- гнійно-запальних захворювань очей, вух, носа, ротової порожнини, горла, легенів (ангіна, отит, фарингіт, стоматит, парадонтит, гайморит, пневмонія),
- хірургічних інфекцій (обробка післяопераційних та гнійних ран, гнійні ураження шкіри, перитоніти),
- опікових ран,
- урогенітальних інфекцій (цистит, пієлонефрит) [3].

Традиційною формою випуску препаратів з бактеріофагами є рідкий препарат (крім таблетованих форм кишкових фагів), тому фаги використовують як оральні препарати у вигляді клізм, аплікацій, шляхом введенням в порожнини ран, матки, носа.

Препарати бактеріофагів використовують в клінічній практиці наряду з антибіотиками; фагові препарати перемагають антибіотикорезистентні збудники. Бактеріофаги не викликають побічних токсичних та алергічних реакцій та не мають протипоказань. Крім того, вони застосовуються при лікуванні ряду захворювань вагітних жінок в поєднанні з другими лікарськими препаратами.

Використання препаратів бактеріофагів стимулює активізацію факторів

специфічного та неспецифічного імунітету, тому фаготерапія особливо ефективна при лікуванні хронічних запальних захворювань. Бактеріофаги не заважають здійсненню лікувальної дії інших препаратів (антибіотиків, симбіотиків, пробіотиків) та не чутливі до їх впливу.

Бактерії рода *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* відносяться до розряду внутрішньо-госпітальних та являються причиною хірургічних та шлункових інфекцій, урогенітальної патології, гнійно-септичних та ентеральних захворювань. Летальність при цих захворюваннях досягає 30-60 %. Разом з тим лікування утруднено високою часткою (50-95 %) антибіотикорезистентності, проявом токсичних та багаточисленних алергічних реакцій, а також ускладненнями у вигляді явищ дисбактеріозу [2].

В таблиці 1 представлений перелік препаратів з бактеріофагами, що випускаються.

Таблиця 1

Перелік препаратів бактеріофагів, що випускаються промисловістю

№	Найменування бактеріофага	Форма випуску	Виробник
1	Бактеріофаг дизентерійний полівалентний	Розчин для прийому всередину	Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія; Хабаровське підприємство виробництва бакпрепаратів, Росія 3
		Пігулки вкриті кислототривкою оболонкою	Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія; Хабаровське підприємство виробництва бакпрепаратів, Росія 3
2	Бактеріофаг черевнотифозний	Пігулки вкриті кислототривкою оболонкою	Іммунопрепарат, Росія
3	Бактеріофаг коліпротейний	Розчин для прийому всередину, місцевого і зовнішнього застосування	Імбіо, Росія; Іммунопрепарат, Росія
4	Бактеріофаг сальмонельозний груп ABCDE	Пігулки вкриті кислототривкою оболонкою	Імбіо, Росія; Іммунопрепарат, Росія
5	Інтести-бактеріофаг	Розчин для прийому і секторального застосування	Імбіо, Росія; Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія; Vani Ltd, Грузія
6	Бактеріофаг колі	Розчин для прийому всередину, місцевого і зовнішнього застосування	Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія; Хабаровське підприємство виробництва бакпрепаратів, Росія 3

Продовження табл. 1

7	Бактеріофаг протейний	Розчин для прийому всередину, місцевого і зовнішнього застосування	Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія; Хабаровське підприємство виробництва бакпрепаратів, Росія
8	Бактеріофаг стрептококовий	Розчин для прийому всередину, місцевого і зовнішнього застосування	Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія;
9	Бактеріофаг <i>Ps. aeruginosa</i> (синьогнійний)	Розчин для прийому всередину, місцевого і зовнішнього застосування	Імбіо, Росія; Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія; Bani Ltd, Грузія
10	Бактеріофаг стафілококовий	Розчин для прийому всередину, місцевого і зовнішнього застосування	Імбіо, Росія; Іммунопрепарат, Росія; Біомед, Росія; Bani Ltd, Грузія
		Супозиторії	Імбіо, Росія;
11	Гель з бактеріофагами	Гель	Мірра Люкс, Росія

В якості висновку хотілось би означити деякі позитивні якості бактеріофагів: вони високоспецифічні при лікуванні інфекцій, не пригнічують нормальну мікрофлору і не порушують природний баланс внутрішнього середовища організму; бактеріофаги не мають протипоказань для застосування; бактеріофаги не викликають резистентності мікроорганізмів; бактеріофаги не токсичні, не викликають алергій. Ці переваги обумовили проведення досліджень на кафедрі біотехнології НФаУ з розробки лікарської форми з бактеріофагами для місцевого застосування при лікуванні інфекційних захворювань.

Список літератури

1. Вартанян Ф.Е. Актуальные проблемы обеспечения лекарственными средствами населения развитых стран / Ф.Е. Вартанян, С. В. Рожецкая // Фармация. - 2001. - №3 - С.39-40.
2. Лазарева Е.Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний/ Е.Б. Лазарева// Антибиотики и химиотерапия.- 2003.-С. 36-40.
3. Sulakvelidze A. Bacteriophage Therapy / A. Sulakvelidze, Z. Avalidge, J. G. Morris // Antimicrobial agents. - 2001.- №3(45).-Р. 649-659.

РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ СТАНДАРТИЗОВАНОЇ СУБСТАНЦІЇ МЕДУ ПОРОШКОПОДІБНОГО МЕТОДОМ АКТИВАЦІЙНОГО СУШІННЯ

Шпичак О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В умовах сучасного виробництва хіміко-фармацевтичних підприємств, важливого значення набувають питання обробки вхідної сировини з метою подальшого створення на її основі високоефективних вітчизняних лікарських субстанцій. Відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Створення стандартизованих біологічно активних субстанцій та лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва» (номер державної реєстрації НДР 0114U000963), на підставі цілеспрямованого регулювання фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних факторів, нами проводяться дослідження з розробки нових оригінальних вітчизняних лікарських препаратів у вигляді твердих, м'яких та аерозольних лікарських форм з використанням як активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва – меду порошкоподібного (МП) та фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) для комплексного застосування в медицині та косметологічній практиці [1, 2].

Мета дослідження. Метою даної роботи є обґрунтування науково-методичних підходів до експериментальної розробки промислової технології стандартизованої субстанції МП, одержаної методом активаційного сушіння.

Методи дослідження.

В роботі були використані фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, графічні та статистичні методи досліджень.

На підставі проведеного порівняльного аналізу сучасних методів сушіння біологічної сировини природного й рослинного походження (інфрачервоного, мікрохвильового, сублімаційного, кондуктивного, конвективного, акустичного та ін.), було встановлено, що із вище наведених методів, найбільш прийнятним для одержання стандартизованої субстанції МП є метод активаційного сушіння, який є основою ЮВЕТ-технології [3], що дозволяє отримувати тонкодисперсні порошки з біологічного та рослинного матеріалу зі збереженням комплексу біологічно-активних речовин (БАР), смакових, ароматичних складових та ін. [4]. Перевагами ЮВЕТ-технології є те, що зневоднення природної сировини і подрібнення її в порошок відбувається з повним збереженням структури клітини, що дозволяє не тільки повністю зберегти біоенергетику та біологічно активні сполуки вихідної сировини, але й у десятки разів збільшити сумарний енергетичний заряд кінцевого продукту, що дає подвійний позитивний ефект впливу на організм людини [3].

Основою ЮВЕТ-технології є установка порошкова «ЮВЕТ» ПП «Український технологічний центр», м. Харків (сертифікат відповідності серія ВВ № 320028 «Установки активаційні сушильно-подрібнювальні «ЮВЕТ»,

zareestrovano v Reestri UA1.007.0103309-10 vid 16.08.2010 p. Derzhavnoi systemi sertifikatsii UkrSEPRO), yaka pryznachena dlya vyrobnytstva poroshkiv z ovochiv, fruktiv, ygid, grybiv, m'ya, ryby, LPS, zernobobovih, spetsii, medu ta in. [3]. Osnovnymi spozhyvachamy poroshkiv, otrymanyh aktyvatsiynym metodom sushinnia e: molokozavody, konditer'skii fabryky, khlibopekars'ka, farmatsevtichna, parfumerna promyslovosti pry vyrobnytstvi harchovih dobavok, natural'nykh barvnykiv, pryrodnykh substantsii, likars'kykh preparativ ta in.

Aktyvatsiyniy metod sushinnia z odnochasnym podribnenniam syrovyny v poroshok peredbachae bezperervnyi mekhanichnyi roztyn kapilyriv tverdykh chastykh syrovyny, sho piddaetsya pererobtsi, z odnochasnym vyparovuvanniam vivylnenoii z kapilyriv vody, yaka u vyglyadi obolonky z paropovitranoi sumishi zakhyschaie kozhnu vysushenu chastyнку vid dii teplovoho agenta, zavdyaki chomu na ii poverykhi temperatura ne perevyshchuie 20-25 °C.

Pid chas sushinnia v nevelykomu ob'emi tsylindrychnoho aktyvatora ustanovky «YUBET» stvoryuetsya neskinchenno rozvynena poverykha vyparovuvannia – sushinnia (znevodnennia) syrovyny z odnochasnym podribnenniam ii v poroshok. Pry tshomu odnochasno diuot bliz'ko vosh'my riznykh fizychnykh metodiv, yaki pozytyvno vplyvauot na produktyvnist' ustanovky i yakist' kinsevoho produkty. Krym toho, aktyvatsiyniy metod dozvoliaie provodity znevodnennia z odnochasnym podribnenniam syrovyny na poroshky pry nyz'kykh temperaturakh, napryklad, u parakh azotu.

Mekhanizm protsesu sushinnia produktyv, sho vtrachauot chastyńky vil'noii i zv'yazanoi vody, polygaie v tomu, sho v zamknytomu tsylindrychnomu ob'emi ustanovky za dopomohou nozhiv-aktyvatoriv u zakruchenomu kilytsi-lytsi znevodnenoii syrovyny, formuetsya znachnyi ob'em vyparenoi poverykhi chastyńok i utvoryuetsya mezga. Vologi chastyńky syrovyny, obertauochys' u kilytsi-lytsi, postoińno potraplyauot pid diu nozhiv-aktyvatoriv, sho obertauotys' iz zadanoiu shvydkistiu, i rozrizauot ih, zavdyaki chomu voda, yaka vykhodyt iz rozrizanykh chastyńok syrovyny, zduvaetsya z ih poverykhi, peretvoryuochys' na parogazovu sumish.

U poveryknevomu shari kilytsia-lytsi chastyńky znevodnenooho produkty, yaki dosyagly pevnoi vologosti v mezhakh 6-10 % i dyspersnosti v serednyomu 50-75 mikron, vidryvauotys' vid kilytsia i pryamouot vgoru po tsylindru, poky ne potraplyat u tsykon-separator, v yakomu peremishchauotys' v prymach-zbirnyk, vidokremlyuochys' vid parogazovoi sumishi, yaka vidlitaie v atmosferu abo ulovlyuetsya spetsial'nyim prystroiem, peretvoryuochys' na vodu, zavdyaki chomu na stadii pererobky syrovyna ne okysnuetsya, a tekhnologichnyi protses vvazhayetys' ekolohichno chystym i ne zabrudnuie navkolyshnie seredovyshche.

V khodi eksperymentu, substantsiu MP otrymuvaly z medu natural'noho z dobavkoiu napovnyuvacha metodom aktyvatsiynoho sushinnia z odnochasnym podribnenniam u tonkodyspersnyi poroshok. Eksperymental'ni doslidzhennia provodylis' v umovakh TOV «YUBET-EKO», m. Kharkiv (lyst № 005 vid 18.12.2015 p.).

Z metoiu efektyvnooho provedennia znevodnennia eksperymental'nykh zrazkiv medu natural'noho ta pidtverdzhennia mozhlyvosti podal'shoho seriynoho

виробництва субстанції МП, в експерименті було використано установки «ЮВЕТ-СП» попереднього сушіння (рис. 1). та «ЮВЕТ 005» (рис. 2) [3, 5-7].



Рис. 1. Установка «ЮВЕТ-СП» попереднього сушіння, яка при комбінованому сушінні висушує з продукту (у вигляді мезги, або соломки, або пластинок) вільну воду з 95-80 до 20-30 % вологості



Рис. 2. Установка «ЮВЕТ 005» порошкова активаційна сушильно-подрібнювальна для сушіння або досушування сировини до 6-10 % вологості та подрібнення її до порошкоподібної маси преміум-класу

Дані установки розроблені Українським технологічним центром (м. Харків), які призначені для використання на підприємствах харчової і переробної промисловості, а також у фармацевтичній, косметологічній та інших галузях народного господарства для виробництва порошків активаційним методом за ЮВЕТ-технологіями та дозволяють одержати порошкоподібну масу з достатньою плинністю і продуктивністю 5-80 кг/год,

дисперсністю 25-100 мікрон і вологістю 6-10 % із повним збереженням БАР у висушених порошках і зберіганням смакових та інших властивостей.

Основні технічні характеристики установки «ЮВЕТ 005» порошкової активаційної наведені в ТУ У 29.5-23913766-004-2005 та Настанові з експлуатації АИАК.101136.001 РЭ «Установка активаційна сушильно-подрібнювальна «ЮВЕТ» (табл. 1).

Таблиця 1

Основні технічні характеристики установки «ЮВЕТ005»

Характеристика	Значення параметра
Продуктивність за сухим порошком, кг/год, залежно від вологості сировини ¹	Від 6 до 10
Продуктивність за сільськогосподарською сировиною, що переробляється, кг/год	Від 36 до 60
Дисперсність порошку, мкм	Від 15 до 100
Вологість порошку, %	Від 6 до 12
Температура нагрівання продукту, що сушиться, °С	Від 25 до 42
Встановлена потужність, кВт/год	60
Габарити (довжина, ширина, висота), м	1,8 × 1,3 × 3,0
Маса базової установки, кг	780
Частота обертання ножів активатора, об/хв ² :	
- електродвигун 7,5 кВт 50 Гц	≈ 3000
- електродвигун 7,5 кВт 100 Гц	≈ 6000

Примітки: 1. Продуктивність за порошком з будь-якого зерна дисперсністю 15 мкм в об'ємі 200 кг/год.

2. Частота обертання ножів активатора регулюється електронним перетворювачем у діапазоні від 1500 до 4800 об/хв.

Для отримання дослідно-промислової партії субстанції МП, в ході експерименту нами були використані 5 зразків експериментальних об'єктів різних сортів меду натурального наступних серій:

- 1) *№ 34 (201) – мед акацієвий (с. 070811), зібраний з пасіки с. Старий Мартинів Галицького р-ну Івано-Франківської обл.;
- 2) № 45 (227) – мед квітковий (с. 290712), зібраний з пасіки с. Скосогорівка Богодухівського р-ну Харківської обл.;
- 3) № 51 (270) – мед гречаний (с. 180812), зібраний з пасіки с. Червона Володимирівка Хмельницького р-ну Вінницької обл.;
- 4) № 56 (275) – мед соняшниковий (с. 110812), зібраний з пасіки с. Олексіївка Кіровоградського р-ну Кіровоградської обл.;
- 5) № 64 (283) – мед липовий (с. 100713), зібраний з пасіки смт. Вороніж Шосткінського р-ну Сумської обл.

Дані зразки меду натурального використовувались при розробці монографії «Мед», яку введено до Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0 [8].

У результаті проведених експериментальних досліджень було одержано 5 зразків порошкоподібної субстанції МП, які піддавали випробуванням з контролю якості відповідно до вимог розроблених нами ТУ У 10.8-39834691-001:2015 «Мед порошкоподібний» [9] та проекту монографії «Мед порошкоподібний» до ДФУ. Дослідження проводились на базі Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків) під керівництвом провідного наукового співробітника, д-ра хім. наук А. Г. Котова.

Основні результати. За органолептичними показниками одержані активаційним методом зразки субстанцій МП представляють собою сухі, тонкодисперсні порошки, без сторонніх домішок, сипкої, однорідної консистенції, приємні на смак, без сторонніх присмаків і запахів, однорідні по всій масі з різними відтінками кольору залежно від вихідної сировини.

Характеристика фізико-хімічних показників одержаних зразків субстанції МП представлена в табл. 2.

Таблиця 2

Характеристика фізико-хімічних показників експериментальних зразків меду порошкоподібного, одержаних методом активаційної сушки

Показник	Вимоги згідно ТУ У 10.8-39834691-001:2015	Досліджувані зразки МП, отримані із серій №№ 34(201), 45(227), 51(270), 56 (275), та 64(283) меду натурального*				
		1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6	7
Масова частка води та летких речовин, %, не більше	8,0 ± 0,5	6,0 ± 0,4	6,2 ± 0,5	5,8 ± 0,4	6,4 ± 0,3	6,5 ± 0,3
Масова частка відновлювальних вуглеводів (до безводної речовини), %, не менше	70,0 ± 2,0	74,0 ± 2,0	75,0 ± 1,5	77,0 ± 2,5	73,0 ± 2,0	74,0 ± 2,5
Масова частка сахарози (до безводної речовини), %, не більше	6,0 ± 0,3	5,5 ± 0,3	5,7 ± 0,1	5,6 ± 0,2	5,7 ± 0,3	5,5 ± 0,2
Діастазне число, од. Готе, у перерахунку на безводну речовину, не менше	15,0 ± 0,2	19,0 ± 0,2	21,0 ± 0,3	22,0 ± 0,1	19,0 ± 0,3	20,0 ± 0,2
Вміст 5-ГМФ, у перерахунку на сухий залишок, не більше	0,008 % (80 ppm) 80 ± 2,0 мг/кг	0,055 % (55 ppm) 55 ± 2,0 мг/кг	0,057 % (57 ppm) 55 ± 1,5 мг/кг	0,056 % (56 ppm) 55 ± 2,0 мг/кг	0,057 % (57 ppm) 55 ± 1,5 мг/кг	0,058 % (58 ppm) 55 ± 2,0 мг/кг

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Кислотність, міліеквіваленти гідроокису натрію ($0,1 \text{ моль/дм}^3$) на 1 кг, не більше	$50,0 \pm 2,0$	$42,0 \pm 2,0$	$43,0 \pm 1,5$	$45,0 \pm 2,0$	$43,0 \pm 1,5$	$46,0 \pm 2,0$
Вміст проліну, у перерахунку на безводну речовину, не менше, %	$0,03 \%$ $300 \pm 0,5$ мг/кг	$0,04 \%$ $432 \pm 0,5$ мг/кг	$0,04 \%$ $456 \pm 0,5$ мг/кг	$0,04 \%$ $474 \pm 0,5$ мг/кг	$0,04 \%$ $483 \pm 0,5$ мг/кг	$0,04 \%$ $467 \pm 0,5$ мг/кг
Масова частка золи, %, не більше	7,0	4,0	4,5	4,7	5,0	4,3
Крупність помелу: – залишок на ситі з дрітної сітки № 067, %, не більше	1,0	0,75	0,78	0,82	0,77	0,85
Масова частка сторонніх домішок, %, не більше: – металоманітних (розміром в найбільшому лінійному вимірі не більше 0,3 мм) – мінеральних, нерозчинних в соляній кислоті – рослинного походження	3×10^{-4} 1,0 не допускається	$2,4 \times 10^{-4}$ 0,5 не виявлено	$2,5 \times 10^{-4}$ 0,6 не виявлено	$2,7 \times 10^{-4}$ 0,5 не виявлено	$2,6 \times 10^{-4}$ 0,7 не виявлено	$2,5 \times 10^{-4}$ 0,6 не виявлено

Примітка*. – №№ 34(201), 45(227), 51(270), 56 (275), та 64(283) – номери зразків меду натурального, зареєстровані в журналі вхідних зразків наскрізної нумерації відділу ДФУ «Лікарська рослинна сировина» ДП «УНФЦЯЛЗ», м. Харків при розробці монографії «Мед» до ДФУ 2.0.

За органолептичними показниками та результатами проведених фізико-хімічних досліджень випробовуваних зразків (табл. 2), було встановлено, що усі одержані серії субстанції МП відповідають якісним і кількісним характеристикам, наведеним в ТУ У 10.8-39834691-001:2015, гармонізованих з проектом монографії «Мед порошкоподібний» для включення в ДФУ.

Необхідно відзначити, що якість порошоків, які виготовляються за ЮВЕТ-технологією, була також підтверджена проведеними дослідженнями НДІ Академії сільськогосподарських наук Російської Федерації із рекомендаціями до застосування в харчовій промисловості, а метод активаційного сушіння був визнаний одним із кращих способів виробництва порошоків з біологічної та рослинної сировини, а також із меду натурального [2].

Висновки.

1. На підставі проведеного аналізу сучасних методів сушіння біологічної сировини природного і рослинного походження, і з використанням ЮВЕТ-технології, обґрунтовано науково-методичні підходи до експериментальної розробки промислової технології стандартизованої субстанції МП, одержаної методом активаційного сушіння.

2. Доведено, що біологічно активні речовини, які містяться в досліджуваних субстанціях, сприяють підвищенню енергетичних і регенерувальних процесів у пошкоджених тканинах, а отримані результати в подальшому можуть бути використані при розробці нормативно-технічної документації на створювані лікарські апіпрепарати.

Список літератури

1. Тихонов, А.И. «Посвящаю Вам...»: Биобиблиография / Сост. С. А. Тихонова, А. Б. Юрьева. – Х.: Оригинал, 2010. – 271 с.

2. Шпичак О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра фарм. // О. С. Шпичак. – Х., 2016. – 45 с.

3. Юдин, А. И. Инновационные технологии и конструктивные особенности оборудования для получения пищевых порошков : моногр. / А. И. Юдин. – Х., 2010. – 140 с.

4. Пат. на корисну модель 84714 Україна, МПК A23B 7/026. Спосіб отримання порошкоподібного продукту з біологічної сировини / Юдін О. І. ; заявник та патентовласник Юдін О. І. – № u 2013 06409 ; заявл. 23.05.13 ; опубл. 25.10.13, Бюл. № 20.

5. Пат. на корисну модель 83839 Україна, МПК A23B 7/026. Установка для отримання порошкоподібного продукту з біологічної сировини / Юдін О. І. ; заявник та патентовласник Юдін О. І. – № u 2013 06413 ; заявл. 23.05.13 ; опубл. 25.09.13, Бюл. № 18.

6. Пат. на полезую модель 136686 РФ, МПК7 A23B 7/026. Установка для получения порошкообразного продукта из биологического сырья / Юдин А. И. ; заявитель и патентообладатель Юдин А. И. – № 2013137867 ; заявл. 23.05.13 ; опубл. 20.01.14, Бюл. № 19.

7. Пат. на полезную модель за № 79383 РФ, МПК A23B 7/026. Установка для получения пищевого порошка из биологического сырья / Юдин А. И., Юдина С. Д., Юдин С. А., Юдин Е. А. ; заявитель и патентообладатели : Юдин А. И., Юдина С. Д., Юдин С. А., Юдин Е. А. – № 2008125683 ; заявл. 02.07.07 ; опубл. 10.01.09, Бюл. № 16.

8. Мед : монографія // Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – С. 436–439.

9. ТУ У 10.8–39834691–001:2015 «Мед порошкоподібний» // Мінекономрозвитку України. – К., 2015. – 25 с.

ПРОФИЛАКТИКА ЙОД-ДЕФИЦИТА В ЭНДЕМИЧЕСКИХ ЗОНАХ ЗА СЧЕТ ОБОГАЩЕНИЯ ХЛЕБОБУЛОЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ

Шуваева Е.Г., Кузнецова Е.А.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
им. И.С. Тургенева, г. Орел, Россия

Введение. Снижение содержания йода в основных продуктах питания приводит к йодной недостаточности человека и сопутствующим этому заболеваниям, так как йод является жизненно необходимым элементом. Проблему йод-дефицита и профилактику заболеваний, связанных с недостаточностью йода у населения, проживающего в эндемических зонах по данному микроэлементу, можно решить с помощью введения его в продукт ежедневного потребления, которым на Руси издревле считается хлеб.

Питание является одним из важнейших факторов, опосредствующих связь человека с внешней средой и определяющих состояние здоровья населения. В последнее время во всех средствах массовой информации затрагивается тема рационального питания, придерживаясь которого человек создает условия для нормального физического и умственного развития своего организма, поддерживает высокую работоспособность, способствует профилактике различных заболеваний и снижению воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [1]. При этом следует отметить, что значительный объем из продуктов потребительской корзины приходится на хлеб и хлебобулочные изделия, вследствие чего они являются наиболее подходящими объектами для обогащения.

Особую актуальность в современном мире представляет проблема дефицита йода, поскольку большое количество регионов России является эндемическими зонами по данному элементу.

Так как йод является жизненно необходимым элементом, то снижение содержания йода в основных продуктах питания приводит к йодной недостаточности человека и патологическим изменениям щитовидной железы, что на сегодняшний день является прогрессирующим заболеванием. Дефицит йода приводит к следующему: нарушению умственных и психических функций организма; развитию зоба и нарушению функций щитовидной железы; гипотиреозу, гипертиреозу, узловым заболеваниями; сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу; замедлению психического и физического развития детей; нарушениям работы желудочно-кишечного тракта; бесплодию, снижению потенции, спонтанным абортam, мертворождению и т.п. [1, 2].

Целью исследования является разработка методов и способов производства хлебобулочных изделий с применением йодированных дрожжей.

Согласно медицинским нормам суточное потребление йода должно составлять порядка 150-200 мкг. Основными источниками йода для организма человека являются морепродукты, а также применяемые в пищевой промышленности йодофоры и йодированная соль [4]. Однако при этом возникают спорные вопросы, касающиеся остаточного содержания йода в этих

продуктах, поскольку он является летучим соединением.

Методы исследования. Проблему йод-дефицита и профилактику заболеваний, связанных с недостаточностью йода у населения, можно решить с помощью введения его в продукт ежедневного потребления – хлеб [3].

Разработана технология хлебопекарных дрожжей обогащенных йодом. При производстве хлебопекарных дрожжей предусматривается их многостадийное культивирование на питательной среде, содержащей источники углерода, азота, фосфора, микро- и макроэлементов с получением дрожжевого молока, в дрожжевое молоко равномерно вводится источник йода, затем проводится фильтрация и прессование дрожжевой массы. Дрожжи йодированные прессованные получают на стандартном технологическом оборудовании по специально разработанной технологии.

По органолептическим и физико-химическим показателям йодированные дрожжи соответствуют требованиям, предъявляемым к дрожжам хлебопекарным прессованным по ГОСТ 171-81. Стойкость и подъемная сила дрожжей прессованных соответствуют требованиям государственного стандарта на дрожжи хлебопекарные.

Основные результаты. В качестве источника йода в производстве хлебобулочных изделий используются предварительно обогащенные йодом дрожжевые клетки. В качестве источника йода использовали органический йодсодержащий субстрат из морских водорослей. Прессованные дрожжи имеют содержание йода равное 2,0-9,0 мг на 1 кг массы товарных дрожжей, влажность - не более 75%.

Популяция дрожжевых клеток не подвергается прямому воздействию неорганического йода и не меняет своих биологических характеристик, присущих товарной продукции, которая в то же время становится источником поступления одного из важнейших для здоровья микроэлемента.

Выводы. Хлеб традиционно считается основным продуктом питания, потребляется круглый год независимо от сезона всеми группами населения, вследствие чего является наиболее подходящим объектом обогащения. Их использование в производстве хлебобулочных изделий, употребление которых позволит, не меняя привычки россиян и рацион их питания, обогатить организм потребителя необходимым для здоровья содержанием йода.

Разработанная технология обогащенных йодом ржано-пшеничных заварных хлебобулочных изделий с использованием прессованных дрожжей обогащенных йодом. Введение обогащенных йодом хлебобулочных изделий в рацион питания населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях, позволит успешно проводить массовую профилактику йод-дефицитных состояний.

Список литературы

1. Гаппаров, М.Г. Функциональные продукты питания / М.Г. Гаппаров // Пищевая промышленность. – 2003. – № 3, С. 9-11.
2. Обзор рынка функциональных хлебобулочных изделий / Хлебопечение России. – 2003. – № 11., С. 9-12.
3. Дударькова, Н.В., Столярова В.А. Йоддефицитные состояния и пути их

коррекции / Тез. докл. межд. симпозиума «Федеральный и региональный аспекты государственной политики в области здорового питания». - Кемерово, 2002. С. 22-23.

4. Спиридонов, А.А Обогащение йодом продукции животноводства. Нормы и технологии / Спиридонов А.А., Мурашова Е.В., Кислова О.Ф. – СПб.: 2014, С. 105-107.

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У ФОРМІ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ:
ХАРАКТЕРИСТИКА, ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ**
Шульга Л.І., Пімінов О.Ф., Безценна Т.С., Безкровна К.С.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Важливе значення у фармакотерапії багатьох захворювань, серед яких і стоматологічні, має правильно обрана лікарська форма препарату, яка забезпечує найповніше вивільнення та цілеспрямовану доставку активних інгредієнтів до місць ураження.

У стоматологічній практиці для лікування запальних захворювань пародонту (ЗЗП) і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) застосовують препарати у вигляді різних лікарських форм: рідких, твердих, м'яких, під тиском. Рідкі стоматологічні препарати нескладні за технологією одержання, але не здатні глибоко проникати у тканини пародонта, мають незначну тривалість терапевтичного впливу, оскільки швидко вимиваються слиною з ротової порожнини. Лікарські засоби (ЛЗ) у формі гелів і мазей швидко всмоктуються крізь СОПР, але до їх недоліків можна віднести недостатню абсорбцію та короткочасну дію. Є форми суто промислового виробництва для використання в стаціонарних і амбулаторних умовах, деякі стоматолог виготовляє безпосередньо перед застосуванням, а за призначенням клініциста виготовленими вдома водними витяжками з лікарської рослинної сировини пацієнт продовжує лікування самостійно. Але, крім традиційних лікарських форм, з'являються повідомлення науковців про відродження та пристосування до стоматологічної практики такої лікарської форми як медичні олівці [3].

Мета дослідження. Розглянути ЛЗ у формі медичних олівців, охарактеризувати складові діючі речовини, спосіб одержання, фармакологічну дію, окреслити перспективи створення медичних олівців для терапевтичної стоматології.

Методи дослідження. У ході досліджень використано методи системного аналізу, логічний та узагальнення.

Основні результати. Медичні олівці – тверді ЛЗ, призначені для багаторазового нанесення на незначні ділянки поверхні шкіри чи слизових оболонок з метою одержання місцевої дії. При застосуванні їх поверхня розчиняється чи стирається без травмування зони обробки. Медичні олівці – лікарська форма у вигляді циліндричних паличок масою від 0,5 до 10,0 г, товщиною 4–8 мм і завдовжки до 10 см, які округло загострені з одного кінця.

Медичні олівці складаються з однієї або більше діючих речовин, або діючі речовини розчинені чи дисперговані в основі, а також допоміжних речовин, які утворюють просту або складну основу. Основу медичних олівців обирають з урахуванням їх призначення, біодоступності діючих речовин, сумісності компонентів препарату. Характеристика олівців з відображенням вмісту діючих речовин наведена у таблиці 1.

Характеристика медичних олівців

№ з/п	Види олівців	Вага	Вміст діючих речовин	
Плавлені олівці				
1.	Олівці галуневі (Stili aluminis)		Алюмокалієві галуни Гліцерин	0,6 0,025
2.	Олівці кровоспинні (Stili haemostaticae)	1,0–10,0	Галуни алюмокалієві Алюмінію сульфат Залізо хлорне	75 ч. 15 ч. 10 ч.
3.	Олівці ляпісні (Stili Argenti nitratis)	0,5–0,6	Срібла нітрат Калію нітрат	1 ч. 2 ч.
Олівці з гідрофільних мас				
4.	Купоросні олівці (Stili Cupri sulfatis)	0,7–0,8	Міді сульфат Желатин	98 ч. 2 ч.
Олівці з жирових мас				
5.	Олівці ментолові (Stili Mentholi)	5,0 10,0	Ментол Парафін	1 ч. 4 ч.
6.	Олівці гексахлоранові (Stili Gexachlorani)		Гексахлоран у парафіні	70 %

Медичні олівці мають різну внутрішню структуру і за дисперсіологічною класифікацією належать до різних формованих дисперсних систем: вилиті та одержані методом викачуванням з жирових мас – вільні всебічно-дисперсні системи з пружно-в'язким дисперсійним середовищем, отримані плавленням деяких солей (галуни, міді сульфат та ін.) – зв'язано-дисперсними системами без дисперсійного середовища. До складу медичних олівців можуть входити природні (масло какао, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, їх сплави з воском та ін.) і/або синтетичні (макроголи, їх суміші та ін.) допоміжні речовини, антимікробні консерванти, дозволені до медичного застосування.

Технологічні схеми отримання медичних олівців: виливання, пресування, викачування, занурення. Отримують їх плавленням будь-якої солі, вилитої у спеціальну форму і застиглої в ній, або змішуванням лікарських речовин з тістоподібною чи жирною основою і подальшим викачуванням в палички, які тверднуть після висихання (на гідрофільних основах). Форма олівців надавалася деяким лікарським речовинам, що виявляють антисептичну або припікальну дію (срібла нітрат, мідний купорос, галуни). У формі олівців випускаються деякі знеболювальні і відволікаючі речовини (ментол), а також деякі кровоспинні засоби (галуни, хлорне залізо).

На сучасному фармацевтичному ринку представлено декілька різновидностей медичних олівців: кровоспинні (застосовується при незначних порізах, подряпинах), протиастудні, а також олівці для ветеринарії [2].

Науковці інформують про розробку медичних олівців з камфорою. Відомо, що камфора використовується в медичній практиці як відволікаючий, антимікробний та протизапальний засіб. Як формоутворювальні та згущувальні

речовини були обрані віск бджолиний, масло какао, ПЕО-1500, ПЕО-4000 та ПЕО-6000. Для поліпшення пластичних властивостей і забезпечення одержання рівномірного мазка застосовували масло персикове та ПЕО-400, а для збільшення спорідненості рідких, твердих і в'язких компонентів основи та ЛЗ, рівномірного розподілу лікарських речовин в основі, рівномірності дозування вводили поверхнево активні речовини. Введення камфори в основу здійснювали за типом розчину (температура 56–60 °С), а для формування олівців використовували метод виливання [1].

Повідомляється щодо створення стоматологічних олівців, де у якості діючої субстанції в основу олівця введено олійний екстракт з розробленого рослинного збору, а також про розробку олівців стоматологічного та дерматологічного призначення, оскільки дана лікарська форма зручна при нанесенні лікарських речовин на СОПР чи поверхню шкіри [3].

Отже, доцільною є розробка складу стоматологічного ЛЗ у формі медичних олівців, які б сприяли усуненню запального процесу, затримували ріст пародонтопатогенних мікроорганізмів, мали ранозагоювальний ефект. У зв'язку із зазначеним, підтверджена раціональність застосування хлорофіліпту екстракту густого як рослинної субстанції медичних олівців у концентрації 2 % [4]. Для надання належної форми та забезпечення відповідних споживчих характеристик комплексом технологічних досліджень визначено склад допоміжних речовин, розроблено технологію ЛЗ методом виливання: доведено раціональність гомогенізації хлорофіліпту екстракту густого зі сплавом емульгатора Т-2 з половинною кількістю масла какао та подальшим додаванням решти масла какао, що враховано при складанні технологічної інструкції на виготовлення медичних олівців «Дентастіл» в умовах аптек [5].

Висновки. Актуальним завданням фармацевтичної технології лишається розробка нових оригінальних препаратів у вигляді як класичних, так і відроджених лікарських форм, у тому числі медичних олівців, які можливо виготовляти екстемпорально в аптечних закладах з виробничою функцією.

Подальші дослідження у напрямку відродження з пристосуванням до стоматологічної практики твердої лікарської форми – медичних олівців сприятимуть збільшенню можливостей фармакотерапії ЗЗП і СОПР при наданні стоматологічної допомоги дитячому і дорослому населенню.

Список літератури

1. Кузнецова Л. С. Разработка состава, технологии и анализ карандашей медицинских с камфорой / Л. С. Кузнецова, Т. Т. Лихота // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 522–525.
2. Лиходед В. А. О возможности использования новых вспомогательных веществ в технологии лечебных карандашей для ветеринарии / В. А. Лиходед, Л. Л. Ахметгалиева // *Фармация*. – 1992. – № 6. – С. 20–24.
3. Разработка стоматологических карандашей с растительным масляным экстрактом / К. А. Пупыкина, В. А. Лиходед, А. Н. Мингазова, Р. Р. Кутушева // *Фармация*. – 2008. – № 1. – С. 28–30.
4. Шульга Л. І. Обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження та її вмісту у складі медичних олівців методом *in vivo* /

Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна // Фармац. часопис. – 2012. – № 3. – С. 76–79.

5. Шульга Л. І. Розробка технології медичних олівців «Дентастіл» з рослинним екстрактом / Л. І. Шульга // Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23 (4). – С. 552–557.

**ИЗУЧЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ
ЧЕРТОПОЛОХА КУРЧАВОГО**

Юдина Ю.В.¹, Бевз Н.Ю.¹, Гладух Е.В.¹, Омирбаева А.Е.², Датхаев У.М.²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков Украина

²Казахский национальный университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы,
Республика Казахстан

Введение. Введение методики количественного определения в монографию национальной фармакопеи предусматривает изучение комплекса валидационных характеристик.

Нами согласно требованиями ГФ РК [1] была проведена валидация методики определения суммы флавоноидов в траве чертополоха методом абсорбционной спектрофотометрии для включения в аналитическую документацию.

Методы исследования. Валидацию методики проводили методом математической статистики по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность [1].

Валидации была подвергнута следующая методика:

Основной раствор. 1,00 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12), 1 мл раствора 5 г/л гексаметилентетрамина Р, 20 мл ацетона Р, 2 мл кислоты хлористоводородной Р₁ помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин и фильтруют через ватный тампон в колбу. Ватный тампон помещают в круглодонную колбу с остатком и экстрагируют ацетоном Р двумя порциями по 10 мл, проводя кипячение каждый раз с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают. Каждое извлечение фильтруют через ватный тампон в колбу. Охлажденные объединенные ацетоновые извлечения фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу. Ополаскивая колбу и промывая фильтр ацетоном Р, доводят объем раствора до 50,0 мл. 20,0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл воды Р и встряхивают смесь с 15 мл этилацетата Р, добавляя 2,0 г мелко измельченного порошка натрия хлорида, а затем – с тремя порциями этилацетата Р по 10 мл. Этилацетатные извлечения объединяют в делительной воронке, промывают 2 порциями воды Р по 50 мл, фильтруют через слой 10 г натрия сульфата безводного Р в колбу и доводят объем раствора этилацетатом Р до 50,0 мл.

Испытуемый раствор. К 10,0 мл основного раствора прибавляют 1 мл реактива алюминия хлорида Р и доводят объем раствора 5% (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной Р в 96% спирте этиловом до 25,0 мл.

Компенсационный раствор. 10,0 мл основного раствора доводят 5% (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной Р в 96% спирте этиловом до объема 25,0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 420 нм через 30 мин после его приготовления, используя

компенсационный раствор. В работе использовали стандартный образец гиперозида (Sigma-Aldrich), измерение оптических плотностей проводили на спектрофотометре Evolution 60S.

Селективность. Абсорбционный спектр поглощения продукта реакции анализируемого извлечения травы чертополоха с реактивом алюминия хлорида в уксуснокислой среде (рис. 1) характеризуется наличием максимума поглощения при 418 нм, что позволяет стандартизировать траву чертополоха по наличию флавоноидов в пересчете на гиперозид.

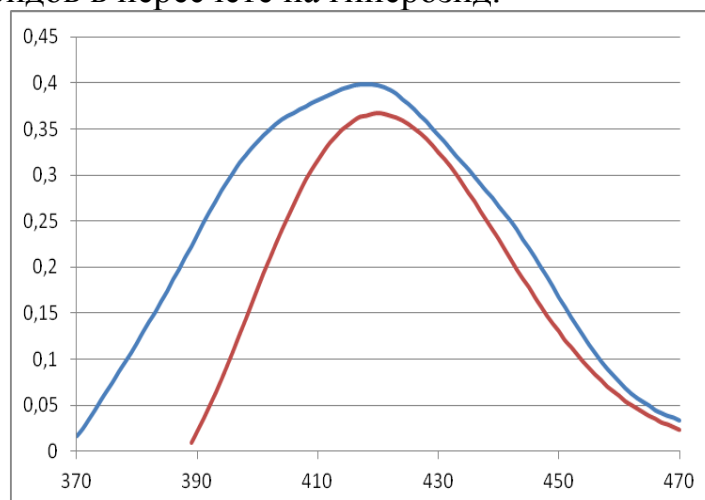


Рис. 1. Абсорбционный спектр продукта реакции с реактивом алюминия хлорида: 1 – травы чертополоха; 2 – СО гиперозида

При разработке методики, в первую очередь, проверяли полноту экстракции флавоноидов из сырья, для чего шрот, оставшийся после двукратной экстракции 90 % этанолом, дополнительно обрабатывали в аналогичных условиях и проводили определение суммы флавоноидов по приведенной методике. Полученная при этом оптическая плотность исследуемых растворов (фоновое поглощение) составляла не более -0,001. Таким образом, фоновое поглощение в условиях методики является статистически незначимым, что может свидетельствовать о достаточно полной экстракции.

Содержание флавоноидов в сырье вычисляли как методом стандарта, так и методом удельного показателя поглощения. При этом было установлено, что содержание флавоноидов в анализируемом сырье независимо от метода, приблизительно одинаковое.

Содержание флавоноидов в процентах (X) в пересчете на гиперозид и абсолютно сухое сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D \times V_1 \times V_3 \times V_3}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times m_{\text{н}} \times V_2 \times V_4}$$

где, D – оптическая плотность испытуемого раствора; - удельный показатель поглощения, равный 500; m – масса навески сырья.

Содержание гликозидов в пересчете на гиперозид составляет около 0,25%.

Линейность. Были определены такие параметры как диапазон линейных

концентраций и коэффициент корреляции.

В ходе определения линейности методики было приготовлено 9 окрашенных растворов комплекса гиперозида с реактивом алюминия хлорида и измерена их оптическая плотность при длине волны 420 нм. Установлено, что график зависимости имеет линейный характер в области концентрации от 0,002 мг/мл до 0,01 мг/мл, а коэффициент корреляции близок к единице (больше 0,9990). Это свидетельствует о линейной зависимости значения оптической плотности от концентрации действующего вещества в сырье в данном диапазоне концентраций (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, в данном случае выполняются требования к линейности, т.е. линейность методики подтверждается на всем диапазоне концентраций 80-120 %.

В ходе работы была проверена стабильность комплексов раствора травы чертополоха с раствором алюминия хлорида. Измерение оптической плотности проводили через 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 минут после прибавления реактива алюминия хлорида, поскольку известно, что в течение первых 30 минут комплексы флавоноидов с раствором алюминия хлорида неустойчивы. Результаты проведенных исследований приведены в табл. 2.

Таблица 1

Результаты изучения линейности модельных растворов

№ модельного раствора	Введено, %i (xi, %)	Оптическая плотность Ai (Dst=0,367)	$y_i\%=(D_i/D_{st})\cdot 100$	Значение
1	80	0,315	80,56	
2	85	0,334	85,42	
3	90	0,356	91,05	
4	95	0,372	95,14	
5	100	0,395	101,02	
6	105	0,414	105,88	
7	110	0,433	110,74	
8	115	0,452	115,60	
9	120	0,465	118,93	
Угловой коэффициент линейной зависимости b				0,9804
Sb				0,0164
Свободный член линейной зависимости a				2,4439
Sa				1,6545
Остаточное стандартное отклонение So=				0,6355
Коэффициент корреляции методики r				0,9990
Критическое значение остаточного стандартного отклонения, $RSD^{1\%}$				13,6931
Критерий линейного коэффициента корреляции Rc				0,9989
Sb ²				0,0003
Sa ²				2,2374

Для проверки диапазона использования методики (правильность (сходимость) и прецизионность) было проведено определение суммы флавоноидов в сырье по приведенной методике в том же диапазоне концентраций (80-120 % от номинальной концентрации) (табл. 3, 4).

Таблица 2

Результаты определения стабильности приготовленных растворов

Время исследования стабильности, мин								Среднее	RSDt,%	t,%	max δ ,%
	30	35	40	45	50	55	60	0,398	0,2369	0,5050	1,54
A	0,398	0,399	0,399	0,398	0,398	0,397	0,395				
A ₀	0,367	0,367	0,368	0,369	0,368	0,367	0,366	0,367	0,2542	0,5419	1,54

Таблица 3

Правильность (сходимость) и прецизионность аналитической методики

Объем аликвоты, мл	Введено в % к концентрации 100% (Xi факт%)	Оптические плотности Di	Найдено в % к концентрации 100% раствора (Yi%)	Найдено в % к введенному Zi=100 (Yi/Xi)
8,0	80	0,312	80,21	100,26
8,5	85	0,332	85,35	100,41
9,0	90	0,354	91,00	101,11
9,5	95	0,371	95,37	100,39
10,0	100	0,391	100,51	100,51
10,5	105	0,409	105,12	95,56
11,0	110	0,430	110,54	96,12
11,5	115	0,448	115,17	95,97
12,0	120	0,464	119,28	99,40
Среднее Z%				98,86
Относительное стандартное отклонение, Sz%				2,28
Относительный доверительный интервал as%=t(95%)*Sz				4,24
Критическое значение для сходимости результатов as%				2,24
Систематическая погрешность δ				-1,14
Критерий неопределенности систематической погрешности				0,24
Общий вывод о методике				корректная

Экспериментальные результаты определения прецизионности методики характеризуются допустимым разбросом значений относительно среднего и, относительно, низким стандартным отклонением на всем диапазоне изучаемых концентраций.

Как альтернатива математической оценке линейности, на рис. 2 приведено графическое изображение регрессионной прямой для анализируемого образца. Согласно полученным результатам установлено, что в выбранном диапазоне применения методики имеется прямо пропорциональное соотношение между концентрацией флавоноидов в определяемой пробе и оптической плотностью. Все линейные зависимости характеризуются высокими коэффициентами корреляции ($R > 0.9990$), что считается приемлемым для установления строгой линейности. Полученные данные подтверждаются и графическим представлением регрессионных прямых.

Воспроизводимость методики устанавливали на шести образцах травы чертополоха. Полученные метрологические характеристики методики приведены в табл. 4.

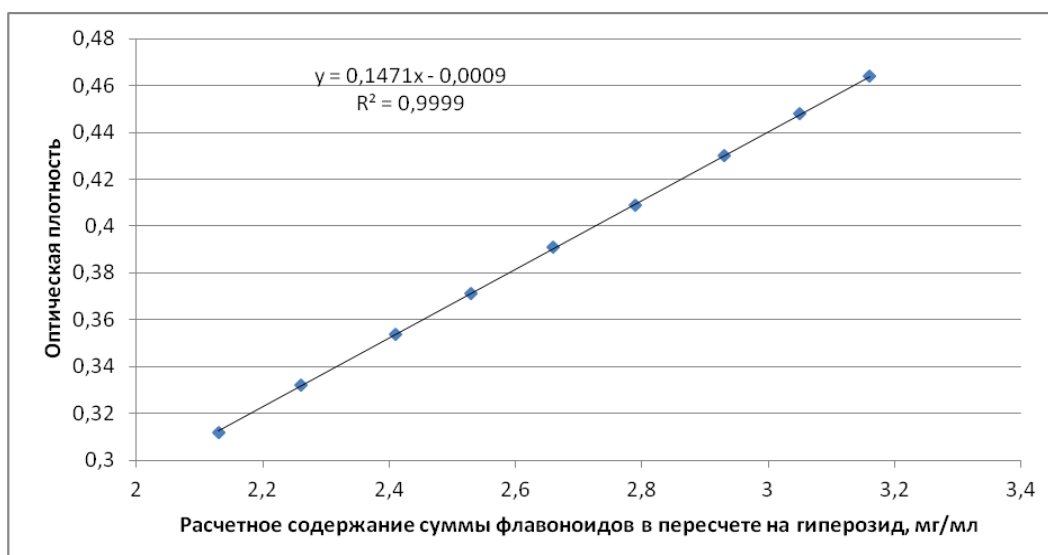


Рис. 2 Графическое представление линейной зависимости между оптической плотностью и расчетным содержанием суммы флавоноидов в пробе

Таблица 4

Метрологические характеристики методики определения суммы флавоноидов в траве чертополоха в пересчете на гиперозид $P(t,v) = 2,5706$

п	х	x_{cp}	S^2	S			$\varepsilon, \%$
6	0,2463	0,2482	0,0122	0,0023	0,0009	0,0024	0,96
	0,2451						
	0,2477						
	0,2503						
	0,2492						
	0,2508						

Выводы. В ходе проведенного исследования изучены валидационные характеристики разработанной методики количественного определения флавоноидов: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, что позволяет сделать вывод об ее валидности и включить в фармакопейную статью на траву чертополоха.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Астана: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, 2008. Т. 1, 2.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЧАСТОТНОГО АНАЛИЗА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ НАЗНАЧЕНИЙ ПАЦИЕНТАМ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Яковлева Л.В., Мищенко О.Я., Осташко В.Ф., Конющинская И.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Введение. На сегодняшний день показатели смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы в Украине остаются выше, чем в большинстве развитых стран. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин инвалидности и смертности населения как в мире, так и в Украине. Существующие данные убедительно свидетельствуют о том, что высокая смертность от инфаркта миокарда и других форм ИБС непосредственно связана с несовершенством кардиологической помощи населению [1, 3, 4, 5].

Цель исследования. Оценка рациональности фармакотерапии больных с ИБС по результатам частотного анализа назначений лекарственных средств (ЛС).

Методы исследования. В процессе ретроспективного анализа листов назначений больных с ИБС, был проведен частотный анализ назначений ЛС по фармакотерапевтическим группам, по международным непатентованным наименованиям (МНН) и по торговым наименованиям (ТН).

Частотный анализ – вид количественного анализа, отражающий абсолютную частоту назначения определенного ЛС, его рейтинг и долю в общем количестве назначений [2]. Анализ по фармакотерапевтическим группам дает возможность составить представление о доминирующих направлениях терапии, а по МНН и ТН – определить ЛС-лидеры по частоте назначений.

Основные результаты. Исследование было проведено в терапевтическом отделении среднестатистического лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) Украины. Были проанализированы листы назначений 100 пациентов с основным диагнозом ИБС. У пациентов, листы назначений которых были изучены, отмечались сопутствующие заболевания: атеросклероз, сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Общее количество назначений ЛС составило 1112. Количество назначений на одного больного – 11,1, что свидетельствует о полипрагмазии, вызванной полиморбидностью патологии. Пациентам было назначено 66 МНН в виде 94 ТН из 9 фармакотерапевтических групп первого уровня согласно АТС-классификации.

Для каждой фармакотерапевтической группы был проведен расчет ее доли в общей структуре назначений.

Согласно полученным данным лидерами по частоте назначения были четыре фармакотерапевтические группы: соответственно по АТС коду – С, В, N, А – (см. табл.).

Группу средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему (АТС код – С), составили: кардиотонические, антигипертензивные, гипертензивные, гиполипидемические, антиаритмические, средства для лечения больных ИБС и

средства, улучшающие мозговое кровообращение. Количество назначений этих ЛС составило 46,4 % от общего количества назначений, количество назначений на одного больного – 5,16.

Таблица

Результаты частотного анализа лекарственных средств
по фармакотерапевтическим группам

Фармакотерапевтическая группа (АТС код)	Частота назначений	% от общего количества назначений	Количество назначений на 1 больного
С – средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	516	46,40	5,16
В – средства, влияющие на систему крови и гемопоэз	316	28,42	3,16
Н – средства, влияющие на нервную систему	160	14,39	1,6
А – средства, влияющие на метаболизм и пищеварительную систему	52	4,68	0,52
Р – средства, влияющие на дыхательную систему	24	2,16	0,24
М – противовоспалительные и противоревматические средства	24	2,16	0,24
Ј – противомикробные средства для системного использования	12	1,08	0,12
G – гормоны для системного использования	4	0,36	0,04
V – антитоксические	4	0,36	0,04

В структуре назначений средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, ведущие позиции по частоте занимали: кардиологические метаболические ЛС из категории второстепенных – 33 %, бета-блокаторы – 13 %, диуретики – 13 %, ингибиторы АПФ – 10 %, сердечные гликозиды – 7 %, гиполипидемические ЛС – 6 % и другие препараты.

Средства, влияющие на систему крови и гемопоэз (АТС код – В) составили 28,42 % от общего количества назначений, количество назначений на одного больного – 3,16. Следовательно, больные ИБС получали более одного препарата из этой группы. В структуре назначений препаратов данной группы ведущие позиции по частоте занимали: кровезаменители (57 %), использовавшиеся в качестве растворителей при проведении парентеральной терапии и антитромботические средства (42 %), входившие в состав комплексной терапии.

Назначение ЛС, действующих на нервную систему (АТС код – N), составило 14,39 % от общего количества назначений, количество назначений на

одного больного – 1,6.

Частота назначений средств, влияющих на пищеварительную систему и метаболизм (АТС код – А), составила 4,68 % от общего числа назначений, количество назначений на одного больного – 0,52.

Меньшую долю назначений (менее 25 назначений) и менее одного препарата на больного, составили ЛС из следующих фармакотерапевтических групп: средства, влияющие на респираторную систему (АТС код – R), а также противовоспалительные и противоревматические средства (АТС код – М) – по 2,16 % от общего количества назначений; противомикробные средства для системного применения (АТС код – J); гормоны для системного применения (АТС код – G); антитоксические (АТС код – V) – соответственно 1,08 %; 0,36 % и 0,36 % от общего количества назначений.

Результаты частотного анализа по МНН (см. рис.) показали, что лидерами в ТОП-10 по частоте назначений являются ЛС, которые используются для обеспечения основных направлений фармакотерапии ИБС: антиишемическое средство β -адреноблокатор бисопролол, назначавшийся – 64 раза (5,76 % от общего количества назначений), антитромботическое ЛС эноксапарин натрия и антиагрегант клопидогрель по 48 назначений каждый (по 4,32 % от общего количества назначений); диуретик торасемид – 44 назначения (3,96 % от общего количества назначений), антигипертензивное ЛС лизиноприл – 36 назначений (3,24 % от общего количества назначений); гиполипидемическое ЛС аторвастатин – 32 назначения (2,88 % от общего количества назначений). Все эти ЛС относятся к жизненно важным препаратам, которые рекомендованы действующими клиническими протоколами лечения больных ИБС [1].

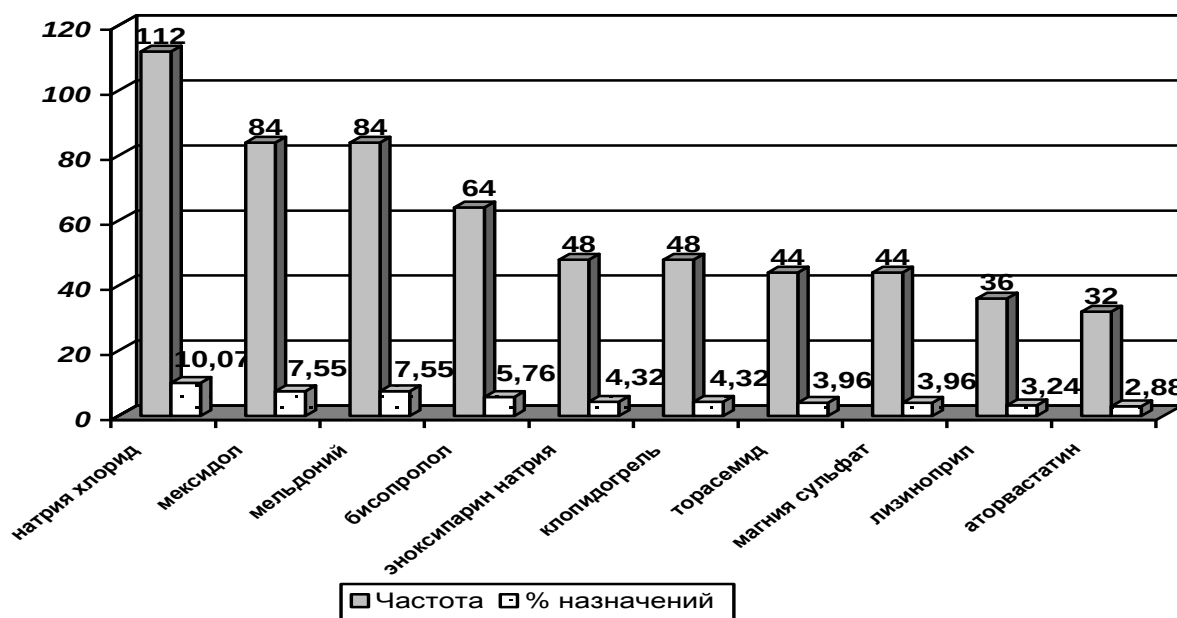


Рис. ТОП-10 МНН по частоте назначений

Значительную долю назначений занимает натрия хлорид – 112 (10,07 % от общего количества назначений), использовавшийся в качестве растворителя при парентеральной терапии. Среди ТОП-10 лидеров препаратов для лечения ИБС представлены и второстепенные ЛС – кардиологический препарат

мельдоний и антигипоксанти-антиоксидант мексидол, назначавшиися каждый по 84 раза (по 7,55 % от общего количества назначений). Среди препаратов лидеров (назначен 44 раза – 3,96 % от общего количества назначений) – магния сульфат, применяемый для снижения артериального давления и стабилизации мозгового кровообращения.

Препараты-лидеры по частоте назначений среди ТН и МНН совпадали.

Полученные данные частотного анализа по фармакотерапевтическим группам указывают на то, что доминирующими видами терапии больных с ИБС в данном терапевтическом отделении, являются антиишемическая и антиагрегантная. Третью позицию по частоте назначения заняли ЛС, влияющие на нервную систему, четвертую – ЛС, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм, то есть метаболические средства. Среди последних мексидол и мельдоний были лидерами по частоте назначений.

Лидерами по частоте назначений среди МНН и ТН были как препараты антиишемического и антиагрегантного действия, т. е. жизненно-необходимые препараты, так и второстепенные метаболические средства, в частности мексидол и мельдоний.

Вывод. Таким образом, результаты проведенного частотного анализа свидетельствуют об определенной степени рациональности назначений ЛС больным с ИБС в данном ЛПУ, но для усовершенствования терапии и повышения рациональности затрат необходимо снизить количество назначений второстепенных метаболических препаратов.

Список литературы

1. Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця». – [Електронний документ]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/_ihs.html
2. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): метод. рек. / [А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко та ін.]. – Харків, 2013. – 35 с.
3. Оцінювання якості життя в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця / О. А. Єпанчинцева, Ю. А. Борхаленко, О. Й. Жарінов і ін. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 2. – С. 61-70.
4. Ціборовський О. М. Здоров'я населення і фактори ризику, що впливають на його стан, як об'єкт управління (огляд літератури)/ О. М. Ціборовський// Україна. Здоров'я нації. – 2015. – № 2 (34). – С. 13-19.
5. Resource Effective Strategies to Prevent and Treat Cardiovascular Disease / J. D. Schwalm, M. McKee, M. D. Huffman, S. Yusuf // Circulation. – 2016. – Vol. 133(8). – P. 742-755.

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Яковлева Л.В., Тристан И.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Введение. Туберкулез – это остро или хронически протекающее инфекционное заболевание, вызываемое микобактерией, при котором могут поражаться все органы человеческого организма, но чаще всего больные страдают туберкулезом легких.

Отличительной особенностью туберкулезной палочки является ее особая оболочка, которая помогает бактерии выжить в весьма суровых условиях окружающей среды, и в том числе противостоять основным противомикробным препаратам. Кроме того, микобактерии туберкулеза чрезвычайно медленно размножаются, что затрудняет диагностику.

Человек – единственный источник *M.tuberculosis*. Основным путем передачи инфекции является воздушно-капельный. Редко инфекция может быть обусловлена употреблением молока, инфицированного *M.bovis*. Описаны также случаи контактного заражения у патологоанатомов и лабораторного персонала. Обычно для развития инфекции необходим длительный контакт с бактериовыделителем [1].

В мире каждый год заболевают туберкулезом около 10 миллионов человек, ежедневно умирают около 8 тысяч человек. Общее количество заболевших превысило 60 миллионов, около 20 миллионов из них имеют открытую форму туберкулеза, то есть, являются постоянными источниками опасности для здоровых людей. В Украине с 1995г. зарегистрирована эпидемия туберкулеза. Заболевание прогрессирует и обретает широкие масштабы. Сейчас в Украине, по данным МЗ, число больных туберкулезом составляет 300-370 тысяч человек, ежегодно оно увеличивается на 68-72 тысячи. Ежегодно количество больных становится больше на 40 тысяч. Только благодаря этому коварному заболеванию Украина ежегодно 10 тысяч граждан в год. Диагноз "туберкулез" каждый год устанавливают на 8% чаще, чем в предыдущем году, то есть, наблюдается постоянная тенденция роста заболеваемости [2].

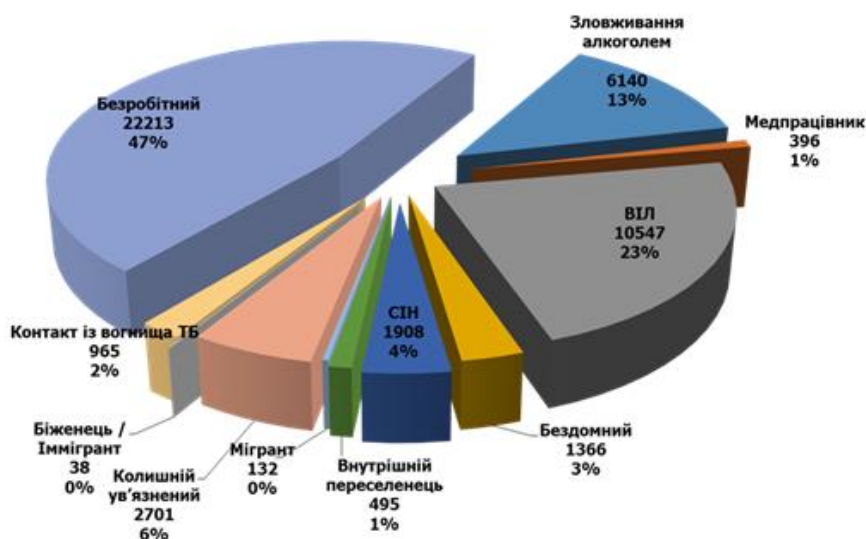
Также сообщалось, что в Украине растет заболеваемость туберкулезом среди детей. В 2015 году заболело 826 детей (из них до 1 года 33 ребенка, а до 4 лет – 379)

Только с помощью медиков нельзя ликвидировать туберкулез, поскольку это социальное заболевание, которое чаще встречается в странах с низким экономическим уровнем развития, где население слабо защищено государством. Украина входит в пятерку стран мира с самым высоким бременем мультирезистентного туберкулеза – в 2015 году выявлено 6878 случаев МРТБ [3].

Также в МЗ Украины отмечено, что в условиях социально-экономического кризиса, который углубляется за счет военного конфликта, прогнозируется ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу в

ближайшие годы [4].

В 2015 году по данным Центра медицинской статистики Минздрава в Украине уровень заболеваемости составил 70,5 человек на 100 тыс. населения, число заболевших составило 30 тыс. человек, что на 1,4% меньше, чем в предыдущем году. Однако, необходимо учесть, что в 2014 г. в статистические данные был включен уровень заболеваемости по всей Донецкой области, а в 2015 году только данные по территории, подконтрольной правительству Украины [4].



Самые высокие показатели заболеваемости всеми формами туберкулеза остаются в юго-восточных регионах Украины: Херсонской, Луганской, Николаевской, Донецкой, Харьковской и Запорожской областях. Большинство этих областей являются промышленными. На социально не защищенные слои населения приходится до 70% больных, однако, вопреки мифам инфекция не обходит стороной и так называемую элиту – состоятельных, хорошо питающихся и довольных собой людей [5].

Следует подчеркнуть, что туберкулез является инфекционной болезнью, а социально-экономические факторы способствуют его развитию и усугубляют течение туберкулезного процесса. Поэтому с позиций инфекционной сущности туберкулеза основным методом его лечения является химиотерапия.

Цель нашей работы: исследование ассортимента и ценовых характеристик противотуберкулезных лекарственных препаратов на украинском фармацевтическом рынке за 2013-2015 годы, определение количества импортных и отечественных производителей.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели были использованы следующие материалы: анализ лекарственных препаратов (ЛП); информационно-поисковая система «Морион», которая позволяет анализировать ассортимент, средние розничные цены, количество реализованных упаковок; информационно – поисковая система Compendium online.

Результаты и обсуждение. Противотуберкулезные лекарственные средства по международной АТС классификации относятся к группе J04A. При

анализе фармацевтического рынка Украины за 2015 год на базе 11 МНН представлено 25 торговых наименований (ТН) противотуберкулезных препаратов, среди которых 23 препарата отечественного и 2 импортного производства.

Рынок противотуберкулезных препаратов формируется лекарственными средствами из 6 стран, где они производятся, среди которых украинские фирмы-производители заняли первую позицию по количеству потребляемых препаратов в 2015 году – 22 ТН, так же лидирующие места занимают Россия, Индия и Беларусь.

При изучении фармацевтического рынка препаратов АТС группы J04A были использованы данные за 2013-2015 гг, которые свидетельствуют о том, что в 2013 году было представлено 29 ТН, в 2014 году – 32 ТН, а в 2015 году – 25 ТН (таблица 1).

Анализ ТН за 2013-2015 годы показал, что количество препаратов Изониазида отечественного производства увеличивается с течением времени: в 2013 году – 7 ТН, в 2014 году – 8 ТН, в 2015 году – 9 ТН. ТН на основе Изониазида представлены исключительно отечественными компаниями. В структуре импортных препаратов наблюдается тенденция снижения их на рынке Украины: в 2014 году было 1 ТН Изониазида, протионамида (2013 год – 1 ТН, в 2014 и 2015 годах – 0 ТН); пиразинамида (2013 год – 1 ТН, в 2014 и 2015 годах – 0 ТН). В связи с высокой стоимостью наблюдается уход из рынка ЛС зарубежного производства из подгруппы Натрий аминосалицилат (J04A A02) – «ПАСК НАТРИЕВАЯ СОЛЬ», Олайнфарм АО (Латвия, Олайне)

Расширение ассортимента противотуберкулезных препаратов отечественного производства наблюдается за счет появления на рынке: 2-х ТН из подгруппы Изониазида (J04A C01) «БИТУБ» Юрия-Фарм ООО (Украина, Киев) в двух лекарственных формах – ампулы и флаконы, в 2015 году – новой лекарственной формы препарата группы Натрий аминосалицилата (J04A A02) «ПАСКОНАТ» Юрия-Фарм ООО (Украина, Киев) – в контейнерах. Наблюдается уход с рынка некоторых дорогостоящих ЛС зарубежного производства: из подгруппы Рифампицин (J04A B02) – «РИФАМПИЦИН», Белмедпрепараты (Беларусь); из подгруппы Капреомицин (J04A B30) – «КАПОЦИН», Macleods Pharmaceuticals Ltd (Индия); подгруппы Пиразинамид (J04A K01) – «ПИРАЗИНАМИД», KRKA (Словения).

Далее был проведен сравнительный анализ цен за 2013 – 2015 годы. По результатам было установлено, что цены на препараты как импортного, так и отечественного производства незначительно выросли. Самый дешевый препарат из группы противотуберкулезных – ИЗОНИАЗИД-ДАРНИЦА, Дарница ЧАО (Украина, Киев), табл. 300 мг контурн. ячеек. уп., №10 – 1,52 грн, а самым дорогим является ТЕРИЗ, Macleods Pharmaceuticals Ltd (Индия), капс. 250 мг стрип, №100 – 5302,00 грн.

Препараты для лечения туберкулеза на сегодняшний день представлены на рынке в разных лекарственных формах выпуска: растворы для инъекций, капсулы, таблетки, сиропы, порошки для оральных растворов. Наиболее распространенной формой выпуска в данной группе являются таблетки.

Таблица 1

Анализ ассортимента противотуберкулезных препаратов на рынке Украины за
2013 – 2015 годы

№ п/п	МНН препарата	Период иссле-дова- ний, год	Количе- ство ТН	Производи- тели: отеч./ иностран.	Диапазон цен за упаковку, грн
1.	J04A A02 Натрия аминосалицилат	2013	1	1/0	70,64
		2014	2	1/1	86,69 – 407,53
		2015	2	2/0	110,62 – 117,3
2.	J04A B02 Рифампицин	2013	3	2/1	8,72 – 9,61
		2014	5	3/2	9,074 – 386
		2015	3	2/1	13,5 – 14,05
3.	J04A B03 Рифамицин	2013	2	2/0	154,54 – 201,3520
		2014	1	1/0	228,08
		2015	0	0/0	_____
4.	J04A B30 Капреомицин	2013	1	0/1	125,9
		2014	0	0/0	_____
		2015	0	0/0	_____
5.	J04A C01 Изониазид	2013	7	7/0	1,52 – 74,31
		2014	8	8/0	1,95 – 72,06
		2015	9	9/0	2,66 – 105,19
6.	J04A C03 Фтивазид	2013	2	2/0	12,47 – 46,96
		2014	2	2/0	14,66 – 51,23
		2015	2	2/0	11,65 – 59,34
7.	J04A C51 Изониазид, комбинации	2013	1	0/1	73,26
		2014	1	0/1	71,84
		2015	1	0/1	73,23
8.	J04A D01 Протионамид	2013	1	0/1	122,4
		2014	1	1/0	187,54
		2015	0	0/0	_____
9.	J04A K01 Пиразинамид	2013	5	4/1	4 – 137
		2014	4	4/0	4,23 – 25,57
		2015	3	3/0	5,46 – 27,81
10.	J04A K02 Этамбутол	2013	5	5/0	16 – 43,71
		2014	6	5/1	17,82 – 353,25
		2015	5	5/0	28,51 – 58
11.	J04A K03 Теризидон	2013	1	1/0	157,32
		2014	2	1/1	147 – 5302
		2015	0	0/0	_____
Всего препаратов на фармацевтическом рынке:		2013	29	24/5	746,77 – 512,89
		2014	32	26/6	768,88 – 6597,64
		2015	25	23/2	135,01 – 381,69-

Вывод: Полученные данные свидетельствуют о том, что противотуберкулезные препараты представлены на рынке в широком ассортименте это дает возможность врачу выбирать лекарственный препарат с учетом его эффективности и безопасности.

Уход из рынка иностранных противотуберкулезных лекарственных средств объясняется тем, что в нашей стране лечение туберкулезных больных проводится бесплатно, поэтому государственные закупки лекарственных средств осуществляются по минимальным ценам, что в большей мере соответствует отечественным.

Список литературы

1. Гордиенко С.М. Туберкулез. Оценка ситуации // Здоров'я України — 2004. — № 22 — С. 16 — 17
2. Шаповал О.Н. Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения / Шаповал Н. О. к. биол. Наук Национальный фармацевтический университет
3. Москаленко В. Ф., Фещенко Ю. І. Актуальні проблеми в Україні за 10 років // Укр. Пульмон. журнал — 2001. — № 1. — С. 5-8
4. 112.ua 24.03. 2016 г. Туберкулез, Минздрав, эпидемия, евроинтеграция, болезней — Туберкулез в Украине : Как эпидемия «чахотки» может помешать евроинтеграции
5. Фещенко Ю.І., Мельник В. М., Матусевич В. Г., Антонченко Л.Ф. Епідеміологія туберкульозу у світі, сучасні підходи до організації протитуберкульозних заходів // Український пульмонологічний журнал. — 2003. — № 4. — С. 5 — 10.

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ПЕНІЦИЛІНІВ І ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

Яковлєва Л.В., Хоменко О.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Антибіотики – це продукти життєдіяльності живих клітин, які вибірково пригнічують функціонування інших клітин – мікроорганізмів, пухлин і т.п. Ця група включає різноманітну кількість препаратів. Однією з численних груп антибіотиків є група бета-лактамних антибіотиків, яка об'єднує пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми і монобактами. Вони мають високу активність відносно, насамперед, грампозитивних мікроорганізмів. Ці антибіотики об'єднані в одну групу в зв'язку з механізмом дії, який пов'язаний з впливом на мембрану мікроорганізмів. Серед них пеніциліни і цефалоспорини характеризуються низькою токсичністю і добре переносяться при тривалому застосуванні у великих дозах [2].

Масове застосування антибіотиків протягом десятиліть в світовому масштабі в комплексі з санітарно-гігієнічними заходами, призвело до значного зниження захворюваності інфекційними хворобами і смертності.

Але поряд з цим широке використання антибіотиків має і негативну сторону: повсюдно розвивається стійкість (резистентність) збудників інфекційних захворювань до антибіотиків. Резистентність розвивається в зв'язку з нераціональним призначенням антибіотиків, недотриманням при лікуванні необхідних разових та курсових доз препаратів, широким використанням в народному господарстві (тваринництві, птахівництві, рибному господарстві). Поширення стійких форм мікроорганізмів обумовлює необхідність впровадження в практику нових ефективних препаратів, а також контролю їх раціонального застосування на основі попередньої ідентифікації виділених збудників захворювання і визначення їх чутливості до антибіотиків [1].

Мета роботи – дослідження асортименту та цінових характеристик бета-лактамних антибактеріальних препаратів, таких як пеніциліни і цефалоспорини на українському фармацевтичному ринку за 2013-2015 роки, визначення кількості вітчизняних та імпортованих виробників.

Методи дослідження. Аналіз асортименту лікарських засобів проводили протягом 2013-2015 років за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон», яка дозволяє аналізувати асортимент, середні роздрібні ціни, кількість реалізованих упаковок ЛЗ за певний рік [3].

Результати дослідження. За міжнародною АТС класифікацією антибіотики групи пеніциліни відносяться до групи J01C, а цефалоспорини - J01D. На українському фармацевтичному ринку препарати груп пеніцилінів і цефалоспоринів представлені в широкому асортименті. При аналізі фармацевтичного ринку України за 2015 рік було встановлено, що пропонується 85 ТН групи пеніцилінів на основі 11 МНН, а цефалоспоринів –

271 ТН на основі 17 МНН. У процесі аналізу даних ринку антибактеріальних препаратів груп пеніцилінів і цефалоспоринів в період 2013-2015 рр. була виявлена тенденція зниження кількості препаратів як іноземного, так і вітчизняного виробництва. В 2013 році група пеніцилінів нараховувала 11 МНН та 129 ТН, а в 2015 р. – лише 85 ТН. Група цефалоспоринів в 2013 році - 17 МНН та 350 ТН, а в 2015 р. – 271 ТН (таблиця 1,2).

Таблиця 1

Аналіз асортименту антибактеріальних препаратів групи пеніцилінів на фармацевтичному ринку України

№ з/п	МНН препарату	Період дослідження, рік	Кількість ТН	Виробники: вітч./іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн..
1	2	3	4	5	6
1.	J01C A01 Ампіцилін	2013	8	6/2	1,7-12,60
		2014	7	7/0	3,18-15,47
		2015	4	4/0	4,34-19,73
2.	J01C A04 Амоксицилін	2013	41	8/33	14,79-80,66
		2014	34	9/25	16,10-93,07
		2015	23	7/16	15,31-164,42
3.	J01C A51 Ампіцилін, комбінації	2013	2	2/0	15,34-16,97
		2014	1	1/0	15,12
		2015	0	0/0	0
4.	J01C E01 Бензилпеніцилін	2013	6	4/2	2,6-570,35
		2014	4	3/1	4,09-827,31
		2015	4	3/1	5,51-1333,82
5.	J01C E08 Бензатин бензилпеніцилін	2013	1	0/1	1024,52
		2014	1	0/1	1374,02
		2015	1	0/1	2461,68
6.	J01C E30 Комбінації	2013	2	2/0	11,51-14,20
		2014	2	2/0	18,71-20,96
		2015	2	2/0	26,88-30,16
7.	J01C R01 Ампіцилін і інгібітор ферменту	2013	10	2/8	19,75-106,46
		2014	8	2/6	21,18-159,53
		2015	7	1/6	27,34-266,68
8.	J01C R02 амоксіцилін і інгібітор ферменту	2013	54	3/51	14,48-268,01
		2014	49	3/46	14,97-306,87
		2015	36	2/34	27,29-485,62
9.	J01C R03 Тікарцилін та інгібітор ферменту	2013	1	0/1	402,74
		2014	1	0/1	469,52
		2015	2	0/2	618,05- 684,95

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
10.	J01C R05 Піперацилін та інгібітор ферменту	2013	2	0/2	220,47- 232,48
		2014	5	0/5	146,02- 340,88
		2015	6	0/6	140,05- 684,95
11.	J01C R50 Комбінація пеніцилінів	2013	2	0/2	33,09-59,97
		2014	2	0/2	30,61-55,88
		2015	0	0/0	0
Усього препаратів на фармацевтичному ринку		2013	129	27/102	1,7-1024,52
		2014	114	27/87	3,18-827,31
		2015	85	19/66	4,34-1333,82

Таблиця 2

Аналіз асортименту антибактеріальних препаратів групи цефалоспоринів на
фармацевтичному ринку України

№ з/п	МНН препарату	Період дослідження, рік	Кількість ТН	Виробники: вітч./іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн..
1	2	3	4	5	6
1.	J01D B01 Цефалексін	2013	11	7/4	15,06-40,92
		2014	10	7/3	16,44-58,80
		2015	6	3/3	25,36-101,49
2.	J01D B04 Цефазолін	2013	25	20/5	1,77-20,08
		2014	20	15/5	2,33-23,99
		2015	13	13/0	2,24-55,37
3.	J01D B05 Цефадроксил	2013	2	1/1	29,76-30,87
		2014	1	1/0	30,26
		2015	1	1/0	30,08
4.	J01D C02 Цефуруксін	2013	66	19/47	10,49-303,06
		2014	62	15/47	11,07-431,03
		2015	44	10/34	12,58-944,99
5.	J01D D01 Цефотаксін	2013	23	14/9	3,39-198,00
		2014	19	14/5	4,53-168,69
		2015	13	9/4	6,84-101,85
6.	J01D D02 Цефтазидім	2013	29	8/21	18,13-2080,11
		2014	27	8/19	22,57-4409,47
		2015	24	8/16	23,57-6345,69
7.	J01D D04 Цефтріаксон	2013	74	31/43	3,37-319,36
		2014	73	32/41	3,66-440,18
		2015	72	30/42	5,21-897,56

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
8.	J01D D07 Цефтизоксім	2013	1	1/0	58,53
		2014	1	1/0	89,85
		2015	1	1/0	140,48
9.	J01D D08 Цефіксім	2013	19	7/12	50,42-299,98
		2014	20	7/13	51,91-311,77
		2015	15	6/9	94,8-311,74
10.	J01D D12 Цефоперазон	2013	9	4/5	16,02-337,4
		2014	6	2/4	15,38-489,81
		2015	5	1/4	34,1-770,55
11.	J01D D13 Цефподоксім	2013	11	4/7	65,91-216,74
		2014	11	4/7	87,88-301,36
		2015	12	4/8	160,07-389,23
12.	J01D D14 Цефтібутен	2013	2	0/2	122,28-181,43
		2014	2	0/2	170,17-248,66
		2015	2	0/2	351,45-514,45
13.	J01D D51 Цефотаксім, комбінації	2013	2	0/2	19,98-39,05
		2014	1	0/1	48,09
		2015	0	0	0
14.	J01D D54 Цефтріаксон, комбінації	2013	7	2/5	29,05-70,50
		2014	6	2/4	18,72-79,74
		2015	5	2/3	27,24/29,13
15.	J01D D62 Цефоперазон , комбінації	2013	19	6/13	45,34-245,95
		2014	20	6/14	46,65-265,91
		2015	16	8/8	67,79-366,76
16.	J01D E01 Цефепім	2013	49	11/38	34,92-969,17
		2014	50	13/37	27,6-1277,70
		2015	41	8/33	57,07-1263,71
17.	J01D E51** Цефепім, комбінації	2013	1	0/1	171,56
		2014	1	0/1	169,90
		2015	1	0	0
Усього препаратів на фармацевтичному ринку		2013	350	135/215	1,77-969,17
		2014	330	127/203	2,33-1277,7
		2015	270	104/166	2,24-6345,69

Діапазон цін ТН групи пеніцилінів протягом року становив від 4,34 до 1333,82 грн, а ТН цефалоспоринів – від 2,24 до 6345,69 грн. за упаковку. Найбільш дешевшим препаратом з групи пеніциліну є Ампіцилін, Артеріум Корпорація ОАО (Україна, Київ), пор. д/п ін. р-ну 0,5 г фл., №1, а найбільш дорогим - Пеніцилін G натрієва сіль САНДОЗ®, Sandoz (Швейцарія), пор. д/п ін. р-ну 1000000 ME фл., №100.

Найбільш дешевшим препаратом з групи цефалоспоринів є лікарський

засіб (ЛЗ) першого покоління Цефазолін, Авант ООО (Україна, Київ), пор. д/п ін. р-ну 500 мг фл., №1, а найбільш дорогим - Орзід®, Orchid Chemicals and Pharmaceuticals (Індія), пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл., №50 ЛЗ третього покоління. Більшість препаратів як з групи пеніцилінів, так і цефалоспоринів, представлені іноземними виробниками.

Ціни на лікарські препарати вітчизняного виробника значно нижчі, ніж на аналогічні препарати іноземного виробництва, що з економічної точки зору є важливим і дає можливість вибору пацієнтам препарату з урахуванням його економічних можливостей.

У 2015 р. ринок пеніцилінів був представлений 81 виробником, з яких 15 вітчизняних і 66 іноземних, а цефалоспоринів – 288 виробниками, з яких 104 вітчизняних і 184 іноземних.

На фармацевтичному ринку України цефалоспори́ни і пеніцилі́ни представлені різноманітними лікарськими формами, такими як таблетки, капсули, порошки для суспензій, що дає можливість вибору лікарського препарату в залежності від вікової категорії хворих та зручності прийому.

Висновок. Отримані дані свідчать про те, що антибактеріальні препарати групи пеніцилінів і цефалоспоринів представлені в широкому асортименті, що дає можливість лікарю обрати лікарський препарат з урахуванням його безпечності та ефективності, індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня тяжкості захворювання. Ціни в залежності від виробника коливаються від низьких до високих, що дає можливість пацієнту вибрати препарат з урахуванням його економічних можливостей.

Список літератури

1. Урекешов Б.С.. Мікробіологічні основи антимікробної терапії та антибіотикорезистентності бактерій. –Навчальний посібник. –Актобе. – 2009. – 102 с.
2. Навашин С.М, Фоміна І.П. Раціональна антибіотикотерапія. – М., 1982. - 496 с
3. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – режим доступу до сайту: [НТГ:// pharmbase.com.ua/poisk](http://ntg.pharmbase.com.ua/poisk)

ЗНАЧЕННЯ НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ПІДГОТОВЦІ ПРОВІЗОРІВ ТА ЛІКАРІВ

*Якущенко В.А.¹, Нартів П.В.², Шульга Л.І.¹, Лукієнко О.В.¹,
Губченко Т.Д.¹, Квітчатка Г.І.¹*

¹Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Вступ. У сучасному освітньому суспільстві відбулося переосмислення не тільки поняття «освіта», але і інших, пов'язаних з ним термінів, зокрема, таких як «навчання». Показовим для цього процесу є переклад поняття «навчання» англійською. Сьогодні все частіше в англійській мові термін «education» став заміщатися терміном «learning». Пов'язане це з тим, що у першому випадку головною фігурою освітнього процесу виступає викладач, «провідник, що веде до знань, вмінь, навичок». В другому – центральною фігурою стає індивідуум, який сам іде до знань, вмінь, навичок, тобто до удосконалення особистої культури, підвищення загального професійного рівня [4,5].

Наприкінці минулого століття в літературі з'являється термін «компетенції» (неможливо навчити, можливо навчитися), тобто наріжним камінням освіти стає самоосвіта. Усе інше стає лише факторами, ресурсами та умовами, які сприяють або перешкоджають удосконаленню особистості, підвищенню її фахового та загальнокультурного рівня. Для українського освітнього суспільства цей поворот до самоосвіти не є відкриттям, оскільки ще у 1885 р. в роботах провідного вітчизняного педагога П. Ф. Кантерева значна увага приділялася самовихованню та самоосвіті. З урахуванням вище наведеного в наш час сформувалося нове поняття освіти: «Освіта – процес самозміни людини, у підсумку якого вона освоює нові для себе знання, уміння, навички та компетенції...» [1,2,3]. З огляду на вищезазначене, принципово змінюється парадигма освіти: зараз людину не навчають – вона сама вчиться. Логіка освіти спрямована на самостійну роботу особистості, де вона переходить на новий рівень творчого розвитку. Сучасні споживачі освітніх послуг оцінюють якість освіти та підготовленість фахівців за рівнем компетентності спеціалістів. Випускники ВНЗ сьогодні, в тому числі медичних та фармацевтичних, повинні мати не тільки високий рівень компетентності у медичній (фармацевтичній) галузі знань, але й володіти елементами комунікативної компетенції. Відповідно, суттєво змінюється роль та функції викладача, виникає нагальна потреба впровадження нових особистісно-орієнтованих, інтерактивних форм навчання, а це, в свою чергу, потребує нового, сучасного навчально-методичного забезпечення.

Мета. Визначити види навчально-методичних матеріалів, встановити їх значення у післядипломній підготовці спеціалістів фармації та медицини, проаналізувати сучасний стан та перспективи методичного забезпечення навчального процесу на кафедрі загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ.

Матеріали та методи. Провести бібліографічний та бібліосемантичний

аналіз літературних джерел та проаналізувати особистий попит у питаннях навчально-методичного забезпечення навчального процесу з застосуванням методів наукового пізнання та аналізу, індукції та дедукції.

Основні результати. За аналізом літературних джерел та вивченням нормативних актів було встановлено, що навчально-методична робота організується і проводиться відповідно до вимог Законів України «Про освіту», «Про вищу освіту», «Про мову», Постанов КМУ, наказів і листів МОН і МОЗ України та базується на загальних положеннях дидактики.

До державних складових навчально-методичного забезпечення належать: державні стандарти освіти; навчальні плани; навчальні програми з усіх нормативних навчальних та вибіркових дисциплін; програми навчальної, виробничої та інших видів практик; підручники й навчальні посібники з грифом МОН.

До складових навчально-методичного забезпечення, які розробляються безпосередньо у ВНЗ, належать: робочі навчальні плани та програми; навчальні програми з вибіркових навчальних дисциплін; навчальні посібники без грифа МОН; інструктивно-методичні матеріали до семінарських, практичних і лабораторних занять; контрольні роботи з навчальних дисциплін для перевірки рівня засвоєння навчального матеріалу; методичні матеріали з питань самостійного опрацювання фахової літератури, написання курсових і дипломних проектів (робіт); інші матеріали, які визначає викладач, циклова комісія, ВНЗ.

Основними видами навчально-методичної літератури прийнято вважати підручник, навчальний посібник, текст і конспект лекції, навчально-методичні посібники та методичні вказівки різного характеру і призначення. Кожен з цих видів має своє призначення, характерні змістові та структурні особливості, характеризується своєю процедурою розробки, підготовки, затвердження й видання. Останнє включає предмети, матеріали, текстові та комп'ютерно-інформаційні моделі, які використовуються в процесі навчання, щоб забезпечити сприйняття, розуміння та засвоєння особами, які навчаються, необхідних знань, умінь і навичок.

З метою визначення місця і ролі методичного забезпечення у навчальному процесі нами було спочатку визначено основні функції самого викладача:

- організаторська (керівник, провідник у лабіринти знань, умінь, навичок);
- інформаційна (носіє найновішої інформації);
- трансформаційна (перетворювач суспільно значущого змісту знань в акт індивідуального пізнання);
- орієнтовно-регулятивна (структура знань педагога визначає структуру знань студента);
- мобілізуюча (переведення об'єкта виховання у суб'єкт самовиховання, саморуку, самозатвердження).

Якщо проаналізувати вищенаведені види навчально-методичної

літератури та функції викладача, стає зрозумілим, що практично уся робота викладача, а це значить і весь навчальний процес, пов'язані із застосуванням, а, відповідно, і написанням методичних матеріалів. Таким чином, віддаючи належне значенню педагогічної майстерності викладача, рівню організації навчально-виховного процесу у ВНЗ, слід зауважити, що методичне забезпечення навчально-виховного процесу було і лишається одним з головних чинників у забезпеченні якості підготовки майбутніх спеціалістів фармації та медицини з високим рівнем фахової й соціальної компетенції, сприяє розвитку суспільно значущих особистісних рис і якостей, загальної та професійної культури.

Наступним кроком нашої роботи стало вивчення навчально-методичного забезпечення кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ. За результатами проведеної роботи встановили, що навчальний процес повністю забезпечений методично. В наявності усі необхідні програми циклів, плани та методичні розробки, а також повний комплект методичної літератури (підручник, навчальні посібники, тестові завдання тощо). З останніх видань слід зазначити навчальні посібники для самопідготовки «Нанотехнології в стоматології та косметології», «Нанотехнології в корекції та лікуванні зору та слуху», з державних складових навчально-методичної літератури підготовано, затверджено МОЗ України та видано «Типовий навчальний план і програма спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Загальна фармація»», розроблено програму та здійснено наповнення дистанційного циклу підвищення кваліфікації спеціалістів фармації тощо.

Для подальшого удосконалення методичного забезпечення навчального процесу на кафедрі готуються до видання: навчальний посібник «Гомеопатичні препарати: класифікація, технологія одержання, принципи призначення», методичні рекомендації «Науково-методичні підходи до створення фітозасобів для терапевтичної стоматології», довідник «Лексикон спеціаліста фармації та медицини». Розпочато підготовку серії методичних рекомендацій для викладачів, зокрема, наразі підготовані до друку методичні рекомендації за темами: «Фармакогенетичні властивості пацієнта як шлях оптимізації фармакотерапії та підвищення безпеки ліків. Реєстрація побічної дії ліків як фактор підвищення їх безпеки при застосуванні», «Раціональна фармакотерапія та безпека ліків при інфекційних патологіях», «Раціональна фармакотерапія та безпека ліків у хворих з патологією імунної системи та алергічними захворюваннями» тощо.

Таким чином, знову окреслено провідну роль якісного та сучасного навчально-методичного забезпечення навчального процесу в системі післядипломної підготовки спеціалістів фармації та медицини.

Висновки. Визначено види навчально-методичних матеріалів, що відносяться до основних складових навчально-методичного забезпечення, необхідні для якісного ведення навчального процесу в системі післядипломної освіти: державні стандарти освіти, підручник, навчальний посібник, текст й конспект лекції, навчально-методичні посібники і методичні вказівки, програми.

Підтверджено, що навчально-методичне забезпечення є одним з головних чинників у підготовці майбутніх фахівців з високим рівнем фахової й соціальної компетенції.

Встановлено, що на кафедрі загальної фармації та безпеки ліків ПКСФ НФаУ у повному обсязі забезпечено навчальний процес післядипломної підготовки спеціалістів фармації та медицини банком сучасних навчально-методичних матеріалів, який регулярно оновлюється та доповнюється.

Список літератури

1. Арабидзе Г. Г. Тенденции развития оценки и компетенций по профильным дисциплинам медицинских специальностей высшего профессионального образования / Г. Г. Арабидзе, С. И. Киденцова // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2012. – № 2. – С. 57-64.

2. Гуменюк С. Е. Нестандартные формы интегрированных занятий и формирование профессиональных компетенций / С. Е. Гуменюк, А. Ю. Сидельников // IV Общерос. конф. с междунар. участием «Медицинское образование–2013» : сб. тезисов, г. Москва, 4-5 апреля 2013 г. – М. : Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – С. 135-136.

3. Кантарев П. Ф. Дидактические очерки. Теория образования / П. Ф. Кантарев // Избранные педагогические сочинения. – М. : Педагогика, 1982. – С. 351-355.

4. Куршев В. В. Новое образовательное медицинского пространство – важнейший фактор подготовки компетентного специалиста / В. В. Куршев // IV Общерос. конф. с междунар. участием «Медицинское образование–2013» : сб. тезисов, г. Москва, 4-5 апреля 2013 г. – М. : Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – С. 280-282.

5. Райкова Т. С. Післядипломна фармацевтична освіта: перспективи розвитку / Т. С. Райкова, Т. А. Шарапова, В. І. Дарій // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 325-326.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ: ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Бурдак К.С.¹, Ярних Т.Г.², Борщевська М.І.¹

¹ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ

Гепатопротектори – група лікарських засобів, котра, на сьогодні, є чи не найбільш затребуваною серед усіх медичних препаратів. Така популярність обумовлена недбалим ставленням людей до здоров'я своєї печінки: неправильне харчування, надмірне споживання алкоголю, токсичний вплив деяких ліків та незадовільний екологічний стан.

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я за останні 20 років у всьому світі спостерігається негативна тенденція до росту чисельності захворювання печінки, що зумовлює високу смертність населення. Тільки в країнах СНД щорічно реєструється від 500 тис. до 1 млн людей, котрі страждають тим чи іншим захворюванням печінки. За останнє десятиріччя в Україні поширеність хронічних гепатитів і цирозів печінки збільшилася не менш ніж у 2,5 рази.

Сучасна програма комплексного лікування хвороб печінки включає два основних напрямки лікування: етіотропну і патогенетичну терапію. Саме засоби патогенетичної терапії прийнято називати «гепатопротекторами» [15]. Гепатопротектори (грец. *hepar* – печінка + лат. *protector* – захисник) – лікарські препарати, які підвищують стійкість печінки до впливу патологічних факторів та відновлюють її функції при різних пошкодженнях [7, 10].

Зважаючи на широкий асортимент лікарських засобів для терапії даних захворювань, **метою нашої роботи** було проаналізувати сучасний ринок та провести порівняльну характеристику і тим самим визначити, які із існуючих засобів окрім бажаного терапевтичного ефекту, володіють мінімальними ризиками виникнення побічних реакцій.

Результати та обговорення

Основні вимоги до ідеального гепатопротектора були сформовані ще у 1970 році R. Preisig: достатньо повна абсорбція, виражена здатність зв'язувати високоактивні з'єднання чи перешкоджати їх утворенню, відсутність токсичного впливу на організм, стимуляція регенерації печінки тощо. [4, 22]. Зважаючи на вище сказані вимоги, стає зрозумілим, що передумовою для виведення на ринок гепатопротекторного препарату є ретельне вивчення його фармакодинамічних та фармакокінетичних характеристик. Єдиної класифікації препаратів групи гепатопротекторів не існує. Найчастіше їх класифікують в залежності від походження і, відповідно, від хімічного складу:

- 1) препарати, котрі містять природні та напівсинтетичні флаваноїди розторопші, в першу чергу, силімарин;
- 2) препарати, що мають у своєму складі природні чи напівсинтетичні флаваноїди інших рослин;

- 3) органопрепарати тваринного походження;
- 4) препарати, у складі яких наявні есенціальні фосфоліпіди;
- 5) препарати різних груп: уродезоксихолієва кислота, не стероїдні антибіотики, вітаміни та вітаміноподібні речовини (В, Е, С, ліпоева кислота), амінокислоти та їх похідні (адеметіонін) [8].

Крім того існує класифікація представлена І.І. Дегтяревою і співавторами, 2002 із доповненням Хом'як Н.В. (табл.1).

Таблиця 1

Класифікація гепатопротекторів

Препарати рослинного походження біофлаваноїдної структури		
Препарати на основі розторопші плямистої	Багатокомпонентні	Комбіновані
	Гепарсил, Дарсил, Легалон, Левасил, Карсил, Силібор, Симепар, Силімарол, плоди розторопші тощо	Гепабене (екстракти розторопші плямистої і дим'янки), Гепатофальк планта (екстракти розторопші, чистотілу, куркуми (шафрана)), екстракти розторопші з прополісом тощо
Препарати артишоку	Хофітол, Холівер, Рафахолін, Фарковіт В12	
Інші комплексні засоби	Лів-52, Ліва, Лівомін, збір Детоксифіт, краплі Світанок	
Препарати есенціальних фосфоліпідів		
Препарати рослинного походження	Есенціале Н, Есенціале форте Н, Есел форте, Ліволін форте, Бренціале	
Препарати тваринного походження	Ліпін, Сирепар	
Препарати амінокислот		
Донатори тіолових з'єднань	Метіонін, Адеметіонин, Гептрал, Гептор, Адомент, Адментин	
Препарати інших амінокислот	Аргініну (Бетаргін, Гепаргін, Глутаргін), орнітину (Гепамерц), комплексні засоби – Гепасол А	
Препарати жовчних кислот	Урсодезоксихолієва кислота (Урсохол, Урсофальк, Урсосан)	
Синтетичні засоби	Тіотриазолін, Ліолів, Антраль	
Препарати різних груп	Глутоксим, Ербісол, Ліпоева (тіоктова) кислота, вітаміни тощо.	
Препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом	Лактулоза (Дуфалак, Нормазе);	
Гомеопатичні засоби	Галстена, Гепар Композитум, Хепель тощо	

На сьогодні, найбільш чисельною є група препаратів рослинного походження (понад 54%), в той час як на фосфоліпідні препарати доводиться 16%, а на інші засоби, в тому числі синтетичні, органопрепарати і препарати амінокислот – 30% від загальної кількості усіх гепатопротекторів [15].

Серед лікарських засобів рослинного походження найкраще вивчені ті, в складі яких домінує розторопша плямиста (*Silybum marianum*). Її активні компоненти містять чотири флаваноїди, основним з яких є силібінін. Його вміст складає понад 80-90% усіх флаваноїдів у екстракті [14, 15]. Даний флаваноїд володіє антиоксидантними та антитоксичними властивостями, що, в свою чергу, і забезпечує гепатопротекторний ефект. Недоліками препаратів на основі розторопши плямистої є низька біодоступність силімарину при пероральному прийомі, а при лікуванні вірусного гепатиту С ефективність проявляється лише при введенні внутрішньовенно [5].

Відомими також є лікарські засоби на основі артишоку посівного (*Cynara scolymus* L.), котрий багатий інуліном, що, в свою чергу, позитивно впливає на вуглеводний та ліпідний обміни [16]. Вживання артишока протипоказане хворим з індивідуальною непереносимістю рослини, гіпотонією, гастритами зі зниженою кислотністю, а також при годуванні грудьми (погіршує лактацію і гальмує виділення молока) [2].

Олія гарбузового насіння (*Cucurbita Pepo*), котра включає в себе такі діючі компоненти: комплекс біологічно активних речовин – фосфоліпиди, каротиноїди, флаваноїди, вітаміни груп В, С, Р, токофероли; ненасичені жирні кислоти – стеаринова, пальмітинова, олеїнова арахідонова; фосфатидилхолін; цинк; мінеральні солі; корисні амінокислоти; гормоноподібні речовини; селен і володіє антиоксидантним, протизапальним, жовчогінним ефектом. Але, у зв'язку із жовчогінною дією, гарбузову олію не можна приймати або приймати з крайньою обережністю тим, у кого в жовчному міхурі є камені. Протипоказана гарбузова олія і діабетикам [12].

Екстракт кореня солодки (*Glycyrrhiza glabra*) містить в собі активну речовину гліциризин, котра знижує рівень холестерину, що позитивно впливає на печінку [15], проте було встановлено, що застосування гліциризину також може спровокувати низку побічних реакцій. Препарати на його основі можуть блокувати катаболізм кортизолу у печінці, що, в свою чергу, призводить до його збільшення у крові, затримці солі та води, втрати калію та підвищення артеріального тиску [17].

Серед рослинних засобів із гепатопротекторною дією виокремлюють і багатокомпонентні препарати із індійських та китайських трав. Проте, комбіновані препарати можуть містити у своєму складі екстракти невідомих чи маловивчених рослин, тому дані засоби також слід застосовувати з обережністю [15].

Препарати тваринного походження являють собою гідролізати екстракту печінки великої рогатої худоби, котрі містять ціанкобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти і, можливо, фрагменти ростових факторів печінки. Дані препарати можуть проявляти антиоксидантну і детоксикаційну дію, стимулювати регенерацію паренхіми печінки. Проте, не зважаючи на позитивні

терапевтичні характеристики, дані препарати володіють значним рядом недоліків. Зокрема дані препарати протипоказані хворим з активними формами гепатиту, оскільки їх застосування може спровокувати запальний процес. Крім того дані лікарські засоби володіють високим алергогенним потенціалом, що в свою чергу, зобов'язує пацієнта проводити визначення чутливості до даної групи препаратів [5].

Препарати фосфоліпідів зайняли значне місце в лікуванні багатьох захворювань людини, особливо в терапії хвороб печінки. Есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) відіграють універсальну роль в організмі людини, виступаючи головним структурним компонентом клітинних та субклітинних мембран, завдяки чому призначення ЕФЛ часто називають мембранною терапією. Клітинні мембрани на 80-90 % складаються із фосфатидилхоліну – головного компонента есенціальних фосфоліпідів. На їхніх тонких динамічних поверхнях відбуваються головні процеси життєдіяльності клітини [6]. Одним із найбільш важливих компонентів фосфатидилхоліну є холін. При захворюваннях печінки потреби у холіні та фосфоліпідах збільшені, тому доцільним є вживання препаратів есенціальних фосфоліпідів [16]. Основними недоліками препаратів на основі ЕФЛ є те, що при пероральному прийомі вони володіють низькою біодоступністю, так як поступають не у печінку, а в лімфатичну систему, по якій транспортуються в жирову тканину організму, де можуть накопичуватися і метаболізуватися. При парантеральному введенні ЕФЛ поширюються по кровотечу і можуть накопичуватися в інших органах та системах, не досягаючи місця своєї дії – тканини печінки [9].

Розглянемо препарати так званих «різних груп»: серед вітамінів та вітаміноподібних речовин, в якості гепатопротекторів використовують вітаміни Е та С і ліпоєву кислоту, котрі володіють антиоксидантними властивостями [3, 9].

Значну роль у цій групі відіграють лікарські засоби у складі яких міститься урсодезоксихолієва кислота (УДХК) [21]. УДХК – нетоксична гідрофільна жовчна кислота, що синтезується в печінці з 7-кетолітохолової кислоти. УДХК володіє антихолестатичним, гепатопротекторним, антиоксидантним, антиапоптотичним, імуномодулюючим, гіпохолестеринемічним, літолітичним ефектами, а застосування УДХК при гострих вірусних гепатитах сприяло скороченню тривалості основних клініко-біохімічних проявів хвороби, зменшенню частоти загострень, рецидивів і несприятливих наслідків [1]. Недоліком лікарських засобів на основі УДХК є відсутність парантеральної форми та негативний вплив на травну систему хворого [9].

Серед амінокислот, що зазвичай використовуються в якості гепатопротекторів найчастіше застосовують амінокислоту метіонін та її активну форму адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін) [16].

Адеметіонін є природною речовиною, яка синтезується в організмі з аденозину і амінокислоти метіоніну. Адеметіонін бере участь у трьох типах біохімічних реакцій: трансметилуванні, транссульфуванні й синтезі поліамінів. Завдяки вказаним реакціям метіонін бере участь у синтезі фосфоліпідів,

глутатіону, поліамінів, служить попередником таких важливих речовин, як цистеїн, таурин, коензим А [20]. Адеметіонін сприяє зниженню рівня білірубіну, аланінамінотрансферази (АлАТ) і гама-глутамілтранспептидази (ГГТ) [19]. На сьогоднішній день ефективність та безпечність адеметіоніну доведена при внутрішньопечінковому холестазі та отримані доказові дані, згідно з якими тривале лікування адеметіоніном хворих з алкогольним цирозом печінки може сприяти підвищенню здатності виживати, особливо у пацієнтів на більш ранніх стадіях хвороби. На думку дослідників, адеметіонін відіграє роль природнього антидоту у відношенні токсичних фракцій естрогенів, які є причиною внутрішньопечінкового холестазу. Клінічні випробування адеметіоніну активно тривають, про що свідчать опубліковані в останні роки позитивні результати включення адеметіоніну в сучасні схеми лікування пацієнтів з вірусним гепатитом С [15, 18].

Варто зазначити, що унікальною особливістю адеметіоніну є те, що він відноситься до групи гепатопротекторів з антидепресантною активністю. В психіатрії він самостійно використовується, як комплексний засіб при лікуванні алкоголізму, наркоманії та нервових порушень, адже окрім терапевтичної дії на організм, адеметіонін позитивно впливає і на психіку пацієнта [15, 23].

Ще однією беззаперечною перевагою даної речовини є те, що на відміну від інших багатьох гепатопротекторів, адеметіонін продукується клітинами печінки і відіграє ключову роль в нормальному перебігу найважливіших біохімічних реакцій в живих клітинах [11]. Більш ніж 50 років інтенсивних досліджень біохімічних та терапевтичних властивостей адеметіоніну, створили потужну наукову базу для подальших клінічних досліджень. Передумовою яких була поява у 70-х роках стабільної форми адеметіоніну у вигляді ліофілізованого порошку для ін'єкцій, а пізніше – і у формі кишковорозчинних таблеток [18]. Про популярність і ефективність даної речовини свідчить і численна кількість препаратів на її основі: Гумбарал, Самір, Адомет, Гептрал, Адментин, у США адеметіонін відомий як харчова добавка під торговою маркою SAM-e.

Побічні ефекти, відмічені при застосуванні адеметіоніну, незначні: у окремих хворих мали місце неприємні відчуття в епігастральній ділянці, які ні в одному випадку не з'явилися приводом для відміни препарату. Значних ускладнень при застосуванні адеметіоніну не було [13].

Висновки

1) негативна тенденція росту захворювань печінки вимагає посиленої уваги до ліків з гепатопротекторним ефектом, котрі зараз представлені на сучасному фармацевтичному ринку;

2) виявлено, що найбільш небезпечними лікарськими засобами для лікування печінки є препарати тваринного походження;

3) мінімальні ризики виникнення побічних ефектів, спостерігаються при прийомі препаратів на основі урсодезоксихолієвої кислоти та адеметіоніну;

4) встановлено, що на сьогодні, лікарський препарат на основі амінокислоти адеметіоніну, – єдиний сучасний безпечний гепатопротектор з антидепресивною активністю.

Список літератури

1. Андрейчин М.А., Рябоконь О.В. Урсодезоксихолева кислота у патогенетичній терапії при хронічних захворюваннях печінки // Здоров'я України. Медичний портал. — 2015 <http://health-ua.com/articles/1790>
2. Артишок [Електронний ресурс] // Портал здорового харчування. — 2016. — Режим доступу до ресурсу: <http://foodandhealth.ru/travy/artishok/>.
3. Бут Г. Современные возможности применения а-липоевой кислоты в клинической гастроэнтерологии // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — 2009.— №294
4. Губергиц Н.Б. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина / Н.Б. Губергиц, П.Г. Фоменко, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова // Донецк ФАРМАТЕКА. — 2012. — №2 — С. 24-31
5. Журавльова Л.В., Кривоносова О.М. / Порівняльна характеристика гепатопротекторних засобів: ключ до раціонального застосування // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 4 (72) — С. 35-41
6. Козачок В.В., Осьодло Г.В., Куц Т.В. Роль та місце есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних хвороб печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30) — С. 95-101
7. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. — К., 2015
8. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии / С.А. Крамарев // Дитячий лікар. — 2011. — № 1 — С. 5-9
9. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения // Учебное пособие для врачей. — М.— 2012. — 36 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М., 2002. — Т. 1, Т. 2
11. Морозов А.В. Разработка способа получения двойной соли адеметионина с серной и п-толуолсульфокислотой // Фундаментальные исследования. — 2013. — №11.— с. 1203-1206.
12. Пегова Р.А., Воробьева О.А., Кольчик О.В., Большакова А.Е., Жильцова О.Е., Мельникова Н.Б. Растительные масла. Состав и перспективы использования масла семян тыквы *Cucurbita Pepo* в терапии (обзор) // Медицинский альманах. — 2014. — № 2 (32) — С. 127-135
13. Подымова С.Д. Возможности клинического использования адеметионина у больных с заболеваниями печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — №3. — с.17-24
14. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под. Ред. В.Т. Ивашкина, О.А. Буеверова. — М.: Литтерра, 2009. — 296 с.
15. Ткач С.М. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Здоров'я України. — 2009. — № 6 — С. 7-10
16. Харченко Н.В. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Чекман С.І., Коруля І.А., Харченко В.В. // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 457 —

С. 1-6

17. Чернявский В.В., Сизенко А.К. Гепатопротекторы в реалиях доказательной медицины и клинической практики // Гепатологія. Практикум лікаря. – 2013. – № 17 (318) – С. 52-53

18. Юрьев К.Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье // Украинский медицинский журнал. – 2011. – №3.

19. Юрьев К.Л. Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант // Украинский медицинский журнал. – 2012. – №1.

20. Binder T., Salaj P., Zima T. et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy // J. Perinat. Med. — 2006. — 34(5). — P. 383-91.

21. Copaci I. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I. Copaci, L. Misu, L. Iliescu, M. Voiculescu // J. Gastroenterol. — 2005. — V. 14 (3). — P. 259-266

22. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». Schweiz Rundsch Med Prax . – 2007. – V.59 – P. 1156-1560

23. Rosenbaum J.F. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-methionine // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1990.– Vol. 5. – P. 432–436.

АЛФАВІТНИЙ ПОКАЗЧИК АВТОРІВ

Andrzejczuk. S.	3	Ахатаева У.А.	506
Bachanek T.	11	Ахметче А.А.	508
Biernasiuk A.	7	Бабійчук Л.А.	251,409,494
Bogatko K.	46	Бабійчук Л.О.	387
Chwiejczak E.	3	Базунова Н.В.	186
Filipska A.M.	20	Баранова І.І.	83
Gerasymova O.O.	10	Бархдауи Редуан	69
Grzegorzczuk A.	11,14	Баула О.П.	86
Gulmurodov Isomiddin S.	36	Баюрка С.В.	72
Hendzel B.	11	Бевз Н.Ю.	711
Hudz N.I.	18,20	Бездітко Н.В.	75,78
Jach M.E.	14	Безкровна К.С.	707
Kharchenko E.	23	Безпала Ю.О.	83
Korona-Glowniak I.	11,38	Безрукавий Є.А.	174
Korytniuk R.S.	18	Безценна Т.С.	707
Korzeniowska K.	20	Белей Н.М.	81
Kosikowska U.	3	Бен Слиман Наржисс	302
Kuchmistov V.O.	26	Березняков А.В.	232
Lesyk R.	49	Березюк К.В.	210
Malm A.	3,7,11,14,38	Бессарабов В.І.	86,103,638,691
Nemchenko A.S.	29	Бегунова Н.В.	56,59,96
Pitura K.	11	Білоус С.Б.	457
Podkolzina M.V.	29	Бірюк І.А.	489
Poleszak E.	33,49	Бобокало С.В.	90
Rybachuk V.D.	30	Бобрицька Л.О.	336
Samborski D.	11	Богдан Н.С.	159
Serefko A.	33,46	Богущька О.Є.	94
Sharopov Farukh S.	36	Бойко Н.Н.	97,440
Siwiec R.J.	38	Бойник В.В.	100
Skrotska O.I.	23	Бондарев Н.И.	662
Starovoitova S.	41	Бондаренко А.С.	329
Sternik M.	7	Бондаренко Н.В.	103
Sumar Salim, ...	36	Бородіна Н.В.	574
Świąder K.	33,46	Бородіна О.О.	106
Szopa A.	33,46	Борщевська М.І.	734
Szybinski V.	11	Братішко Ю.С.	110
Szymańska A.	38	Бузівська І.С.	239
Tzhatirani Riyameke	10	Бурдак К.С.	734
Valiev Abdujabbor Kh.	36	Бур'ян К.О.	463
Wieczorek P.P.	20	Буряк І.А.	66,126
Wink Michael	36	Бухаріна О.В.	115
Wojtyra M.N.	49	Валігура Ю.Г.	329
Wolanska E.	11	Васюк С.О.	224
Wośko S.	33,46	Вахітова Л.М.	638,691
Wróbel A.	38	Вашенко К.Ф.	118
Zimenkowski A.	11	Вашенко О.О.	118
Абд-ель-кадер Самира	236	Вельма В.В.	115,120
Абдрахман А.	508	Верба Д.П.	123
Абдрахман А.	512	Винник О.В.	419
Агашур Каутар	51	Висеканцев І.П.	66,126
Ал Нукари Абдулкарим	54	Вишневська Л.І.	264,446
Алмакаєв М.С.	56,59,63	Вісич С.Ю.	129
Алмакаєва Л.Г.	56,59,90	Вольбин С.В.	118
Ананьїна Г.Є.	66	Воробець Н.М.	178
Андрюкова Л.М.	129	Вороненко А.А.	133

Гаврилкіна Д.В.	137
Гапоненко В.П.	142
Гаркуша М.І.	146
Герасимова І.В.	446
Герасимова О.А.	155
Герасимова О.О.	151
Гладишева С.А.	493
Гладух Е.В. ..174,342,345,348,528,672,668,711	
Гладцинов М.І.	310
Гладышев В.В.	561
Глуценко О.М.	156,650
Голуб А.Г.	653
Голяніщев М.О.	423
Гонтова Т.М.	279
Горбаченко Е.В.	402
Горошко Н.А.	159
Горошко О.М.	159
Гоцуля А.С.	123
Грегірчак Н.М.	272,384,470,629
Грецькая А.А.	228
Гречаная Е.В.	164
Грицанюк А.А.	242
Гриців С.В.	167
Грінцов Є.Ф.	,268,423,5933
Громовик Б.П.	170
Грошовий Т.А.	622
Грубник І.М.	174
Губченко Т.Д.	730
Гудзь Н.И.	182
Гудзь Н.І.	178
Гульпа В.С.	186
Давтян Л.Л.	189
Данькевич О.С.	480
Датхаев У.М.	216,711
Дацко А.Й.	681
Дегтярьова К.О.	192
Демченко Н.В.	658
Деркач Т.М.	194
Джабаров І.П.	498
Диптан Л.Л.	198
Ділай Н.В.	457
Должикова О.В.	202
Доля В.Г.	56,59
Домар Н.А.	463
Дондик Н.Я.	205
Доровський О.В.	129
Драчук В.М.	159
Дроздов А.Л.	54
Думич І.І.	206
Дякон І.В.	206,210
Ерназарова А.К.	219
Євтушенко О.М.	213
Жакипбеков К.С.	216
Жетерова С.К.	219,379
Живора Н.В.	329
Жилякова Е.Т.	97,366
Жук Ю.М.	224

Жуковина О.В.	228,440
Журавель І.О.	232,486
Завада О.О.	230
Зайцев А.И.	97
Зайченко В.С.	232
Зайченко Г.В.	232,684
Заморський І.І.	159
Запорожець А.О.	414
Запровальна О.Є.	268
Зарічна Т.П.	236,239
Заричная Т.П.	242
Засідко В.В.	359
Заярнюк Н.Л.	244,294
Здерко Н.П.	691
Зегхдані Есам Зургані А.	248
Землянских Н.Г.	251
Зубов П.М.	387
Зубова О.Л.	387
Зубченко Т.М.	256
Зуйкина Е.В.	260
Зуйкіна С.С.	264
Зупанець І.А.	268,593
Зусько К.В.	272
Иванова Р.А.	182
Ильенко Ю.А.	547
Івахненко О.Л.	275,285
Івахнюк М.О.	133
Ільїнська Н.І.	279
Казаринов Н.А.	542
Казарян В.К.	282
Калюжная О.С.	275,285,694
Каплуненко В.Г.	474
Кариева Ё.С.	433,643
Карпушина С.А.	72
Квітчатa Г.І.	730
Керимова Г.	155
Кесикова А.А.	219
Кириченко А.О.	587
Кириченко О.М.	290
Кисличенко В.С.	120,466,483,635
Кисличенко О.А.	466,486
Клап Я.А.	294
Клеванова В.С.	297
Клименко І.І.	414
Кныш Е.Г.	123
Князевич П.С.	123
Кобец М.Н.	299
Кобец Ю.Н.	299
Коваленко С.М.	567
Ковальов В.В.	302
Ковальов В.М.	302
Ковальова Т.М.	306
Козирєва О.В.	210
Колб Ю.І.	167
Колісник А.В.	599
Колісник Ю.Л.	314
Конечна Р.Т.	167

Коноваленко И.С.	318
Коновальчук А.Г.	321
Конюшинская И.В.	716
Корж Ю.В.	455
Коротченко В.В.	186
Корх Н.С.	325
Косінов М.В.	474
Котенко О.М.	329
Котляр С.И.	647
Кочкин О.	332
Кошовий О.М.	574
Крамар І.В.	336
Красінько В.О.	198
Крикливая И.А.	51
Крикливая И.А.	69
Кричковська А.М.	244
Кричковська Л.В.	414
Крючкова Т.М.	329
Кузнецова Е.А.	339,704
Кузнецова Е.Ал.	339
Кузьміна Г.І.	103,638
Кулікова Н.В.	336
Куришко Г.Г.	691
Кухтенко Г.П.	342,345,528
Кухтенко О.С.	342,348
Лабовка І.Л.	351
Лазуренко Т.С.	342
Лапшин А.Л.	86
Лебединець В.О.	567
Левашова О.Л.	142
Левченко В.С.	602
Леонова Н.О.	137
Леонтьєв Д.В.	356
Леонтьєва А.А.	75
Лесик Р.Б.	359
Литвиненко О.В.	205
Литвинова М.В.	515
Лич І.В.	106
Лозинський А.В.	359
Лукієнко О.В.	730
Луцай Д.А.	361
Лысых Е.Г.	366
Ляпунова О.О.	369
Мазур А.А.	375
Майлина А.Б.	379
Макаренко Є.В.	384
Макашова О.Є.	387
Макієнко В.О.	391
Макогон Д.А.	395
Максименко С.П.	691
Максудова Ф.Х.	433,643
Малоштан Л.М.	202,248
Манський О.А.	399
Мартинюк Т.В.	83
Марценюк В.П.	126
Марченко М.В.	256
Маслак О.Ю.	399

Матійків О.В.	359
Матяшова Н.А.	402,403,404
Мигунова Р.К.	251,409
Михайлова О.А.	409,494
Мищенко О.Я.	716
Мірошнікова А.О.	170
Міхедькіна О.Й.	415
Міщенко В.І.	419
Міщенко О.Я.	232,684
Мороз В.А.	420,423
Мороз В.П.	72
Морус Т.В.	151
Мукан Н.С.	426
Мусоев С.М.	428
Набиева Г.А.	433
Назарова Е.С.	542
Нартов П.В.	730
Науменок Л.Г.	56,59
Немченко А.С.	438
Немченко О.А.	552
Нефедова Л.В.	97,440
Никитюк Л.В.	442
Нипот Е.Е.	375
Ніколайчук Н.О.	528
Новіков В.П.	167,206,210,244,294
Новосел Е.Н.	260
Новосел О.М.	466,635
Нурбайулы А.	216
Нургалиева А.Н.	515
Овсієнко С.В.	151
Овчар В.В.	369
Окпала У.	81
Олійник С.В.	446
Олійник Ю.С.	110
Омирбаева А.Е.	711
Онасенко О.С.	66
Орленко Д.С.	449
Орлова Н.В.	532,536
Осама Абузайд Мохамед Нур Ахмед.	213
Осташко В.Ф.	716
Отрішко І.А.	268,593
Павлюковець І.Ю.	450
Паламар А.О.	159
Пальчевська Т.А.	103
Палюх Г.Ю.	294
Панасенко А.И.	123
Панфілова Г.Л.	455
Пелех І.Р.	457
Пересадько І.Г.	463
Перетятко І.В.	414
Петровська Л.С.	460
Петкова І.Б.	426
Пирог Т.П.	133,137,442,450
Пищик М.М.	638
Пімінов О.Ф.	463,707
Пінкевич В.О.	466
Пісклова В.І.	290

Плис С.В.	688
Поветкін С.О.	688
Подколзина М.В.	469
Покойовець К.Ю.	384,470
Полова Ж.М.	474
Половко Н.П.	94,306,318,477,582,632
Пономаренко А.В.	480
Пономаренко Г.В.	626
Попик А.І.	483
Прилипко Н.А.	426
Процька В.В.	486
Пучкан Л.О.	489
Рабиев Р.М.	428
Равшанов Т.Б.	232
Рахимбаев Э.И.	518
Редькіна Є.А.	493
Ренський С.О.	103,614
Роговик В.Й.	178
Ролік С.М.	688
Ромась К.П.	477
Рубашко В.М.	403
Рязанцев В.В.	494
Саїдова М.Н.	498
Сагайдак-Никитюк Р.В.	97,440
Сагайдак-Нікітюк Р.В.	146,332
Сагынбай А.А.	520
Сайко І.В.	399
Сакипова З.Б.	219,379
Самборський О.С.	557
Сангінова Н.С.	498
Саханда І.В.	502
Саякова Г.М.	506,508,512,515,518,520
Светличная К.С.	524
Сегі Анан Марсель	528
Селифонова Н.А.	339
Семионова Е.А.	532,536
Середюк К.М.	538
Сиденко Л.Н.	542
Сидор І.В.	361
Силаєв А.А.	547
Сичкарь А.А.	668,672
Сілін О.В.	567
Сімахіна Г.О.	325
Сімонян Л.С.	552
Сінча Н.І.	205
Сіра Н.Г.	554
Січкара А.А.	399
Слабоспицька В.В.	607
Слободянюк М.М.	557
Собетов Б.Г.	244
Соколова Л.В.	81
Солдатов Д.П.	399,554,665
Солодовник В.А.	561
Спиридонов С.В.	563
Спиридонова Н.В.	567
Стадницька Н.Є.	206,210,538
Старжинська А.А.	609

Степаненко С.В.	570
Страшний В.В.	86,103
Стрельников Л.С.	63,275,314,578,694
Стремоухов О.О.	282,321,574
Стрілець О.П.	285,578,694
Строкань А.П.	638
Струс О.Є.	582
Сулейманова А.М.	520
Сушарина І.В.	586
Таран В.О.	404
Тарасенко Г.В.	587,614
Тарасенко О.О.	423
Таттіс А.	593
Тетеріна С.М.	325
Тихонов О.І.	697
Тимофеев С.В.	418
Ткачева О.В.	547
Ткаченко І.В.	614
Ткаченко Н.О.	493
Ткачик Л.З.	210
Ткачова О.В.	599,602,607,609,611
Товстоноженко А.С.	345
Толочко К.В.	619
Тржецинський С.Д.	297
Тригубчак О.В.	622
Тристан І.В.	720
Трутаєв І.В.	578
Тугай А.В.	626
Тулемисов С.К.	216
Українець О.О.	629
Файзуллін О.В.	684
Фархадова С.	469
Федірко В.О.	78
Федорова О.В.	244
Федоровська М.І.	632
Федосов А.І.	635
Фетісова О.Г.	129
Филипцова О.В.	299
Фокіна О.П.	638
Фуклева Л.А.	4489
Фурса Л.І.	438
Хаджиметова К.Р.	643
Халєєва О.Л.	684
Халифаєв П.Д.	428
Хамитова А.Е.	512
Хишова О.М.	647
Холоденко В.О.	650
Хоменко О. В.	725
Хоменко Р.М.	156
Хомич О.О.	189
Хомутецька Н.І.	653
Хомякова Л.Г.	56,59
Хуснутдинов Р.Х.	658
Цурікова О.В.	455
Цыбульских О.В.	662
Чабаненко Д.В.	611
Червецова В.Г.	294

Черепнина Л.В.	662
Чинуш І.В.	75
Чуєшов В.І.	665
Чуєшов О.В.	665
Чуйкова В.И.	668,672
Чумак О.О.	677
Чухрай І.Л.	681
Шакіна Л.О.	248
Шапкина О.А.	375
Шаповалова О.В.	314
Шаріфов Х.Ш.	684
Шатілова Л.Є.	66
Шебеко С.К.	593
Шевченко В.О.	688

Шелігацька О.В.	691
Шеремет М.П.	694
Шимкова Я.	182
Шпакова Н.М.	532,536
Шпичак О.С.	428,697
Шубертова З.	339
Шуваєва Е.Г.	704
Шульга Л.І.	707,730
Юдина Ю.В.	711
Якимів О.В.	118
Яковлева Л.В.	720,716,725
Якущенко В.А.	730
Яремкевич О.С.	294,538
Ярних Т.Г.	697,734

ПЕРЕЛІК УСТАНОВ, ОРГАНІЗАЦІЙ ТА ПІДПРИЄМСТВ, СПІВРОБІТНИКИ ЯКИХ ВЗЯЛИ УЧАСТЬ У КОНФЕРЕНЦІЇ

1. Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan
2. Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, Heidelberg, Germany
3. Medical University of Lublin, Poland
4. National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine
5. The John Paul II Catholic University, Lublin, Poland
6. Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine
7. University of Central Asia, Bishkek, Kyrgyzstan
8. University of Life Science, Lublin, Poland
9. University of Opole, Opole, Poland
10. АТ «Галичфарм» корпорація «Артеріум», м. Львів, Україна
11. Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна
12. Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков, Украина
13. ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина
14. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна
15. ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна
16. Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна
17. ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна
18. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна
19. Институт генетики, физиологии и защиты растений, АН Молдовы, г. Кишинев, Молдова
20. Институт охраны биоразнообразия и биобезопасности факультета агробиологии и пищевых ресурсов Словацкого аграрного университета, г. Нитра, Словакия
21. Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
22. Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України
23. Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
24. Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, м. Харків, Україна
25. Інститут рослинництва ім. В.Я. Юр'єва НААН України, м. Харків, Україна
26. Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, м. Київ
27. Казахский национальный университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан
28. Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна
29. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
30. Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан
31. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
32. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
33. Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна
34. Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна
35. Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

36. Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
37. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна
38. ООО «Миксета», г. Киев, Украина
39. Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орел, Российская Федерация
40. ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна
41. ПрАТ «Технолог» (група компаній «Лекхім»), м. Умань, Україна
42. Словацкий сельскохозяйственный университет в Нитре, Словацкая республика
43. Таджикский национальный университет, г. Душанбе, Таджикистан
44. Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан
45. ТОВ «Наноматеріали и нанотехнології», м. Київ, Україна
46. ТОВ «Спектрум Інфо», м. Київ, Україна
47. Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна
48. Університет менеджменту освіти НАПН України, м. Київ, Україна
49. УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь
50. ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация
51. ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, г. Орел, Российская Федерация
52. Харківська державна зооветеринарна академія, кафедра біотехнології ім. акад. Ф.І. Осташка
53. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
54. Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди, м. Харків, Україна
55. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна
56. Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

3MICT

OCCURRENCE OF <i>tonB</i> GENE AND ITS RESTRICTION ENDONUCLEASE ANALYSIS IN NASOPHARYNGEAL ISOLATES OF <i>Haemophilus influenzae</i> FROM LARYNGOLOGICAL PATIENTS Andrzejczuk. S., Kosikowska U., Chwiejczak E., Malm A.....	3
THE PREVALENCE OF THE SELECTED GENES RESPONSIBLE FOR BIOFILM FORMATION IN <i>Candida glabrata</i> ISOLATED FROM THE ORAL CAVITY IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS Biernasiuk A., Sternik M., Malm A.....	7
ABC-ANALYSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PHARMACOTHERAPY Gerasymova O.O., Tzhatirani Riyameke	10
<i>Lactobacillus</i> SPP. COLONIZING ORAL CAVITY IN UKRAINIAN PEOPLE – SPECIES DISTRIBUTION AND POTENTIAL PROBIOTIC PROPERTIES Grzegorzczuk A., Samborski D., Pitura K., Korona-Glowniak I., Wolanska E., Hendzel B., Bachanek T., Szybinski V., Zimenkowsky A., Malm A.....	11
ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Grzegorzczuk A., Jach M.E., Malm A.....	14
ROLE OF A RENAL PHARMACIST IN THE TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE Hudz N.I., Korytniuk R.S.	18
ANALITICAL PROCEDURE OF THE DETERMINATION OF 5-HYDROXYMETHYLPHURFURAL IN SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS Hudz N.I., Korzeniowska K., Filipiska A.M., Wieczorek P.P.....	20
TUMOR NECROSIS FACTOR – THE BIOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE PRODUCTION IN RECOMBINANT STRAINS OF <i>Escherichia coli</i> Kharchenko E., Skrotska O.I.	23
CURRENT METHODS OF PHYTOTHERAPEUTIC TREATMENT OF SOME UROGENITAL SYSTEM PATHOLOGIES FOR MILITARY MAN Kuchmistov V.O.	26
INVESTIGATION OF DISEASE AND THE SPREAD OF AIDS IN ZAMBIA AND MEDICAL SUPPORT OF THE PATIENTS Nemchenko A.S., Podkolzina M.V.....	29
DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GRANULES WITH CORNSILK EXTRACT AND NATURAL ZEOLITE Rybachuk V.D.	30
ANTIDEPRESSANT EFFECT OF PAROXETINE POTENTIATED BY IFENPRODIL IN THE FORCED SWIM TEST IN MICE Serefko A., Wośko S., Szopa A., Świąder K., Poleszak E.	33
EXTRACTION OF PLANT SECONDARY METABOLITES FROM CENTRAL ASIAN FLORA USING AN ENVIRONMENTALLY FRIENDLY TECHNOLOGY Sharopov Farukh S., Valiev Abdujabbor Kh., Gulmurodov Isomiddin S., Sumar Salim, Wink	

Michael.....	36
QUANTITATIVE AND QUALITATIVE EVALIUTION OF PROBIOTIC PRODUCTS AS DIETARY SUPPLEMENTS	
Siwiec R.J., Korona-Głowniak I., Szymańska A., Wróbel A., Malm A.....	38
PROBIOTICS WITH TANNASE ACTIVITY	
Starovoitova S.	41
THE INFLUENCE OF DPCPX ON THE ACTIVITY OF COMMON ANTIDEPRESSANT DRUGS IN THE TAIL SUSPENSION TEST IN MICE	
Szopa A., Bogatko K., Serefko A., Wośko S., Świąder K., Poleszak E.	46
SYNTHESIS OF NOVEL NON-CONDENSED PYRIDINE-THIAZOLES/ THIAZOLIDINONES WITH FURAN FRAGMENTS AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS	
Wojtyra M.N., Lesyk R.....	49
РАЗРАБОТКА ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	
Агашур Каутар, Крикливая И.А.	51
О ВЛИЯНИИ ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ НА НООТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ НАЗАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА	
Ал Нукари Абдулкарим, Дроздов А.Л.	54
ВИБІР КОНЦЕНТРАЦІЇ ЗАГУСНИКА ДЛЯ СИРОПУ ПОДОРОЖНИКА	
Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В., Науменок Л.Г., Алмакаєв М.С., Доля В.Г., Хомякова Л.Г.	56
РОЗРОБКА СКЛАДУ ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ НА ОСНОВІ	
КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ З ЕЛЕКТРОЛІТАМИ	
Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В., Науменок Л.Г., Алмакаєв М.С., Доля В.Г., Хомякова Л.Г.	59
ВИБІР РЕЖИМУ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ «НЕЙРОНУКЛЕОС»	
Алмакаєв М.С., Бегунова Н.В., Стрельников Л.С.	63
ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ І ТЕРМІНІВ ЗБЕРІГАННЯ НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ ПРОБІОТИКІВ <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , ІММОБІЛІЗОВАНИХ В ГЕЛІ АЛЬГІНАТУ НАТРІЮ	
Ананьїна Г.Є., Висеканцев І.П., Буряк І.А., Онасенко О.С., Шатілова Л.Є.....	66
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОРОДИСПЕРСНЫХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ	
Бархдауи Редуан, Крикливая И.А.....	69
РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСАНТА ФЛУВОКСАМІНА В КРОВІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МУЛЬТИХВИЛЬОВИМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ ДЕТЕКТУВАННЯМ	
Баюрка С.В., Карпушина С.А., Мороз В.П.....	72

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКОЇ СКЛАДОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОГО СТАНДАРТУ ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В УМОВАХ СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ Бездітко Н.В., Леонтєва А.А., Чинуш І.В.	75
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ДОЦІЛЬНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УМОВАХ АПТЕКИ Бездітко Н.В., Федірко В.О.	78
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ГОМЕОПАТИЧНИХ НА ОСНОВІ ЗІРОЧНИКА СЕРЕДНЬОГО Белей Н.М., Окпала У., Соколова Л.В.	81
ДОЦІЛЬНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ СТВОРЕННЯ БЕЗСУЛЬФАТНИХ ШАМПУНІВ Безпала Ю.О., Баранова І.І., Мартинюк Т.В.	83
ПІДВИЩЕННЯ КОГНІТИВНОЇ ВМОТИВОВАНOSTІ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ» Бессарабов В.І., Баула О.П., Страшний В.В., Лапшин А.Л.	86
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК АНТИОКСИДАНТНОЇ І КАПІЛЯРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ВИСОКОЧИСТОГО БІОФЛАВОНІДА ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНА Бобокало С.В., Алмакаєва Л.Г.	90
СУЧАСНИЙ СТАН ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ РЕЦЕПТУРИ, ШЛЯХИ ЇЇ УДОСКОНАЛЕННЯ Богущька О.Є., Половко Н.П. на	94
ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ФИЛЬТРАЦИОННОГО МЕТОДА ЭКСТРАКЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ Бойко Н.Н., Зайцев А.И., Сагайдак-Никитюк Р.В., Нефедова Л.В., Жиликова Е.Т.	97
ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ ЛЮПИНА МНОГОЛИСТНОГО Бойник В.В.	100
ВИКОРИСТАННЯ COLLISOAT IR WHITE II ДЛЯ ПЛІВКОВОГО ПОКРИТТЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІБУПРОФЕН Бондаренко Н.В., Пальчевська Т.А., Кузьміна Г.І., Бессарабов В.І., Страшний В.В., Ренський С.О.	103
КАТАЛІТИЧНІ АНТИТІЛА ЯК ІМУНОСТИМУЛЯТОРИ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН Бородіна О.О., Лич І.В.	106
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ В УМОВАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА Братішко Ю.С., Олійник Ю.С.	110
ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЕКСТРАКТИВНИХ РЕЧОВИН В ЦИБУЛИНАХ ЧАСНИКУ ГОРОДНЬОГО Бухаріна О.В., Вельма В.В.	115

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ЖИВИЛЬНОЇ МАСКИ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПОШКОДЖЕНИМ ВОЛОССЯМ Ващенко К.Ф., Ващенко О.О., Вольбин С.В., Якимів О.В.	118
ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ В <i>Petroselinii tuberosi</i> RADICES Вельма В.В., Кисличенко В.С.	120
PASS-СКРИНІНГ ВОЗМОЖНЫХ ВИДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СРЕДИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА-3-ТИОЛА Верба Д.П., Князевич П.С., Гоцуля А.С., Панасенко А.И., Кныш Е.Г.	123
ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ ІММОБІЛІЗОВАНИХ В АЛЬГІНАТНОМУ ГЕЛІ ДРІЖДЖІВ <i>Saccharomyces boulardii</i> ПІСЛЯ ІНКУБАЦІЇ В РОЗЧИНАХ, ЯКІ МОДЕЛЮЮТЬ ПРИРОДНІ ЗАХИСНІ БАР'ЄРИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ Висеканцев І.П., Марценюк В.П., Буряк І.А.	126
ВИВЧЕННЯ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РИЗАТРИПТАНУ НА ЕТАПІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ <i>in vitro</i> Вісич С.Ю., Доровський О.В., Фетісова О.Г., Андрюкова Л.М.	129
ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ЕКЗОПОЛІСАХАРИДУ ЕТАПОЛАНУ НА СУМІШІ МЕЛЯСИ ТА ВІДПРАЦЬОВАНОЇ ОЛІЇ Вороненко А.А., Івахнюк М.О., Пирог Т.П.	133
СИНТЕЗ ПОЗАКЛІТИННИХ ФІТОГОРМОНІВ ПРОДУЦЕНТАМИ ПОВЕРХНЕВО- АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>Nocardia vaccinii</i> ІМВ В-7405 ТА <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ІМВ В-7241 Гаврилкіна Д.В., Леонова Н.О., Пирог Т.П.	137
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ <i>Hypericum perforatum</i> L. В МЕДИЦИНЕ, ПИЩЕВОЙ И ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ Гапоненко В.П., Левашова О.Л.	142
ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ВИМОГ РОБОТОДАВЦІВ ДО ФАХІВЦІВ ФАРМАЦІЇ В ПОСТРАДЯНСЬКИХ КРАЇНАХ Гаркуша М.І., Сагайдак-Нікітюк Р.В.	146
РЕЗУЛЬТАТИ АВС/VEN/ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРОДУОДЕНІТОМ Герасимова О.О., Морус Т.В., Овсієнко Є.В.	151
РЕЗУЛЬТАТЫ АВС-АНАЛИЗА ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ Герасимова О.А., Керимова Г.	155
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕЛЮШКОВОГО ДЕРМАТИТУ В УКРАЇНІ Глушченко О.М., Хоменко Р.М.	156
ЗМІНИ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ, СЕЧІ ТА ТКАНИНИ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ЛІПОФЛАВОНОМ	

Горошко О.М., Заморський І.І., Драчук В.М., Богдан Н.С., Паламар А.О., Горошко Н.А.	159
<i>Coronilla varia</i> L. КАК ОБЪЕКТ ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ Гречаная Е.В.	164
ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ФІТОЗАСОБУ КУРАРЕПОДІБНОЇ ДІЇ З СИРОВИНОЮ <i>Delphinium elatum</i> Гриців С.В., Колб Ю.І., Конечна Р.Т., Новіков В.П.	167
МОДЕЛЮВАННЯ ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ ВИЩОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СПРЯМУВАННЯ З ПОГЛЯДУ ОСВІТНЬОЇ ЛОГІСТИКИ Громовик Б.П., Мірошнікова А.О.	170
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ КАМЕДЕЙ Грубник І.М., Безрукавий Є.А., Гладух Є.В.	174
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ КУРСУ ЗА ВИБОРОМ «ФАРМАЦЕВТИЧНА БІОТЕХНОЛОГІЯ» Гудзь Н.І., Воробець Н.М., Роговик В.Й.	178
ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КАК ЭТАП В РАЗРАБОТКЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ Гудзь Н.И., Иванова Р.А., Шимкова Я.	182
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЯК ОБ'ЄКТ НОРМУВАННЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ ВІЙСЬКОВИХ ГОСПІТАЛІВ НА МИРНИЙ ЧАС Гульпа В.С., Коротченко В.В., Базунова Н.В.	186
ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ ДЛЯ СИРОПУ Давтян Л.Л., Хомич О.О.	189
ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ГАРБУЗА Дегтярьова К.О.	192
РЕАЛІЗАЦІЯ ПРОБЛЕМНОГО ПІДХОДУ У НАВЧАННІ АНАЛІТИЧНІЙ ХІМІЇ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ Деркач Т.М.	194
БІОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ ЗАХИСТУ ВИНОГРАДУ – ПЕРСПЕКТИВНОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ПРЕПАРАТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ Диптан Л.Л., Красінько В.О.	198
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СКЛАДОВИХ ЧАСТИН КОМБІНОВАНИХ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ «МЕЛАНІЗОЛ» Должикова О.В., Малоштан Л.М.	202
НЕОБХІДНІСТЬ ПРИЙНЯТТЯ УПРАВЛІНСЬКИХ РІШЕНЬ В АПТЕЧНОМУ ЗАКЛАДІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ІНВЕНТАРИЗАЦІЇ Дондик Н.Я., Сінча Н.І., Литвиненко О.В.	205

ВИКОРИСТАННЯ В НАРОДНІЙ ТА ОФІЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ ПЕРВОЦВІТУ ВЕСНЯНОГО	
Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Думич І.І., Новіков В.П.	206
БУЗИНА ЧОРНА В НАРОДНІЙ ТА ОФІЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ	
Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Березюк К.В., Ткачик Л.З., Новіков В.П.	210
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОБЛЕМ І ТЕНДЕНЦІЙ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ СУДАНУ ЯК СОЦІАЛЬНО ОРІЄНТОВАНОЇ СТРУКТУРИ	
Євтушенко О.М., Осама Абузаїд Мохамед Нур Ахмед	213
ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗЫ КАЗАХСТАНСКОГО РЫНКА ТРУДА	
Жакипбеков К.С., Тулемисов С.К., Нурбайулы А., Датхаев У.М.	216
ОЦЕНКА ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	
Жетерова С.К., Кесикова А.А., Ерназарова А.К., Сакипова З.Б.	219
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ	
Жук Ю.М., Васюк С.О.	224
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И НАПРЯЖЕННОСТИ ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА	
Жуковина О.В., Грецкая А.А.	228
РОЗЧИННІСТЬ 3-(ТРИФЛУОРОАЦЕТИЛ)ІМІДАЗО[1,2-a]ПРИМІДИНУ ЯК ПОКАЗНИК ЯКОСТІ АФІ	
Завада О.О., Журавель І.О.	230
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДГПЗ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ: АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА СПОЖИВАННЯ	
Зайченко Г.В., Міщенко О.Я., Равшанов Т.Б., Зайченко В.С., Березняков А.В.	232
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОРЯДКА ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УКРАИНЕ И НА МАДАГАСКАРЕ	
Зарічна Т.П., Абд-ель-кадер Самира	236
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТНОЇ ТА ФІРМОВОЇ СТРУКТУРИ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	
Зарічна Т.П., Бузівська І.С.	239
К ВОПРОСУ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ АПТЕЧНИХ РАБОТНИКОВ	
Заричная Т.П., Грицанюк А.А.	242
РОЗРОБЛЕННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АДИКТИВНИХ РОЗЛАДІВ	
Заярнюк Н.Л., Собетов Б.Г., Кричковська А.М., Федорова О.В., Новіков В.П.	244
ЕФЕКТИВНІСТЬ МАЗІ «АЛЕРГОЛІК» НА МОДЕЛІ КОНТАКТНОГО АЛЕРГІЧНОГО ДЕРМАТИТУ	
Зегхдані Есам Зургані А., Малоштан Л.М., Шакіна Л.О.	248

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ-1500 НА ЭКСПРЕССИЮ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕМБРАННЫХ МАРКЕРОВ В ЭРИТРОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА Землянских Н.Г., Бабийчук Л.А., Мигунова Р.К.	251
ВИВЧЕННЯ СТІЙКОСТІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З ФІТОЕКСТРАКТОМ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ Зубченко Т.М., Марченко М.В.	256
ПРИМЕНЕНИЕ ПАРМЕЛИИ БОРОЗДЧАТОЙ КАК ИСТОЧНИКА УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ Зуйкина Е.В., Новосел Е.Н.	260
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО МІСТИТЬ ФІТОЕСТРОГЕНИ, В ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ Зуйкіна С.С., Вишневіська Л.І.	264
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК ПРИ ТРИВАЛІЙ ТЕРАПІЇ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ Зупанець І.А., Запровальна О.Є., Грінцов Є.Ф., Отрішко І.А.	268
ВИКОРИСТАННЯ БІОДЕГРАДАБЕЛЬНИХ ПЛІВОК З TiO ₂ У ХАРЧОВІЙ ПРОМИСЛОВOSTІ Зусько К.В., Грегірчак Н.М.	272
ВИБІР ДРІЖДЖІВ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА КУМИСУ З КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА Івахненко О.Л., Калюжная О.С., Стрельников Л.С.	275
ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТРАВИ ДЕЯКИХ СОРТІВ РОДУ ЖОРЖИНА Ільїнська Н.І., Гонтова Т.М.	279
ВИЗНАЧЕННЯ ORAC У ПЛОДАХ З ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ <i>in vitro</i> Казарян В.К., Стремоухов О.О.	282
ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ ФІЛЬТРУЮЧИХ ЕЛЕМЕНТІВ У ВИРОБНИЦТВІ АНТИБІОТИЧНОЇ РЕЧОВИНИ ПОЦІАНІНУ БІОТЕХНОЛОГІЧНИМ МЕТОДОМ. Повідомлення 1 Калюжная О.С., Івахненко О.Л., Стрілець О.П.	285
ФЕРМЕНТНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ РЕГУЛЯЦІЇ ТРАВЛЕННЯ НА РИНКУ УКРАЇНИ: ОЦІНКА СТРУКТУРИ СПОЖИВАННЯ Кириченко О.М., Пісклова В.І.	290
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ТА ПОСТІЙНИХ МАГНІТНИХ ПОЛІВ НА <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Клап Я.А., Палюх Г.Ю., Яремкевич О.С., Заярнюк Н.Л., Червецова В.Г., Новіков В.П.	294
ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЕКСТРАГЕНТА ДЛЯ КОРЕНЕВИЩА ЧОРНОГОЛОВНИКА РОДОВИКОВОГО Клеванова В.С., Тржецинський С.Д.	297
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ	

ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ Кобец М.Н., Кобец Ю.Н., Филиппова О.В.	299
АКТУАЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МАКРОМІЦЕТІВ У ЯКОСТІ СИРОВИНИ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА МЛФ Ковальов В.М., Бен Слиман Наржисс, Ковальов В.В.	302
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІПОФІЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ ЛІКУВАЛЬНО- КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ Ковальова Т.М., Половко Н.П.	306
МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПОБУДОВИ МЕХАНІЗМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ПЕРСОНАЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ Козирєва О.В., Гладцинов М.І.	310
ПОКАЗНИКИ ІНТЕНСИВНОСТІ РОСТУ ТОМАТІВ, ОБРОБЛЕНИХ БІОПРЕПАРАТОМ АЗОТОФІТ®-Р Колісник Ю.Л., Шаповалова О.В., Стрельников Л.С.	314
ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА Коноваленко И.С., Половко Н.П.	318
РОЗРОБКА ЗБОРУ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ Коновальчук А.Г., Стремоухов О.О.	321
ВИЗНАЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЯК КОМПОНЕНТА М'ЯСНИХ ПРОДУКТІВ Корх Н.С., Тетеріна С.М., Сімахіна Г.О.	325
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИТЯГУ ТРАВИ ЛАСКАВЦЮ ЗОЛОТИСТОГО Котенко О.М., Бондаренко А.С., Валігура Ю.Г., Живора Н.В., Крючкова Т.М.	329
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДІВ ЗНЕШКОДЖЕННЯ ТА УТИЛІЗАЦІЇ ВІДХОДІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ Кочкин О., Сагайдак-Нікітюк Р.В.	332
ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ КАПСУЛ ІМУНОМОДЕЛЮЮЧОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ГРИБІВ МАЙТАКЕ І ШИЇТАКЕ Крамар І.В., Бобрицька Л.О., Кулікова Н.В.	336
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЕМЯН ГРЕЧИХИ ТАТАРСКОЙ (<i>Fagopyrum tataricum</i>) Кузнецова Е.А., Селифонова Н.А., Кузнецова Е.Ал., Шубертова З.	339
ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ГІДРОКОЛОЇДУ Кухтенко Г.П., Гладух Є.В., Кухтенко О.С., Лазуренко Т.С.	342
ДОСЛІДЖЕННЯ В'ЯЗКО-ПЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОНЦЕНТРОВАНОЇ ЕМУЛЬСІЇ ТИПУ М/В Кухтенко Г.П., Гладух Є.В., Товстоноженко А.С.	345

ВИЗНАЧЕННЯ КРАТНОСТІ ЕКСТРАКЦІЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ КАРДІОТОНІЧНОЇ ДІЇ Кухтенко О.С., Гладух Є.В.	348
ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІРУЛЕНТНОСТІ ВІРУСУ ЕНЦЕФАЛОМІОКАРДИТУ ВІД СКЛАДУ КАПСИДУ Лабовка І.Л.	351
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ГЕОГРАФІЧНОГО ПОШИРЕННЯ МІКСОМІЦЕТІВ РОДИНИ <i>Reticulariaceae</i> Леонтьєв Д.В.	356
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД НОВИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛО[4,5- <i>b</i>]ПРИДИНУ Лозинський А.В., Матійків О.В., Засідко В.В., Лесик Р.Б.	359
ВИКОРИСТАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ІМВ В-7241 ДЛЯ РУЙНУВАННЯ БІОПЛІВОК Луцай Д.А., Сидор І.В.	361
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С МАСЛОМ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА Лысых Е.Г., Жилякова Е.Т.	366
УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК З ЛІКАРСЬКОЮ РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕРВОВИХ РОЗЛАДІВ Ляпунова О.О., Овчар В.В.	369
ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ КРИОПОВРЕЖДЕНИЯ НА ЭРИТРОЦИТЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ Мазур А.А., Шапкина О.А., Нипот Е.Е.	375
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТРИНИИ СРЕДНЕЙ Майлина А.Б., Сакипова З.Б., Жетерова С.К.	379
ВПЛИВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК НА АНТАГОНІСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ХЛІБОБУЛОЧНИХ ВИРОБІВ Макаренко Є.В., Покойовець К.Ю., Грегірчак Н.М.	384
ВПЛИВ ГЛУТАТІОНА НА СТАН ЯДРОВІСНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ПРИ КРІОКОНСЕРВУВАННІ З ЕНДОЦЕЛЮЛЯРНИМ КРІОПРОТЕКТОРОМ ДМСО Макашова О.Є., Бабійчук Л.О., Зубова О.Л., Зубов П.М.	387
ПОСИЛЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>Nocardia vaccinii</i> ІМВ В-7405 ЗА ДІЇ БІОЛОГІЧНИХ ІНДУКТОРІВ Макієнко В.О.	391
ПРОБЛЕМА ЭМУЛЬГИРОВАНИЯ СУБСТРАТА ПРИ БИОСИНТЕЗЕ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ ДРОЖЖАМИ <i>Y. lipolytica</i> Макогон Д.А.	395
ВИВЧЕННЯ ФІЗИЧНИХ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ТА ЇХ СУМІШІ ДЛЯ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ КАРДІОТОНІЧНОЇ ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ	

Манський О.А., Січкара А.А., Сайко І.В., Солдатов Д.П., Маслак О.Ю.	399
АНАЛИЗ ЦЕНОВОЙ ДОСТУПНОСТИ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
Матяшова Н.А., Горбаченко Е.В.	402
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ	
Матяшова Н.О., Рубашко В.М.	403
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ФТОРХІНОЛОНІВ	
Матяшова Н.О., Таран В.О.	404
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕХНОЛОГИЙ ВЫДЕЛЕНИЯ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ИЗ ЦЕЛЬНОЙ КОРДОВОЙ И ДОНОРСКОЙ КРОВИ	
Михайлова О.А., Бабийчук Л.А., Мигунова Р.К.	409
ПРОЛІЛКАРБОНОВІ КИСЛОТИ В ЯКОСТІ СТИМУЛЯТОРІВ ПРОРОСТАННЯ НАСІННЯ ЖИТА ОЗИМОГО	
Міхедькіна О.Й., Перетятко І.В., Запорожець А.О., Кричківська Л.В., Клименко І.І.	414
АНАЛІЗ ЗАКОНОДАВЧИХ НОРМ ЩОДО РЕГУЛЮВАННЯ ПЕРЕМІЩЕННЯ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТОВАРІВ ЧЕРЕЗ МИТНИЙ КОРДОН УКРАЇНИ	
Міщенко В.І., Тімофєєв С.В., Винник О.В.	418
ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПРЕПАРАТІВ ШТУЧНОЇ СЛЬОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З «СИНДРОМОМ СУХОГО ОКА»	
Мороз В.А., Грінцов Є.Ф.	420
КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ ПАЦІЄНТАМИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2	
Мороз В.А., Грінцов Є.Ф., Тарасенко О.О., Голяніщєв М.О.	423
ДОСЛІДЖЕННЯ СТАТИСТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ	
Мукач Н.С., Петкова І.Б., Прилипко Н.А.	426
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ЗВЕРОБОЯ ШЕРОХОВАТОГО В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИСТОЧНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ	
Мусоев С.М., Шпичак О.С., Рабиев Р.М., Халифаев П.Д.	428
ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ЖИДКИЙ ЭКСТРАКТ КРАПИВЫ И КАЛЕНДУЛЫ	
Набиева Г.А., Кариева Ё.С., Максудова Ф.Х.	433
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ДОСТУПНОСТІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У ХІМІОТЕРАПІЇ РАКА ЛЕГЕНІВ	
Немченко А.С., Фурса Л.І.	438

АНАЛИЗ РЫНКА НАЗАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УКРАИНЕ ПО ДЕЙСТВУЮЩИМ ВЕЩЕСТВАМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ Нефедова Л.В., Бойко Н.Н., Сагайдак-Никитюк Р.В., Жуковина О.В.	440
СИНЕРГІЗМ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>Nocardia vaccinii</i> ІМВ В-7405 ТА АНТИБІОТИКІВ Никитюк Л.В., Пирог Т.П.	442
СУЧАСНИЙ СТАН ГОМЕОПАТИЧНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ В УКРАЇНІ Олійник С.В., Герасимова І.В., Вишнеvsька Л.І.	446
ВИЗНАЧЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ВИТРАЧАННЯ КОШТІВ ЗАКЛАДУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЗА ДАНИМИ ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ Орленко Д.С.	449
ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ПОПЕРЕДНИКІВ НА СИНТЕЗ ПОВЕРХНЕВО- АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ІМВ В-7241 НА ВІДПРАЦЬОВАНІЙ СОНЯШНИКОВІЙ ОЛІЇ Павлюковець І.Ю., Пирог Т.П.	450
АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ДОСТУПНОСТІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВИКОРИТОВУЮТЬСЯ У ХІМІОТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ЛІМФОЇДНОГО ТА МІЄЛОЇДНОГО ЛЕЙКОЗІВ Панфілова Г.Л., Корж Ю.В., Цурікова О.В.	455
ДОСЛІДЖЕННЯ КОНСЕРВУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ БІОКОМПЛЕКСУ PS Пелех І.Р., Білоус С.Б., Ділай Н.В.	457
ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ НИЗКИ ПІНОМІЙНИХ ЗАСОБІВ (ДЛЯ НЕМОВЛЯТ ТА ДЛЯ ІНТИМНОЇ ГІГІЄНИ) Петровська Л.С.	460
ПРАВОВІ НАГОЛОСИ ТА АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ ГЕНЕТИЧНО МОДИФІКОВАНИХ ПРОДУКТІВ В УКРАЇНІ У РАМКАХ ДИСТАНЦІЙНОГО КУРСУ В СИСТЕМІ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ Пімінов О.Ф., Бур'ян К.О., Домар Н.А., Пересадько І.Г.	463
ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСЛОВИХ ПОКАЗНИКІВ ПАРМЕЛІЇ ПЕРЛИНОВОЇ СЛАНЕЙ Пінкевич В.О., Кисличенко О.А., Новосел О.М., Кисличенко В.С.	466
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ УЗБЕКИСТАНА (ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ) Подколзина М.В., Фархадова С.	469
ПРОБІОТИЧНІ ПЛІВКИ ДЛЯ ЗБЕРІГАННЯ ХЛІБА Покойовець К.Ю., Грегірчак Н.М.	470
АБЛЯЦІЙНІ НАНОТЕХНОЛОГІЇ ЯК МЕТОД ОДЕРЖАННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ Полова Ж.М., Каплуненко В.Г., Косінов М.В.	474
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ НОВОГО РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ	

Половко Н.П., Ромась К.П.	477
ТЕХНОЛОГИЯ ПОРОШКОВ: ИСТОРИЧЕСКИЙ РАКУРС	
Пономаренко А.В., Данькевич О.С.	480
ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТАМІННОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ БУЗКУ ЗВИЧАЙНОГО СОРТІВ БЕРЬЄ ТА ІНДІЯ	
Попик А.І., Кисличенко В.С.	483
ВИВЧЕННЯ ПІГМЕНТІВ У ЛИСТІ ХОСТИ ПОДОРОЖНИКОВОЇ ЗА СТАДІЯМИ ВЕГЕТАЦІЇ	
Процька В.В., Кисличенко О.А., Журавель І.О.	486
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО В ТЕРАПІЇ ВАГІНАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ	
Пучкан Л.О., Фуклева Л.А., Бірюк І.А.	489
ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З КЛОПІДОГРЕЛЕМ НА ОСНОВІ МАРКЕТИНГОВОГО АНАЛІЗУ РОЗДРІБНОГО СЕГМЕНТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ	
Редькіна Є.А., Ткаченко Н.О., Гладишева С.А.	493
ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ ЦИТОФЛУОРИМЕРИИ БИОПРЕПАРАТА КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ	
Рязанцев В.В., Михайлова О.А., Бабийчук Л.А.	494
АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У РЕСПУБЛІЦІ ТАДЖИКИСТАН	
Саїдова М.Н., Сангінова Н.С., Джабаров І.П.	498
МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ	
Саханда І.В.	502
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО (ЧАБРЕЦ) (<i>Herba Thymi serpylli</i>) КАЗАХСТАНСКИЙ	
Саякова Г.М., Ахатаева У.А.	506
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАЗАХСТАНСКОГО РАСТЕНИЯ – РАУВОЛЬФИИ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ	
Саякова Г.М., Ахметче А.А., Абдрахман А.	508
ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДНОГО СОСТАВА В КАЗАХСТАНСКОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ – КЛЕВЕРЕ ЛУГОВОМ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ	
Саякова Г.М., Хамитова А.Е., Абдрахман А.	512
РАЗРАБОТКА СИРОПА ОТ КАШЛЯ	
Саякова Г.М., Литвинова М.В., Нургалиева А.Н.	515
АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ АКОНИТОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ QSAR И ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА	

Саякова Г.М., Рахимбаев Э.И.	518
РАЗРАБОТКА СПРЕЯ, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ Саякова Г.М., Сулейманова А.М., Сагынбай А.А.	520
ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ УРОВНЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ Светличная К.С.	524
ДОСЛІДЖЕННЯ В'ЯЗКО-ПЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ ЛОПУХА Сегі Анан Марсель, Кухтенко Г.П., Ніколайчук Н.О., Гладух Є.В.	528
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЛОРПРОМАЗИНА НА ЭТАПЕ УДАЛЕНИЯ ГЛИЦЕРИНА ИЗ ЗАМОРОЖЕННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ Семионова Е.А., Орлова Н.В., Шпакова Н.М.	532
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ХРАНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА Семионова Е.А., Орлова Н.В., Шпакова Н.М.	536
АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ СКЛАДНИКІВ ПРЕПАРАТУ «УРОЛЕСАН» Середюк К.М., Яремкевич О.С., Стадницька Н.Є.	538
ПРЕДПРОЕКТНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИИ НИФУРОКСАЗИД - ЭТАП ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ КАПСУЛ Сиденко Л.Н., Назарова Е.С., Казаринов Н.А.	542
АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ Силаев А.А., Ткачева О.В., Ильенко Ю.А.	547
МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ Сімонян Л.С., Немченко О.А.	552
ОБГРУНТУВАННЯ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ РН ГЕЛЕЙ АНТАЦИДНОЇ ДІЇ, УТВОРЕНИХ НАТРІО АЛЬГІНАТОМ І КАРБОМЕРОМ Сіра Н.Г., Солдатов Д.П.	554
ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДІВ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ВАРТОСТІ ТА ФІНАНСУВАННЯ РОЗРОБОК ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ Слободянюк М.М., Самборський О.С.	557
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОКТОПИРОКСА Солодовник В.А., Гладышев В.В.	561
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКУ Спиридонов С.В.	563

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛФТОРХІНОЛОНУ Спиридонова Н.В., Сілін О.В., Коваленко С.М., Лебединець В.О.	567
ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ІМБИРЯ Степаненко С.В.	570
ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ПАГОНІВ ЛОХИНИ ЗВИЧАЙНОЇ Стремоухов О.О., Кошовий О.М., Бородіна Н.В.	574
МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОБРИВА. ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ Стрілець О.П., Стрельников Л.С., Трутаєв І.В.	578
ВИЗНАЧЕННЯ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПОКАЗНИКІВ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ САПРОПЕЛЮ Струс О.Є., Половко Н.П.	582
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ГРОМАДСЬКИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ УКРАЇНИ Сушарина І.В.	586
ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ГРУПИ АНАЛЬГЕТИКІВ Тарасенко Г.В., Кириченко А.О.	587
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОДИНАМІЧНОЇ ПОЛІТРОПНОСТІ ОРИГІНАЛЬНОГО ФІТОЗАСОБУ «АЛЬЦИНАРА» Татгіс А., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Отрішко І.А., Грінцов Є.Ф.	593
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В СТОМАТОЛОГІЇ Ткачова О.В., Колісник А.В.	599
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ПРОТИГРИБОВИХ ЗАСОБІВ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ УКРАЇНСЬКИХ ПАЦІЄНТІВ Ткачова О.В., Левченко В.С.	602
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ГРУПИ МІОРЕЛАКСАНТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ Ткачова О.В., Слабоспицька В.В.	607
АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СПОЖИВАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ДІТЕЙ ТА ДОРОСЛИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ Ткачова О.В., Старжинська А.А.	609
АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СПОЖИВАННЯ АНТИГЕЛЬМІНТНИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ Ткачова О.В., Чабаненко Д.В.	611
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО МУКОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ Ткаченко І.В., Тарасенко Г.В., Ренський С.О.	614

ВИВЧЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ПРОТИГЕЛЬМІНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА РІВНІ ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ Толочко К.В.	619
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РОЗМІРУ ТА ФОРМИ ЧАСТОК НА ПРОЦЕС ПРЕСУВАННЯ Тригубчак О.В., Грошовий Т.А.	622
ЗМІНА СКЛАДУ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У <i>Cladosporium cladosporioides</i> У ВІДПОВІДЬ НА ОПРОМІНЕННЯ ЗА УМОВ ЛІМІТАЦІЇ ДЖЕРЕЛА ВУГЛЕЦЮ Тугай А.В., Пономаренко Г.В.	626
ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ВЕРШКОВОГО КРЕМУ Українець О.О., Грегірчак Н.М.	629
ОЛІЙНИЙ ЕКСТРАКТ КОРЕНІВ КРОПИВИ ДВОДОМНОЇ ЯК ДЖЕРЕЛО ФІТОСТЕРОЛІВ Федоровська М.І., Половко Н.П.	632
ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ЗБОРІВ ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ Федосов А.І., Кисличенко В.С., Новосел О.М.	635
ВПЛИВ ТОКСИЧНИХ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ПРОБЛЕМА ЇХ ЗНЕШКОДЖЕННЯ Фокіна О.П., Пищик М.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Вахітова Л.М., Строкань А.П.	638
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОДБОРУ СОСТАВА И РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ ДЕРМАТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ Хаджиметова К.Р., Кариева Ё.С., Максудова Ф.Х.	643
ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ УЧЕБНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА КАФЕДРЫ ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С КУРСОМ ФПК И ПК УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» Хишова О.М., Котляр С.И.	647
ВИВЧЕННЯ ПОПИТУ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГРИПУ ТА ГРВІ Холоденко В.О., Глущенко О.М.	650
ВИВЧЕННЯ ДОСВІДУ ОСНАЩЕННЯ ВІЙСЬКОВИХ АПТЕК В ПОЛЬОВИХ УМОВАХ ТЕХНІЧНИМИ ЗАСОБАМИ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ Хомутецька Н.І., Голуб А.Г.	653
ІНФОРМАЦІЯ ЯК ФАКТОР ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ УПРАВЛІННЯ Хуснутдинов Р.Х., Демченко Н.В.	658
РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОИЗВОДСТВА ЗЕРНОВОГО ХЛЕБА С ПРИМЕНЕНИЕМ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ СТЕВИИ Цыбульских О.В., Черепнина Л.В., Бондарев Н.И.	662

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПОДРІБНЕНИХ ТРАВИ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ТА ЛИСТЯ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО Чуєшов В.І., Солдатов Д.П., Чуєшов О.В.	665
ДИЕТИЧЕСКАЯ ДОБАВКА «ПРОВИУР» В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Чуйкова В.И., Сичкарь А.А., Гладух Е.В.	668
ДИЕТИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ «УРОКСИД» И «ЛИТОКСИД» В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-УРОЛОГА Чуйкова В.И., Сичкарь А.А., Гладух Е.В.	672
ВИБІР ЗВОЛОЖУВАЧА ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ Чумак О.О.	677
ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОБІОТИКАМИ Чухрай І.Л., Дацко А.Й.	681
ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ІМУНОТРОПНОЇ ДІЇ Шаріфов Х.Ш., Зайченко Г.В., Халєєва О.Л., Міщенко О.Я., Файзуллін О.В.	684
РОЗРОБКА КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ МЕЛЬДОНІЮ ТА ЯБЛУЧНОЇ КИСЛОТИ У ПОЛІМЕРНОМУ ПАКУВАННІ Шевченко В.О., Ролік С.М., Поветкін С.О., Плис С.В.	688
МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ ПЕСТИЦИДІВ Шелігацька О.В., Бессарабов В.І., Куришко Г.Г., Вахітова Л.М., Здерко Н.П., Максименко С.П.	691
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З БАКТЕРІОФАГАМИ Шермет М.П., Калюжная О.С., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.	694
РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ СТАНДАРТИЗОВАНОЇ СУБСТАНЦІЇ МЕДУ ПОРОШКОПОДІБНОГО МЕТОДОМ АКТИВАЦІЙНОГО СУШІННЯ Шпичак О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г.	697
ПРОФИЛАКТИКА ЙОД-ДЕФИЦИТА В ЭНДЕМИЧЕСКИХ ЗОНАХ ЗА СЧЕТ ОБОГАЩЕНИЯ ХЛЕБОБУЛОЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ Шуваева Е.Г., Кузнецова Е.А.	704
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У ФОРМІ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ: ХАРАКТЕРИСТИКА, ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ Шульга Л.І., Пімінов О.Ф., Безценна Т.С., Безкровна К.С.	707
ИЗУЧЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ЧЕРТОПОЛОХА КУРЧАВОГО Юдина Ю.В., Бевз Н.Ю., Гладух Е.В., Омирбаева А.Е., Датхаев У.М.	711
РЕЗУЛЬТАТЫ ЧАСТОТНОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ НАЗНАЧЕНИЙ ПАЦИЕНТАМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА Яковлева Л.В., Мищенко О.Я., Осташко В.Ф., Конюшинская И.В.	716

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ	
Яковлева Л.В., Тристан И.В.....	720
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ПЕНІЦИЛІНІВ І ЦЕФАЛОСПОРИНІВ	
Яковлева Л.В., Хоменко О. В.....	725
ЗНАЧЕННЯ НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ПІДГОТОВЦІ ПРОВІЗОРІВ ТА ЛІКАРІВ	
Якущенко В.А., Нартов П.В., Шульга Л.І., Лукієнко О.В., Губченко Т.Д., Квітчата Г.І.	730
ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ: ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА	
Бурдак К.С., Ярних Т.Г., Борщевська М.І.	734
АЛФАВІТНИЙ ПОКАЗЧИК АВТОРІВ	741
ПЕРЕЛІК УСТАНОВ, ОРГАНІЗАЦІЙ ТА ПІДПРИЄМСТВ, СПІВРОБІТНИКИ ЯКИХ ВЗЯЛИ УЧАСТЬ У КОНФЕРЕНЦІЇ.....	746

Наукове видання

**«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ»**

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

За матеріалами V Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю
«Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології»
(18 листопада 2016 р.).

Підписано до друку 02.11.2016 р. Формат 60x84 1/8.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Наклад 100 прим. Замов. № 11525/14

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП Петров В. В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34.
e-mail:bookfabrik@rambler.ru