

Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

2(18)/2011

*Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

*PHARMACEUTICAL
REVIEW*

Scientific-practical journal

- .. Синтез біологічно активних сполук
- .. Фітохімічні дослідження
- .. Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- .. Аналіз лікарських препаратів
- .. Інформаційні та інноваційні технології в фармації
- .. Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- .. Організація роботи аптечних підприємств
- .. Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств
- .. Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- .. Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- .. Фармакоекономіка
- .. Нутриціологія
- .. Фармацевтичне законодавство
- .. Ветеринарна фармація
- .. Фармацевтична освіта
- .. Історія фармації
- .. Хроніка подій
- .. Обмін досвідом

- ◆ Synthesis of biologically active compounds
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and innovational technologies in pharmacy
- ◆ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ◆ Organization of pharmaceutical structures work
- ◆ Economics of pharmaceutical structures
- ◆ Pharmacological researches of biologically active substances
- ◆ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ◆ Pharmacoeconomics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС **PHARMACEUTICAL REVIEW**

Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації Зареєстровано Міністерством юстиції України Серія КВ №13308–2192 П
Certificate of State Registration of printed mass media Registered by Ministry of Juridice of Ukraine Series KB №13308–2192 П
Журнал "Фармацевтичний часопис" затверджений постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р. №1-05/5 (фармацевтичні науки)
Засновники Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named after I.Ya Horbachevsky, National Pharmaceutical University, Kharkiv

Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601

Адреса редакції:

Журнал "Фармацевтичний часопис"
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА
Editorial office address:
Journal "Pharmaceutical review"
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18
Факс (0352) 52-80-09
<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 14 від 17 червня 2011 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 11 від 17 червня 2011 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу "Фармацевтичний часопис" посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал "Фармацевтичний часопис", 2011
©Scientific-practical journal: "Pharmaceutical review", 2011

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Н. І. Зеліско, Р. Б. Лесик (Львів)
СИНТЕЗ НОВИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ 2-ОКСО-3,7-
ДИГІДРО-2H-ТІОПІРАНО [2,3-*d*]ТІАЗОЛ-6-
КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан,
М. М. Леб'як, І. О. Нектегаєв (Львів)
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ
АКТИВНОСТІ 6-АМІНО-5,7-ДИМЕТИЛ-3H-
ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНУ ТА ЙОГО
6-АРИЛІДЕНАМІНОПОХІДНИХ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

С. М. Марчишин, Т. С. Бердей (Тернопіль)
АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ЧОРНОБРИВЦІВ
ПРЯМОСТОЯЧИХ (TAGETES ERECTA L.)

Л. М. Сіра, Г. С. Напраснікова, В. А. Георгіянец
(Харків)
ВИВЧЕННЯ МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНИХ
ОЗНАК ТРАВИ AGRIMONIA EUPATORIA L.
(ROSACEAE)

М. Ф. Ткаченко, В. М. Ковальов (Харків)
АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТКІВ
ЕНДОСПЕРМАЛЬНОГО МУТАНТА КУКУРУДЗИ
SUGARY-1

М. С. Лобурцова, Т. М. Гонтова, О. П. Хворост
(Харків)
ВИЗНАЧЕННЯ РЯДУ ПОКАЗНИКІВ СИРОВИНИ
ТА СУБСТАНЦІЇ МЕДУНКИ ТЕМНОЇ

І. В. Синицина, С. М. Марчишин, Л. М. Сіра
(Тернопіль, Харків)
МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАВИ АЙСТРИ
НОВОБЕЛЬГІЙСЬКОЇ (ASTER NOVAE-BELGII L.)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

Н. М. Белей, Т. А. Грошовий, А. П. Левицький
(Тернопіль, Одеса)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ
ФАКТОРІВ НА ЯКІСТЬ ТАБЛЕТОК «КАЛЬЦИТИН
ФОРТЕ»

В. І. Чуєшов, А. І. Божков, І. В. Сайко,
О. А. Манський, В. Д. Рибачук (Харків)
ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ХАРЧОВИХ БІЛКІВ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

N. I. Zelisko, R. B. Lesyk (Lviv)
SYNTHESIS OF NEW 7-SUBSTITUTED 2-OXO-
3,7-DIHYDRO-2H-THIOPYRANO [2,3-*D*]
THIAZOLE-6-CARBOXYLIC ACIDS AS
POTENTIAL DRUGS

T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, I. H. Chaban,
M. M. Lebyak, I. O. Niektehayev (Lviv)
SYNTHESIS AND ANTIEXCUDATIVE ACTIVITY OF 6-
10 AMINO-5,7-DIMETHYL-3H-THIAZOLO[4,5-
b]PYRIDINE-2-ONE AND ITS 6-ARYLIDENE
AMINODERIVATIVES

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

S. M. Marchyshyn, T. S. Berdey (Ternopil)
ANATOMICAL STRUCTURE OF AFRICAN
15 MARIGOLD HERB (TAGETES ERECTA L.)

L. M. Sira, H. S. Naprasnikova, V. A. Heorhiyants
(Kharkiv)
20 STUDY OF MACRO – AND MICROSCOPIC
CHARACTERISTICS OF HERBS AGRIMONIA
EUPATORIA L. (ROSACEAE)

M. F. Tkachenko, V. M. Kovaliov (Kharkiv)
26 ANATOMIC RESEARCH OF LEAVES OF
ENDOSPERMAL MAIZE MUTANT SUGARY-1

M. S. Loburtsova, T. M. Hontova, O. P. Khvorost
(Kharkiv)
30 DETERMINATION THE NUMBER OF INDICES OF
RAW MATERIAL AND SUBSTANCE PULMONARIA
OBSCURA DUMORT

I. V. Synytsyna, S. M. Marchyshyn, L. M. Sira
(Ternopil, Kharkiv)
ANATOMICAL STRUCTURE OF ASTER NOVAE-
BELGII GRASS

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

N. M. Beley, T. A. Hroshovyi, A. P. Levytskyi
(Ternopil, Odessa)
RESEARCH OF INFLUENCE OF QUANTITATIVE
FACTORS ON QUALITY OF TABLETS «CALCITHIN
FORTE»

V. I. Chuyeshov, A. I. Bozhkov, I. V. Sayko,
O. A. Manskyi, V. D. Rybachuk (Kharkiv)
41 INVESTIGATION OF TECHNOLOGICAL
PROPERTIES OF FOOD ALBUMENS AND
GROUNDING OF DOSAGE FORM

I. Є. Цокало, О. І. Зайцев (Харків)
РОЗРОБКА ТАБЛЕТОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ
ФОРМИ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ
ПУРПУРОВОЇ ТА БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ

45

I. Ye. Tsokalo, O. I. Zaytsev (Kharkiv)
DEVELOPMENT OF TABLET DOSAGE FORM
CONTAINING ECHINACEA PURPUREA EXTRACT
AND SUCCINIC ACID

В. Я. Шалата, С. В. Сур (Львів)
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН
НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ТАБЛЕТОК «СЕДАВІТ®»

50

V. Ya. Shalata, S. V. Sur (Lviv)
STUDY OF EXCIPIENTS ON PHARMACO-
TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLETS
«CEDAVIT ®»

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, О. А. Подплетня
(Тернопіль, Дніпропетровськ)
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ
МАРКЕРІВ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРЕПАРАТІВ
НА ОСНОВІ ТРАВИ ЧЕБРЕЦЮ

56

N. O. Zarivna, L. V. Vronska, O. A. Podplietnia
(Ternopil, Dnipropetrovsk)
RATIONALE FOR THE CHOICE OF ACTIVE
MARKERS IN STANDARDIZATION OF DRUG
HERBAL THYME

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES WORK

М. Ю. Гром, О. Л. Гром, А. Й. Дацко, А. В. Комар,
І. М. Зелінська (Львів)
ВИВЧЕННЯ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНИХ
МОТИВАЦІЙ ПРОВІЗОРІВ ПРИ ВІДПУСКУ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

61

M.Yu. Hrom, O. L. Hrom, A.Y. Datsko, A. V. Komar,
I. M. Zelinska (Lviv)
RESEARCH OF SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL
MOTIVATIONS OF PHARMACISTS DURING
DRUGS DISPENSING

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра (Ужгород, Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО
ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРІНУ
ЗВИЧАЙНОГО

67

E. M. Vashkeba, L. S. Fira (Uzhhorod, Ternopil)
STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THICK EXTRACT
FROM OVERGROUND PART OF COMMON
HORSE RADISH

Л. С. Логойда, Л. В. Вронська, Т. К. Головата,
М. М. Михалків (Тернопіль)
МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ЕКСТРАКТІВ
ВАЛЕРІАНИ І МЕЛІСИ ТА ГЛІЦИНУ ДЛЯ
ПРОФІЛАКТИКИ СТРЕСОВИХ ЕРОЗІЙ
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

70

L. S. Lohoyda, L. V. Vronska, T. K. Holovata,
M. M. Mykhalkiv (Ternopil)
MORPHOLOGICAL ARGUMENTATION OF
VALERIAN AND MELISSA EXTRACTS AND
GLYCINE COMBINATION APPLICATION FOR
PREVENTING OF STRESS EROSION OF
GASTRIC MUCOSA

Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська,
О. Д. Немятих (Луганськ)
ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ ЗА
УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ
ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОМ

74

L. V. Savchenkova, V. V. Rokotyanska,
O. D. Nemyatykh (Luhansk)
STUDY OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF
ARONIA MELANOCARPA AT TOXIC LIVER
DEFEAT CAUSED BY TETRACHLOROMETHANE

ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

PHARMACOKINETICS AND HARMACODYNAMICS OF DRUGS

О. Я. Міщенко, О. І. Тихонов, С. А. Гращенко,
Т. К. Юдкевич, Є. М. Горбань (Харків, Київ)
АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО
КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ «АПІТАР»

79

O.Ya. Mishchenko, O. I. Tyhonov,
S. A. Hrashchenkova, T. K. Yudkevych,
Ye. M. Horban (Kharkiv, Kyiv)
ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF NEW
COMBINING DRUG «APITAR»

Л. В. Яковлева, А. І. Солейман (Харків)
ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЗІ «ФІЛЕТОЛ»
НА МОДЕЛІ НЕАЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО
ДЕРМАТИТУ У ЩУРІВ

83

L. V. Yakovlieva, A. I. Soleiman (Kharkiv)
STUDY EFFICIENCY OF OINTMENT «FILETOL»
ON THE MODEL OF UNALLERGIC CONTACT
DERMATITIS IN RATS

ОГЛЯДИ

REVIEWS

О. І. Єзерська, Т. Г. Калинюк (Львів)
ЦИКОРІЙ (CICHORIUM INTYBUS L.) ЯК
ПЕРСПЕКТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

87

O. I. Yezerska, T. H. Kalyniuk (Lviv)
CHICORY (CICHORIUM INTYBUS L.) AS A
PERSPECTIVE SOURCE FOR CREATING OF
DRUGS

О. А. Мельник, І. В. Козак, О. А. Кучма
(Одеса, Тернопіль)
БІОФЛАВОНОЇДИ ЦИТРУСОВИХ ЯК
ПОТЕНЦІЙНО АКТИВНІ БІОЛОГІЧНІ ДОБАВКИ
ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

92

O. A. Melnyk, I. V. Kozak, O. A. Kuchma
(Odessa, Ternopil)
BIOFLAVONOIDS OF CITRIC PLANTS AS
POTENTIAL ACTIVE BIOLOGICAL ADDITIVES
FOR USAGE IN MEDICAL PRACTICE

К. І. Сметаніна (Львів)
РОСЛИННІ ЛІКИ. ПРОБЛЕМИ РОЗРОБКИ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО
ПОХОДЖЕННЯ

95

K. I. Smetanina (Lviv)
MEDICINE FROM PLANTS. THE PROBLEM OF
DEVELOPMENT MEDICAL REMEDIES FROM
PLANTS

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ НОВИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ 2-ОКСО-3,7-ДИГІДРО-2H-ТІОПІРАНО [2,3-d]ТІАЗОЛ-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

© Н. І. Зеліско, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: синтезовано ряд нових 7-заміщених 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонних кислот на основі реакції *гетеро-Дільса-Альдера* 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів як гетеродієнів та ацетиленкарбонної кислоти дієнофілу. Проводиться вивчення протипухлинної активності одержаних сполук у Національному Інституті Раку (США) в рамках міжнародної наукової програми Development Therapeutic Program.

Ключові слова: реакція *гетеро-Дільса-Альдера*, ацетиленкарбонна кислота, 7-заміщені 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонні кислоти.

Вступ. Значне зацікавлення наукових колективів 4-тіазолідонами та спорідненими гетероциклічними системами, представлене у численних публікаціях за останні роки, є відображенням перспективи пошуку серед зазначеного класу сполук «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів [3,10]. Водночас синтетичні можливості модифікації 4-тіазолідонів дозволяють розглядати їх як «матриці» для побудови нових гетероциклічних систем. Одним із важливих напрямків молекулярного дизайну «лікоподібних» молекул є фіксування біофороного 4-тіазолідонового фрагмента у структурі «жорсткої» конденсованої гетеросистеми, що має певні перспективи для потенціювання фармакологічної дії, проявленої структурами-прекурсорами. У контексті сказаного, встановлені нами факти збереження та розвитку протипухлинної активності сполук при переході від фармакологічно-активних 5-іліден-4-тіазолідонів до тіопірано[2,3-d]тіазолів [9,7,12] на основі реакції *гетеро-Дільса-Альдера* дозволяють зробити недвоякий висновок про доцільність дизайну «провідних структур» (lead compounds) з фіксованою «тіазолідоною матрицею».

Метою нашої роботи став синтез нових похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність на основі вивчення ацетиленкарбонної як дієнофіла в реакції *гетеро-Дільса-Альдера* з 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами.

Методи дослідження. Синтетичні дослідження проведені згідно з загальними підходами до пошуку потенційних біологічно активних сполук з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структура і склад синте-

зованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

Результати й обговорення. Характерною властивістю є 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів (5-іліденізороданів) є зручна композиція високоактивної 4-тіоксогрупи та етиленового фрагмента, що зумовлює їх використання в реакціях *гетеро-Дільса-Альдера* як гетеродієнів для синтезу тіопірано[2,3-d]тіазол-2-онів.

Ключові 5-ариліденізороданіни **2.1-2.8** синтезовані за реакцією Кньовенагеля 4-тіоксо-2-тіазолідону (ізороданіну) і ароматичних альдегідів у середовищі льодяної оцтової кислоти та в присутності безводного ацетату натрію за відомою методикою [2]. [4+2]-Циклоконденсація одержаних 5-ариліденізороданінів **2.1-2.8** з ацетиленкарбонною кислотою в оцтовій кислоті при наявності слідів гідроксину (інгібітор полімеризації) дозволила одержати серію неописаних у хімічній літературі 7-арил-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонних кислот **2.1-2.8** (схема 1).

Структура синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії спектрами ПМР та хромато-мас-спектрометрії. Розміщення карбоксильної групи в положенні 6 тіопірано[2,3-d]тіазольного циклу підтверджується синглетом протону у положенні 5 при ~ 7,54-7,99 м.ч., у протилежному випадку спостерігалось б утворення дублету, що відповідав би 6-Н протону тіопіранового кільця. Необхідно зазначити, що для 5-(2-оксифенілметиліден)-заміщених ізороданінів **2.7, 2.8** не спостерігалась імовірна тандемна двохетапна «доміно»-реакція як у випадку похідних акрилової, малеїнової чи ітаконової кислот [1, 4, 5]. Про класичний перебіг реакції *гетеро-Дільса-Альдера* свідчить синглет

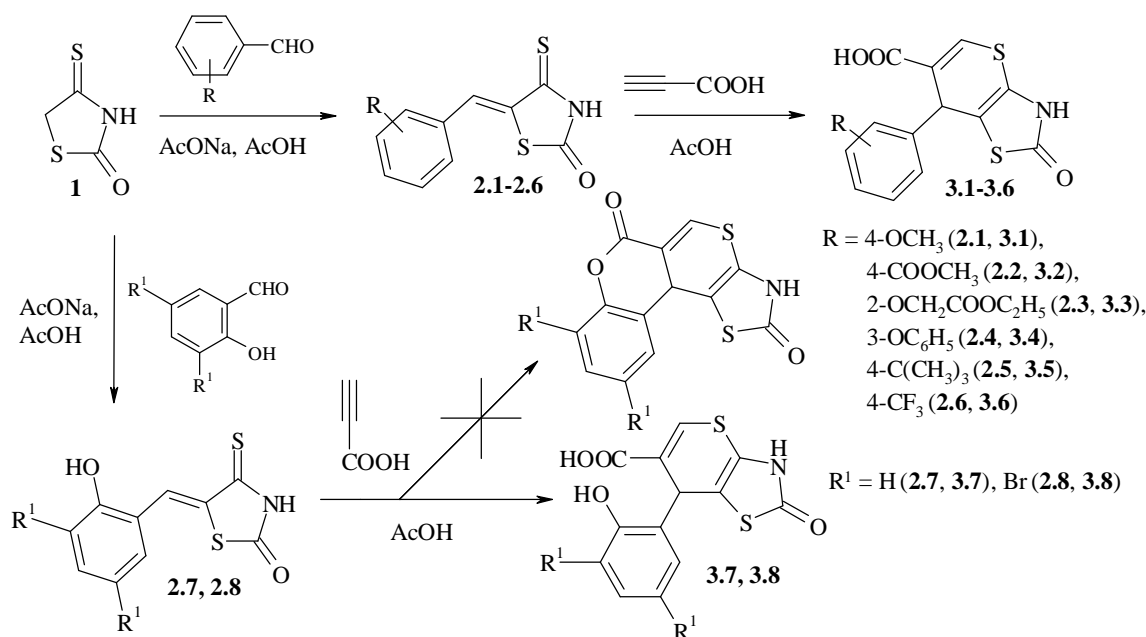


Схема 1.

протону фенольної групи в спектрах ПМР при 9,77 (сполука **3.7**) та 10,20 м.ч. (**3.8**), а також утворення у хромато-мас-спектрі молекулярних іонів m/z 466 та 468 (M+H)⁺ гетероциклічної кислоти **3.8**. На нашу думку, наведена картина зумовлена утворенням в процесі [4+2]-циклоконденсації подвійного зв'язку за ребром 5-6 базового гетероциклу, що зумовлює просторові ускладнення для реакції ацилювання фенольної групи з формуванням тетрациклічної конденсованої системи.

Сучасні підходи щодо дизайну нових «провідних структур» як потенційних лікарських за-

собів орієнтовані на низькомолекулярні сполуки. Тому, на нашу думку, спроба заміни арильних субституентів на структурно простіші алкільні відкриє нові можливості для дизайну «лікоподібних» молекул та аналізу кореляції «структура-активність» [11]. 5-Ізопропіліден-4-тіоксо-2-тіазолідон **4** одержано взаємодією ізороданіну з 10-15 кратним надлишком ацетону в присутності каталітичних кількостей аміноетанолу. На основі синтезованого гетеродієну в реакції гетеро-Дільса-Альдера з ацетиленкарбоною одержано 7,7-диметил-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонову кислоту **5** (схема 2).

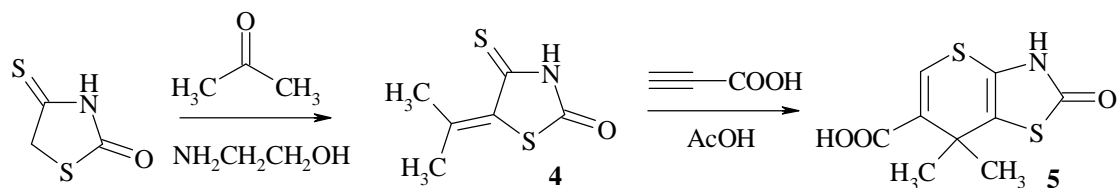


Схема 2.

Синтезовані сполуки відібрані для скринінгу протипухлинної активності у Національному Інституті Раку (США) в рамках міжнародної програми Development Therapeutic Program [6,8].

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian VXR-400", розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Мас-спектри ключових сполук одержані на приладі "Agilent 1100 Series LCMS" (ES електроспрей іонізація). Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають вирахованим (±0,3%). 4-Тіоксо-2-тіазолідон

та його 5-ариліденпохідні (**2.1-2.8**) синтезовані за відомими методами [4].

Синтез 5-ізопропіліден-4-тіоксо-2-тіазолідону (4). У плоскодонну колбу поміщають 0,03 моль ізороданіну, 0,3 моль ацетону та 2-3 краплі моноетаноламіну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Через годину суміш виливають у воду, підкислюють кількома краплями оцтової кислоти, утворений через 10 хв осад відфільтровують. Перекристалізують з толуолу. Вихід – 90%, Т. пл. – 152–154°C. Знайдено, %: N – 8,20, S –

36,90. $C_6H_7NOS_2$. Вирахувано, % N – 8,08, S – 37,01. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,67 (с, 3H, CH_3), 2,17 (с, 3H, CH_3), 11,85 (с, 1H, NH).

Загальна методика синтезу 7-заміщених 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот (3.1-3.8, 5). Суміш 0,005 моль відповідного 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідону (2.1-2.8 або 4), 0,0055 моль ацетиленкарбонової кислоти, декілька кристалів гідрокінону та 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1 год у колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з оцтової кислоти (3.1, 3.7), етанолу (3.3, 3.5, 3.8, 5), метанолу (3.2) або ацетонітрилу (3.4, 3.6).

7-(4-Метоксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.1). Вихід – 61%, Т. пл. – 221–223°C. Знайдено, %: N – 4,17, S – 19,75. $C_{14}H_{11}NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 4,36, S – 19,95. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3,70 (с, 3H, CH_3), 4,93 (с, 1H, 7-H), 6,85 (д, 2H, $J = 8,55$ Гц, аром.), 7,13 (д, 2H, $J = 8,55$ Гц, аром.), 7,77 (с, 1H, 5-H), 11,65 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(4-Метоксикарбонілфеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.2). Вихід – 54%, Т. пл. – 220–224°C. Знайдено, %: N – 4,35, S – 19,00. $C_{14}H_{10}NO_5S_2$. Вирахувано, % N – 4,16, S – 19,06. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3,81 (с, 3H, CH_3), 5,11 (с, 1H, 7-H), 7,38 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,88 (с, 1H, 5-H), 7,90 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 11,76 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 350 (M+H)⁺.

7-(2-Етоксикарбонілметоксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.3). Вихід – 54%, Т. пл. – 188–190°C. Знайдено, %: N – 3,49, S – 15,55. $C_{18}H_{19}NO_6S_2$. Вирахувано, % N – 3,42, S – 15,66. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,22 (т, 3H, CH_2CH_3), 4,19 (кв, 2H, CH_2CH_3), 4,78 (д, 1H, $J = 16,2$ Гц, CH_2CO), 4,82 (д, 1H, $J = 16,2$ Гц, CH_2CO), 5,41 (с, 1H, 7-H), 6,90 (т, 1H, $J = 8,2$ Гц, аром.), 6,94 (д, 1H, $J = 7,4$ Гц, аром.), 7,06 (д, 1H, $J = 7,4$ Гц, аром.), 7,10 (т, 1H, $J = 7,6$ Гц, аром.), 7,99 (с, 1H, 5-H), 11,57 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 394 (M+H)⁺.

2-Оксо-7-(3-феноксифеніл)-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.4). Вихід – 15%, Т. пл. – 216–218°C. Знайдено, %: N – 3,36, S – 16,95. $C_{20}H_{17}NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 3,51, S – 16,05. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,01 (с, 1H, 7-H), 6,81 (д, 1H, $J = 7,9$ Гц, аром.), 6,90 (с, 1H, аром.), 6,96–7,00 м (3H, аром.), 7,14 (т, 1H, $J = 7,5$ Гц, аром.), 7,31 (т, 1H, $J = 7,9$ Гц, аром.), 7,38 м (т, 2H, $J = 7,9$ Гц, аром.), 7,82 (с, 1H, 5-H), 11,72 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(4-Третбутилфеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.5). Вихід – 22%, Т. пл. – 310–312°C. Знайдено, %: N – 3,68, S – 17,71. $C_{18}H_{21}NO_3S_2$. Вирахувано, % N – 3,85, S – 17,64. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,23 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 4,95 (с, 1H, 7-H), 7,13 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,32 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,81 (с, 1H, 5-H), 11,69 с (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

2-Оксо-7-(4-трифлюорометилфеніл)-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.6). Вихід – 25%, Т. пл. – 236–238°C. Знайдено, %: N – 3,63, S – 17,23. $C_{15}H_{12}F_3NO_3S_2$. Вирахувано, % N – 3,73, S – 17,08. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,16 (с, 1H, 7-H), 7,47 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,70 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,91 (с, 1H, 5-H), 11,77 с (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(2-Гідроксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.7). Вихід – 38%, Т. пл. – 250–252°C. Знайдено, %: N – 4,48, S – 21,03. $C_{13}H_9NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 4,56, S – 20,86. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,31 (с, 1H, 7-H), 6,73 (т, 1H, $J = 7,44$ Гц, аром.), 6,78 (д, 1H, $J = 7,92$ Гц, аром.), 6,96 (д, 1H, $J = 7,48$ Гц аром), 7,02 (т, 1H, $J = 7,60$ Гц, аром.), 7,93 (с, 1H, 5-H), 9,77 (с, 1H, OH), 11,51 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(3,5-Дибромо-2-гідроксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.8). Вихід – 30%, Т. пл. – 306–308°C. Знайдено, %: N – 3,18, S – 13,70. $C_{13}H_7Br_2NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 3,01, S – 13,79. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,40 (с, 1H, 7-H), 7,04 (с, 1H, аром.), 7,60 (с, 1H, аром.), 7,99 (с, 1H, 5-H), 10,20 (с, 1H, OH), 11,70 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 466 та 468 (M+H)⁺.

7,7-Диметил-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (5). Вихід – 23%, Т. пл. – 316–320°C. Знайдено, %: N – 5,64, S – 26,43. $C_9H_9NO_3S_2$. Вирахувано, % N – 5,76, S – 26,36. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,53 (с, 6H, 2^*CH_3), 7,54 (с, 1H, 5-H), 11,50 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 350 (M+H)⁺.

Висновки. 1. Встановлено, що ацетиленкарбонова кислота є ефективним дієнофілом в реакції гетеро-Дільса-Альдера з 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами як гетеродієнами, що дозволило одержати серію неописаних у хімічній літературі 7-заміщених 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

2. Показано, що при взаємодії 5-(2-оксифенілметиліден)-ізороданінів з ацетиленкарбоною кислотою відбувається класична гетеродієнова конденсація на відміну від похідних акрилової, малеїнової чи ітаконової кислот, які у подібних умовах реагують за типом тандемної «доміно»-реакції ацилювання гетеро-Дільса-Альдера.

Література

1. Атаманюк Д. В. Синтез, перетворення та біологічна активність поліциклічних конденсованих систем на основі 4-тіазолідонів: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Львів, 2008. – 20 с.
2. Гришук А. П., Комарица И. Д., Баранов С. Н. Синтез и превращения 4-тионтиазолидона-2 // ХГС – 1966. – № 5. – С.706 – 709.
3. Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
4. Комарица И. Д. Синтез, превращения и биологическая активность некоторых азолідонів и их конденсированных производных: автореф. дисс. д-ра фармацевт. наук. – Москва, 1989. – 32с.
5. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Львів, 2004. – 40 с.
6. Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay / M. C. Alley, D. A. Scudiero, P. A. Monks [et al.] // Cancer Research. – 1988. – №48. – P. 589–601.
7. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B.Zimenkovsky, R. Lesyk // Journal of Sulfur Chemistry. – Vol.29, №2. – 2008. – P.151-162.
8. Grever M. R The National Cancer Institute: Cancer Drug Discovery and Development Program / M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol.19, №6. – P. 622–638.
9. Anticancer thiopyrano[2,3-d]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physicochemical properties, and computational studies R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2006. Vol. 14. – P.5230-5240.
10. Lesyk R. B 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol.8. – P.1547 – 1577.
11. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – Vol.46, №1-3. – P. 3 – 26.
12. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V. Matyichuk, R. Lesyk, M. Obushak [et al.] // Tetrahedron Letters. – Vol.49, № 31. – 2008. – P.4648 – 4651.

СИНТЕЗ НОВЫХ 7- ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСО-3,7-ДИГИДРО-2H-ТИОПИРАНО [2,3-d]ТИАЗОЛ-6-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. И. Зелиско, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: на основе реакции гетеро-Дильса-Альдера синтезировано ряд новых 7-замещенных 2-оксо-3,7-дигидро-2H-тиопирано[2,3-d]тиазол-6-карбоновых кислот с использованием ацетиленкарбоновой кислоты как диенофила. Проводится изучение противоопухолевой активности полученных соединений в Национальном Институте Рака (США) в рамках международной научной программы Development Therapeutic Program.

Ключевые слова: реакция гетеро-Дильса-Альдера, ацетиленкарбоновая кислота, 7-замещенные 2-оксо-3,7-дигидро-2H-тиопирано[2,3-d]тиазол-6-карбоновые кислоты.

SYNTHESIS OF NEW 7-SUBSTITUTED 2-OXO-3,7-DIHYDRO-2H-THIOPYRANO [2,3-d]THIAZOLE-6-CARBOXYLIC ACIDS AS POTENTIAL DRUGS

N. I. Zelisko, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: based on hetero-Diels-Alder reaction with acetylenecarboxylic acid as dienophilic reagent new 7-substituted 2-oxo-3,7-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carboxylic acids were synthesized. Anticancer activity of synthesized compounds is studying in the National Cancer Institute (USA) according to the international Development Therapeutic Program.

Key words: hetero-Diels-Alder reaction, acetylenecarboxylic acid, 7-substituted 2-oxo-3,7-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carboxylic acids.

Pharmaceutical review 2'2011

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ 6-АМІНО-5,7-ДИМЕТИЛ-3*H*-ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНУ ТА ЙОГО 6-АРИЛІДЕНАМІНО-ПОХІДНИХ

©Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, М. М. Леб'як, І. О. Нектегаєв

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: вперше одержаний нами 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**1**) вивчався у реакціях відновлювального розщеплення, що призвело до отримання неописаного в літературі 6-аміно-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**2**) – реагенту в перетвореннях базової гетероциклічної системи за положенням 6, який утилізовано в реакціях конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням серії нових 6-ариліденамінопохідних. Вивчені деякі аспекти антиексудативної активності синтезованих речовин.

Ключові слова: конденсація, відновлювальне розщеплення, тіазоло[4,5-*b*]піридини, антиексудативна активність.

Вступ. Розробка препаративних методів синтезу конденсованих гетероциклічних систем із потенційною біологічною активністю є актуальним завданням для сучасної органічної, медичної і фармацевтичної хімії.

Тіазоло[4,5-*b*]піридини, які мають ізостеричну будову з відомими пуриновими і піримідиновими основами, становлять інтерес як можливі біологічно активні сполуки. Однак зазначений тип сполук з хімічної точки зору є важкодоступним і як наслідок на сьогодні залишається маловивченим [1, 2, 3, 4]. Інформації про біологічну активність серед похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину також недостатньо. Зокрема, серед зазначених похідних виявлені речовини, що проявляють фунгіцидну активність [5], агоністи *H³*-гістамінових рецепторів [6], антагоністи метаболічних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [7] з високою інгібуючою активністю до рецепторів епідермального фактора росту [8] та низки інших ферментів [9, 10].

Метою нашої роботи є синтез неописаного в літературі 6-аміно-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**2**) та його структурна модифікація за положенням 6 шляхом утилізації в реакціях конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням серії нових 6-ариліденамінопохідних та вивчення їх антиексудативної активності.

Методи дослідження. Об'єктами досліджень є похідні тіазоло[4,5-*b*]піридину, зокрема 6-аміно-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**2**) – реагенту в перетвореннях базової гетероциклічної системи за положенням 6, який утилізовано в реакціях конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням серії нових 6-ариліденамінопохідних. Для встановлення будови та індивідуальності синтезованих речовин були використані методи кількісного елементного

аналізу та спектроскопії ПМР. Антиексудативну активність синтезованих сполук вивчали на карагеніновій моделі запального набряку щура.

Результати й обговорення. Нами встановлено, що при взаємодії 4-імінотіазолідону-2 з α -фенілацетилацетоном утворюється 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**1**), а спроба його синтезу з 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та солі фенілдіазонію не завершується успіхом. Слід відзначити, що сполука **1** з хімічної точки зору становить інтерес як проміжний продукт для переходу до перспективних у синтетичному відношенні 6-амінопохідних тіазоло[4,5-*b*]піридину. З метою одержання сполуки **2** вивчали реакцію відновлювального розщеплення речовини **1**. Проведені експерименти показали, що найоптимальнішими умовами для одержання сполуки **2** є використання як відновника цинкового порошку у середовищі ацетатної кислоти. Структуру сполуки **2** підтверджено даними кількісного елементного аналізу та спектроскопії ПМР, які наведені в експериментальній частині роботи. Наявність аміногрупи у положенні 6 молекули **2** стало обґрунтуванням для утилізації вказаної сполуки у відповідні 6-ариліденамінопохідні. Дослідами встановлено, що оптимальним середовищем для взаємодії **2** з ароматичними альдегідами є оцтова кислота (схема 1).

Для синтезованих сполук вивчено спектри ПМР, які підтверджують їх структуру. Фізико-хімічні та спектральні характеристики одержаних похідних наведені в експериментальній хімічній частині.

Токсикометричні дослідження синтезованих сполук вивчали за відомою методикою [11]. Речовини вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг маси тварини, при одноразовому па-

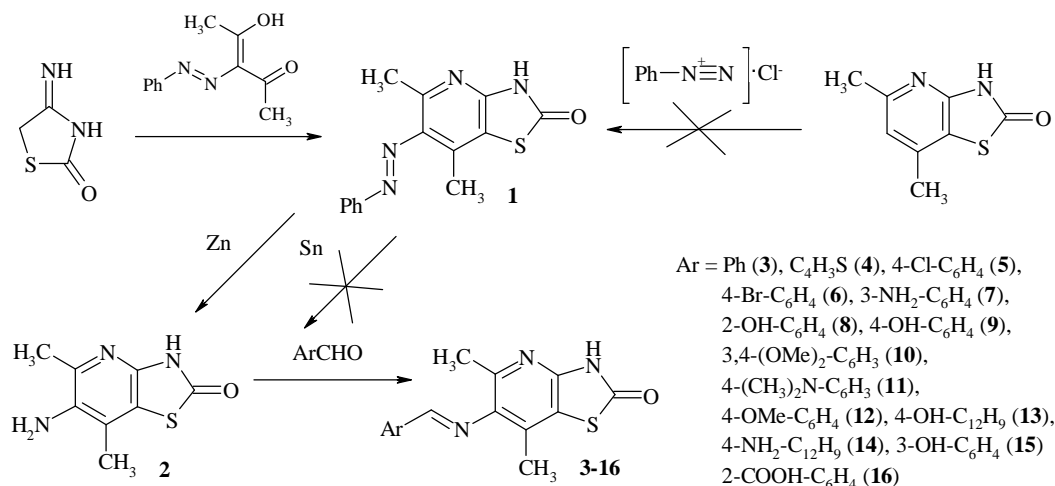


Схема 1.

рентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей масою 18–22 г. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким було введено воду очищену.

У результаті проведених токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести синтезовані сполуки до V класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і небезпеки вони відповідають вимогам до лікарських засобів.

Антиексудативна активність досліджуваних речовин вивчалась за відомою методикою [11] на карагеніновій моделі запального набряку лапи білого щура. Зазначений експеримент був проведений на нелінійних білих щурах обох статей масою 180–220 г. Запальний набряк вик-

ликали ін'єкцією в асептичних умовах 0,1 мл 2% розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом до початку дослідження та через 4 год після введення флогогенного агента. За 0,5 год до ін'єкції розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувані речовини в дозі 100 мг/кг маси. Для порівняння у аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих лікарських засобів в середньотерапевтичних дозах: вольтарен – 8 мг/кг, бутадіон – 50 мг/кг, аспірин – 100 мг/кг, ібупрофен – 50 мг/кг.

Одержані експериментальні результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Антиексудативна активність досліджуваних сполук

Сполука або еталонний лікарський засіб	Доза мг/кг	LD ₅₀ мг/кг	Показник пригнічення запальної реакції, %
Вольтарен	8	–	52
Бутадіон	50	–	45
Ібупрофен	50	–	40
Сполука 1	100	350	57
Сполука 2	100	225	23
Сполука 3	100	445	18
Сполука 4	100	726	15
Сполука 5	100	534	12
Сполука 6	100	425	21
Сполука 7	100	650	18
Сполука 8	100	520	16
Сполука 9	100	766	20
Сполука 10	100	750	25
Сполука 11	100	655	17
Сполука 12	100	890	22
Сполука 13	100	410	21
Сполука 14	100	665	23
Сполука 15	100	740	19
Сполука 16	100	524	12

Експериментальна хімічна частина. Спектри ПМР синтезованих сполук знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО- D_6 , стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим ($\pm 0,3\%$).

5,7-Диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он. (1) 200 ммоль натрію розчиняють у 100 мл абсолютного метанолу. До одержаного розчину додають 50 ммоль 4-імінотіазолідону-2 і 50 ммоль α -фенілазоацетилацетону. Суміш залишають на 7 діб, потім підкислюють оцтовою кислотою до слабкокислого середовища і додають п'ятикратний надлишок води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують за 100–110 °С. Після перекристалізації з толуолу цегляно-червоний кристалічний порошок з Т. пл. = 258–259 °С; добре розчинний у ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот, мало – у бензені, толуені, спиртах; погано – в інших органічних розчинниках і воді.

6-Аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он. (2) У 35 мл оцтової кислоти вносять 5 ммоль **2**. Суміш нагрівають до кипіння, що призводить до повного розчинення **2**. В отриманий розчин, який продовжують нагрівати, у декілька прийомів упродовж 1 години вносять 35 ммоль активованого цинкового порошку, що призводить до знебарвлення розчину. Потім розчин відфільтровують до фільтрату, охолодженого до кімнатної температури, додають 50 мл води і залишають на 4 години. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують. Вихід 0,6 г (62 %). Т. пл. 280 °С (з розкл.) (з ацетатної кислоти). Це білий кристалічний порошок, добре розчинний у ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот; не розчинний у воді.

Загальна методика синтезу 6-ариліде-наміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-онів (продукти взаємодії з ароматичними альдегідами) (3–16)

Суміш 5 ммоль сполуки **2** 5 ммоль відповідного ароматичного альдегіду і 15 мл оцтової кислоти кип'яють упродовж 30 хвилин. Кристалічний осад, що випав після охолодження, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою та висушують. Одержані сполуки перекристалізують з оцтової кислоти (сполуки **3–8**), етанолу (сполуки **9–16**).

Сполука 1. Вихід 86 %. Т.пл. 258–259 °С. Знайдено, %: N 19,77; S 11,41. $C_{14}H_{12}N_4OS$. Обчислено, %: N 19,70; S 11,28. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,42 (с, 3H, CH_3), 2,61 (с, 3H, CH_3), 7,61 (д, 3H, $J=7,6$ Гц, Ph), 7,87 (д, 2H, $J=6,4$ Гц, Ph), 12,77 (с, 1H, NH).

Сполука 2. Вихід 60 %. Т.пл. 280 °С. Знайдено, %: N 21,40; S 16,55. $C_8H_9N_3OS$. Обчислено, %:

N 21,52; S 16,42. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,11 (с, 3H, CH_3), 2,28 (с, 3H, CH_3), 4,67 (с, 2H, NH_2), 11,89 (с, 1H, NH).

Сполука 3. Вихід 75 %. Т.пл. 260–261 °С. Знайдено, %: N 9,80; S 11,39. $C_{16}H_{14}N_2OS$. Обчислено, %: N 9,92; S 11,36. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,13 (с, 3H, CH_3), 2,30 (с, 3H, CH_3), 7,54–7,60 (м, 3H, Ar), 7,97 (д, 2H, $J=6,9$ Гц, Ar), 8,44 (с, 1H, CH), 12,32 (с, 1H, NH).

Сполука 4. Вихід 72 %. Т.пл. 275–276 °С. Знайдено, %: N 14,65; S 22,25. $C_{13}H_{11}N_3OS_2$. Обчислено, %: N 14,52; S 22,16. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,13 (с, 3H, CH_3), 2,29 (с, 3H, CH_3), 7,23 (с, 1H, Ar), 7,67–7,81 (м, 2H, Ar), 8,51 (с, 1H, CH), 12,09 (с, 1H, NH).

Сполука 5. Вихід 68 %. Т.пл. 290 °С. Знайдено, %: N 13,40; S 9,96. $C_{15}H_{12}ClN_3OS$. Обчислено, %: N 13,22; S 10,09. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,12 (с, 3H, CH_3), 2,28 (с, 3H, CH_3), 7,61 (д, 2H, $J=6,5$ Гц, Ar), 7,98 (д, 2H, $J=6,5$ Гц, Ar), 8,46 (с, 1H, CH), 12,40 (с, 1H, NH).

Сполука 6. Вихід 55 %. Т.пл. 270–271 °С. Знайдено, %: N 11,40; S 8,96. $C_{15}H_{12}BrN_3OS$. Обчислено, %: N 11,60; S 8,85. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,13 (с, 3H, CH_3), 2,19 (с, 3H, CH_3), 7,77 (д, 2H, $J=8,2$ Гц, Ar), 7,91 (д, 2H, $J=8,3$ Гц, CH), 8,45 (с, 1H, CH), 12,38 (с, 1H, NH).

Сполука 7. Вихід 63 %. Т.пл. 295 °С. Знайдено, %: N 16,40; S 9,46. $C_9H_9N_3OS$. Обчислено, %: N 16,27; S 9,31. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч. J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,16 (с, 3H, CH_3), 2,32 (с, 3H, CH_3), 7,87 (с, 1H, Ar), 8,43 (с, 2H, Ar), 8,65 (с, 1H, Ar), 8,78 (с, 1H, CH), 12,40 (с, 1H, NH).

Сполука 8. Вихід 68 %. Т.пл. 252–253 °С. Знайдено, %: N 14,24; S 10,86. $C_{15}H_{13}N_3O_2S$. Обчислено, %: N 14,04; S 10,71. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,18 (с, 3H, CH_3), 2,35 (с, 3H, CH_3), 7,01–7,03 (т, 2H, Ar), 7,47 (т, 1H, $J=8,2$ Гц, Ar), 7,66 (д, 1H, $J=7,8$ Гц, Ar), 8,69 (с, 1H, CH), 12,47 (с, 1H, OH), 12,58 (с, 1H, NH).

Сполука 9. Вихід 65 %. Т.пл. 265–266 °С. Знайдено, %: N 14,28; S 10,66. $C_{15}H_{13}N_3O_2S$. Обчислено, %: N 14,04; S 10,71. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,14 (с, 3H, CH_3), 2,65 (с, 3H, CH_3), 6,75–6,80 (м, 2H, Ar), 7,78–7,84 (м, 2H, Ar), 8,69 (с, 1H, CH), 10,95 (с, 1H, OH), 12,47 (с, 1H, NH).

Сполука 10. Вихід 60 %. Т.пл. 262–263 °С. Знайдено, %: N 8,30; S 9,25. $C_{18}H_{18}N_2O_3S$. Обчислено, %: N 8,18; S 9,36. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,10 (с, 3H, CH_3), 2,50 (с, 3H, CH_3), 3,33 (с, 6H, 2^*OCH_3), 6,86–6,90 (м, 1H, Ar), 7,23–7,28 (м, 1H, Ar), 7,39–7,44 (м, 1H, Ar), 8,71 (с, 1H, CH), 11,95 (с, 1H, NH).

Сполука 11. Вихід 73 %. Т.пл. 280–281 °С. Знайдено, %: N 12,70; S 9,96. $C_{18}H_{19}N_3OS$. Обчислено, %: N 12,91; S 9,85. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J,

Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,20 (с, 3H, CH_3), 2,60 (с, 3H, CH_3), 3,01 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 6,77–6,89 (м, 2H, Ar), 7,39–7,42 (м, 1H, Ar), 7,95–8,03 (м, 2H, Ar), 8,71 (с, 1H, CH), 12,05 (с, 1H, NH).

Сполука 12. Вихід 80 %. Т.пл. 295 °С. Знайдено, %: N 8,70; S 9,26. $C_{17}H_{16}N_2O_2S$. Обчислено, %: N 8,97; S 10,26. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,14 (с, 3H, CH_3), 2,86 (с, 3H, CH_3), 3,12 (с, 3H, OCH_3), 7,07 (д, 2H, J = 8,2 Гц Ar), 7,68–7,77 (м, 2H, Ar), 8,77 (с, 1H, CH), 12,55 (с, 1H, NH).

Сполука 13. Вихід 54 %. Т.пл. 275–276 °С. Знайдено, %: N 7,40; S 8,66. $C_{22}H_{18}N_2O_2S$. Обчислено, %: N 7,48; S 8,56. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,08 (с, 3H, CH_3), 2,54 (с, 3H, CH_3), 7,01–7,08 (м, 2H, Ar), 7,36–7,40 (м, 2H, Ar), 7,43–7,55 (м, 3H, Ar), 7,84–7,90 (м, 2H, Ar), 12,55 (с, 1H, NH).

Сполука 14. Вихід 59 %. Т.пл. 244–245 °С. Знайдено, %: N 11,40; S 8,46. $C_{22}H_{19}N_3OS$. Обчислено, %: N 11,25; S 8,59. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,10 (с, 3H, CH_3), 2,36 (с, 3H, CH_3), 4,46 (с, 1H, NH_2), 6,55–6,60 (м, 2H, Ar), 7,34–7,46 (м, 4H, Ar), 7,72–7,76 (м, 3H, Ar), 11,00 (с, 1H, NH).

Сполука 15. Вихід 78 %. Т.пл. 293–294 °С. Знайдено, %: N 14,20; S 10,80. $C_{15}H_{13}N_3O_2S$. Обчислено, %: N 14,04; S 10,71. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,30 (с, 3H, CH_3),

2,70 (с, 3H CH_3), 7,05–7,12 (м, 1H, Ar), 7,15–7,23 (м, 1H, Ar), 7,35–7,42 (м, 1H, Ar), 7,55–7,59 (м, 1H, Ar), 10,23 (с, 1H, OH), 12,20 (с, 1H, NH).

Сполука 16. Вихід 65 %. Т.пл. 270 °С. Знайдено, %: N 8,40; S 9,76. $C_{17}H_{14}N_2O_3S$. Обчислено, %: N 8,58; S 9,82. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,24 (с, 3H, CH_3), 2,66 (с, 3H, CH_3), 7,55–7,59 (м, 1H, Ar), 7,71–7,75 (м, 1H, Ar), 7,98–8,06 (м, 1H, Ar), 9,42 (с, 1H, CH), 11,20 (с, 1H, NH), 11,72 (с, 1H, COOH).

Висновки. 1. Відновлювальним розщепленням 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону одержано неописаний в літературі 6-аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он – зручний реагент у перетвореннях базової гетероциклічної системи за положенням 6.

2. Вивчалася взаємодія 6-аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону з ароматичними альдегідами, що дозволило синтезувати серію неописаних у хімічній літературі 6-ариліденамінопохідних зазначеної гетероциклічної системи для фармакологічного скринінгу.

3. Вперше ідентифіковано незначний антиексудативний ефект одержаних сполук, що дає можливість встановлення деяких закономірностей «структура активність» серед похідних тіазоло[4,5-b]піридину.

Література

1. Lesyk R. B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, V. S. Zimenkovsky // *Curent Org. Chem.* – 2004. – № 8. – P. 1547 – 1577.
2. Тіазолідиндіони – новий клас протидіабетичних лікарських засобів / Лесик Р. Б., Владзімірська О. В., Пачовський В. Ю. [та ін.] // *Клінічна фармація.* – 2001. – № 3. – С. 8-12.
3. Barrett G. C. The chemistry of 1,3-thiazolinone-hydroxy-1,3-thiazole systems / G. C. Barrett // *Tetrahedron.* – 1980. – Vol. 36. – P. 2023-2058.
4. Brown F. C. 4-Thiazolidones / F. C. Brown // *Chem. Rev.* – 1961. – Vol. 61, № 3. – P. 463–521.
5. Marzoog S., Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyridines and related heterocyclic systems / S. Marzoog, Al-Thebeiti. // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55. – P. 109 – 118.
6. Non-imidazole histamine H_3 ligands. Part III. New 4-propylpiperazines as non-imidazole histamine H_3 -antagonists / K. Walczynski, P. Obbe, Zuiderveld, [et al.] // *European J. of Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – P.15 – 23.
7. Kulkarni S. S. Design and synthesis of novel heterobiaryl amides as metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / S. S. Kulkarni, A. H. Newman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
8. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-d]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors / R. Lin, S. G Johnson, P. J. Connolly [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2333 – 2337.
9. Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1309-1330.
10. Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: thiazolo[4,5-b][1,6]naphthyridin-2-ones / B. Singh, E. R. Bacon, G. Y. Leshner [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 2546–2550.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [За ред. О.В.Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
6-АМИНО-5,7-ДИМЕТИЛ-3Н-ТИАЗОЛ[4,5-*b*]ПИРИДЫН-2-ОНА
И ЕГО 6-АРИЛИДЕНАМИНОПРОИЗВОДНЫХ**

Т. И. Чабан, В. В. Огурцов, И. Г. Чабан, М. М. Лебяк, И. О. Нектегаев

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: впервые полученный нами 5,7-диметил-6-фенилазо-3Н-тиазол[4,5-*b*]пиридин-2-он (**1**) изучался в реакциях восстановительного расщепления, что привело к получению неопisanного в литературе 6-амино-5,7-диметил-3Н-тиазол[4,5-*b*]пиридин-2-она (**2**) – реагента в преобразованиях базовой гетероциклической системы по положению 6, утилизированного в реакциях конденсации кетонами с образованием серии новых 6-арилиденаминопроизводных. Изучены некоторые аспекты антиэкссудативной активности синтезированных веществ.

Ключевые слова: конденсация, восстановительное расщепление, тиазоло[4,5-*b*]пиридины, антиэкссудативная активность.

SYNTHESIS AND ANTIEXCUDATIVE ACTIVITY OF 6-AMINO-5,7-DIMETHYL-3H-THIAZOLO[4,5-*b*]PYRIDINE-2-ONE AND ITS 6-ARYLIDENE AMINODERIVATIVES

T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, I. H. Chaban, M. M. Lebyak, I. O. Niektiehayev

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: new 5,7-dimethyl-6-fenylazo-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one (**1**) was studied in the reactions of reductive splitting, leading to a not-mentioned in the scientific literature 6-amino-5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one (**2**) obtaining. Further condensation of **2** with aromatic aldehydes allowed to synthesize a raw of 6-arylideneaminoderivatives. Some aspects of antiexcudative activity of the substances were studied.

Key words: condensation, reductive splitting, thiazolo[4,5-*b*]pyridines, antiexcudative activity.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим

УДК 581.44:615.32

АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ЧОРНОБРИВЦІВ ПРЯМОСТОЯЧИХ (*TAGETES ERECTA* L.)

© С. М. Марчишин, Т. С. Бердей

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проведено анатомічне вивчення трави (листка і стебла) чорнобривців прямостоячих. Для ідентифікації даної сировини встановлено її основні анатомічні ознаки.

Ключові слова: чорнобривці прямостоячі, анатомічні ознаки, трава.

Вступ. Чорнобривці належать до родини Asteraceae, роду *Tagetes*, який налічує близько 50 видів. Їхня батьківщина – тропічні райони Центральної Америки. Це однорічні трав'янисті рослини – компактні або розлогі кущики, з вираженим головним пагоном або кількома однаково розвиненими бічними пагонами. Залежно від виду і сорту висота рослин може коливатися від 25 до 130 см. Чорнобривці цвітуть рясно та тривало з червня і до заморозків. Їх квітки зібрані у махрові і немахрові суцвіття-кошики світло-жовтого, темно-оранжевого, червоно-коричневого та інших кольорів. Усій рослині властивий приємний, специфічний, різкий запах [3, 8].

У культурі найпоширенішими є чорнобривці розлогі (*Tagetes patula* L.), прямостоячі (*Tagetes erecta* L.) і тонколисті (*Tagetes tenuifolia* Cav.). Отримано численні гібридні сорти даних видів (основною сортовою ознакою є будова суцвіть) [3].

Чорнобривці прямостоячі (*Tagetes erecta* L.) – гіллясті рослини оберненопірамідальної форми, висотою від 40 до 130 см. Листки непарноперисторозсічені. Суцвіття діаметром 5-10 см, одноколірні від світло-жовтого до темно-оранжевого забарвлення, махрові, напівмахрові або прості.

Рослини роду Чорнобривці проявляють проти-запальну, противірусну, антисептичну і тонізуючу активність. У народній медицині їх використовують для лікування безсоння, неврозів, циститів, уретритів, гельмінтозів та багатьох інших захворювань [1, 5]. Листя двох видів *Tagetes* – чорнобривців прямостоячих та чорнобривців розлогіх – здавна застосовують також як прянощі [8].

У наукових джерелах недостатньо інформації про фармакогностичне дослідження рослин роду Чорнобривців, тому метою нашої роботи було вивчення анатомічної будови трави (стебла і листка) чорнобривців прямостоячих та встановлення основних діагностичних ознак даного виду.

Методи досліджень. Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у

суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загально-відомими методами [2, 6, 7] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінесцентного. Мікрофотознімки зроблені фотокамерою D-580 ZOOM /C-460 ZOOM /X-400.

Результати й обговорення. Листок. Епідермальні клітини з поверхні із звивистими, дуже тонкими, щільно зімкненими оболонками. Нижня епідерма (рис. 1А) вирізняється дещо дрібнішими, більш звивистими клітинами та більшою щільністю продихових комплексів аномоцитного типу. Кутикула з поверхні гладенька і лише над жилками прозенхімні епідермальні клітини вкриті кутикулою з ніжними поздовжніми складочками (рис. 1Б). Пара замикаючих клітин продихів овальної форми, навколопродихових клітин зазвичай 3-5.



Рис. 1. Поверхні препарати листової пластинки. А – нижня епідерма; Б – епідерма над жилками.

Верхня і нижня епідерми з трихомами, розміщеними рівномірно між жилками і уздовж жилок. Волоски (рис. 2) прості, довгі, 6–12-клітинні, з тонкими оболонками. При основі мають 6-8-клітинну розетку з радіальними складочками

кутикули. 1-3 базальні клітини волосків здуті, з поздовжніми складками кутикули. Серединні клітини живі, тонкостінні, інколи перекручені або спалі. Верхівкова клітина тупувато-закруглена.

По всій листовій пластинці й рясніше ближче до краю, розміщені великі, кулясті, схізолізигенні вмістища (рис. 3) з безбарвним чи жовтуватим секретом. Як внутрішні, так і зовнішні межі вмістищ не чітко окреслені.

Зубці по краю середньої і верхівкової частин листової пластинки загострені, з гідатодами у вигляді видовжених секреторних трихом-сосочків, а зубці, що розташовані ближче до основи пластинки, з довгим, гострим серпоподібно зігнутим і спрямованим догори виростом-емергенцем (рис. 4). Від багатоклітинної міцної основи до верхівки тіло виросту поступово звужується і стає тонким і гострим.

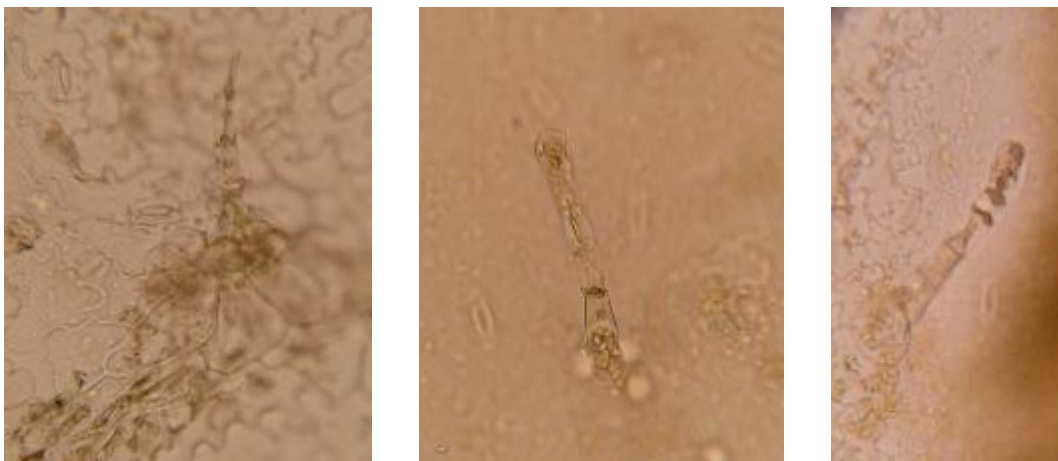


Рис. 2. Епідерма листової пластинки з трихомами.

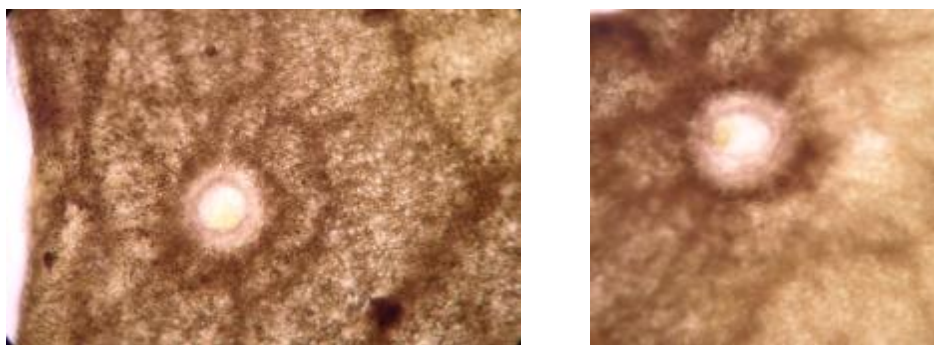


Рис. 3. Секреторні вмістища листової пластинки.

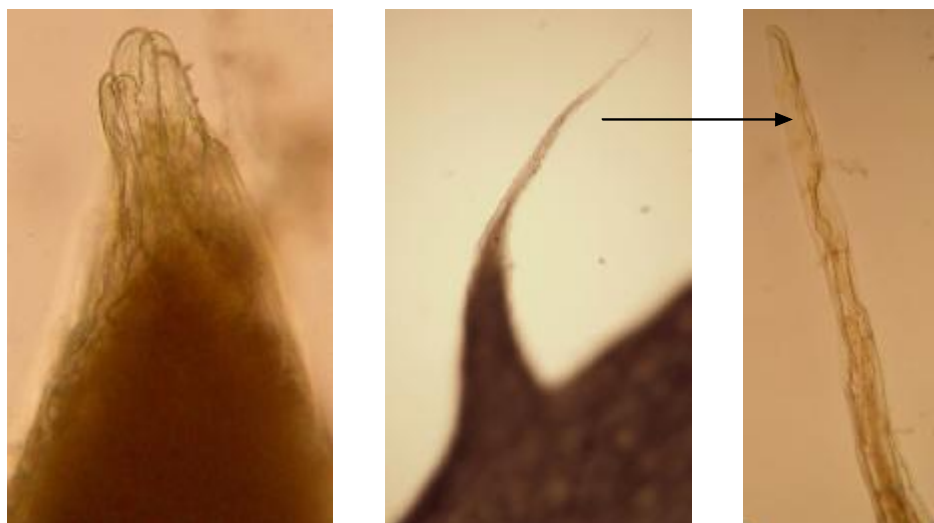


Рис. 4. Зубці по краю листка з сосочками і багатоклітинним виростом.

Анатомічна будова листкової пластинки дорсивентральна, з двома шарами стовпчастої паренхіми. На поперечних зрізах рахісу перисто-розсічених листків добре помітні три виступи:

центральный, де проходить найбільший із трьох колатеральних провідних пучків головної жилки, та два бічних з порівняно дрібнішими провідними пучками (рис. 5).



Рис. 5. Фрагменти поперечних зрізів листкової пластинки.

Стебло. Стебло має перехідний тип будови (рис. 6). Верхівкова зона з невиразним рівномірним опушенням і багатьма ребрами. Явно виражених ребер з розвиненими провідними пучками близько восьми. Вони загострено-закруглені або з додатковими відростками. Між великими головними пучками 1–6 додаткових дрібних пучків, які відмежовані живою чи склерифікованою паренхімою, склеренхімою або

змикаються між собою (рис. 6, 7). Ребра та їх відростки вкриті епідермою із великих клітин з товстим шаром кутикули. Вона зубчаста на поперечних зрізах і поздовжньо-складчаста на поверхневих препаратах. Механічна тканина – кутова коленхіма. Під нею нараховується 1-3 шари крупних, тонкостінних клітин паренхіми; на межі із склеренхімними тяжами флоєми провідного пучка виділяється ендодерма (рис. 6).

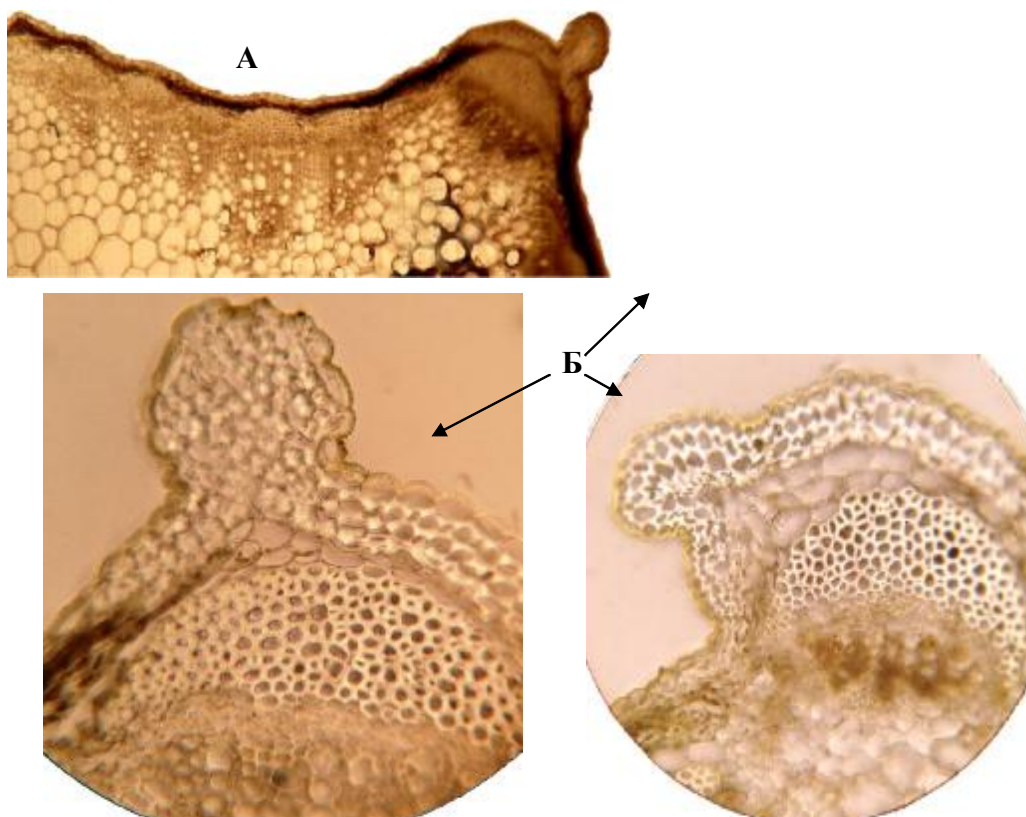


Рис. 6. Фрагменти поперечних зрізів стебла:
А – загальний вигляд ребра і міжреберної ділянки; Б – будова ребер.

Під епідермою над міжреберними пучками кутова коленхіма 5-1-шарова або відсутня, помітна ендодерма, між пучками коленхіма найчастіше не утворюється, добре вирізняється ендодерма і розвинена хлоренхіма, яка переходить у паренхіму серцевинних променів, що розділяє пучки, і ще більш крупноклітинну запасуючу серцевинну паренхіму (рис. 7).

дерма і розвинена хлоренхіма, яка переходить у паренхіму серцевинних променів, що розділяє пучки, і ще більш крупноклітинну запасуючу серцевинну паренхіму (рис. 7).

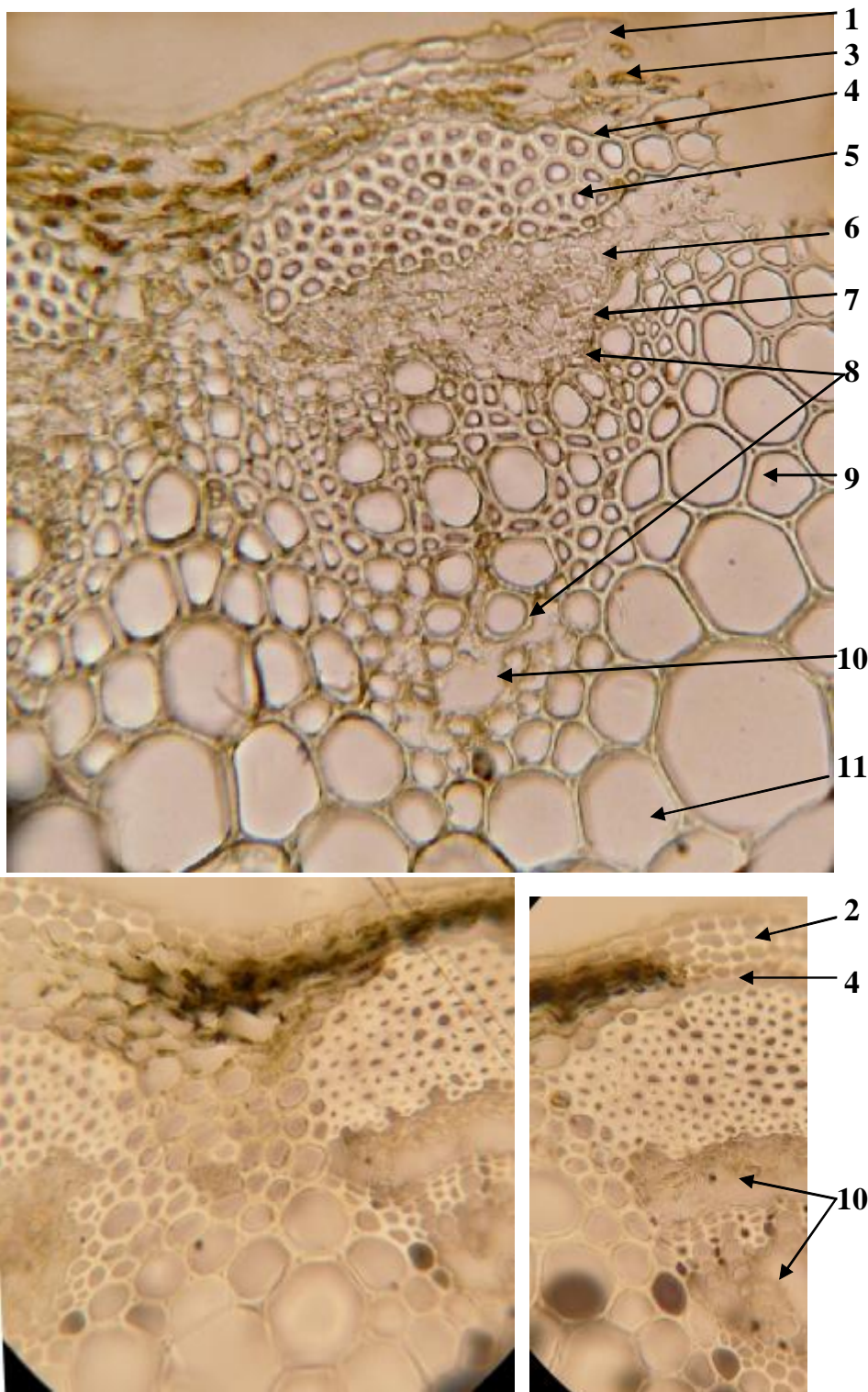


Рис. 7. Фрагменти мікропрепаратів стебла: 1 – епідерма; 2 – коленхіма; 3 – хлоренхіма; 4 – ендодерма; 5 – склеренхіма провідного пучка; 6 – провідна флоема; 7 – камбій; 8 – ксилема; 9 – склерифікована променева паренхіма; 10 – порожнина; 11 – серцевинна паренхіма.

Література

1. Ароматерапия. Эфирные масла [Электронный ресурс] // Бархатцы. – Режим доступа к инф.: <http://aromatherapy.org.ua>
2. Бавтуго Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавтуго, Л. М. Ерей. – Мн.: Новое издание, 2002. – 464 с.
3. Коваленко С. Е. Бархатцы в нашем саду [Электронный ресурс] / С. Е. Коваленко // Полезная информация. – Режим доступа до инф.: <http://www.greeninfo.ru>
4. Мазулін О. В. Вирощування лікарських рослин на присадибних ділянках / О. В. Базулін, Н.О. Калозна. – Х.: Прапор, 2001. – 240 с.
5. Маквикар Д. Новая книга трав; пер. с англ. Д. Маквикар. – М.: БММ АО, 2005. – С. 248-249.
6. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятови и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
7. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей / Г. П. Фурст. – М.: Наука, 1979. – 154 с.
8. Чернова В.А. Три лица тагетеса [Электронный ресурс] / В.А. Чернова // Уральский садовод. – 2008. – № 28. – Режим доступа до инф.: <http://www.greeninfo.ru>

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ БАРХАТЦЕВ ПРЯМЫХ (TAGETES ERECTA L.)**С. М. Марчишин, Т. С. Бердей***Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

Резюме: проведено анатомическое исследование травы (листья и стебля) бархатцев прямых. Для идентификации данного сырья установлены его основные анатомические признаки.

Ключевые слова: бархатцы прямые, анатомические признаки, трава.

ANATOMICAL STRUCTURE OF AFRICAN MARIGOLD HERB (TAGETES ERECTA L.)**S. M. Marchyshyn, T. S. Berdey***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Summary: anatomic research of African marigold herb (leaves and stem) was conducted. Main anatomical features for identification of mentioned crude drugs were determined.

Key words: African marigold, anatomical characteristics, herb.

ВИВЧЕННЯ МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНИХ ОЗНАК ТРАВИ AGRIMONIA EURATORIA L. (ROSACEAE)

© Л. М. Сіра, Г. С. Напраснікова, В. А. Георгіянець

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження макро- та мікроскопічних ознак трави парила звичайного. Для ідентифікації даної сировини встановлені основні анатомічні ознаки. Отримані результати відповідали вимогам Європейської Фармакопеї статті «Agrimonu» та були використані при розробці вітчизняної монографії «Парила звичайного трава».

Ключові слова: стандартизація, Agrimonia eupatoria L., макро- та мікроскопічний аналіз.

Вступ. Парило звичайне (родина Розоцвіті) – *Agrimonia eupatoria* L. (Rosaceae) – багаторічна трав'яниста рослина, яка широко поширена у європейській частині Росії, України, на території Західного та Східного Сибіру, Далекого Сходу [2] та має достатню сировинну базу.

У народній та традиційній медицині використовують всі частини рослини. Препарати парила звичайного проявляють жовчогінну, противірусну, протизапальну, антиаритмічну, анагетичну, гемостатичну та протиракову дію [5-7]. У європейських країнах парило звичайне є офіційною лікарською рослиною та використовується у практичній медицині як в'яжучий та протизапальний засіб [3].

В Україні зареєстровані фітозасоби («Рега-лен» («Energy Group», Чехія), «Просталад» (ВАТ «Біолік», Україна)), що містять рідкі екстракти трави парила звичайного та застосовуються при захворюваннях печінки, жовчного міхуру, нирок та для лікування гіперплазії передміхурової залози. Тому актуальним є стандартизація сировини та розробка вітчизняної нормативної документації на траву парила звичайного.

Відомо, що трава парила звичайного входить до Європейської фармакопеї 6.0 (ЄФ), що містить монографію «Agrimonu» [4]. Гармонізація вимог Державної Фармакопеї України до ЄФ дозволяє використовувати дану монографію при розробці вітчизняної статті на сировину.

Одним з перших етапів стандартизації сировини та встановлення її відповідності до вимог діючої нормативної документації є проведення макро- та мікроскопічного аналізу, що й було обрано за мету в даній роботі.

Дослідження проводили на базі кафедри ботаніки НФаУ під керівництвом проф. А. Г. Сербіна. Досліди проводили за загальноприйнятими методиками [1], використовуючи мікроскоп

МС 10 з використанням окулярів Х5, Х10 та об'єктивів Х10, Х40 та фотокамеру Samsung PL50.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження була трава парила звичайного, заготовлена в період масового цвітіння в різних регіонах України в 2009-2010 рр. Експеримент проводили на 7 серіях сировини. Для дослідження використовували цільну траву та подрібнену на порошок (355) [4]. Мікропрепарати готували з сухого порошку з використанням хлоральгідрату Р та з сировини, фіксованої у суміші спирт – гліцерин – вода (1:1:1). Анатомічну будову органів та їх частин аналізували на поперечних зрізах та препаратах з поверхні.

Результати й обговорення. *Макроскопічні ознаки* трави парила звичайного. Стебло, найчастіше, червонувате або зелене, циліндричне, слабо галузисте, вкрите довгими, прямими або сплутаними волосками. Листя непарно-перисто-розсічене з 3 або 6 пар великих сегментів та 2-3 пари менших сегментів між ними. Сегменти глибоко зубчасто-пильчасті, сіруваті, щільно опушені знизу і темно-зелені, менш опушені зверху. Суцвіття – верхівкова переривчаста колосоподібна, олистяна та опушена колосоподібна китиця. Приквіткові листочки маленькі, буруваті, густо опушені, розсічені на вузько-ланцетні частки, з яких середня значно видовжена, гостра. Квітки дрібні, пазушні, на дуже коротких квітконіжках, правильні, з подвійною п'ятичленною оцвітінною і дзвоникуватим, зеленим, борозенчастим, опушеним гіпантієм, увінчаним 4-рядним кільцем відстовбурчених, гачкуватих щетинок. Чашолистки за формою округло-яйцеподібні, загострені, вкриті сріблястими трихомами. Віночок складає 5 вільних, жовтогарячих, овальних чи обернено-яйцеподібних пелюсток. Тичинок 10, прикріплені до гіпантію по колу. Гінецей апокарпний, зав'язь одногнізда. Несправжній плід

– сухий, борозенчастий, буруватий, чіпкий гіпантій з 1-2 кулястими, трохи сплюсненими горішками із шипиком.

Мікроскопічні ознаки. Листок. Були досліджені поверхневі мікропрепарати різних частин сегментів листової пластинки й прилистків, поперечні зрізи листової пластинки, головної жилки (стрижня) і черешка, а також епідерма з поверхні стрижня. Епідерма нижньої і верхньої сторін сегментів пластинки відрізняється за кількома ознаками.

Для нижньої епідерми (рис. 1 А) характерно: базисні клітини лопатеві, оболонки більш чи менш звивисті, дещо потовщені. Кількість продихів на 1 мм² значно вища, ніж у верхній епідермі. Продиховий апарат аномоцитного типу, замикаючі клітини найчастіше оточені 4-5 епідер-

мальними клітинами. Опушеність трихомами рясна, щільна.

Для верхньої епідерми (рис. 1 Б) характерно: базисні клітини крупніші, округло-багатокутні, оболонки прямі або трохи хвилясті, тонкі, місцями пористі, подекуди помітні складочки кутикули. Продихи зустрічаються зрідка, опушеність менш щільна і рясна.

У нижній епідермі превалюють прості довгі волоски (рис. 2). Їх спільною ознакою є те, що вони одноклітинні, мертві, з потовщеною оболонкою. Розподілені по всій поверхні листя, але найрясніше вкривають жилки.

Серед простих волосків розрізняються дуже довгі, загострені волоски, схожі на батіг. Клітинна оболонка значно потовщена, кутинізована, з помірно бородавчастою кутикулою. Порожни-

Фото мікропрепаратів

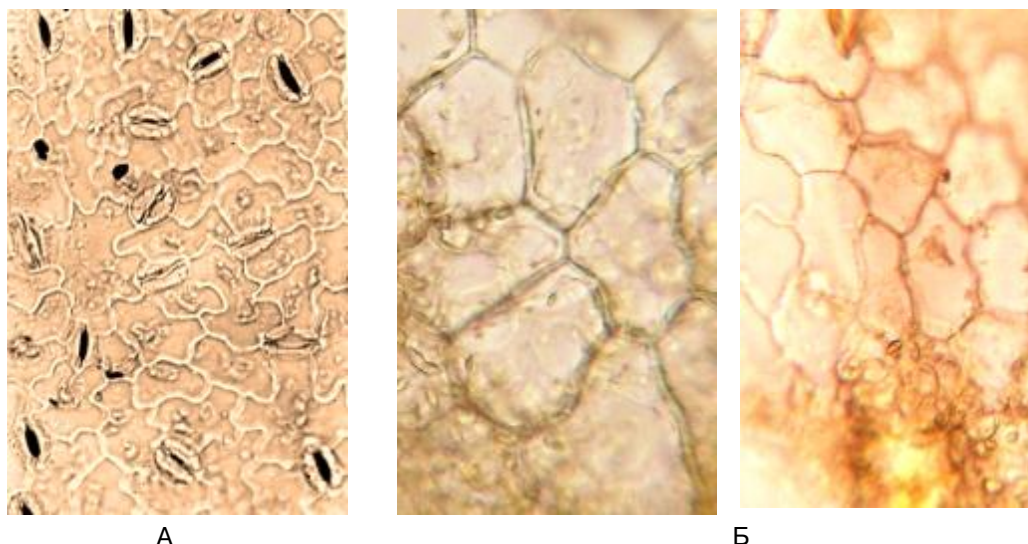


Рис. 1. Епідерма листової пластинки (вигляд із поверхні): А – нижня сторона, Б – верхня сторона.

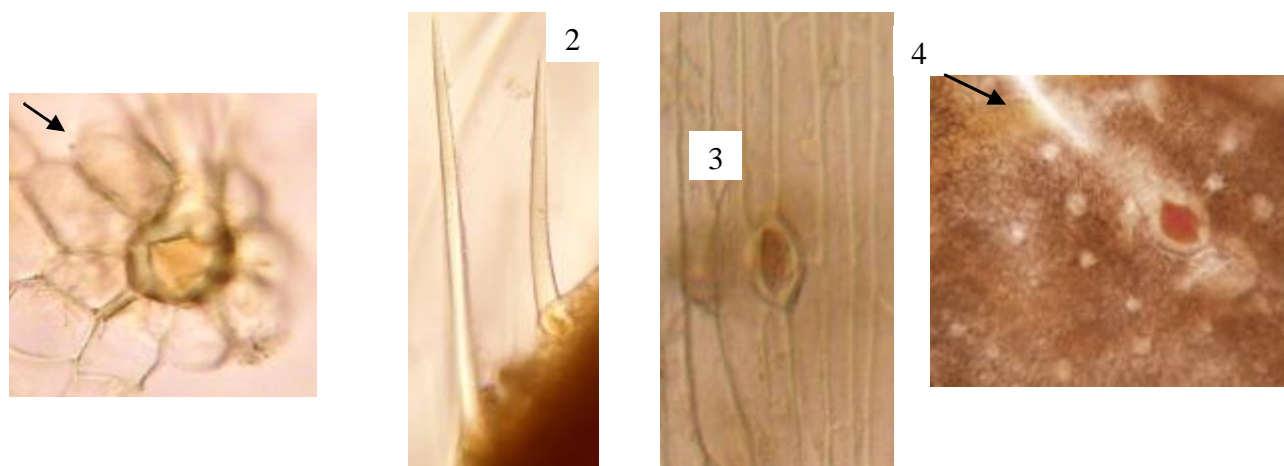


Рис. 2. Фрагменти простих волосків: 1 – багатоклітинна розетка волоска (вигляд зверху), 2 – епідерма над жилкою, 3 – валик обламаного волоска, 4 – ромбоподібні кристали в мезофілі.

на клітини заповнена оранжево-бурим вмістом або повітрям. Базисна частина волоска розширена подібно краплі й занурена у підведену розетку, утворену 8-10 клітинами з потовщеними оболонками. Прості волоски іншої будови у великій кількості спостерігаються в епідермі, що вкриває жилки. Вони більш чи менш видовжені, тонкі, циліндричні, прямі чи звивисті, з потовщеною оболонкою і дуже вузькою порожниною. Їх основа в місці прикріплення утворює стовщений валик, який залишається добре помітним у разі обламування тіла волоска. По краю пластинки, особливо на зубчиках та над жилками локалізовані також гостро-конічні волоски, які коротші від попередніх, серпасті, спрямовані до верхівки сегментів.

Анатомічна будова листової пластинки дорзівентральна. Між клітинами стовпчастої одно-

двошарової хлоренхіми часті безбарвні клітини-ідіобласти з великими ромбічними кристалами кальцію оксалату (рис. 2.4.). Вони добре помітні на поперечних зрізах та в препаратах з поверхні (рис. 2.1). Губчастий мезофіл включає округло-лопатеві хлорофілоносні клітини, ідіобласти з темним аморфним вмістом та відмерлі клітини з друзами кальцію оксалату.

Залозисті трихоми (рис. 3) мають маленьку, але помітну, або видовжену 1-3-клітинну одну-рядну циліндричну чи розширену ніжку. Будова голівки різнилась: вона темна, овальна, 2-, 4-, 6-, 8-, 10-клітинна, найчастіше ярусна, або безбарвна, куляста, одноклітинна, з опуклою кутикулою, під якою накопичується секрет.

Стрижень розсіченої пластинки на поперечному зрізі (рис. 4) овальної форми, із жолобком на абаксильній стороні. Поверхня рясніше, ніж сто-



Рис. 3. Залозисті головчасті трихоми.

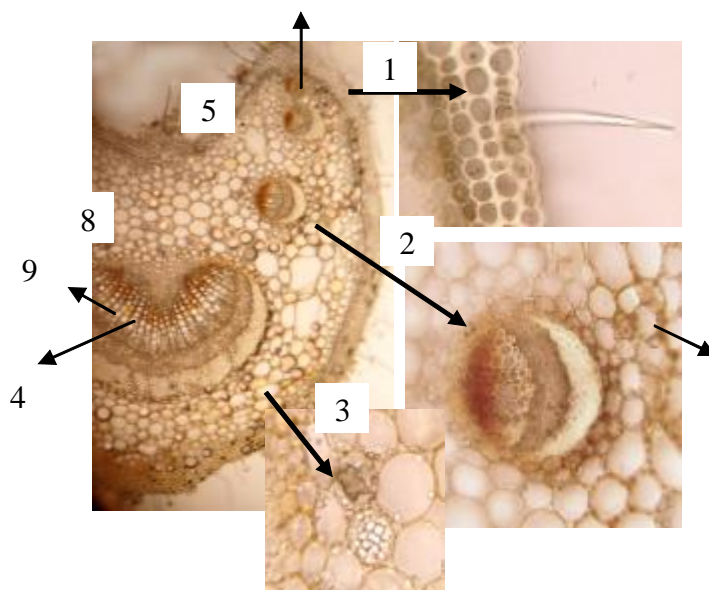


Рис. 4. Поперечні зрізи осьової частини листка.

рони пластинки, опушена залозистими і видовженими простими трихомами (рис. 4.1). Під епідермою – 3-6-шарова кутова коленхіма (рис. 4.2). Паренхіма пухка, з крупними простими крохмальними зернами і кристалами кальцію оксалату (рис. 4.3). Провідну систему складають 5-6 колатеральних судинно-волокнистих пучків: центральний великий (рис. 4.4) і по 2-3 бічних дрібніших (рис. 4.5, 4.6), розміщених ближче до крилець абаксіальної сторони. Пучки оточені крохмаленосною ендодермою і супроводжуються обкладкою із друз (рис. 4.7). Флоема включає рівні за площею підковоподібні ділянки тонко- і товсто-стінних елементів (рис. 4.8). Паренхіма ксилеми містить пігментовані речовини (рис. 4.9).

Стебло (рис. 5). На препаратах з поверхні епідерма вузькоклітинна, продихи зустрічаються подекуди, трихоми, типові для листка та інших

частин (рис. 5.1). Анатомічна будова змінюється від пучкової (у верхівковій зоні) до перехідної (середня зона) і безпучкової (нижня зона). Первинну кору складає 2-4-шарова, а у реберцях 7-8 шарова кутова коленхіма (рис. 5.2), яка поступово переходить у пухку коленхіматозну паренхіму (рис. 5.3) та крупноклітинну тонкостінну паренхіму (рис. 5.4) з великими друзами та ромбоїдними кристалами оксалату кальцію. У молодих частинах на межі з центральним циліндром добре вирізняється ендодерма (рис. 5.5). Під нею – 10-20-ти шарове міцне кільце дуже потовщеної, пористої перичиклічної склеренхіми (рис. 5.6). Провідні пучки відкриті колатеральні (рис. 5.7), ксилема промениста.

У разі перехідної будови головні провідні пучки чергуються з додатковими, що розміщені по одинці чи з'єднані по декілька між собою або з

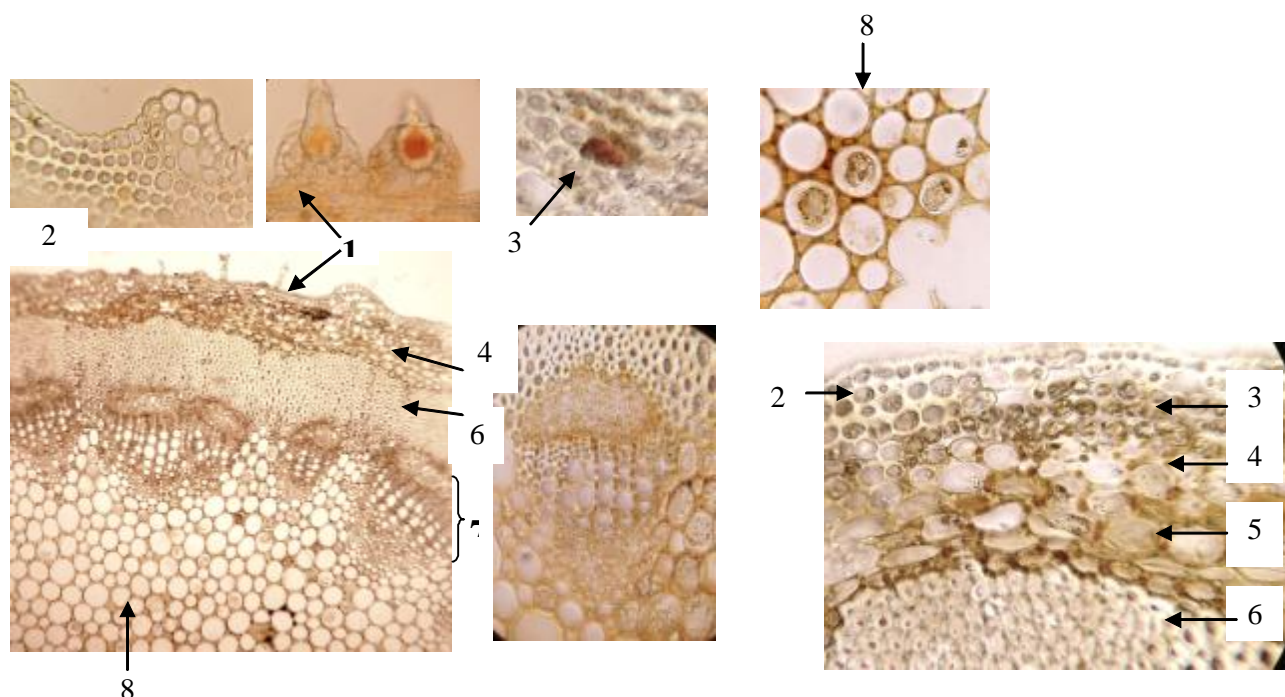


Рис. 5. Фрагменти поперечних зрізів стебла: 1 – епідерма з трихомами, 2 – коленхіма, 3 – коленхіматозна паренхіма, 4 – паренхіма кори, 5 – ендодерма, 6 – склеренхіма, 7 – провідний пучок, 8 – серцевинна паренхіма.

головними пучками. Безпучкова будова формується в наслідок злиття головних і додаткових пучків та появи суцільного вузького кільця дрібноклітинної флоєми та широкого, хвилястого з боку серцевини, багатшарового кільця ксилеми, в якій добре вирізняються вторинні судинами великого діаметра і пористий лібриформ. Поміж паренхіми кори і серцевини часті секреторні ідіобласти з коричневим вмістом.

Мікроскопічні ознаки порошку. Сировину подрібнювали на порошок (355) (2.9.12) [4]. Отримали порошок жовто-зеленого кольору, який

переглядали під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату *P*. У порошок були виявлені:

- фрагменти епідерми листка з більш чи менш звивистостінними базисними клітинами та продихами аномоцитного типу (рис. 6);
- занурені у підведену 8-10 клітинну розетку, довгі, загострені прямі, вигнуті чи спіральні закручені одноклітинні трихоми з потовщеною оболонкою і бородавчастою кутикулою (рис. 7);
- менш видовжені, прямі чи звивисті, тонкі, циліндричні прості волоски з дуже вузькою по-



Рис. 6. Фрагменти епідерми листка з базисними клітинами та продихами аномоцитного типу.



Рис. 7. Прості волоски, трихоми з потовщеною оболонкою та бородавчастою кутикулою.

рожниною і стовщеним валиком при основі, який залишається добре помітним у разі обламування тіла волоска (рис. 7);

- фрагменти епідерми із розеткою або валиком – залишками від обламаних простих волосків (рис. 7);
- коротші, гостро-конічні серпасті волоски по краю листка, спрямовані доверху (рис. 7, 8);
- залозисті трихоми з 1-3-клітинною однорядною циліндричною чи розширеною ніжкою і од-

ноклітинною сферичною або 2-, 4-, 6-, 8-, 10-клітинною овальною, найчастіше ярусною голівкою (рис. 8);

- фрагменти мезофілу листка з ромбічними кристалами кальцію оксалату та друзами (рис. 9);
- фрагменти корової та пористої, пухкої серцевинної паренхіми з простими крохмальними зернами й друзами (рис. 10);
- фрагменти жилок з обкладкою із друз, частини судин, спіралей, склеренхімних волокон (рис. 11);

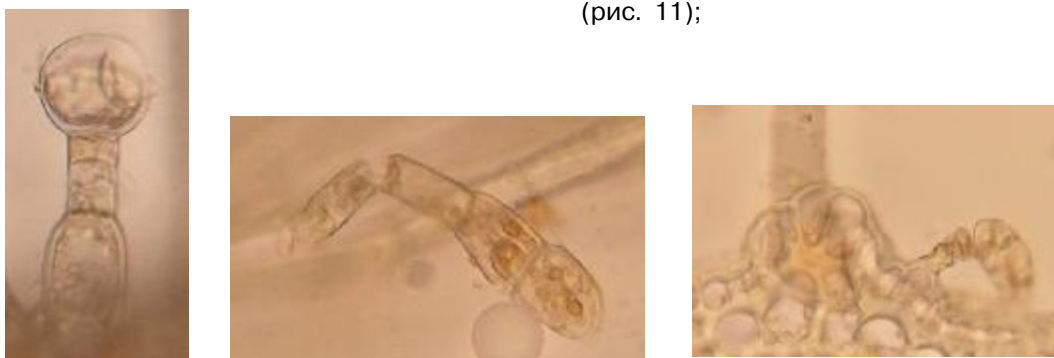


Рис. 8. Залозисті трихоми з 1-3-клітинною однорядною ніжкою і сферичною голівкою.



Рис. 9. Фрагменти мезофілу листка з ромбічними кристалами кальцію оксалату та друзами.

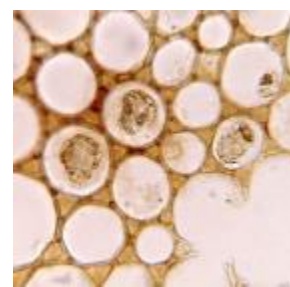
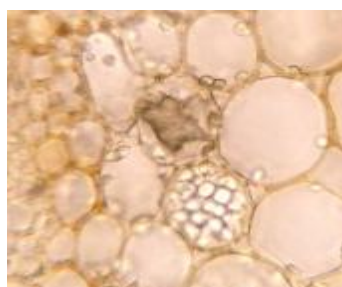


Рис. 10. Фрагменти корової, пористої, пухкої серцевинної паренхіми з простими крохмальними зернами та друзами.

- епідерма стебла з вузьких епідермальних клітин, продихів, волосків та їх основ (рис. 11);
- сферичні, трипорові пилкові зерна пилку з гладкою екзиною (рис. 11).

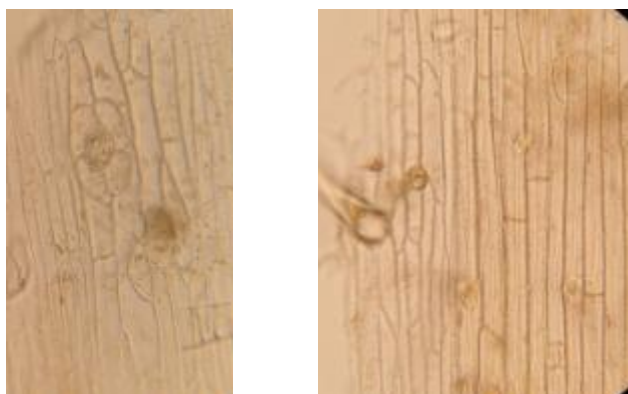


Рис. 11. Фрагменти жилок, частини судин, спіралей, склеренхімних волокон.

Висновки. 1. Проведено вивчення макрота мікроскопічних ознак трави парила звичайного та встановлені такі діагностичні ознаки:

- епідерма нижньої і верхньої сторін сегментів пластинки листа відрізняється за кількома оз-

наками, а саме, для нижньої епідерми характерно: базисні клітини лопатеві, оболонки більш чи менш звивисті, дещо потовщені; кількість продихів на 1 мм² значно вища, ніж у верхній епідермі; продиховий апарат аномоцитного типу, замикаючі клітини найчастіше оточені 4-5 епідермальними клітинами; опушеність трихомами рясна, щільна. Для верхньої епідерми характерно: базисні клітини крупніші, округло-багатокутні, оболонки прямі або трохи хвилясті, тонкі, місцями пористі, подекуди помітні складочки кутикули. Продихи зустрічаються зрідка, опушеність менш щільна і рясна;

- в епідермі є трихоми – прості та залозисті з потовщеною оболонкою і бородавчатою кутикулою;

- фрагменти мезофілу листка з ромбічними кристалами кальцію оксалату та друзами;

- фрагменти корової та пористої, пухкої серцевинної паренхіми з простими крохмальними зернами й друзами.

2. Отримані результати були використані для розробки вітчизняної нормативної документації на сировину трави парила звичайного – «Парила звичайного трава».

Література

1. Атлас по анатомии растений / Сербин А. Г., Караманова Л. С., Руденко В. П., Гонтовая Т. Н. – Х.: Колорит, 2006. – 86 с.
2. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / сост. И. Путырский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный Дом. – М.: Махаон, 2000. – 656 с.
3. British Herbal Pharmacopoeia. – 1996. – 212 p.
4. European Pharmacopoeia. – 6.0th ed. – Strasbourg, Council of Europe, 2008.
5. G. Hong, Y.-H. Dai, P.-X. Liu, X. [et al.]. Advances in research on chemical constituents and pharmacological activities of *Agrimonia pilosa* / Hong G., Dai Y.-H., Liu P.-

X. [et al.]. // Pharmaceutical Care and Research. – 2008. – Vol. 8. – №5. – P. 362-366.

6. C.L. Hua, J.K. Lee, K.H. Cho [et al.]. Mechanism for the vascular relaxation induced by butanol extract of *Agrimonia pilosa* / Hua C.L., Lee J.K., Cho K.H. [et al.] // Korean Journal of Pharmacognosy, 2006. – Vol. 37. – № 2. – P. 67–73.

7. T. Murayama, N. Kishi, R. Koshiura [et al.]. Agrimoniin, an antitumor tannin of *Agrimonia pilosa* Ledeb., induces interleukin -1 / Murayama T., Kishi N., Koshiura R. [et al.] // Anticancer Research. – 1992. – Vol. 12. – № 5. – P. 1471-1474.

ИЗУЧЕНИЕ МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ТРАВЫ *AGRIMONIA EURATORIA* L. (ROSACEAE)

Л. М. Серая, А. С. Напрасникова, В. А. Георгиянц

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование макро- и микроскопических признаков травы репейника обыкновенного. Для идентификации данного сырья установлены основные анатомические признаки. Полученные результаты соответствуют требованиям Европейской Фармакопеи статье «*Agrimonia*» и были использованы при разработке отечественной монографии «Репейника обыкновенного трава».

Ключевые слова: стандартизация, *Agrimonia eupatoria* L., макро- и микроскопический анализ.

STUDY OF MACRO – AND MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF HERBS AGRIMONIA EUPATORIA L. (ROSACEAE)**L. M. Sira, H. S. Naprasnikova, V. A. Heorhiyants***National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: the research of macro- and microscopic signs of herbs Agrimony was carried out. To identify the given raw material basic anatomic features were established. The obtained results comply with the requirements of European Pharmacopoeia article «Agrimony» and were used to develop the national monographs «Agrimoniae herbae» .

Key words: standardization, Agrimonia eupatoria L., macro- and microscopic analysis.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 581.8:581.45:633.15:581.154

АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТКІВ ЕНДОСПЕРМАЛЬНОГО МУТАНТА КУКУРУДЗИ SUGARY-1©**М. Ф. Ткаченко, В. М. Ковальов***Національний фармацевтичний університет, Харків*

Резюме: проведено анатомічне визначення загальних ознак та особливостей будови листків ендоспермального мутанта кукурудзи sugary-1.

Ключові слова: кукурудза, листки, мутація, анатомія.

Вступ. Кукурудза звичайна *Zea mays* L. родини Poaceae є найпоширенішою силосною та зерновою культурою на Україні. Завдяки високому ступеню мінливості, кукурудза стала одним із основних об'єктів генетичних технологій, які надійшли в масове виробництво в 90-х роках минулого сторіччя. В Україні на генетично модифіковану кукурудзу доводиться третина валового збору. З усіх вирощуваних генетичних форм найбільш популярною і широко культивованою є цукрова кукурудза – носій гена sugary-1 [14].

У медицині здавна використовують продукти переробки зернівок, стрижнів качанів та стовпчики з приймочками кукурудзи, але не використовують листки [8, 15, 13, 16]. Тому вивчення цієї сировини з метою її подальшого застосування в медичній практиці є актуальним.

Методи дослідження. Для проведення експерименту використовували листки кукурудзи sugary-1 зібрані в фазу молочно-воскової стиглості зернівок і швидко висушені на протягу при температурі 25-30 °С в темному приміщенні.

Для анатомічних досліджень використовували листки кукурудзи, фіксовані у суміші гліцерин: спирт : вода (3:2:1). Для анатомічного вивчення діагностичних ознак листків кукурудзи використовували 5 ліній ендоспермального мутанта sugary-1 [14]. Препарати готували за загальноприйнятими методиками [1, 10, 11]. Анатомічне вивчення діагностичних ознак листків проводили під мікроскопом МБИ-С, використовували збільшення х 400 або х 600, фотографування мікропрепаратів проводили цифровим фотоапаратом Canon PowerShot A 620.

Результати й обговорення. Кукурудза – одна із небагатьох сільськогосподарських культур, яка має С-4 шлях фотосинтезу [6, 4, 9]. Адаптованість рослин до підвищення інсоляції, високої температури та посушливого клімату пов'язана з особливостями морфології рослини та анатомічної будови (рис. 1).

Листки крупні, лінійно-ланцетні або широколінійні завдовжки до одного метра, з піхвою і язичком; край листової пластинки цільні, хви-



Фото 1. Поперечний зріз листка кукурудзи. м/з



Фото 2. Моторні клітини верхньої епідерми. в/з



Фото 3. Верхня епідерма. м/з

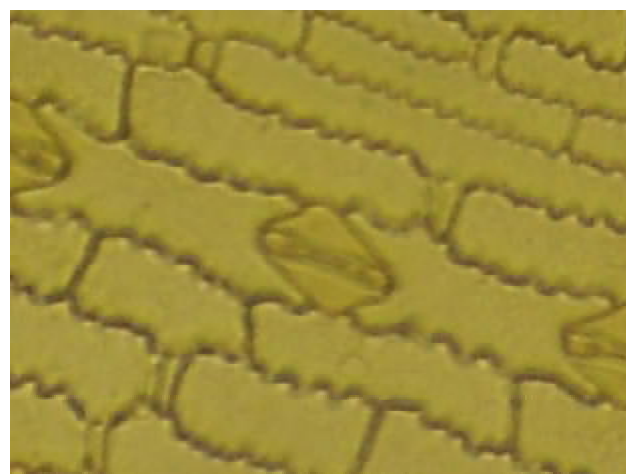


Фото 4. Нижня епідерма. в/з

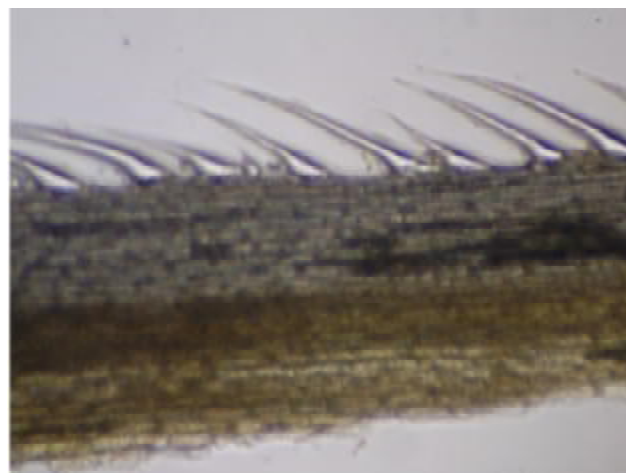


Фото 5. Трихоми верхньої епідерми листка. м/з



Фото 6. Закритий колатеральний судинно-волокнистий пучок. в/з

Рис. 1. Анатомічний аналіз листків ендоспермального мутанта кукурудзи sugary-1.

лясті або війчасті; жилкування паралельне. Листкова пластинка стає тоншою в напрямі від центральної жилки до країв і звужується від ос-

нови до верхівки. Основа листка, яка охоплює стебло, створює два вушка. Зрідка наявні фрагменти стебла. Колір зеленкуватий. Запах харак-

терний, посилюється при зволоженні. Смак трохи солодкуватий, з відчуттям слизистості.

Епідерма верхньої і нижньої сторони листка одношарова, розташована суцільно і має кутикулу, потовщену з нижньої сторони (фото 1). Клітини епідерми сильно витягнуті по довжині листка з хвилястими стінками. Верхня епідерма складається з клітин 2-х типів – видовжених вузьких клітин із дрібнохвилястими та нерівномірно потовщеними оболонками і пухиреподібних клітин, які розташовані поздовжніми рядками групами по 3-5 або більше клітин (фото 2). Бічні і внутрішні стінки цих клітин тонкі, а зовнішня потовщена і вкрита кутикулою. Клітини орієнтовані вузькою стороною назовні, а розширеною – всередину листка. Це рухові або моторні клітини, які спадаються при зменшенні тургору. При цьому лист скручується, що зменшує поверхню випаровування води і сприяє регуляції транспірації. Продихів багато, вони розміщуються рядками паралельно осі листка (фото 3). Продиховий апарат тетрацитного типу. Продих оточують чотири клітини епідерми, дві з яких бічні, а дві полярні (фото 4). Замикаючі клітини гантелеподібної форми, товстостінні у середній частині та тонкостінні на кінцях. До кожної замикаючої клітини примикає трикутна побічна клітина, яка надає продиховому апарату ромбічну форму. Ці клітини містять хлоропласти.

Переважно на верхній епідермі під кутом 45° до поверхні розташовані одно- або, рідше, двоклітинні прості трихоми з розширеною основою (фото 5). Волосків може бути багато, тоді вони розташовуються щільно і утворюють достатньо густе опушення, яке відчувається при дотику, в інших випадках такі саме трихоми зустрічаються поодинокі (фото 1). Залежність ступеня опушення листків кукурудзи sugary-1 від ліній не знайдена. В межах варіабельності ендоспермального мутанта sugary-1 зустрічались екземпляри з різним ступенем опушення.

Між верхньою і нижньою одношаровою епідермою розташована основна асиміляційна тканина листка – мезофіл – ізолатерального типу, однорідний. Різниця між двома типами паренхіми – губчастою і палисадною – відсутня. Кліти-

ни паренхіми розташовані у 5-6 шарів, пухко, з вираженими міжклітинниками, містять велику кількість хлоропластів (фото 1).

У мезофілі проходять судинно-волокнисті пучки, які формують жилки листка. Провідні пучки закриті колатеральні, мають одну ділянку ксилеми, що спрямована до центра листка і одну ділянку флоєми, спрямовану до епідерми. Провідні пучки розташовані паралельно. Приблизно кожен 10-й пучок крупніший за інші та є первинним за походженням, а більш дрібні – вторинні. Первинні пучки оточені склеренхімою. Вторинні пучки оточені подвійним шаром обкладкових клітин, в яких накопичуються продукти фотосинтезу (фото 6).

Висновки. 1. Вперше проведено анатомічне дослідження листків ендоспермального мутанта кукурудзи sugary-1 і визначені їх загальні діагностичні ознаки:

- епідерма складається з видовжених клітин з нерівномірно потовщеними оболонками і моторних клітин;
- продихи розташовані паралельно осі листка і мають майже ромбічну форму;
- прості трихоми з розширеною основою розташовані під кутом 45°;
- мезофіл ізолатерального типу з великими міжклітинниками;
- великі закриті колатеральні первинні за походженням судинно-волокнисті пучки, оточені склеренхімою;
- численні закриті колатеральні вторинні судинно-волокнисті пучки дрібні й оточені подвійним шаром обкладкових клітин.

2. Анатомічні діагностичні ознаки листків ендоспермального мутанта кукурудзи sugary-1 були використані при складанні проекту МКЯ на «Кукурудзи sugary-1 листя (кукурудзи звичайної цукрової листя) *Zea mays sugary-1 folia* (*Zea mays saccharatae folia*)» [12]. Названий проект МКЯ поширюється на листки *Zea mays* L. ендоспермального мутанта sugary-1 (кукурудзи звичайної цукрової) для приготування водного витягу, який вважається перспективним для подальшого вивчення з метою отримання нових лікарських субстанцій [2, 3, 5, 7].

Література

1. Бавтуто Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавтуто, Л. М. Ерей. – Минск : Новое Знание, 2002. – 464 с.
2. Вивчення гепатопротекторної активності екстракту листків кукурудзи в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту / [А. Г. Кононенко, Л. М. Малоштан, М. Ф. Ткаченко, В. М. Ковальов] // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 115 – 117.

3. Використання субстанції рослинного походження водного екстракту листків кукурудзи для розробки лікарського засобу гепатопротекторної дії : інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / [Л. М. Малоштан, А. Г. Кононенко, В. М. Ковальов, М. Ф. Ткаченко]. – К., 2009. – Вип. 31 з проблеми «Фармація». – 4 с.
4. Грин Н. Биология: в 3-х т. / Грин Н., Стаут У., Тейлор

Д.; пер. с англ. под ред. Р. Сопера. – М.: Мир, 1990. – 1069 с.

5. Кононенко А. Г. Вивчення впливу сумарного водного екстракту листя кукурудзи на шлунково-кишковий тракт / Кононенко А. Г., Малоштан Л. М., Ткаченко М. Ф. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ та молодих вчених, 23-24 квіт. 2009 р. – Х., 2009. – С. 230.

6. Масікевич Ю. Г. Моделювання фотосинтетичної продуктивності гетерозисних гібридів рослин / Ю. Г. Масікевич, І. В. Малик // Інтелектуальні системи прийняття рішень та інформаційні технології. – Чернівці: Рута, 2006. – 193 с.

7. Патент № 86502 Україна, МПК А 61 К 36 / 899, А 61 К 127 / 00, А 61 Р 7 / 10, А 61 Р 11 / 02, А 61 Р 17 / 08, А 61 Р 39 / 06, А 61 Р 43 / 00. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з антиоксидантною та протизапальною дією / Ковальов В. М., Малоштан Л. М., Субота Н. П., Кононенко А. Г., Ткаченко М. Ф.; патентовласник Нац. фармац. ун-т. – № а 200708446; заявл. 23.07.07; опубл. 27.04.09, Бюл. № 8.

8. Попова Н. В. Лекарственные растения мировой флоры / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко. – Х.: СПДФО Мосякин В. Н., 2008. – 510 с.

9. Рейвн П. Современная ботаника: в 2-х т. / П. Рейвн,

Р. Эверт, С. Айкхорн; пер. с англ. под ред. А. Л. Тахтаджана. – М.: Мир, 1990. – 691 с.

10. Самылина И. А. Фармакогнозия. Атлас: учеб. пособие : в 2-х т. / И. А. Самылина, О. Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – Т. 1. – 192 с.

11. Справочник по ботанической микротехнике / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятов и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.

12. Ткаченко М. Ф. Контроль якості сировини кукурудзи sugary-1 листя / М. Ф. Ткаченко // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, 15-17 верес. 2010 р., м. Харків. – Х.: Вид-во НФаУ, 2010. – Т.1. – С. 345.

13. Braun L. Herbs and natural supplements / L. Braun, M. Cohen. – Livingstone : Elsevier, 2007. – 567 p.

14. Collection of maize endosperm structure mutants: working out, evaluation and utilization in breeding / S. M/ Tymchuk, V. K. Ryabchun, R. L. Boguslavsky [et al.] // Genetic collections, isogenic and alloplasmic lines: International Conference IC. – Novosibirsk. – 2001. – P. 69 – 74.

15. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. – Geneva, 2007. – 390 p.

16. WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants / World Health Organisation. – Geneva, 2003. – 80 p.

АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИСТЬЕВ ЭНДОСПЕРМАЛЬНОГО МУТАНТА КУКУРУЗЫ SUGARY-1

М. Ф. Ткаченко, В. Н. Ковалев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено анатомическое определение общих признаков и особенностей строения листьев эндоспермального мутанта кукурузы sugary-1.

Ключевые слова: кукуруза, листья, мутация, анатомия.

ANATOMIC RESEARCH OF LEAVES OF ENDOSPERMAL MAIZE MUTANT SUGARY-1

M. F. Tkachenko, V. M. Kovaliov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: anatomic research of leaves of maize of endospermal mutant sugary-1 was carried out and it was established peculiarities of leaves structure.

Key words: maize, leaves, mutation, anatomy.

ВИЗНАЧЕННЯ РЯДУ ПОКАЗНИКІВ СИРОВИНИ ТА СУБСТАНЦІЇ МЕДУНКИ ТЕМНОЇ

© М. С. Лобурцова, Т. М. Гонтова, О. П. Хворост

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: виявлено динаміку вилучення екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів із трави та підземних органів медунки темної залежно від типу екстрагента. Методом дифузії в агар вивчено антимікробну активність густих екстрактів трави та підземних органів медунки темної, отриманих при екстрагуванні 40, 50 і 60 % спиртом етиловим. Обрано найперспективніший вид сировини – трава, для якої визначені технологічні параметри та підібрано оптимальні умови технології отримання субстанції.

Ключові слова: медунка темна, трава, підземні органи, густий екстракт, технологічні параметри, мікробіологічна активність.

Вступ. Медунка темна (*Pulmonaria obscura Dumort.*), далі по тексту медунка, – багаторічна трав'яниста рослина, родини шорстколисті (*Boraginaceae Juss.*). В Україні вона є неофіційною, але широко використовується в народній медицині при гострих респіраторних захворюваннях, бронхітах, хворобах легенів [2]. Витяги з трави показані при анеміях як кровотворний засіб, також використовують як вітамінний засіб [7, 9]. У рослині містяться: манган, ферум, купрум, слизи, каротиноїди, кислота аскорбінова, флавоноїди, дубильні речовини [5, 6].

Мета роботи – вивчення закономірності вилучення екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів із сировини (трава та підземні органи – кореневище із коренями) медунки залежно від використаного екстрагента; встановлення антимікробної активності екстрактів та основних технологічних параметрів сировини, розробка оптимальної технології отримання густого екстракту з трави медунки.

Методи дослідження. Траву заготовляли в мішаному лісі Харківської області (с. Липці) в фазу масового цвітіння (травень 2008 р.), а підземні органи – наприкінці літа (серпень 2008 р). Для аналізу використовували середню пробу трави серії 23.05.08 (загальна маса 4,0 кг) та підземних органів серії 16.08.08 (загальна маса 1,6 кг). Сировину подрібнювали до часток розміром 1-2 мм за допомогою млина ЛЗМ-1 (Росія). Як екстрагент використовували воду очищену, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % та 96 % спирт етиловий. Для вивчення спектра антимікробної активності нами було отримано густі екстракти з трави та підземних органів медунки (співвідношення сировина: екстрагент – 1:20, екстрагенти 40 %, 50 % та 60 % спирт етиловий, екстрагування при темпера-

турі кипіння екстрагента, екстракти упарювали до видалення екстрагента, та доводили до густої консистенції з вмістом сухого залишку не менш 70 %). Визначення антимікробної активності проводили за методом дифузії в агар [1] відносно музейних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Proteus vulgaris* 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Streptococcus pyogenes* 2432. Визначення технологічних параметрів сировини визначали за відомими методиками [4, 8]. При розробці технології отримання густого екстракту трави досліджували такі показники: температурний режим екстрагента), кратність зливів, співвідношення сировини до екстрагента (1:10, 1:15, 1:20). Критеріями оцінки оптимальності параметрів обрано вихід екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів, що визначали за методиками ДФ СРСР XI видання [3].

Результати й обговорення. Визначена динаміка виходу екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів з сировини залежно використаного екстрагента. Результати наведено в таблиці 1. Максимальний вихід екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів з обох видів сировини спостерігався при використанні екстрагента 40 %, 50 % та 60 % спирту етилового. Так, із трави найбільш повне вилучення суми окиснюваних фенолів спостерігалось при використанні 50 % спирту етилового, а з підземних органів – при екстрагуванні 60 % спиртом етиловим ((10,87±0,38) % та (6,58±0,30) % відповідно). Найвищий вихід екстрактивних речовин спостерігався при екстрагуванні трави 50% спиртом етиловим ((46,37±0,97)%) та при екст-

Таблиця 1. Динаміка виходу екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів з трави та підземних органів медунки темної залежно від використаного екстрагента

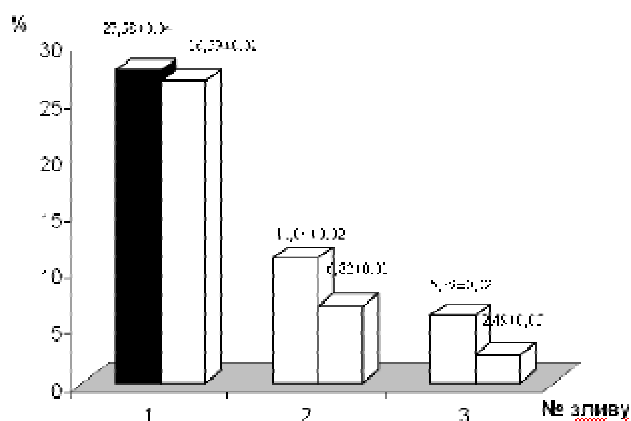
Екстрагент	Вміст у % , в перерахунку на абсолютно суху сировину, m=5, (X ± ΔX)			
	екстрактивних речовин		суми окиснюваних фенолів	
	підземні органи	трава	підземні органи	трава
Вода очищена	35,72±1,15	42,27±2,04	5,67±0,24	5,06±0,24
10% спирт етиловий	36,32±0,25	34,86±1,41	3,95±0,19	6,47±0,24
20% спирт етиловий	37,14±1,12	34,88±1,43	4,60±0,29	5,46±0,25
30% спирт етиловий	38,15±1,49	35,26±1,04	4,87±0,19	8,33±0,26
40% спирт етиловий	42,86±1,44	40,98±1,04	5,28±0,25	9,56±0,34
50% спирт етиловий	39,14±1,27	46,37±0,97	6,34±0,28	10,87±0,38
60% спирт етиловий	38,73±1,81	42,43±1,82	6,58±0,30	10,77±0,37
70% спирт етиловий	37,17±0,76	34,05±1,32	6,39±0,30	9,26±0,31
80% спирт етиловий	32,95±0,96	34,10±0,82	6,25±0,28	8,16±0,28
96% спирт етиловий	18,36±0,78	15,35±0,41	3,13±0,14	1,73±0,07

рагуванні підземних органів 40 % спиртом етиловим ((42,86±1,44) %). Вихід екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів із обох видів сировини був найнижчим при використанні як екстрагента 96 % спирту етилового. Таким чином, для вилучення сполук з трави як екстрагент було обрано 50% спирт етиловий.

Визначення антимікробної активності проводили в отриманих густих екстрактах з трави та підземних органів медунки за методом дифузії в агар. Найбільш виражену активність субстанцій з трави та підземних органів медунки, незалежно від використаного екстрагента, спостерігали відносно штамів *S. aureus* (зона затримки росту була в межах (19,80±0,56) мм – (21,4±0,68)

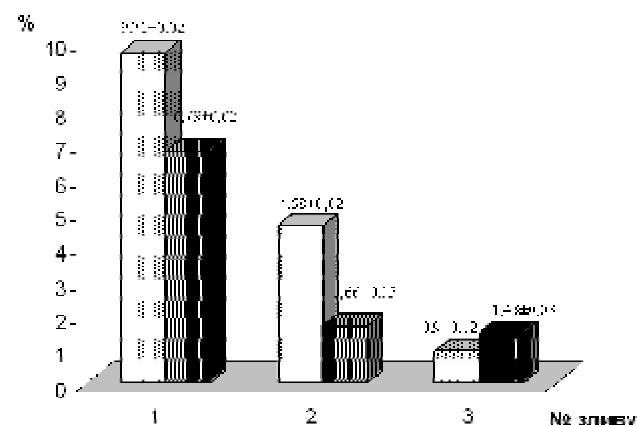
мм) та *B. subtilis* ((17,20±0,56) мм – (21,2±0,6) мм). Всі досліджені екстракти проявили меншу активність відносно *E. coli* ((12,60±0,68) мм – (14,80±0,56) мм), *S. pyogenes* ((13,40±0,68) мм – (13,60±0,68) мм) та *C. albicans* ((12,20±0,56) мм – (12,80±0,55) мм). Відносно *P. vulgaris* густі екстракти з підземної частини медунки були неактивні, а з трави проявили однаково мінімальну активність (11,80±0,56 мм).

Для подальших досліджень ми обрали траву медунки, базуючись на даних вмісту суми окиснюваних фенолів та спектрі мікробіологічної дії. Для розробки технології нами, по-перше, було визначено технологічні параметри трави: об'ємна маса – (0,39±0,02) г/см³, насипна маса –



Вихід екстрактивних речовин 1:20

А



Вихід суми окиснюваних фенолів 1:20

Б

Рис. 1. – Вихід екстрактивних речовин (А) та суми окиснюваних фенолів (Б) із трави медунки темної при співвідношенні 1:20. 1,2,3 – кратність зливу:

■ – температурний режим 90 °C;

■ – температурний режим 25 °C.

($0,33\pm 0,01$) г/см³, питома вага – ($1,60\pm 0,01$) г/см³, середній розмір часток – ($1,630\pm 0,003$), пористість – ($0,76\pm 0,01$), порізність – ($0,16\pm 0,01$), вільний об'єм шару – $0,80\pm 0,01$, коефіцієнт водопоглинання – ($5,22\pm 0,18$), коефіцієнт поглинання 50 % спирту – ($5,20\pm 0,10$), втрата маси при висушуванні – ($7,73\pm 0,29$) %, питома поверхня часток – ($14,17\pm 0,27$) см²/г, плинність – ($2,71\pm 0,24$), кут природного укусу – ($41,2\pm 1,62^\circ$). Для розробки оптимальної технології отримання субстанції ми провели серію дослідів. Константними параметрами було обрано: екстрагент – 50% спирт етиловий, метод екстрагування – дрібна мацерація, температура процесу – температура кипіння екстрагента. Змінні параметри: співвідношення сировина – екстрагент (1:10, 1:15, 1:20); кратність зливів – (1-3); температура екстрагування – кімнатна та кипіння екстрагента; термін одного екстрагування 12 годин при кімнатній температурі, 2 години при температурі кипіння екстрагента.

Аналіз результатів (рис.1) показав наступне: при збільшенні співвідношення сировина – екстрагент від 1:10 до 1:20 збільшується вихід екстрактивних речовин від ($25,48\pm 1,09$) % до ($45,19\pm 0,53$) % та суми окиснюваних фенолів від ($9,48\pm 0,04$) % до ($15,13\pm 0,29$) %. Найвищий вихід екстрактивних речовин ($45,19\pm 0,53$) % та суми окиснюваних фенолів ($15,13\pm 0,29$) % спостерігався при температурі кипіння екстрагента. Та-

ким чином, для забезпечення високого виходу готового продукту та створення умов для оптимальної екстракції БАР з трави медунки були обрані наступні параметри: екстрагент – 50 % спирт етиловий, співвідношення сировини до екстрагента – 1:20, проведення екстракції при температурі кипіння екстрагента, кратність зливів – 3. Отримані витяги об'єднували, відстоювали протягом 12-24 годин та упарювали в вакуумі до густої консистенції з вмістом в сухого залишку в кінцевій субстанції не менш 70 %.

Висновки. Вперше визначено закономірність виходу екстрактивних речовин та суми окиснюваних фенолів із трави та підземних органів медунки залежно від використаного екстрагента в ряду – вода очищена, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % та 96 % спирт етиловий та обрано оптимальний.

Проведено скринінг антимікробної дії густих екстрактів з обох видів сировини медунки, що отримані з використання 40%, 50% та 60% спирту етилового. Найвищу антимікробну активність у субстанціях з трави та підземних органів було встановлено при використанні як екстрагента 50 % та 60 % спирту етилового.

Вперше для трави медунки визначено технологічні параметри та підбрано оптимальні рівні технологічного процесу отримання субстанції з трави медунки з використанням 50% спирту етилового.

Література

1. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: [Методичні рекомендації] / [Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков, В. В. Смірнов та ін.]. – К., 2004. – 38с.
2. Горелова Л. Н. Растительный покров Харьковщины: очерк растительности, вопросы охраны, аннотированный список сосудистых растений / Л. Н. Горелова, А. А. Алехин. – Х.: Харьк. нац. ун-та им В. Н. Каразина, 2002. – 231 с.
3. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. – 11-ое изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 332 с.
4. Державна Фармакопея України. Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше видання. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – 162-164 с.
5. Лебеда А.П. Інвентаризація флори України (Лікарсь-

- ки рослини – носії фітоекдистероїдів) / А. П. Лебеда. – К.: Академперіодика, 2009. – 88 с.
6. Косев П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А Косев. – М.: ЭКСМО-ПРЕСС, 2001. – 992 с.
7. Круглов Д. С. Лекарственные растения, применяемые в терапии железодефицитной анемии : Сб. науч. трудов межд. конгресса «Традиционная медицина – 2007». – М. : Изд-во ФНКЭЦТМДЛ Росздрава, 2007. – С. 124 – 128.
8. Ветров П. П. Технологічні параметри рослинної сировини / П. П. Ветров, С. В. Гарна, С. О. Прокопенко, О. В. Кучер // Фармац. журн. – 1986. – № 3. – С. 52-55.
9. Bennett M. Pulmonarias and the Borage family. (Pulmonaria) / M. Bennet. – 2003. – 240 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЯДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫРЬЯ И СУБСТАНЦИИ МЕДУНИЦЫ ТЕМНОЙ**М. С. Лобурцова, Т. М. Гонтовая, О. П. Хворост***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: определена динамика извлечения экстрактивных веществ и суммы окисленных фенолов из травы и подземных органов медуницы темной в зависимости от типа экстрагента. Методом диффузии в агар изучена антимикробная активность густых экстрактов травы и подземных органов медуницы, полученных при экстрагировании 40 %, 50 % и 60 % спиртом этиловым. Выбран самый перспективный вид сырья – трава, для которой определены технологические параметры и подобраны оптимальные условия технологии получения субстанции.

Ключевые слова: медуница темная, трава, подземные органы, густой экстракт, технологические параметры, микробиологическая активность.

DETERMINATION THE NUMBER OF INDICES OF RAW MATERIAL AND SUBSTANCE PULMONARIA OBSCURA DUMORT.**M. S. Loburtsova, T. M. Hontova, O. P. Khvorost***National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: the dynamics of extraction of extractive matters and bag of the oxidized phenols is certain from a herbs and underground organs of *Pulmonaria obscura Dumort.* depending on the type of extractant. The method of diffusion in the agar is study antimicrobial activity of thick extracts of herbs and underground organs of *Pulmonaria obscura Dumort.* got at extracting 40 %, 50 % and 60 % by an alcohol ethyl. The most perspective type of raw material is chosen – herbs for which technological parameters are certain and the optimum terms of technology of receipt of substance.

Key words: herb, underground organs, *Pulmonaria obscura Dumort*, thick extract, technological parameters, microbiological activity.

Рекомендована д-м фармац. наук. проф. В. М. Ковальовим

УДК 582.998.16.084-035.22

МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАВИ АЙСТРИ НОВОБЕЛЬГІЙСЬКОЇ (ASTER NOVAE-BELGII L.)**©І. В. Синицина, С. М. Марчишин, Л. М. Сіра**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет, Харків*

Резюме: вивчено анатомічну будову трави айстри новобельгійської (*Aster novae-belgii* L.). Для ідентифікації даної сировини встановлено основні анатомічні ознаки стебла і листків.

Ключові слова: айстра новобельгійська, анатомічна будова, трава, стебло, листки.

Вступ. Айстра новобельгійська або віргінська ративна, культивована рослина роду Айстра (*Aster novi-belgii* var. *villicaulis* (A. Gray)) – це деко- (Aster) родини Айстрові (Asteraceae). Рослина

багаторічна, росте у вигляді куща зворотнопірамідальної форми, заввишки до 1,5 м. Стебла гіллясті у верхній частині, голі, ребристі. Листки лінійно-ланцетні з тупою основою, чергові, сидячі. Суцвіття темно-лілового кольору – кошик. Цвіте з кінця серпня і до заморозків. У культурі з 1686 року. Ці досить невибагливі до умов зростання рослини використовують у зеленому будівництві. Батьківщина айстри новобельгійської – східні райони Північної Америки [1, 2].

Рослини роду Айстра досліджені недостатньо, особливо айстри багаторічні (айстра альпійська, айстра степова, айстра чагарникова, айстра новобельгійська тощо). У джерелах літератури є лише інформація про застосування айстр у народній медицині. Ними лікують багато захворювань: бронхіти, трахеїти, туберкульоз, абсцес і гангрену легенів. Настій айстри багаторічної застосовують для лікування захворювань нирок і печінки. Спостерігаючи за лікувальною дією айстри, народні цілителі помітили, що вона проявляє кровоочисні властивості.

При сучасній розробці нормативної документації на лікарську рослинну сировину поряд з якісними реакціями велика увага приділяється макро- і мікроскопічному аналізу. Саме вони дають змогу ідентифікувати різні види рослинної сировини.

Метою даної роботи було вивчення анатомічної будови нової лікарської рослинної сировини – трави айстри новобельгійської.

Методи досліджень. Об'єкт дослідження: трава айстри новобельгійської, зібрана у Національному ботанічному саду ім. М.М. Гришка під час масового цвітіння рослини.

Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [3, 4] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінесцентного. Мікрофотознімки зроблені фотокамерою D-580 ZOOM /C-460 ZOOM/ X-400.

Результати й обговорення. Стебла за будовою провідної системи від пучкового типу до перехідного і безпучкового. Обрис поперечних зрізів змінюється залежно від зони стебла. У верхній частині поперечні зрізи виразно нерівномірно-реберчасті, мають 5 первинних трапецієподібних, двогорбих виступів, що відповідає кількості первинних провідних пучків, і більше 10 додаткових пучків, які тією чи іншою мірою об'єднуються між собою (рис. 1). У нижній частині стебла майже гладкі чи з однією борозенкою провідні пучки збільшені й об'єднані у нерівномірне коло.

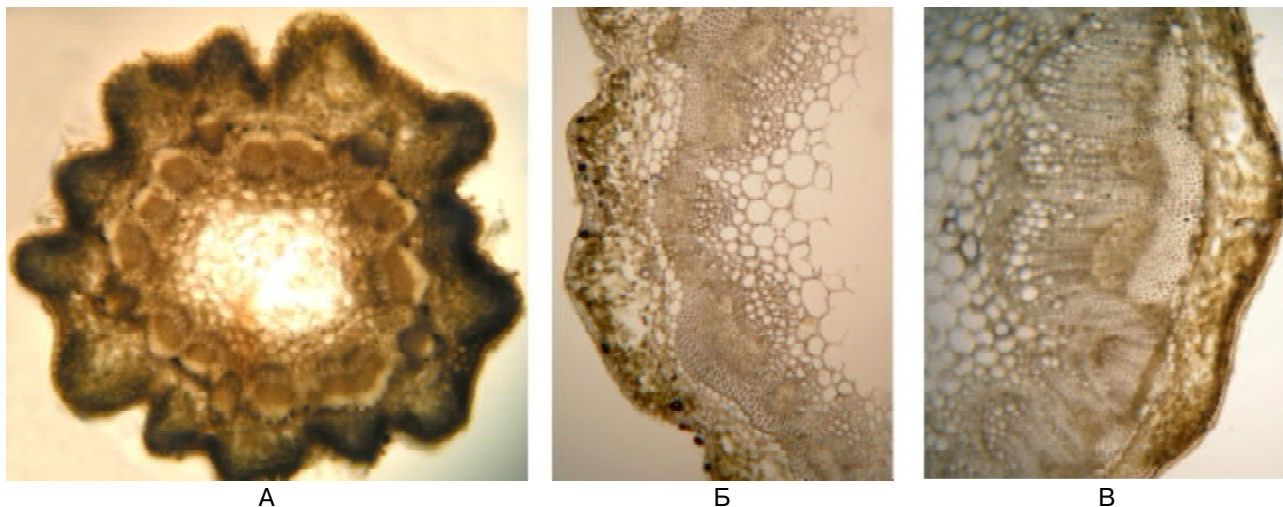


Рис. 1. Поперечні зрізи стебла у верхній (А), середній (Б) і нижній (В) зонах.

На поперечних зрізах клітини епідерми великі, з тонкими бічними стінками і потовщеною зовнішньою оболонкою, вкритою товстим шаром дрібнозубчастої кутикули. Зрідка клітини утворюють одно- чи двоклітинні вирости з такою ж товстою і дрібнозубчастою кутикулою. Первинна кора стебел у середньому 5-8-шарова, асимілююча, лише у заглибленнях подекуди містить невеликі ділянки кутової коленхіми, чітко відділяється від центрального циліндру ендодермою. Клітини ендодерми округло-чотирикутні, великі, тонкостінні, без вмісту. Серед фло-

ренхіми зустрічаються секреторні вмістища схізогенного або схізолізигенного типу.

Провідні пучки колатеральні, з шаруватим камбієм. На зрізах, залежно від зони стебла, головні і додаткові пучки відокремлені один від одного променями склеренхіми, з'єднані по 2-3, або розміщені щільним кільцем. Вони розростаються, головним чином, за рахунок утворення вузьких неперфорованих трахеальних елементів. Судини великого діаметра займають перимедулярну зону. Серцевина добре розвинена, виповнена або частково зруйнована,

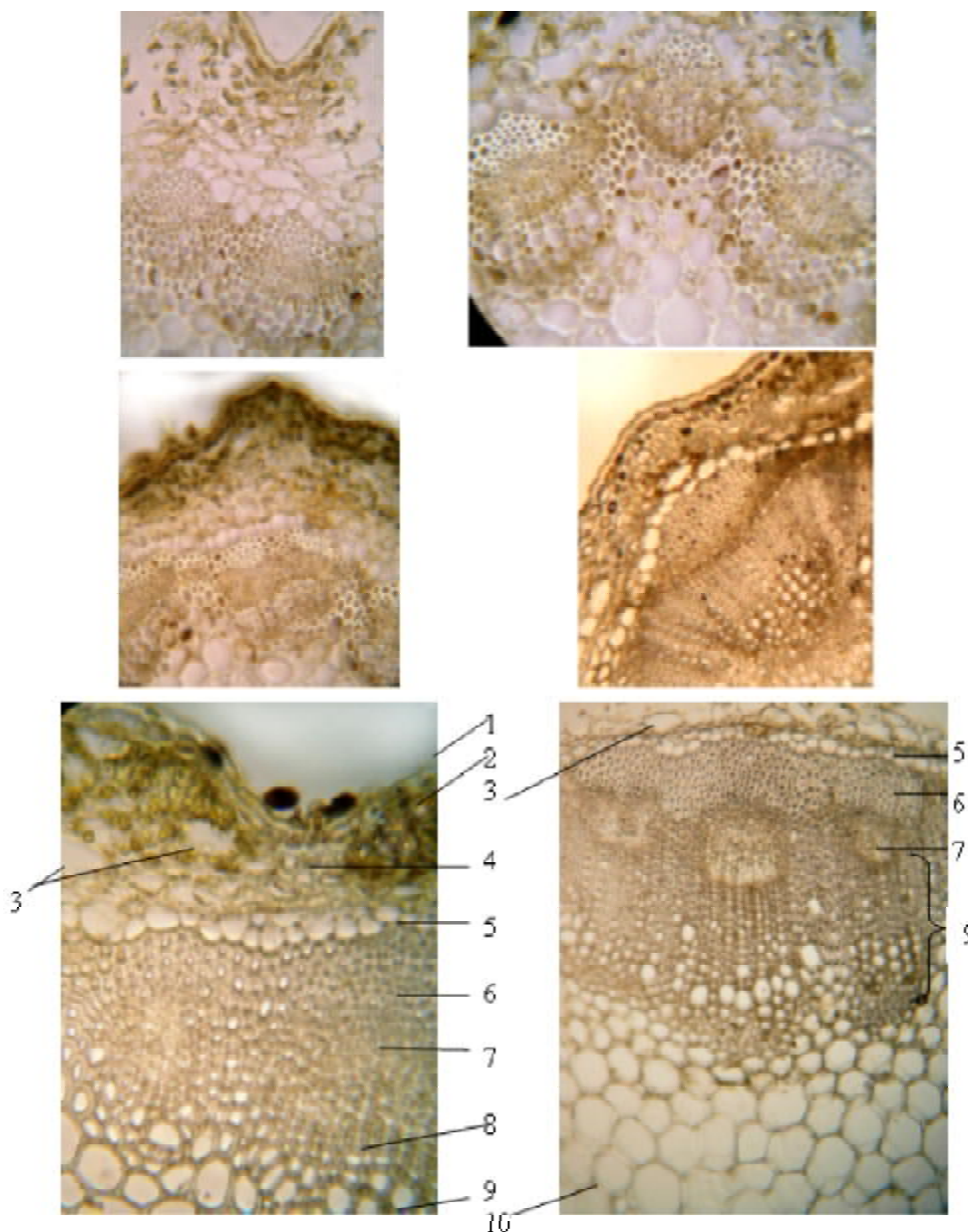


Рис 2. Фрагменти поперечних зрізів стебла: 1 – епідерма, 2 – хлоренхіма, 3 – секреторні вмістища, 4 – коленхіма, 5 – ендодерма, 6 – склеренхімні волокна вторинна ксилема, 7 – тонкостінна флоема, 8 – камбій, 9 – ксилема, 10 – серцевина.

клітини містять дрібні крохмальні зерна і поодинокі кубоподібні кристали. Флоємна частина пучків складається з приблизно однакових, 4-12-шарових ділянок волокнистих і провідних елементів.

Клітини епідерми стебла з поверхні (рис. 3) паренхімні або трохи видовжені, з помітними складками кутикули і чоткоподібно потовщеними бічними стінками. Продихи невеликі, овальні, оточені 4-5 клітинами. Епідермальні трихоми малочисельні, 1-3-клітинні, з потовщеною, кутинізованою оболонкою і дрібно складчастою кутикулою.

Листок. Клітини епідерми (рис. 4) прямокутні або більш чи менш лопатеві, вкриті шаром складчастої кутикули. Продихів більше у нижній епідермі, за типом вони аномоцитні. Епідерма по краю пластинки з простими мертвими волосками. Вони одноклітинні сосочкоподібні або 1-3-клітинні, загострені майже гачкоподібні, з дуже потовщеними оболонками. На поверхневих прерпаратах у мезофілі і вздовж провідних пучків добре помітні друзи (рис. 4).

Основа листової пластинки (рис. 5) у поперечному розрізі крилата: центральна частина з жилкою майже радіальної будови, з більш чи

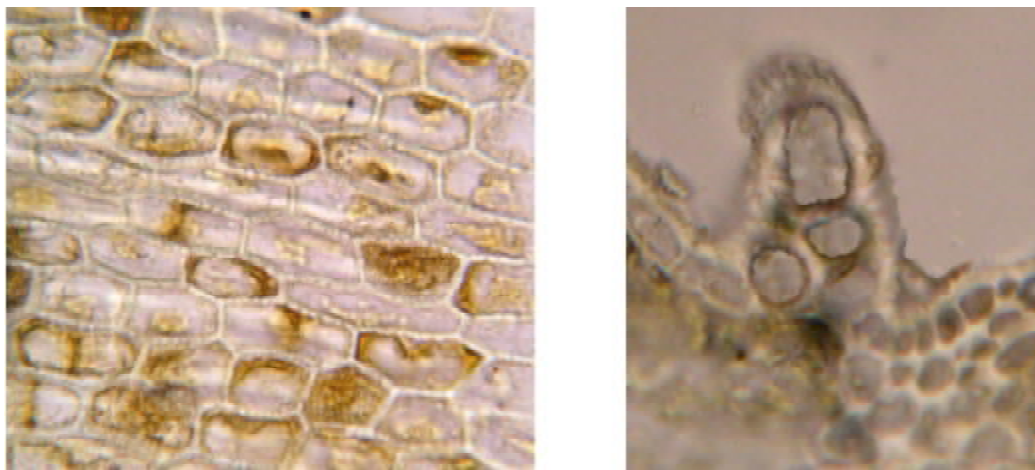


Рис. 3. Епідерма стебла.

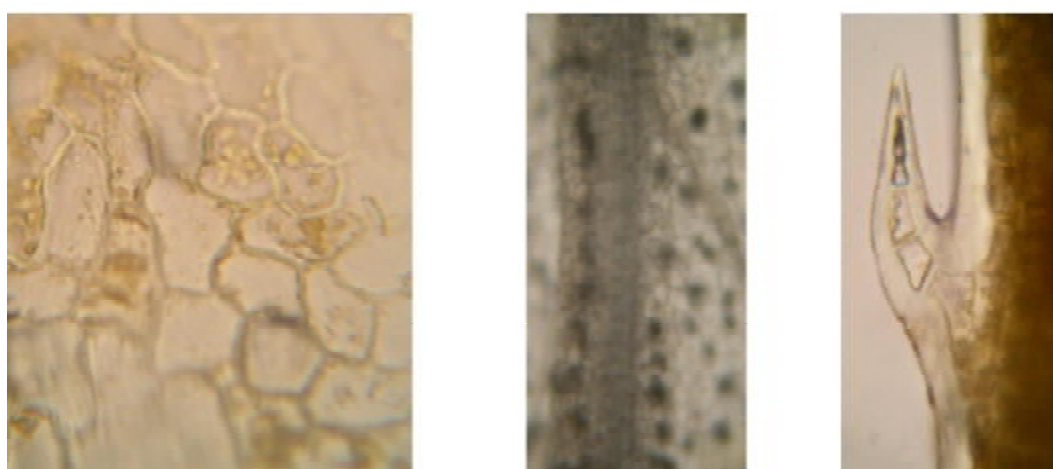


Рис. 4. Препарати листа з поверхні.

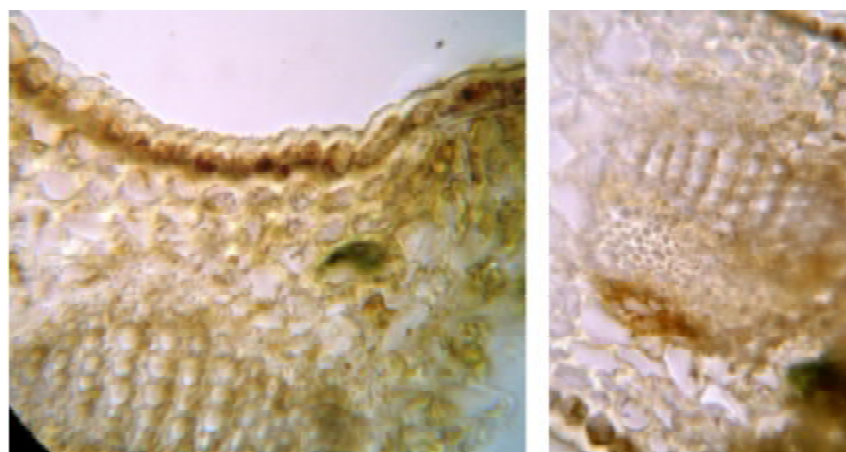


Рис. 5. Фрагменти поперечних зрізів листової пластинки.

менш однорідним мезофілом і схізогенними вмістищами. Добре виражений головний провідний пучок, до флоєми якого прилягає вмістище і ділянка субепідермальної колєнхіми. Секреторні вмістища на стадії утворення з великими, бурими секреторними клітинами, а

сформовані мають кулясту форму, тонкі секреторні клітини, велику порожнину із зеленуватим вмістом. Краї листової пластинки крилоподібні, вузькі, ізолатеральної будови, з одним або двома маленькими провідними пучечками. Епідерма по краю пластинки з дуже потовщеними зов-

нішніми оболонками, вкритими товстим шаром кутикули, що на поверхні утворює складочки.

Висновки. На основі проведеного мікроскопічного аналізу трави айстри новобельгійської встановлено основні діагностичні ознаки стебла і листків досліджуваної рослини.

1. Для стебла характерними ознаками є перехід провідної системи від пучкової до перехідної і безпучкової; провідні пучки колатерального типу; великі клітини епідерми, з тонкими бічними стінками і потовщеною зовнішньою оболонкою, вкритою товстим шаром дрібнозубчастої кутикули; незначна кількість епідермальних 1-3-клітинних трихом; невеликі продихи.

2. Характерними ознаками будови листка айстри новобельгійської є наявність прямокутних

клітин епідерми, що вкриті шаром складчастої кутикули; продихи аномоцитного типу; волоски одноклітинні, сосочкоподібні або 1-3-клітинні, загострені, майже гачкоподібні, з дуже потовщеними оболонками; у мезофілі і вздовж провідних пучків добре помітні друзи оксалату кальцію; основа листкової пластинки з однорідним мезофілом і схізогенними вмістищами; листкова пластинка ізолатеральної будови.

3. Встановлені анатомічні діагностичні ознаки трави айстри новобельгійської будуть використані для ідентифікації рослинної сировини та розробки проекту методів контролю якості «Айстри новобельгійської трава».

4. Простих мертвих волосків, що спрямовані до верхівки листка, незначна кількість.

Література

1. Корниенко О. М. Номенклатура культивируемых и одичавших в Украине североамериканских «астр» с точки зрения делимитации родов в трибе Astereae (Asteraceae) / О. М. Корниенко, С. Л. Мосякин // Украинский ботанический журнал. – 2006. – Т. 63, № 2. – С. 159-165.
2. Медицинская ботаника / [А. Г. Сербин, Л. М. Серая, Н. М. Ткаченко, Т. А. Слободянюк.] – Х.: Изд-во НФаУ;

Золотые страницы, 2003. – 364 с.

3. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р.П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.

4. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей / Г. П. Фурст. – М.: Наука, 1979. – 154 с.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ АСТРЫ НОВОБЕЛЬГИЙСКОЙ (ASTER NOVAE-BELGII L.)

И. В. Сыныцына, С. М. Марчишин, Л. М. Серая

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: изучено анатомическое строение травы астры новобельгийской (*Aster novae-belgii* L.). Для идентификации данного сырья установлены основные анатомические признаки стебля и листьев.

Ключевые слова: астра новобельгийская, анатомическое строение, трава, стебли, листья.

ANATOMICAL STRUCTURE OF ASTER NOVAE-BELGII GRASS

I. V. Synytsyna, S. M. Marchyshyn, L. M. Sira

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: anatomical research of *Aster novae-belgii* herb has been conducted. For identification of the mentioned raw material its basic anatomical signs have been defined.

Key words: *Aster novae-belgii*, anatomical structure, herb, stems, leaves.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.451.13; 615.451.16; 615.43

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ЯКІСТЬ ТАБЛЕТОК «КАЛЬЦИТИН ФОРТЕ»

© **Н. М. Белей, Т. А. Грошовий, А. П. Левицький**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
ДП «Інститут стоматології», Одеса*

Резюме: у статті наведено результати дослідження впливу кількісних факторів на показники якості таблеток «Кальцитин форте» і властивості мас для таблетування. На основі проведеного експерименту були визначені оптимальні межі кількостей допоміжних речовин в складі таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃ і кислоту аскорбінову.

Ключові слова: таблетки, кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃, кислота аскорбінова, допоміжні речовини, основні показники якості таблеток.

Вступ. Для правильного розвитку і росту організму, формування і підтримки кісток та зубів необхідна достатня кількість іонів кальцію, дефіцит яких сприяє розвитку різних патологій, найскладнішою з яких є остеопороз [10,12]. Це захворювання вже набуло характеру епідемії й є однією з основних проблем охорони здоров'я в розвинених країнах [6, 7, 11].

Харчування, збагачене кальцієм, а також додаткове вживання препаратів на його основі займають важливе місце серед профілактичних заходів щодо розвитку остеопорозу в усіх вікових періодах. Більш ефективні лікарські засоби ті, до складу яких, разом із кальцієм, входять компоненти з остеотропною активністю [3, 4, 13].

Фосфоліпіди, до яких належать лецитин, є унікальними речовинами, оскільки завдяки своїм властивостям можуть застосовуватися для профілактики і лікування різноманітних патологій [2, 5]. Їх важливою біологічною функцією є вплив на мінералізацію та посилення кісткоутворення. Це робить лецитин перспективним засобом у терапії захворювань кісткової системи в комбінації із препаратами кальцію,

вітаміном D₃, який сприяє кращому засвоєнню іонів кальцію, і кислотою аскорбіною, яка є необхідною для утворення та регенерації сполучної і кісткової тканин [8].

Раніше нами було обґрунтовано доцільність створення комбінованого лікарського засобу у формі таблеток для розжовування, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃ і кислоту аскорбінову, та проведені експериментальні дослідження з вибору допоміжних речовин, які б покращували фармако-технологічні властивості сумішей для таблетування і основні показники якості таблеток на основі вищевказаної комбінації [1].

Методи дослідження. З метою встановлення оптимального співвідношення відібраних речовин у складі таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃ і кислоту аскорбінову, під умовною назвою «Кальцитин форте» необхідно було дослідити залежність якості даного лікарського засобу від їх вмісту. Для цього вивчалися вплив кількісних факторів (табл.1) на фармако-технологічні властивості сумішей для таблетування, а також на основні показники якості досліджуваних таблеток. Використовували дробний фак-

Таблиця 1. Кількісні фактори, які вивчалися при розробці оптимального складу і технології таблеток «Кальцитин форте»

Фактор	Рівні факторів	
	нижній «-»	верхній «+»
x ₁ – маса Таблетози 80, г	0,0150	0,0200
x ₂ – маса сорбіту, г	0,0150	0,0200
x ₃ – маса МКЦ 12, г	0,0060	0,0080
x ₄ – маса Просолву 90, г	0,0060	0,0080
x ₅ – маса ПВП, г	0,0060	0,0080
x ₆ – маса Колідону 17 PF, г	0,0060	0,0080
x ₇ – маса кремнію діоксиду, г	0,0000	0,0041

торний експеримент типу 2^{7-4} , що дозволяє відсіяти ті допоміжні речовини, які недоцільно вводити у склад таблетованого лікарського засобу [9].

План експерименту та результати досліджень таблеток «Кальцитин форте» наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових сумішей для таблетування і таблеток «Кальцитин форте»

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇
1	-	-	-	+	+	+	-	7,47	0,59	9,0	0,50	45,3	0,09	68
2	-	+	-	-	+	-	+	7,04	0,65	3,0	0,83	45,2	0,10	75
3	+	-	-	-	-	+	+	6,99	0,60	9,0	0,61	44,8	0,15	82
4	+	+	-	+	-	-	-	7,53	0,61	9,0	0,86	52,7	0,18	79
5	-	-	+	+	-	-	+	7,17	0,59	8,0	0,78	54,5	0,19	80
6	-	+	+	-	-	+	-	7,41	0,64	10,0	0,55	54,3	0,19	85
7	+	-	+	-	+	-	-	7,40	0,61	8,0	0,65	53,7	0,19	75
8	+	+	+	+	+	+	+	7,37	0,58	9,0	0,57	55,2	0,19	69

Примітки: y₁ – плинність маси для таблетування, г/с; y₂ – насипна густина, г/см²; y₃ – здатність до усадки, мл; y₄ – однорідність маси таблеток, ± 5 %; y₅ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₆ – стираність таблеток, %; y₇ – розпадання таблеток, хв.

Результати й обговорення. Отримані результати досліджень піддавали статистичній обробці. Взаємозв'язок між вивченими факторами та параметрами якості таблеток «Кальцитин форте» встановлювали за допомогою рівнянь регресії першого порядку.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та плинністю маси для таблетування описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 7,298 + 0,025x_1 + 0,04x_2 + 0,04x_3 + 0,088x_4 + 0,023x_5 + 0,013x_6 - 0,155x_7$$

Дана функція мінімізується. Як видно з даного рівняння, всі фактори негативно впливають на плинність маси для таблетування, крім збільшення вмісту кремнію діоксиду в її складі.

Рівняння наступного вигляду описує вплив кількісних факторів на насипну густина маси для таблетування:

$$y_2 = 0,609 - 0,0088x_1 + 0,0113x_2 - 0,0038x_3 - 0,0163x_4 - 0,0013x_5 - 0,0063x_6 - 0,0038x_7$$

Взаємозв'язок між вивченими факторами і здатністю суміші для таблетування до усадки описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 8,125 + 0,625x_1 - 0,375x_2 + 0,625x_3 + 0,625x_4 - 0,875x_5 + 1,125x_6 - 0,875x_7$$

Аналіз рівняння показав, що вивчений показник збільшується лише при зростанні вмісту сорбіту у складі таблеток «Кальцитин форте». Негативний, однаково виражений вплив на здатність до усадки мають фактори x₇, x₅, та x₂. Всі інші – покращують даний показник, особливо це характерно при збільшенні вмісту Колідону 17 у складі таблеток.

Залежність однорідності маси таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни, від вивчених кількісних факторів описується таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 0,667 + 0,0038x_1 + 0,0338x_2 - 0,0313x_3 + 0,0088x_4 - 0,0313x_5 - 0,1113x_6 + 0,0288x_7$$

З рівняння випливає, що яскраво негативний вплив на однорідність маси таблеток «Кальцитин форте» має збільшення вмісту Колідону 17 рF в їх складі; в три рази менше, але теж погіршує даний показник зростання кількості МКЦ 12 і ПВП у складі досліджуваних таблеток. Всі інші фактори викликають незначне покращення однорідності маси таблеток. Найменш характерно це для Таблетози 80.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток «Кальцитин форте» до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_5 = 50,713 + 0,888x_1 + 1,138x_2 + 3,713x_3 + 1,213x_4 - 0,863x_5 - 0,813x_6 - 0,788x_7$$

Як видно з даного рівняння, перші чотири фактори покращують стійкість таблеток «Кальцитин форте» до роздавлювання. Найбільше зростає значення міцності при збільшенні вмісту МКЦ 12 у складі таблеток. При введенні ПВП, кремнію діоксиду і Колідону 17 рF в більших кількостях практично однаковою мірою погіршується даний показник.

Рівняння наступного вигляду описує вплив кількісних факторів на стійкість таблеток «Кальцитин форте» до стирання:

$$y_6 = 99,84 - 0,018x_1 - 0,005x_2 - 0,03x_3 - 0,003x_4 + 0,018x_5 + 0,005x_6 + 0,0025x_7$$

Встановлено, що найбільше стираність таблеток змінюється під впливом трьох факторів: x₁, x₃ і x₅. Причому x₁ і x₃ покращують вивчений показник, а x₅ – маса ПВП на одну таблетку – суттєво його погіршує.

Висновки. 1. Встановлено вплив 7-ми кількісних факторів, що вивчалися на 2-х рівнях,

на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і основні показники якості таблеток «Кальцитин форте».

2. Виявлено найбільш суттєві кількісні фактори, які мають позитивний вплив на якість таблеток «Кальцитин форте». До них належать фактори X_2 , X_3 , X_4 , X_5 .

3. За допомогою математичного планування

експерименту, а саме методу випадкового балансу, були відсіяні неперспективні комбінації для створення таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни. Серед них – поєднання кремнію діоксиду, сорбіту, ПВП і Просолву.

4. Розроблено склад і технологію таблеток для розжовування на основі комбінації кальцію цитрату, лецитину, вітаміну D_3 і кислоти аскорбінової.

Література

1. Белей Н. М. Вивчення впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни / Н. М. Белей, Т. А. Грошовий, А. П. Левицький // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 10. – С. 38–41.

2. Биологическая активность соевых фосфолипидов / О. М. Ипатова, Н. Н. Прозоровская, Т. И. Торховская [и др.] // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 436–450.

3. Дедух Н. В. Морфологічні аспекти та медикаментозна терапія остеопорозу / Н. В. Дедух, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 57–62.

4. Калашников А. В. Принципы фармакотерапии остеопороза / А. В. Калашников // Фармакологічний вісник. – 1998. – № 5. – С. 11–14.

5. Левицкий А. П. Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 1995. – № 3. – С. 252–258.

6. Поровознюк В. В. Остеопороз – проблема XXI століття / В. В. Поровознюк // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 38–41.

7. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз / Л. Я. Рожинская. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.

8. Спиричев В. Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза / В. Б. Спиричев // Вопросы питания. – 2003. – № 1. – С. 34–43.

9. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

10. Berger M. L. Consensus development panel on osteoporosis prevention diagnosis and therapy / M. L. Berger // South medicine journal. – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 569–573.

11. Davidson M. Osteoporosis update / M. Davidson, M. Desimone // Clinical review. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 75–82.

12. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women / E. S. Siris, P. D. Miller, E. Barrett-Connor [et al.] // Jama. – 2001. – Vol. 286, № 33. – P. 2815–2822.

13. Mustafina L. M. Calcium, magnesium, copper and zinc ions in the complex prophylaxis of generalized parodontitis in postmenopausal females / L. M. Mustafina, M. Y. Gerasimenko // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 58–61.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ТАБЛЕТОК «КАЛЬЦИТИН ФОРТЭ»

Н. М. Белей, Т. А. Грошовый, А. П. Левицкий

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
ГП «Институт стоматологии», Одесса*

Резюме: проведено исследование влияния количественных факторов на показатели качества таблеток «Кальцитин форте» и свойства таблетированных масс. В результате проведенного эксперимента были определены оптимальные границы количества вспомогательных веществ в составе таблеток, содержащих кальция цитрат, лецитин, витамин D_3 и аскорбиновую кислоту.

Ключевые слова: таблетки, кальция цитрат, лецитин, витамины, вспомогательные вещества, основные показатели качества таблеток.

RESEARCH OF INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON QUALITY OF TABLETS «CALCITHIN FORTE»**N. M. Beley, T. A. Hroshovi, A. P. Levytskyi***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky**SE "Institute of Dentistry" Odessa*

Summary: research of an effect of quantitative factors on indices of quality of tablets «Calcithin forte» and on properties of mass for tabulating was carried out. Optimum scopes of amounts of auxiliary matters in composition of tablets, which containing calcium citrates, lecithin, vitamin D₃ and ascorbic acid, was determined on the basis of conducted experiment.

Key words: tablets, calcium citrate, lecithin, vitamins, auxiliary matters, basic indices of tablets.

Рекомендовано д-м хім. наук, проф. В. П. Новіковим

УДК 615.012:615.322:615.453:612.017.2:582.282.23

ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ХАРЧОВИХ БІЛКІВ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ**©В. І. Чуєшов, А. І. Божков*, І. В. Сайко, О. А. Манський, В. Д. Рибачук***Національний фармацевтичний університет, Харків**Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна**

Резюме: досліджено технологічні властивості субстанції на основі клітин пекарських дріжджів та рослинного білка соняшника. Обґрунтовано вибір лікарської форми.

Ключові слова: пекарські дріжджі, технологічні властивості, таблетки.

Вступ. Використання сучасного високопродуктивного устаткування і поява на фармацевтичному ринку значної кількості ліків призвела до їх широкої доступності в роздрібній аптечній торгівлі, внаслідок чого значна кількість населення вживає лікарські препарати без консультації з лікарем, часто безсистемно, що на тлі несприятливої екологічної ситуації спричиняє зниження або пригнічення загального імунітету людини.

Під дією різних техногенних чинників відбувається мутація відомих видів мікроорганізмів з появою у них нових вірулентних властивостей [3], що також ослаблює імунну систему людини. Тому є актуальною розробка заходів, які сприяють підвищенню опору організму людини щодо впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища.

Мета роботи – розробка лікарського засобу з імуномодельовальною дією на основі природних сполук. Загальновідомо, що лікарські засо-

би з природної сировини мають більш «м'який» терапевтичний ефект і не призводять до побічних ефектів порівняно з синтетичними препаратами аналогічної фармакологічної дії.

Об'єктами для даних науково-експериментальних досліджень обрано природні субстанції різних груп класифікаційної належності – клітинні стінки пекарських дріжджів і рослинний білок соняшника. Вибір даних компонентів зумовлений виявленою в процесі скринінгового вивчення імуностимулювальною дією [1] та їх природним походженням. Із стінки пекарних дріжджів виділений полісахарид – бета-глюкан, який впливає на клітки Лангерганса і макрофаги шкіри, проявляючи імуностимулювальний ефект [1]. Для посилення ефекту до складу запропоновано ввести рослинний білок соняшника.

Методи дослідження. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей проводилось згідно з методиками ДФУ [4].

Результати й обговорення. Для вибору оптимальної лікарської форми і обґрунтування її складу запропоновано зразки, які включають індивідуальні об'єкти досліджень (свіжоприго-

товлені і такі, що зберігалися протягом 1 року) та їх суміші в співвідношенні 1:1 і 1:3. Склади приготовлених зразків досліджень надано в таблиці 1.

Таблиця 1. Зразки дослідження

№ зразка за/п	Склад
1	Клітинні стінки дріжджів, що зберігалися 12 міс.
2	Рослинний білок соняшника, що зберігався 12 міс.
3	Рослинний білок соняшника свіжоприготовлений
4	Клітинні стінки дріжджів свіжоприготовлені
5	Рослинний білок свіжоприготовлений і клітинні стінки дріжджів, свіжоприготовлені в співвідношенні 1:1
6	Рослинний білок свіжоприготовлений і клітинні стінки дріжджів, свіжоприготовлені у співвідношенні 1:3

Для прогнозування поведінки субстанції після введення в ШКТ на першому етапі ми вивчали розчинність об'єктів у воді і штучних розчинах, які імітують середовище шлунка і кишечника. В ході експерименту встановлено, що всі зразки не розчинні ні в одному з узятих розчинників, а при контакті з рідким середовищем набухають, збільшуються в об'ємі. Нерозчинність і здатність набухати у воді й травних соках може свідчити про наявність у об'єктів дослідження сорбційних властивостей, що є позитивним критерієм для рекомендації їх використання як ентеросорбентів [2, 5].

Оскільки всі зразки не розчинні у воді, то для перорального застосування найбільш оптимальними лікарськими формами можуть бути гранули, таблетки, капсули.

Розробка твердих лікарських форм почи-

нається з вивчення властивостей лікарських речовин, які багато в чому зумовлюють раціональний спосіб отримання, а також вибір і кількість допоміжних речовин.

Для обґрунтування складу лікарської форми, що розробляється, на другому етапі необхідно було провести вивчення властивостей зразків субстанцій. В ході дослідження вивчали органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах), фізико-хімічні (форма частинок, залишкова вологість) і технологічні (мікроскопічний і ситовий аналіз, насипна щільність, здібність до усадки, плинність, пресованість) параметри.

Вивчення органолептичних властивостей проводили візуально. Результати дослідження органолептичних властивостей зразків, які вивчали, наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Органолептичні властивості порошків, які вивчали

№ зразка	Досліджувані параметри
1	Сипкий аморфний порошок коричневого кольору, без запаху, без смаку
2	Сипкий аморфний порошок практично білого кольору, без запаху, без смаку
3	Сипкий аморфний порошок коричневого кольору, без запаху, без смаку
4	Сипкий аморфний порошок практично білого кольору, без запаху, без смаку
5	Сипкий аморфний порошок бежевого кольору, без запаху, без смаку
6	Сипкий аморфний порошок бежевого кольору, без запаху, без смаку

Як свідчать дані таблиці 2, клітинні стінки пеккарних дріжджів – порошок коричневого кольору, без запаху, без смаку; рослинний білок – порошок практично білого кольору, без запаху, без смаку. Необхідно зазначити, що органолептичні властивості субстанції залишаються стабільними протягом не менше ніж 12 місяців зберігання.

Форму і характер поверхні частинок всіх зразків досліджували методом мікроскопії. Вивчення кристалографічних характеристик показало, що порошкоподібні речовини складаються з полідисперсних систем, що мають різноманітні форми і розміри частинок. Форма частинок всіх порошків, що вивчаються, пере-

важно анізодіаметрична. При зміні співвідношення рослинного білка соняшника і клітинної стінки дріжджів зменшується середній розмір частинок в суміші, що значно може впливати на технологічні властивості.

Для таблетування важливе значення мають також наявність кристалізаційної води, змочуваність, гігроскопічність і величина залишкової вологості. Результати вивчення залишкової вологості зразків наведено на рисунку 1.

Дані рисунка 1 свідчать, що величина залишкової вологості зразків, які вивчаються, знаходиться в межах 3-5 %, а в процесі зберігання змінюється незначно. Таким чином, технологія,

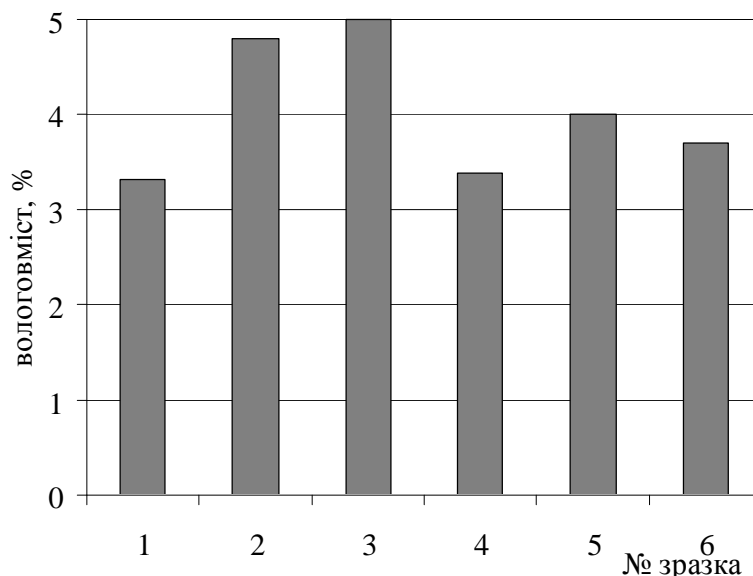


Рис. 1. Вологовміст об'єктів дослідження.

що розробляється, не потребує включення додаткової операції сушки матеріалу і створення спеціальних умов зберігання.

Необхідною умовою при розробці твердої

лікарської форми є вивчення фракційного складу вихідної сировини. Результати визначення фракційного складу досліджуваних порошків наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Фракційний склад зразків

№ зразка	Розмір фракції %				
	>100 мкм	90-80 мкм	80-71 мкм	71-0,063 мкм	<0,063 мкм
1	91,38	4,55	3,18	0,49	0,40
2	90,53	5,6	3,30	0,56	0,1
3	87,50	5,396	3,84	1,88	1,39
4	87,20	7,44	3,76	1,44	0,16
5	87,76	7,04	2,80	1,28	1,12
6	86,03	7,55	3,57	1,92	0,89

Аналіз даних таблиці 3 показав, що у складі всіх зразків переважну масу (86-91 %) складає фракція з розміром частинок більше 100 мкм. Кількість дрібніших фракцій в сумі перевищує 5%, що не дозволяє зробити позитивного висновку про однорідність досліджуваного матеріалу і припускає проведення додаткових операцій под-

рібнення або укрупнення (гранулювання) частинок для забезпечення однорідності їх розміру.

Для отримання таблетованої форми нами вивчалися технологічні властивості зразків. Випробування всіх представлених параметрів проводили на не менше ніж 5 модельних дослідів. Результати досліджень наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Технологічні властивості зразків

№ зразка	Середнє значення сипучості, с/100г	Кут природного укосу, °	Насипна щільність, г/см ³	Здатність до усадки, %	Значення міцності до роздавлювання, Н/см ²
1	24,34	35	0,87	16,17	38
2	24,34	31	0,86	19,44	32
3	36,36	26	0,72	14,63	37
4	33,56	27	0,88	17,39	39
5	25,58	30	0,77	14,51	45
6	26,46	29	0,84	19,44	41

Як свідчать дані таблиці 4, зразки мають задовільну плинність. При цьому зразки № 1 і № 2, що є свіжоприготовленою сировиною, показали, порівнянно з іншими об'єктами, кращі результати. Величина кута природного укусу, який є непрямою характеристикою сипучості, змінюється в межах від 26 до 35°, що також свідчить про достатню сипучість речовин.

Значення насипної щільності знаходяться в межах 0,72-0,88 г/см³, а показник здатності порошків до усадки зростає від 14,51 до 19,44 %. Найкращі показники було зафіксовано для зразка № 5.

Для вивчення пресованості виготовлялися модельні таблетки методом прямого пресування зразків без додавання допоміжних речовин.

Отримані таблетки досліджували на стійкість до роздавлювання. Результати досліджень наведено в таблиці 4. Як свідчать дані таблиці 4, міцність таблеток змінюється в межах від 32 до 45 Н. Дані значення є мінімально допустимими, а для отримання якісних таблеток даний параметр також потребує коригування шляхом додавання допоміжних речовин.

Висновки. Вивчено хіміко-фізичні властивості та визначено основні технологічні властивості рослинного білка і клітинних стінок пекарських дріжджів.

Для подальшої розробки лікарського засобу обґрунтовано та обрано лікарську форму – таблетки.

Література

1. Адсорбция микотоксина Т-2 клеточной стенкой дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / Р. А. Ахмадышин, А. В. Канарский, З. А. Канарская и др. // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2007. – № 8. – С. 46-48.
2. Ахмадышин Р. А. Получение энтеросорбента микотоксинов из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* : автореф. дис. ... канд. тех. наук. – Щелково, 2008. – 20 с.
3. Божков А. И. Биотехнология. Фундаментальные и промышленные аспекты: учебник / А. И. Божков. –

Х.: Федорко, 2008. – 363 с.

4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
5. Клеточная стенка дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* – эффективный адсорбент микотоксинов / Р. А. Ахмадышин, А. В. Канарский, З. А. Канарская // Вестник Казанского технолог. универ-та. – 2007. – № 3-4. – С. 127-129

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПИЩЕВЫХ БЕЛКОВ И ОБОСНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

В. И. Чуешов, А. И. Божков*, И. В. Сайко, А. А. Манский, В. Д. Рибачук

Национальный фармацевтический университет, Харьков

** Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина*

Резюме: исследовано технологические свойства субстанции на основе клеток пекарских дрожжей и растительного белка подсолнуха. Обосновано выбор лекарственной формы.

Ключевые слова: пекарские дрожжи, технологические свойства, таблетки.

INVESTIGATION OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF FOOD ALBUMENS AND GROUND ING OF DOSAGE FORM

V. I. Chuyeshov, A. I. Bozhkov*, I. V. Sayko, O. A. Manskyi, V. D. Rybachuk

National Pharmaceutical University, Kharkiv

** Kharkiv National University by V. N. Karazin*

Summary: technological properties of substance on the basis of cells of baker's yeasts and phytalbumin of sunflower were investigated. Choice of medical form was grounded.

Key words: baker's yeast, technological properties of tablets.

Рекомендована д-м фармац. наук проф. М. О. Казаріновим

УДК 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

РОЗРОБКА ТАБЛЕТОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ

©І. Є. Цокало, О. І. Зайцев

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження з розробки таблетованої лікарської форми, що містить екстракт ехінацеї пурпурової та бурштинову кислоту у співвідношенні 2:1. Встановлено вплив допоміжних речовин на технологічні характеристики маси для таблетування та показники якості отриманих таблеток. Нанесення вологозахисного плівкового покриття на основі Опадрай II 85 F на таблетки-ядра забезпечує отримання стабільної лікарської форми протягом 2-х років зберігання.

Ключові слова: екстракт ехінацеї пурпурової, бурштинова кислота, таблетки, технологія.

Вступ. Характерними складовими існування людства в третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, надвеликі об'єми інформації, постійна психоемоційна напруга та невпевненість у майбутньому. Вплив комплексу негативних факторів на організм людини здійснюється, як правило, протягом тривалого часу, що часто призводить до стресу [10, 11]. На тлі стресу спостерігається підвищена втомлюваність, зниження працездатності, дратівливість, порушення сну, пригнічений настрій, втрата життєвих інтересів, немотивовані страхи, депресія.

Для ліквідації наслідків стресу, а також профілактично людям, яким з різних причин необхідно пристосуватися до складних умов навколишнього середовища, призначають адаптогенні засоби. Вони підвищують захисні сили та опірність інфекціям, прискорюють поновлення функціональних резервів організму [7]. Отже, створення нових препаратів з адаптогенною активністю є актуальним завданням сьогодення [12, 13].

Метою нашої роботи була розробка лікарського препарату-адаптогену у вигляді таблеток на основі екстракту ехінацеї пурпурової та бурштинової кислоти.

Методи дослідження. Фізико-хімічні властивості субстанцій та фармако-технологічні випробування таблетмаси та таблеток вивчали згідно з вимогами ДФУ та іншої НТД [3].

Результати й обговорення. За допомогою доклінічних досліджень встановлено, що суміш ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) у кількості 0,2 г і бурштинової кислоти у кількості 0,1 г, має виражену адаптогенну дію, тому до складу таблетованої лікарської форми було введено ці діючі речовини саме у такому дозуванні.

З метою розробки та визначення складу й технологічних параметрів одержання комбінованих таблеток вивчені основні фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості субстанцій: ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) і бурштинової кислоти та їх суміші. Результати досліджень суміші діючих речовин представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати досліджень фармако-технологічних властивостей суміші ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та бурштинової кислоти (2:1)

Досліджувані параметри	Одиниці вимірювання	Показники
Насипна густина до/після ущільнення (m/V ₁₂₅₀)	г/мл	0,51±0,02/ 0,64±0,03
Плиньність	с/100 г зразка або (г/с)	91±17 1,1±0,2
Кут природнього укусу	град.	47±0,42
Пресувальність	Н	20±4,5
Сила виштовхування запресовки із матриці	МПа	13±0,32
Час розпадання запресовки у воді	С	2250±43
Вміст вологи	%	3,2±0,1

Примітка: n=5, P=95%

Pharmaceutical review 2'2011

Результати проведених досліджень свідчать про те, що суміш ехінацеї пурпурової (сухий екстракт) та бурштинової кислоти має не дуже задовільні технологічні показники (плинність – (91 ± 17) с/100 г зразка або $(1,1 \pm 0,2)$ г/с, пресувальність – $20 \pm 4,5$ Н). Крім того, спостерігається значна гігроскопічність суміші.

Проведені спроби одержання таблеток методом прямого пресування показали, що недостатня плинність таблеткової маси не в змозі забезпечити одержання якісних таблеток, оскільки потребує введення великої кількості допоміжних речовин, що призводить до значного збільшення маси таблетки. Тому було застосовано метод вологого гранулювання.

З метою визначення оптимального зволожувача були проведені дослідження впливу виду та концентрації зволожувача на показники міцності запресовок з модельних сумішей, отриманих із ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та бурштинової кислоти у співвідношенні 2:1, до яких додавали кальцію гідрофосфат.

Кальцію гідрофосфат було обрано тому, бо з крохмалем картопляним така суміш не доцільна, оскільки крохмаль зменшує пресувальність маси за рахунок сферичних часток, що погано пресуються [1, 4]. Модельна суміш з лактози моногідратом, як показали проведені дослідження, є не технологічною через неможливість проведення операції вологого гранулювання одержаної маси із-за залипання гранулювального сита.

Були використані такі зволожувачі: крохмальний клейстер концентрацією 2-8 %, водні роз-

чини полівінілпіролідону (ПВП) (низькомолекулярного Мм 12600 ± 2700) та ПВП (плаздон К 25) концентрацією від 5 до 20 %.

Встановлено, що кращим зволожувачем для суміші ехінацеї пурпурової (сухого екстракту) та бурштинової кислоти є 15% водний розчин ПВП (плаздону К 25), що забезпечує стійкість до роздавлювання модельних запресовок у межах 50 Н.

Як допоміжні речовини використовували МКЦ та колідон СL, що являє собою N-вініл-2 піролідон, полімеризований з розкриттям кільця. Отриманий методом полімеризації, зшитий полівінілпіролідон, являє собою губчастий полімер з високими показниками пресувальності та плинності.

Оптимальну кількість МКЦ та колідону СL у складі таблеток визначали експериментальним шляхом. Для цього було досліджено склад таблеток окремо з МКЦ та колідоном СL, вміст яких у таблетці складав від 2 до 14%. Встановлено, що стійкість таблеток до роздавлювання як у випадку застосування колідону СL, так і при використанні МКЦ, відрізняється не значно. Найкращі показники стійкості таблеток до роздавлювання спостерігались при вмісті окремо кожної з речовин у межах 10-12%, що не є достатнім для таблеток діаметром 12 мм, на які буде нанесено захисне плівкове покриття. Тому доцільним було визначення впливу суміші колідону СL та МКЦ різного співвідношення на міцність таблеток, а саме на стійкість таблеток до роздавлювання та стираність. Експериментальні дані представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати досліджень показників міцності таблеток, що містять суміш колідону СL та МКЦ

суміш колідону СL та МКЦ	Вміст у таблетці, %		Стійкість таблеток до роздавлювання, Н	Стираність, %
	кількість у суміші, %			
	колідону СL	МКЦ		
5,0	2,0	3,0	$46 \pm 5,2$	$1,8 \pm 0,04$
10,0	4,0	6,0	$58 \pm 3,8$	$1,2 \pm 0,01$
15,0	5,0	10,0	$79 \pm 4,6$	$0,98 \pm 0,03$
20,0	10,0	10,0	$95 \pm 5,0$	$0,52 \pm 0,05$

Примітка: $n=5$, $P=95\%$

З представлених даних видно, що найкращі показники міцності таблеток забезпечує суміш колідону СL у кількості 20%, що складається з 10% колідону СL та 10% МКЦ. При цьому стійкість таблеток до роздавлювання має досить високі показники – $(95,0 \pm 5,0)$ Н, а стираність становить $(0,52 \pm 0,05)$ %, що повністю забезпечить міцність таблетки-ядра при покритті його плівковим покриттям в установках дражерувального типу.

Дослідження часу розпадання таблеток з вищевказаними речовинами показало, що час

розпадання має значення 15-18 хв, що забагато для таблеток дослідних зразків, які в умовах промислового виробництва будуть мати ще більші значення. Тому з метою зменшення цього показника до складу таблеток було введено дезінтегрант – натрію кроскармелозу.

Як відомо, ефективною кількістю цієї розпушувачої речовини в таблетці є 1-5 % [8]. Оптимальну кількість натрію кроскармелози на таблетку було визначено експериментальним шляхом. Були досліджені зразки таблеток, що містили від

1 до 5% натрію кроскармелози. Результати експериментальних даних наведено на рисунку 1.

Із даних рисунка 1 видно, що натрію кроскармелоза у кількості 5,0% в таблетковій масі по-

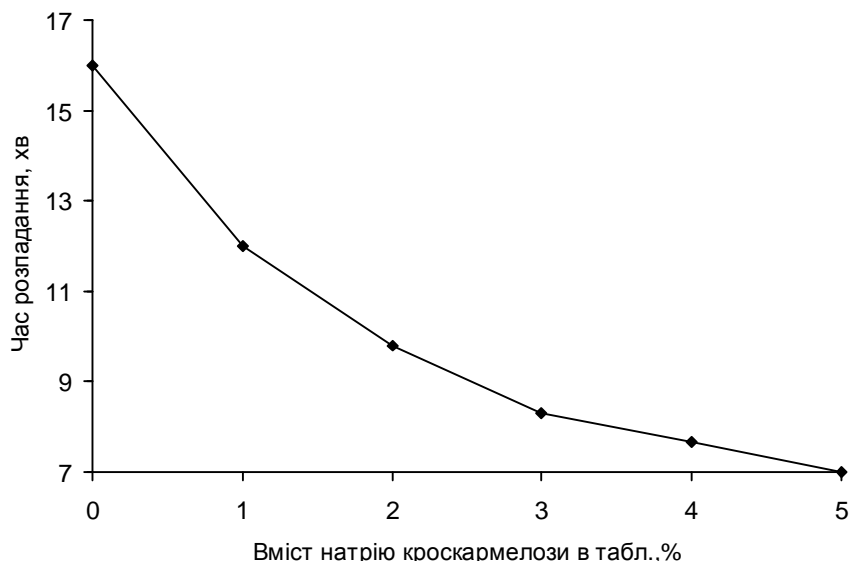


Рис. 1. Залежність часу розпадання таблеток від вмісту в них натрію кроскармелози

краще розпадання таблеток більш ніж у 2 рази (з 16 до 7 хв). Тому за її оптимальну кількість у складі таблеток було обрано саме таку кількість.

З метою зменшення вологопоглинання таблеткової маси, яке може мати негативний вплив на її плинність в процесі таблетування та створювати технологічний недолік – підлипання таблеток при пресуванні, було досліджено аеросил двох марок: аеросил вітчизняного виробництва згідно з ГОСТ 14922-77 та зареєстрований в Україні аеросил під торговельною назвою Силоїд марки AL1-FP, що має високі вологоадсор-

буючі властивості.

Відомо, що для забезпечення плинності таблеткових мас аеросил в оптимальній кількості створює сприятливі умови, маючи велику питому поверхню та однорідність часток сферичної форми [6]. Були проведені дослідження із визначення оптимальної кількості цієї допоміжної речовини.

Показники плинності таблеткових мас досліджувались залежно від кількості в них аеросилу різних марок, починаючи з 0,2 %. Результати досліджень наведені на рисунку 2.

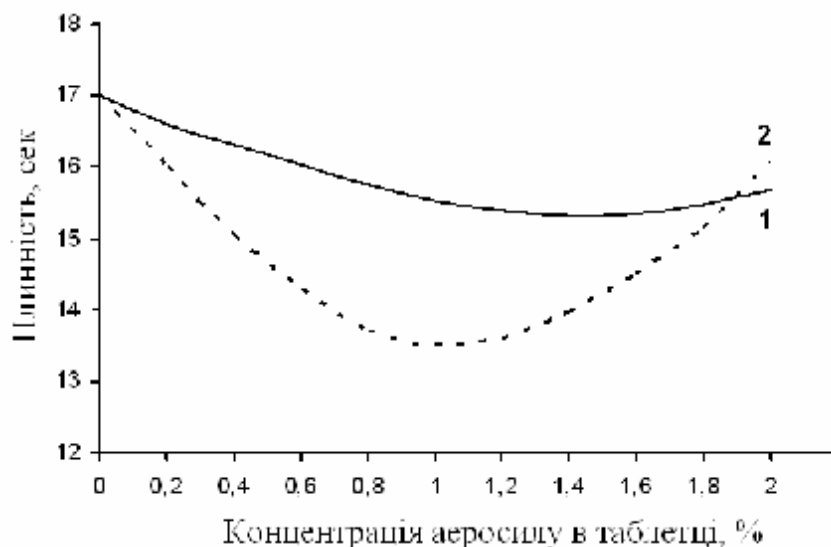


Рис. 2. Вплив аеросилу на показники плинності таблеткових мас: 1 – аеросил; 2 – силоїд AL1-FP.

З рисунка 2 видно, що при наявності аеросилу марки Силоїд AL1-FP у таблетковій масі до 1%, плинність її зростає, а при збільшенні концентрації починає повільно зменшуватись. Для аеросилу ГОСТ ця тенденція дещо інша, бо краща плинність спостерігається при вмісті цієї марки аеросилу в таблетковій масі у межах 1,6%. Отримані результати свідчать про ефективність використання у комбінованих таблетках, що містять субстанцію рослинного походження – ехінацею пурпурову (екстракт сухий) у поєднанні з кислотою бурштиною, саме силоїду AL1-FP як дегідратуючої речовини. Висока пористість силоїду AL1-FP дозволяє адсорбувати вологу, що в декілька разів перевищує його власну масу [2]. Тому за оптимальну кількість аеросилу марки Силоїд AL1-FP на обпудрювання таблеткової маси обираємо 1,0 %. Як ковзку речовину застосовано магнію стеарат.

Таким чином, у результаті проведених досліджень було визначено оптимальний склад компонентів таблеток-ядер під умовною назвою «Ехінаян-актив» масою 0,54 г.

З метою захисту таблеток від факторів зовнішнього середовища, а саме вологи, виникла необхідність нанесення на таблетки захисного шлунковорозчинного покриття.

Таблиця 3. Характеристика плівкоутворюючих сумішей, що використовувались для покриття таблеток-ядер

Торгова назва	Склад плівкоутворюючої суміші
1. Гіпромелоза (ф. Dow Chemical Company, США)	2-гідроксипропіловий метиловий ефір целюлози
2. Опадрай II 33G (ф. Colorcon, Великобританія)	2-гідроксипропіловий метиловий ефір целюлози, лактози моногідрат, титану діоксид, макрогол 3000, триацетин
3. Опадрай II 85 F (ф. Colorcon, Великобританія)	Спирт полівініловий (частково гідролізований), тальк, поліетиленгліколь 3350, лецитин (сосвий), титану діоксид

Таким чином, на основі проведених досліджень для комбінованих таблеток «Ехінаян-актив» визначено кількісний склад компонентів таблетки-ядра та оболонки плівкового шлунковорозчинного покриття.

Висновки. 1. Проведені дослідження стабільності таблеток, покритих оболонкою, показу-

ють, що розроблений препарат стабільний протягом 2-х років зберігання.

Установки для нанесення плівкового покриття на сучасних фармацевтичних підприємствах не мають вибухонебезпечного захисту, і це робить неможливим використання плівкових систем на основі органічних розчинників. Тому з урахуванням наявності існуючого на сьогодні на фармацевтичних виробництвах України апаратурного оформлення процесу нанесення покриття на таблетки та з точки зору захисту навколишнього середовища від токсичних викидів, доцільним було застосування водних систем [9].

У наш час досить популярним захисним шлунковорозчинним покриттям на таблетки є сухі, порошокподібні суміші плівкоутворювальних та допоміжних речовин. Це суміші Опадрай II 33G та Опадрай II 85F (ф. Colorcon Ltd., Великобританія), Гіпромелоза (ф. Dow Chemical Company, США), які готові до використання після змішування їх з водою для нанесення плівкової оболонки на таблетки [5].

Характеристика плівкоутворювальних систем: Опадрай II 33G, Опадрай II 85 F та Гіпромелози представлена у таблиці 3.

Визначено, що найкращі вологозахисні властивості має плівка, отримана на основі суміші Опадрай II 85 F, яка й була введена до остаточного складу розроблених таблеток.

2. На запропоновану фармацевтичну композицію у формі таблеток з адаптогенною дією подано заяву про видачу патента України на корисну модель.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше. вид. – Доп. 2. – Харків, 2008. – С. 131.

4. До питання якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських форм / [Загорій В. А., Дорошенко Т. Ю., Баула О. П.] // Фармац. журн. – 2000.- № 4. – С. 15-20.

Література

1. Андреев П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) / П. В. Андреев // Химико-фармац. журн. – 2004.- № 8. – С. 37-38.

2. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / [Башура Г.С., Ляпунов Н.А., Башура А.Г. и др.] // Фармаком. – 1994. – № 8/9. – С. 8-14.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше. вид. – Доп. 2. – Харків, 2008. – С. 131.

4. До питання якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських форм / [Загорій В. А., Дорошенко Т. Ю., Баула О. П.] // Фармац. журн. – 2000.- № 4. – С. 15-20.

5. Обґрунтування технології плівкового покриття таблеток «Дарсил-Дарниця» / [Борзунов Є. Є., Буцька В. Є., Кутайні А. А. та ін.] // Фармац. журн. – 2008. – № 1. – С. 66-69.
6. Оптимізація складу і технології таблеток-ядер пентоксифилліну / [Зуєв А. П., Емшанова С. В., Садчикова Н. П. і др.] // Хіміко-фармац. журн. – 2003. – № 10. – С. 27-28.
7. Сучасні підходи до вивчення рослинної лікарської сировини та створення фітопрепаратів / [Ковальов В. М., Литвиненко В. І., Ісакова Т. І., Шмараєва І. С.] // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С. 72-74.
8. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / [Воскобойникова И. В., Авакян С. Б., Сокольская Т. А. и др.] // Хіміко-фармац. журн. – 2005. – Т.39, № 1. – С. 22-28.
9. Флисюк Е. В. Исследование процесса образования

дефектов на поверхности таблеток при нанесении покрытия / Е. В. Флисюк // Хіміко-фармац. журн. – 2003. – № 10. – С. 31-32.

10. A proprietary extract from the echinacea plant (*Echinacea purpurea*) enhances systemic immune response during a common cold / V. Goel, R. Lovlin, C. Chang [et al.] // *Phytother. Res.* – 2005. – Vol. 19(8). – P. 689–694.

11. Huntley A. L. The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species: a systematic review / A. L. Huntley, J. Thompson Coon, E. Ernst // *Drug Saf.* – 2005. – Vol.28(5). – P. 387–400.

12. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections / R. B. Turner, R. Bauer, K. Woelkart [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353(4) – P. 341–348.

13. *Echinacea purpurea* for Prevention of Upper Respiratory Tract Infections in Children / W. Weber, J. A. Taylor, A. V. Stoep [et al.] // *J. Altern. Complement. Med.* – 2005. – P. 1021–1026.

РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ И ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ

И. Е. Цокало, А. И. Зайцев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведены исследования по разработке таблетированной лекарственной формы, содержащей экстракт эхинацеи пурпурной и кислоту янтарную соотношением 2:1. Установлено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики массы для таблетирования и показатели качества полученных таблеток. Нанесение влагозащитного пленочного покрытия на основе Опадрай II 85 F на таблетки-ядра обеспечивает получение стабильной лекарственной формы в течение 2-х лет хранения.

Ключевые слова: экстракт эхинацеи пурпурной, янтарная кислота, таблетки, технология.

DEVELOPMENT OF TABLET DOSAGE FORM CONTAINING ECHINACEA PURPUREA EXTRACT AND SUCCINIC ACID

I. Ye. Tsokalo, O. I. Zaytsev

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the studies on the development of the tablet dosage form containing purple coneflower (*Echinacea purpurea*) and succinic acid (2:1) were carried out. Effects of excipients on tablet mass manufacturing characteristics and quality data of produced tablets was established. Opadry II 85 F moisture-protected film coating applied to the tablet core allows an obtained dosage form to be stable in the course of two-year period of storage.

Key words: extract of *echinacea purpurea*, succinic acid, tablets, technology.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК «СЕДАВІТ®»

© В. Я. Шалата, С. В. Сур

АТ «Галичфарм», Корпорація «Артеріум»

Резюме: у статті наведено результати дослідження впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток «Седавіт®». Для подальших досліджень відібрані ті допоміжні речовини, які забезпечували найкращі результати вивчених показників.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, основні показники таблеток.

Вступ. Підвищена стомлюваність і постійне відчуття втоми – симптоми, на які часто вказують пацієнти на прийомах у лікарів різних спеціальностей. Вказування на ці скарги у загальній популяції, за даними різних авторів, коливається від 10 до 20 % залежно від методів оцінки. Хронічну втому можна охарактеризувати як стан втрати активності та здатності продовжувати будь-яку діяльність. Вона впливає на фізичні та інтелектуальні здібності, знижуючи якість життя. Пацієнти, що відчують хронічну втому, часто скаржаться на порушення сну, дратівливість, зниження пам'яті, уваги, труднощі у засвоєнні інформації, сексуальні порушення. Визначальними феноменами стану хронічної втоми є фізіологічне і патологічне стомлення [1, 2].

Шалений темп сьогодення, економічні негаразди, інформаційні стреси, недосипання призводять до того, що, згідно зі статистикою, відсоток людей, у яких фіксуються функціональні розлади центральної нервової системи, щороку збільшується і на сьогодні вже у кожній третій людині на землі спостерігаються ті чи інші порушення в центральній нервовій системі, що, в свою чергу, різко підвищує ризик виникнення інфарктів та інсультів [4, 9, 10].

Одним з ефективних лікарських засобів для профілактики та лікування функціональних розладів центральної нервової системи є лікарський засіб «Седавіт®, розчин» виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», що має седативну та анксиолітичну дію. Даний лікарський засіб створений на основі комплексного екстракту з кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої, шишок хмелю [5]. Біологічно активні речовини комплексного екстракту є компонентами ферментних систем, які беруть участь в окисно-відновних процесах і позитивно впливають на функціонування нервової і серцево-судин-

ної систем, усувають почуття страху та психічне напруження [6, 7, 11, 12]. Піридоксину гідроклорид (вітамін В₆) та нікотинамід (вітамін РР), що є складовими лікарського засобу, нормалізують функціонування центральної і периферійної нервової системи, беруть участь у процесах тканинного дихання, жирового і вуглеводного обмінів.

Показами для застосування даного лікарського засобу є синдром «менеджера», неврастения, нейроциркуляторна дистонія за гіпертензивним та кардіальним типом; астеничний синдром, артеріальна гіпертензія I стадії, безсоння тощо [5].

Лікарський засіб «Седавіт®, розчин» має певні недоліки щодо зручності для пацієнтів, оскільки така лікарська форма вимагає відміряти дозу перед застосуванням, містить високу концентрацію спирту, упаковка займає певний об'єм, що є незручним для споживачів. Тому з метою розширення лінійки лікарських форм і продовження життєвого циклу препарату було прийнято рішення щодо розробки таблеток Седавіт®, які б містили ті ж самі дози активних речовин, що і в рекомендованій [5] дозі «Седавіту®, розчину», забезпечували точність дозування та зручність у зберіганні і застосуванні.

Мета досліджень – вивчити вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®», що дозволило б розробити оптимальний склад і технологію препарату відповідно до загальних фармакопейних вимог [3].

Методи дослідження. Для вибору оптимального складу таблеток «Седавіт®» було заплановано сформувані складу таблеткових мас з різним вмістом і співвідношенням допоміжних речовин. При цьому було вивчено чотири якісних фактори на чотирьох рівнях. Перелік якісних факторів та їх рівнів наведений в таблиці 1.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток «Севавіт»

Фактори	Рівні факторів
А – Наповнювачі на основі цукрів	a ₁ – лактоза моногідрат a ₂ – сорбіт a ₃ – фарматоза 11 a ₄ – фарматоза 22
В – Наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози	b ₁ – МКЦ 101 b ₂ – МКЦ 102 b ₃ – МКЦ 12 b ₄ – Vitocel
С – Розпушувачі	c ₁ – крохмаль картопляний c ₂ – аеросил c ₃ – натрій кроскармелоза c ₄ – натрій карбоксиметилкрохмаль
Д – Зв'язувальні речовини	d ₁ – 2 % картопляний клейстер d ₂ – 10 % ПВП d ₃ – 5 % ГПМЦ 606 d ₄ – 3 % МЦ - 15

Для вивчення чотирьох факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [8]. Таблетки «Севавіт®» з вмістом Севавіту густого екстракту в перерахунку на суху речовину 0,17 г та різним складом і співвідношенням допоміжних речовин виготовляли в однакових умовах за класичною схемою методом вологої грануляції. Отримані

таблетки контролювали за фармако-технологічними показниками (однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність та розпаданя) [3].

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Севавіт» за фармако-технологічними показниками наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток «Севавіт»

Номер досліджу	А	В	С	Д	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	1,97	1,93	77	75	0,39	0,34	4	5
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	1,98	1,95	126	120	0,21	0,26	14	13
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	1,18	1,22	112	111	0,26	0,29	13	12
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	1,56	1,61	87	80	0,30	0,31	10	11
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	1,70	1,74	54	56	0,17	0,13	24	27
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	3,90	3,86	70	77	0,11	0,15	32	30
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	2,25	2,18	68	62	0,13	0,18	29	24
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	3,54	3,42	59	53	0,16	0,19	25	26
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	3,48	3,49	47	42	0,59	0,51	9	7
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	1,00	1,13	54	53	0,41	0,45	13	12
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	4,37	4,28	52	59	0,45	0,44	12	12
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	4,52	4,45	50	54	0,49	0,49	10	11
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	1,78	1,84	33	36	0,72	0,77	16	15
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	2,69	2,72	45	47	0,63	0,64	22	24
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	3,87	3,83	41	44	0,67	0,60	19	17
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	1,13	1,17	38	34	0,69	0,69	17	16

Примітка: y₁ і y₁' – однорідність маси, %; y₂ і y₂' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₃ і y₃' – стираність таблеток, %; y₄ і y₄' – розпаданя таблеток, хв

Після проведення дисперсійного аналізу отриманих результатів експерименту було встановлено, що на однорідність маси таблеток «Севавіту» найбільш суттєво впливає природа розпушувальних речовин.

Найменше значення стандартного відносно го відхилення (RSD) маси окремих таблеток «Севавіт®» забезпечував натрій карбоксиметилкрохмаль (середнє значення 1,7 %). Наступними були натрій кроскармелоза зі значенням RSD 2,7

% та крохмаль картопляний з показником на рівні 2,8 % та аеросил з показником 3,0 %.

Вплив наповнювачів на основі цукрів на однорідність маси таблеток «Севавіт» відображає нерівність: лактоза моногідрат (RSD 1,7 %) > фарматоза 22 (RSD 2,4 %) > сорбіт (RSD 2,8 %) > фарматоза 11 (RSD 3,3 %).

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найкращі результати щодо однорідності маси таблеток «Севавіт®» було отримано при використанні МКЦ 101 (RSD 2,2 %), наступними вибір зупинили на МКЦ 102 з середнім значенням RSD 2,4 %, Vitocel (RSD 2,7 %) та МКЦ 12 (RSD 2,9 %).

При використанні досліджуваних зволожувачів відзначалася статистична залежність однорідності маси від природи допоміжної речовини, причому найменші результати отримали при зволоженні таблетної маси 3 % розчином МЦ – 15 (RSD 2,2 %).

Дещо вищі показники однорідності маси таблеток «Севавіт» забезпечував 5 % розчин ГПМЦ 606 та 2 % розчин крохмального клейстеру (RSD 2,6 %) . Їм поступався 10 % розчин ПВП (RSD 2,8 %).

Стійкість таблеток до роздавлювання суттєво відрізнялась залежно від складу допоміжних речовин. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання показано на рисунку 1.

Як видно з рисунка 1, найбільш стійкі до роздавлювання таблетки «Севавіт®» отримували при використанні лактози моногідрату, їм поступалися таблетки з сорбітом, фарматозою 11 та фарматозою 22.

Вплив природи мікрокристалічної целюлози на стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання показано на рисунку 2.

Аналіз даних показав, що ранжований ряд переваг для вивчених речовин за впливом на

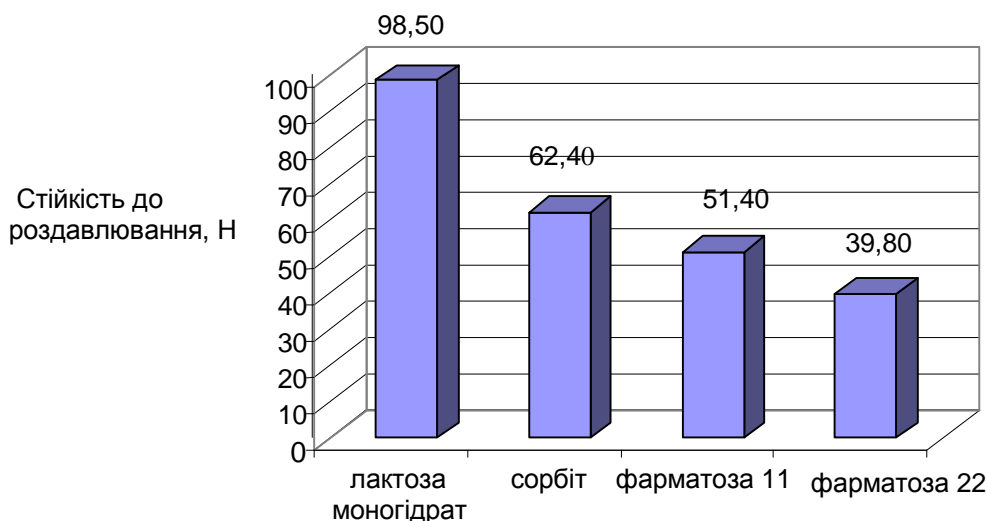


Рис. 1. Вплив наповнювачів на основі цукрів на стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання.

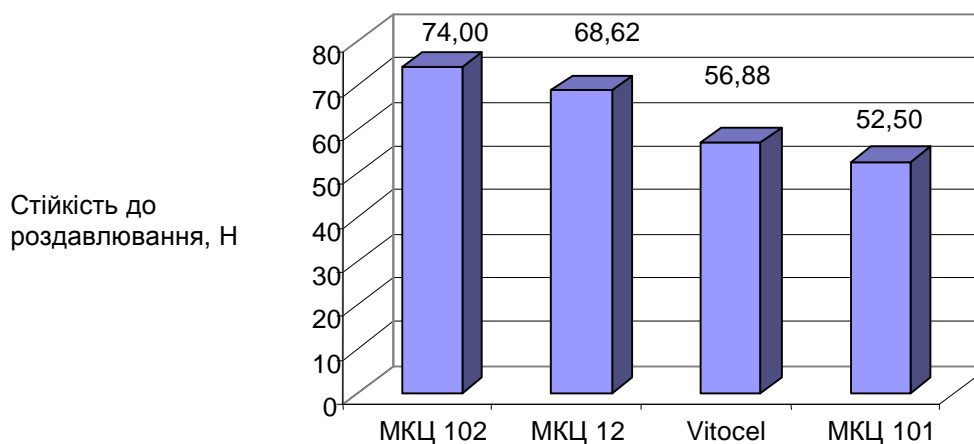


Рис. 2. Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на міцність таблеток «Севавіт®» до роздавлювання.

стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання має наступний вигляд: МКЦ 102 > МКЦ 12 > Vitocel > МКЦ 101.

Подібним чином розглядали дані для інших вивчених факторів та відгуків. Серед зв'язуючих речовин найбільшу стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання забезпечували 10 % розчин ПВП (середнє значення 67,8 Н) і 3 % МЦ – 15 (67,1 Н), які мають перевагу над розчинами ГПМЦ (60,0 Н) та крохмальним клейстером (57,0 Н). Серед розпушувальних речовин найбільшу стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання забезпечував аеросил (68,1 Н). Для таблеток із натрій кроскармелозою механічна міцність ха-

рактеризувалась середнім значенням на рівні 64,5 Н, з крохмалем картопляним – на рівні 60,2 Н. Незначно гірші результати забезпечував натрій карбоксиметилкрохмаль (59,1 Н).

Аналіз впливу допоміжних речовин на стиранисть таблеток Севавіт® показав, що найкращі результати отримували при використанні сорбіту, лактози моногідрату, фарматози 11, найгірші показники – фарматози 22 (рис. 3).

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найменше значення стиранисті таблеток отримували при використанні МКЦ 102, наступні місця займали МКЦ 12, Vitocel та МКЦ 101 (рис. 4).

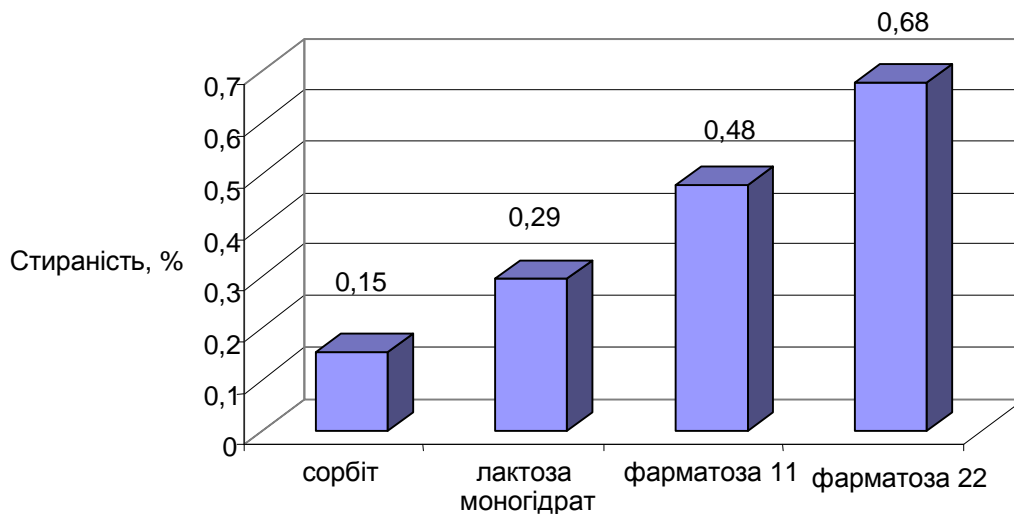


Рис. 3. Вплив наповнювачів на основі цукрів на стиранисть таблеток «Севавіт®».

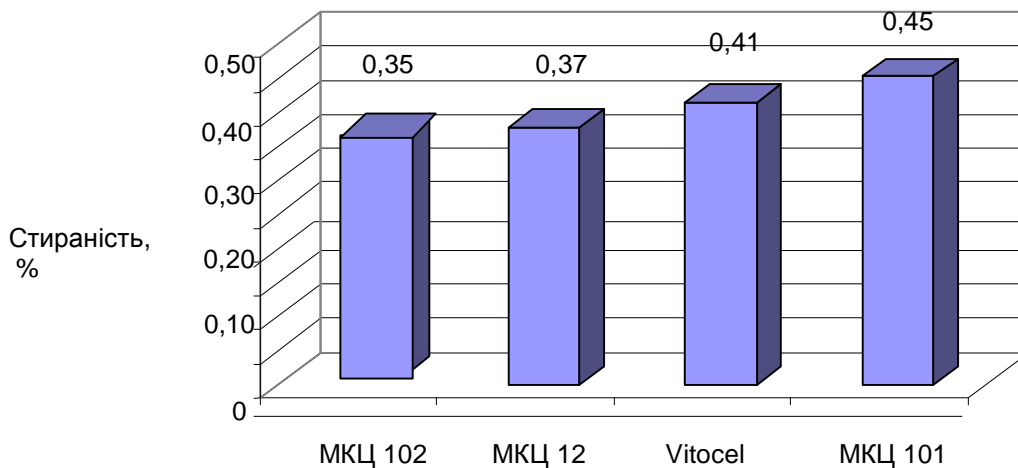


Рис. 4. Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на стиранисть таблеток «Севавіт®».

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що допоміжні речовини суттєво впливають на час розпадання таблеток «Севавіт®». Так, при вивченні впливу допоміжних речовин на основі цукрів встановлено, що найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили лактози моногідрат (середнє значення 10,2 хв) і фар-

матоза 11 (10,7 хв), наступні місця займали фарматоза 22 (18,2 хв) та сорбіт (27,1 хв).

Вивчені зразки мікрокристалічної целюлози суттєво збільшували час розпадання таблеток «Севавіт®». Так, МКЦ 101 забезпечував руйнування готових лікарських форм у водному середовищі через 13,4 хвилини. За швидкістю роз-

падання таблеток Vitocel мав суттєву перевагу (15,8 хв) над МКЦ 12 (17,2 хв), а також МКЦ 102, що забезпечував розпадання таблеток «Седавіт®» впродовж 20 хвилин.

Вплив вивчених зволожувачів на час розпадання таблеток Седавіт® був дуже суттєвим. При використанні 2 % розчину крохмального клейстеру середнє значення часу розпадання таблеток складало 15,1 хв, йому дещо поступався 3 % розчин МЦ - 15 (16,1 хв), 10 % розчин ПВП (17,4 хв) та 5 % розчин ГПМЦ 606 (17,7 хв).

Оскільки таблетки «Седавіт®» у своєму складі містять екстрактивні речовини, вивчали вплив різних компонентів на водопоглинання препарату в умовах 80 % вологості в ексикаторі.

У результаті проведеного експерименту встановлено, що найменше поглинання вологи спостерігається при використанні як допоміжних речовин гранулаку 70 (0,79 %), МКЦ 102 (0,77 %), натрію кроскармелози (0,83 %), 2 % крохмального клейстеру (0,90 %).

Висновок. Проведені дослідження дозволили встановити вплив чотирьох основних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®». За показниками однорідності маси таблеток, їх стійкості до роздавлювання та стираності у більшості серій дослідів були отримані результати, що відповідали вимогам ДФУ [3].

За показником часу розпадання отримані таблетки «Седавіт®» тільки у трьох серіях дослідів розпадались за час, менше 15 хв, що вказує на критичність цього показника при розробці оптимального складу таблеток.

У результаті експерименту встановлено, що з метою досягнення відповідності таблеток «Седавіт®», які містять 0,17 мг Седавіту екстракту густого, всім показникам якості, оптимальним є склад таких допоміжних речовин: гранулак 70, МКЦ 102, натрій кроскармелоза, крохмаль картопляний, 2 % крохмальний клейстер або вода.

Література

1. Вознесенская Т. Г. // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 14(196). – С. 6.
2. Вознесенская Т. Г., Федотова А. В., Фокина Н. М. // Лечение нервных болезней. – 2001. – 210 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Осокина О. И. Распространенность невротических расстройств в различных профессиональных группах населения / О. И. Осокина, В. А. Абрамов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 239-242.
5. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу «Седавіт®, розчин», виробництва АТ «Галичфарм», Корпорація «Артеріум»;
6. Дрогвоз С. М. // Седативні засоби. – 2006. – С. 61-65.
7. Харкевич Д. А. // Фармакологія. – 2000. – С. 230.
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
9. Сметанина Е. И. Фитотерапевтический подход к лечению вегетососудистой дистонии / Е. И. Сметанина, Е. В. Юрченко // Провизор. – 2004. – № 4. – С. 36-39.
10. Смулевич А. Б. Сыркин А. Л. // Психокardiология. – М.: МИА, 2005. – 776 с.
11. Воробьева О. В. Фитопрепараты в профилактике и терапии психовегетативных расстройств / О. В. Воробьева, Е. И. Акарачкова // Врач. – 2007. – № 5. – С. 57-58.
12. Шабанов П. Д. Психофармакология / П. Д. Шабанов. – СПб.: Н-Л, 2008. – 384 с.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК «СЕДАВИТ®»

В. Я. Шалата, С. В. Сур

АО «Галичфарм», Корпорація «Артеріум»

Резюме: в статье приводятся результаты исследования влияния вспомогательных веществ на основные показатели таблеток «Седавит®». Для дальнейших исследований отобраны те вспомогательные вещества, которые обеспечивали наилучшие результаты изученных показателей.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, основные показатели таблеток.

STUDY OF EXCIPIENTS ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLETS «CEDAVIT ®»

V. Ya. Shalata, S. V. Sur

SC Halychpharm, Arterium Corporation

Summary: this article adduces the results of the excipients influence on the basic parameters of tablets Sedavit ®. For further research were selected excipients, which provided the best results of indices.

Key words: pills, excipients, key indicators of pills.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 631.331.4+658.516.1+615.361+615.32

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ТРАВИ ЧЕБРЕЦЮ

© Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, О. А. Подплетня*

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

*Дніпропетровська державна медична академія

Резюме: проведено аналіз складу і фармакологічної активності біологічно активних речовин трави чебрецю, на основі якого обґрунтовано вибір маркерів для стандартизації препаратів на основі трави чебрецю.

Ключові слова: трава і препарати чебрецю, біологічно активні речовини, фармакологічна дія, застосування, активні маркери.

Вступ. Хвороби органів дихання займають одне з перших місць серед найрозповсюдженіших захворювань. Частка цієї патології складає третину всіх зареєстрованих в Україні захворювань, в структурі смертності вони посідають четверте місце після захворювань системи кровообігу, злоякісних новоутворень і нещасних випадків [1, 2]. Для лікування бронхолегеневих захворювань, разом із синтетичними, широко призначають препарати рослинного походження, які мають відомі переваги [3, 4]. Чільне місце на ринку муколітиків рослинного походження займають ЛЗ на основі чебрецю.

Зростаючі вимоги до якості усіх лікарських засобів вимагають розробки надійних та об'єктивних методик аналізу. Стосовно препаратів рослинного походження до цих завдань додається ще задача вибору біологічно активних речовин – маркерів доброякісності готового лікарського засобу.

Тому метою нашої роботи було проведення аналізу взаємозв'язку складу біологічно активних речовин трави чебрецю та їх фармакологічної активності та наукове обґрунтування вибору маркерів доброякісності ЛЗ чебрецю, які застосовують при лікуванні бронхолегеневих захворювань.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження була інформація щодо складу і біологічної активності БАР трави чебрецю та досвіду її застосування. Використані загальні методи аналізу даних літератури і логічного аналізу в ланцюзі «склад – структура – активність», а також комп'ютерний прогноз фармакологічної активності хімічних речовин згідно з програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Програма базується на передбаченні можливої фармакологічної активності з урахуванням фармакофорних фрагментів, що входять до складу молекули. Комп'ютерному прогнозу активності були піддані БАР, які, за даними літератури [4], присутні у траві чебрецю (табл. 1).

Таблиця 1. Біологічно активні речовини трави чебрецю

Клас сполук	Представники біологічно активних речовин
сполуки моно- і сесквітерпенового ряду	мірцен, ліналоол, гераніол, α -пінен, β -пінен, трициклен, транс-4-туйанол, лимонен, пінокарвон, α -терпінен, борнеол, п-цимен, ліналоол, транс-каріофілен, камфен, 1,8-цинеол, п-цимен, камфенілон, ліналол, α -терпінеол, вербенон, β -каріофілен, γ -терпінен, γ -кадинен
прості феноли	тимол, карвакрол
фенолокислоти	хлорогенова, розмаринова, галова, кофейна
флавоноїди	лютеолін, апігенін, акацетин, скутеляреїн
кумарини	кумарин

Результати й обговорення. Згідно з даними літератури [2, 9], біологічна активність препаратів чебрецю зумовлена присутністю в рослинній сировині складного комплексу біологічно активних сполук моно- і сесквітерпенового ряду, простими фенольними сполуками, флаво-

ноїдами, фенолокислотами, амінокислотами, полісахаридами та ін.

Різні види фармакологічної активності пов'язують з тими чи іншими біологічно активними речовинами. Так, протизапальна дія трави чебрецю зумовлена наявністю в ній карвакролу та

лютеоліну [7, 9], антимікробна і бактерицидна активності пов'язані з вмістом тимолу та інших представників ефірної олії чебрецю [6], флавоноїди та фенолокислоти забезпечують також антиоксидантну, противиразкову, антинематодну дію [8].

БАР трави чебрецю зумовлюють також спазмолітичні, бронхолітичні, секретолітичні, фунгіцидні, антигельмінтні властивості, зокрема, спазмолітичну активність пов'язують з вмістом кумаринів, ефірна олія проявляє муколітичну та протівірусну дію [3].

Така комбінація БАР трави чебрецю спричиняє відхаркувальну та секретолітичну дію, в ре-

зультаті якої підвищується рухова активність миготливого епітелію та ферментується густий в'язкий секрет. Крім того, забезпечується спазмолітичний ефект, що вбачається в помірній бронходилатації, полегшенні дихання, особливо під час експіраторної фази [1]. Окрім аналізу літературних даних щодо БАР трави чебрецю та їх фармакологічної дії, ми проаналізували результати прогнозу фармакологічної активності окремих представників різних БАР трави чебрецю згідно з програмою PASS.

У таблиці 2 наведено результати прогнозу фармакологічної активності БАР чебрецю як оцінка ймовірності прояву (P_a) різних видів ак-

Таблиця 2. Результати прогнозу фармакологічної активності біологічно активних речовин трави чебрецю

БАР	Індекс активності, P_a	БАР	Індекс активності, P_a
Спазмолітична активність			
α -пінен	0,577	Тимол	0,607
β -пінен	0,668	карвакрол	0,563
борнеол	0,572	камфен	0,552
кумарин	0,977; 0,897; 0,530		
Муколітична активність			
карвакрол	0,819	лімонен	0,561
кумарин	0,687	ліналоол	0,928
апігенін	0,851	γ - терпінеол	0,666
трициклен	0,705	γ - кадинен	0,613
вербенон	0,703	β - каріофілен	0,548
Антибактеріальна активність			
лімонен	0,550	карвакрол	0,741
тимол	0,767		
Протизапальна активність			
лютеолін	0,965	карвакрол	0,579
тимол	0,537	1,8- цинеол	0,505
гераніол	0,602	трициклен	0,678
Антивірусна активність			
лютеолін	0,556	апігенін	0,545
гераніол	0,663	ліналоол	0,673
мірцен	0,676	γ - терпінеол	0,572
тимол	0,602	трициклен	0,749; 0,678
кумарин	0,674	вербенон	0,642
карвакрол	0,582		
Протигрибкова активність			
γ - терпінен	0,720	лімонен	0,565
тимол	0,863	ліналоол	0,580
гераніол	0,769		
Протикашльова активність			
γ - терпінеол	0,574	лімонен	0,550
Антиастматична активність			
γ - терпінеол	0,552		
Антигельмінтна активність			
апігенін	0,593	лютеолін	0,520
кумарин	0,538	лімонен	0,608
γ - терпінеол	0,571; 0,608	тимол	0,818
карвакрол	0,781		

БАР	Індекс активності, P_a	БАР	Індекс активності, P_a
Анальгезуюча активність			
кумарин	0,865	апігенін	0,720
Протипухлинна активність			
тимол	0,671	карвакрол	0,721
апігенін	0,805; 0,589; 0,615; 0,592	лютеолін	0,542
кумарин	0,748; 0,711	гераніол	0,629; 0,513
Антиметастатична активність			
тимол	0,676	ліналоол	0,688
кумарин	0,914	γ -терпінеол	0,574
гераніол	0,663	трициклен	0,539; 0,571
γ -кадинен	0,843	β -каріофілен	0,721
карвакрол	0,676	мірцен	0,686
розмаринова кислота		0,705	
Антиоксидантна активність			
тимол	0,529	лютеолін	0,799
апігенін	0,747	мірцен	0,513
гераніол	0,520	ліналоол	0,545
карвакрол	0,579	розмаринова кислота	0,577
Антинеопластична активність			
тимол	0,525	лютеолін	0,658
кумарин	0,748	карвакрол	0,721
карвакрол	0,6	ліналоол	0,537
γ -терпінеол	0,581	γ -кадинен	0,529; 0,536
каріофілен	0,796	вербенон	0,587
Антиалкогольна активність			
тимол	0,760	апігенін	0,739
Цитостатична активність			
лютеолін	0,542	гераніол	0,638
мірцен	0,514	апігенін	0,549
Противиразкова активність			
гераніол	0,552	кумарин	0,573
ліналоол	0,640		
Антиневротична активність			
тимол	0,818	карвакрол	0,822

тивності. До уваги брали види активності з індексом $P_a > 0,5$. Чим більше значення індексу P_a , тим вища ймовірність виявити дану активність в експерименті.

Як впливає з представлених у таблиці 2 даних, трава чебрецю, завдяки різноманітному комплексу БАР, має широкий спектр фармакологічної активності. Виходячи із застосування трави чебрецю та її препаратів при лікуванні бронхолегеневих захворювань важливими та вартими уваги є муколітична, протикашльова, антиастматична, протизапальна, спазмолітична, антивірусні та протигрибкова активності БАР, завдяки яким вона є ефективною. Таким чином, обираючи активні маркери в процесі розробки підходів до стандартизації препаратів чебрецю, слід звернути увагу на БАР, що проявлятимуть дані види активності.

У третьому доповненні до ДФУ [13] наведена фармакопейна стаття на траву чебрецю, згідно з якою ідентифікаційними та кількісними маркерами її доброякісності є тимол і карвакрол та вміст ефірної олії відповідно. Разом з тим, аналіз ринку препаратів чебрецю показав, що у їхньому виробництві застосовуються здебільшого рідкі водні та водно-спиртові екстракти, останні отримано з використанням водно-спиртових сумішей з низьким вмістом спирту. Перехід компонентів ефірної олії, яка є гідрофобною за природою, у такі екстракти є незначним. Тому ГЛЗ на основі чебрецю, очевидно, проявляють очікувану фармакологічну активність не лише за рахунок тимулу та карвакролу, але й за рахунок інших БАР, зокрема, флавоноїдів, яким, як показано у таблиці 2, також властиві муколітична (апігенін), протизапальна (лютеолін), анти-

вірусна (апігенін, лютеолін) активності. Тому при стандартизації ГЛЗ на основі трави чебрецю, крім тимолу і карвакролу, необхідно ідентифікувати і визначати кількісно флавоноїди. Ідентифікаційними маркерами, таким чином, будуть тимол, карвакрол, флавоноїди, а кількісними – сума флавоноїдів.

Використана нами програма прогнозу фармакологічної активності не дає інформації щодо глікозидних форм БАР і власне самих полісахаридів. Проте загальновідома муколітична активність полісахаридів трави і коренів алтеї. Тому слід очікувати, що водні екстракти трави чебрецю міститимуть цей клас сполук і, завдяки їм, також виявлятимуть муколітичну дію, в зв'язку з чим до активних маркерів доброякісності ГЛЗ на основі водних екстрактів чебрецю слід, крім вищевказаних, додати полісахариди.

Як впливає з даних таблиці 2, БАР трави чебрецю властиві й інші види активності: анальгезуюча, протипухлинна, антигельмінтна, антимагністична, цитостатична активності, що вказує на високу ймовірність ефективності її застосування при лікуванні не лише бронхолегеневих захворювань. Підтвердженням такого припущення є, на даний час ще незначні, але вже опубліковані результати досліджень, проведених І. Ф. Беленичевим, Н. Р. Батурую та ін. про

антиоксидантну та протизапальну властивість трави чебрецю [8]. Ф. Ф. Гордєєнявим і І. П. Чемірко встановлена ефективність даної ЛРС при лікуванні алкоголізму. Цікавими є також дослідження із вивчення впливу на сечостатеву систему за рахунок компонентів ефірних олій тощо.

Висновки. 1. На підставі аналізу складу БАР трави чебрецю та їхньої фармакологічної активності встановлено, що тимол, карвакрол, флавоноїди, які мають муколітичну, спазмолітичну, протизапальну, антибактеріальну і антивірусну активність, забезпечують очікуваний, відповідно до призначення ГЛЗ, фармакологічний ефект. Тому вони є активними маркерами для стандартизації препаратів на основі трави чебрецю.

2. Наявність у складі препарату широкого спектра речовин з протизапальною, спазмолітичною, анальгезуючою, цитостатичною, протипухлинною активністю спонукає до вивчення можливості її застосування у терапії онкозахворювань.

3. Аналіз зв'язку БАР – активність дозволяє попереднє моделювання технології екстрактів. Обираючи оптимальну концентрацію спиртового розчину для отримання екстракту, можна керувати складом БАР у ньому, а отже, видом активності отриманого екстракту.

Література

1. Зупанец І. А. Кашель / І. А. Зупанец // Фармацевт-практик. – 2005. – № 1. – С. 65-66.
2. Лекарственные растения: Справочное пособие / Н. И. Гринкевич, И. А. Баладина, В. А. Ермаков и др. ; под ред. Н. И. Гринкевич. -М.: В., 1991. –398 с.
3. Товстуха Є. С. Фітопрепарати – лікарські засоби майбутнього / Є. С. Товстуха // Фітотерапія в Україні. – 1998. – № 2-3. – С. 20-21.
4. Толок А. Я. Порівняльний аналіз фенольних сполук в екстрактах чебрецю / А. Я. Толок, Н. Р. Батура // Вісник Запорізького держ. ун-ту. – 1998. – № 1. – С. 161-171.
5. Толок А. Я. До питання про комплексне використання трави чебрецю / А. Я. Толок, Н. Р. Батура // Вісник Запорізького державного університету. – 1998. – №1. – С. 10-14.
6. Беленичев І. Ф. Протизапальна активність експе-

- риментальних комплексів вилучень з трави чебрецю / І. Ф. Беленичев, Н. Р. Батура, А. Я. Толок [та ін.] // Вісник Запорізького державного університету. – 1999. – № 1. – С. 28-30.
7. Примаченко Ю. М. Вивчення антимікробної активності рослинних ефірних олій / Примаченко Ю. М. // Ветеринарна біотехнологія. – 2009. – № 14. – С. 29-32.
8. Беленичев І. Ф. Антиоксидантна активність експериментальних комплексів, вилучених з трави чебрецю / Беленичев І. Ф., Батура Н. Р., Толок А. Я. [та ін.] // Вісник запорізького державного університету. – 1999. – №2. – С. 1-3.
9. Сур С. В. Состав эфирных масел лекарственных растений / С. В. Сур // Растит. ресурсы. – 1993. – Вып. 1. – С. 98-117.
10. Державна фармакопея України. – 1-ше вид. Довповнення 3. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 280 с.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АКТИВНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТРАВЫ ТИМЬЯНА

Н. О. Заривна, Л. В. Вронска, Е. А. Подплетня*

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

**Днепропетровская государственная медицинская академия*

Резюме: проведен анализ состава и фармакологической активности биологически активных веществ травы тимьяна, на основе которого обоснован выбор маркеров для стандартизации препаратов на основе травы тимьяна.

Ключевые слова: трава и препараты тимьяна, биологически активные вещества, фармакологическое действие, применение, активные маркеры.

RATIONALE FOR THE CHOICE OF ACTIVE MARKERS IN STANDARDIZATION OF DRUG HERBAL THYME

N. O. Zarivna, L. V. Vronska, O. A. Podpietnia*

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

**Dnipropetrovsk State Medical Academy*

Summary: an analysis of the pharmacological activity of biologically active substances thyme herbs on which the choice of markers for standardization of products based on herbs thyme, was conducted.

Key words: herb and thyme preparations, biologically active substances, pharmacological action, application, active markers.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком
УДК 615.15:614.27

ВИВЧЕННЯ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНИХ МОТИВАЦІЙ ПРОВІЗОРІВ ПРИ ВІДПУСКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

©М. Ю. Гром, О. Л. Гром, А. Й. Дацко, А. В. Комар, І. М. Зелінська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: згідно з методиками Маслоу, Елерса і Шейна проведено анкетне опитування фармацевтів на предмет оцінки соціально-психологічних мотивацій при відпуску ліків. Результати кореляції та ранжування оцінок мотиваційних факторів відпуску ліків свідчать, що у фармацевтів із високим рівнем професійної компетенції основним мотиваційним фактором рекомендації ліків є їх ефективність. 44% фармацевтів з відсотковою формою оплати праці при рекомендації споживачу ліків звертають увагу на власну вигоду і вони не належать до категорії особистостей з мотивацією високих матеріальних потреб. Не підтверджується гіпотеза, що фармацевти з високою мотивацією до успіху рекомендують ліки за ціновим фактором.

Ключові слова: соціально-психологічні мотивації, відпуск ліків, фармацевти.

Вступ. Діяльність персоналу будь-якої організації, в тому числі аптек, тісно пов'язана з мотивацією. Напрямок та характер трудової поведінки працівника базується на певних мотивах, внутрішніх спрямуваннях та особистісних цінностях, в основі яких лежать незадоволені потреби. Для результативного впливу на поведінку персоналу та можливість її змінювати необхідне розуміння та знання потреб своїх працівників. Розрізняють внутрішню та зовнішню мотивації. Внутрішня мотивація – це відносно стійка система мотивів, які визначають поведінку особи, а зовнішня мотивація – це процес спонукання інших осіб до діяльності із досягнення цілей організації [3, 4, 6]. Процес мотивації персоналу досить складний та неоднозначний і опрацьована на сьогодні методологія мотивації не є самодостатньою для розуміння та використання в практичній ситуації менеджера фармацевтичного персоналу, в професійній обов'язки якого входить реалізація соціально значимих споживчих товарів першої необхідності – лікарських засобів (ЛЗ) [2,5].

Мета нашого дослідження – вивчення соціально-психологічних особливостей факторів мотивації фармацевтів першого столу безпосе-

редньо здійснюючих реалізацію ЛЗ. Вивчення соціально-психологічних аспектів діяльності фармацевтичних працівників при реалізації ЛЗ проводили з метою перевірки гіпотези та думки, що в умовах ринкової економіки в аптеках нівелюються функції та етичні засади закладу охорони здоров'я, а домінуючої ролі набувають функції торгового закладу, що при відпуску і рекомендаціях ЛЗ фармацевти першочергово керуються власною матеріальною вигодою, а не принципами раціональності, гуманізму, фармацевтичної етики та деонтології.

Методи дослідження. Для отримання інформації щодо мотивацій фармацевтів при реалізації ЛЗ проводили анкетне опитування та експертну оцінку мотиваційних факторів групою працівників безпосередньо зайнятих реалізацією ЛЗ населенню (96 провізорів та фармацевтів).

Професійно-кваліфікаційна і тендерна характеристика респондентів наведена в таблиці 1. Опрацьована нами анкета складається з двох частин: I частина –паспортна надає інформацію про кваліфікацію, соціальний статус учасників анкетування та місце їх роботи; II – опитувальна частина складається з 8 питань (табл. 2), одне з

Таблиця 1. Професійно-кваліфікаційна характеристика респондентів

Ознака	Стать		Вік		Освіта		Кваліфікац. категорія			Сімейний стан			Форма оплати праці			Стаж роботи за спеціал.		
	жін.	чол.	< 20 р.	> 30 р.	вища	серед.	I	II	б/к	одруж.	неодруж.	мають діти	ставка	ставка+ %	% від обороту	< 5 р.	5-10 р	> 10 р.
К-сть	93	3	70	26	60	36	3	7	86	70	26	62	35	46	15	42	24	30
%	96,8	3,2	72,9	21,1	62,5	37,5	3,1	7,3	89,6	72,9	21,1	64,5	36,4	47,9	15,6	43,7	25,0	31,3

Організація роботи аптечних підприємств

Organization of pharmaceutical structures' work

них передбачає ранжування респондентом вказаних 9-ти чинників. Форма роботи опитування – індивідуальна. Для уникнення стереотипних відповідей для респондентів було завуальоване спрямування анкетування.

На основі проведеного анкетування визначали вплив таких факторів мотивацій за 26-значною шкалою.

Оцінку впливу задоволеності основних потреб на рекомендацію провізора здійснювали за методикою діагностики ступеня задоволеності основних потреб за Маслоу [1]. Респонденту надавалося 15 тверджень, які стосуються ціннісних орієнтацій і які потрібно попарно порівнювати, обравши те, яке більше імпонує (табл. 3). Перше твердження порівнюється з другим, потім з

Таблиця 2. Фактори мотивацій

Фактор впливу на рекомендації	Шкала	Форма впливу
Матеріальний стан відвідувача	I	Впливає
	II	Не впливає
Особисті переваги щодо ЛЗ	III	Нові, брендові ЛЗ
	IV	Традиційні, добре відомі
	V	Засоби народної медицини
Особиста матеріальна вигода	VI	Впливає
	VII	Не впливає
Ефективність ЛЗ залежить від країни-виробника	VIII	Закордонні кращі
	IX	Вітчизняні кращі
	X	Різниці немає
Особисті переваги при самолікуванні	XI	Засоби народної медицини
	XII	ЛЗ традиційної медицини
Ціна як показник якості	XIII	Ціна – показник якості
	XIV	Ціна не є показником якості
Форма оплати праці	XV	Фіксована
	XVI	Фіксована + % від обороту
	XVII	Відсоток від обороту
Вплив окремих факторів на рекомендацію ЛЗ	XVIII	Реклама
	XIX	Власний досвід
	XX	Рекомендації медпредставника
	XXI	Ціна ЛЗ
	XXII	Власна матеріальна вигода
	XXIII	Турбота про клієнта
	XXIV	Матеріальний статус клієнта
	XXV	Морально-етичний статус

Таблиця 3. Стимульний матеріал до методики Маслоу

№	Твердження
1	Досягти визнання і поваги
2	Мати теплі стосунки з людьми
3	Забезпечити своє майбутнє
4	Заробляти на життя
5	Мати гарних співрозмовників
6	Зміцнити своє становище
7	Розвивати свої сили і здібності
8	Забезпечити собі матеріальний комфорт
9	Підвищувати рівень майстерності компетентності
10	Запобігати неприємностям
11	Прагнути до нового і невідомого
12	Забезпечити собі становище впливу
13	Купувати гарні речі
14	Займатись справою, що потребує повної віддачі
15	Бути зрозумілим для інших

третім і т.д. Потім так само порівнюється друге по порядку твердження з третім, четвертим і далі, і так всі твердження. За даною методикою визначали задоволеність за 5 групами основних потреб: матеріальні потреби, потреби безпеки, соціальні (міжособистісні) потреби, потреби у визнанні та потреби у самовираженні. Рівень задоволеності оцінювали за трьома ступенями: задоволеність потреби, часткова незадоволеність та незадоволеність потреби. Сумували бали, поставлені респондентом за кожну з цих цінностей, за схемою: матеріальні потреби – 4+8+13; потреби у безпеці – 3+6+10; соціальні потреби – 2+5+15; потреби у визнанні – 1+9+12; потреби у самовираженні – 7+11+14.

Оцінку мотиваційної спрямованості особистості на досягнення успіху здійснювали за методикою

Т. Елерса «Методика діагностики особистості на мотивацію до успіху». Стимульний матеріал складає 41 твердження, на які респонденту необхідно було дати відповідь «так» чи «ні». Ступінь виразності мотивації до успіху оцінювали сумою балів, які розраховували згідно з ключем методики. Оцінку здійснювали за шкалою:

від 1 до 10 балів – низька мотивація до успіху; від 11 до 16 балів – середній рівень мотивації; від 17 до 20 балів – помірковано високий рівень мотивації; понад 21 бал – занадто високий рівень мотивації до успіху.

При вивченні мотивацій використовували методику Шейна «якорі кар'єри», яка складається з 41 питання (табл. 4), яке оцінюється за десятибальною шкалою: 10 балів – виключно важливо, ... 1 бал – виключно неважливо.

Таблиця 4. Питання до методики Шейна

1	Будувати свою кар'єру в межах своєї наукової чи технічної сфери
2	Здійснювати спостереження і контроль за людьми, впливати на них на всіх рівнях
3	Мати можливість робити все по-своєму і не бути обмеженим правилами якої-небудь організації
4	Мати постійне місце роботи з гарантованим окладом і соціальною захищеністю
5	Застосовувати своє вміння спілкуватися на користь людям, допомагати іншим
6	Працювати над проблемами, які є майже нерозв'язаними
7	Вести такий спосіб життя, щоб інтереси сім'ї і кар'єри взаємно врівноважували один одного
8	Створити і побудувати щось, що буде цілком моїм творінням або ідеєю
9	Продовжувати роботу за своєю спеціальністю, ніж отримати вищу посаду, не пов'язану з моєю спеціальністю
10	Бути першим керівником в організації
11	Мати роботу, не пов'язану з режимом або іншими організаційними обмеженнями
12	Працювати в організації, яка забезпечить мені стабільність на тривалий період часу
13	Використати свої вміння і здібності на те, щоб зробити світ кращим
14	Змагатися з іншими і перемагати
15	Будувати кар'єру, яка дозволить мені не змінювати свій спосіб життя
16	Обійняти високу керівну посаду
17	Присвятити все життя обраній професії
18	Зайняти високу керівну посаду
19	Мати роботу, яка дає максимум свободи і автономії у виборі характеру занять, часу виконання і так далі
20	Залишатися на одному місці проживання, ніж переїхати у зв'язку з підвищенням
21	Мати можливість використовувати свої вміння і талант для служіння важливій меті
22	Єдина дійсна мета моєї кар'єри – це знаходити і вирішувати складні проблеми, незалежно від того, в якій галузі вони виникли
23	Я завжди стараюся приділяти однакову кількість часу моїй сім'ї і кар'єрі
24	Я завжди в пошуку ідей, які дадуть мені можливість почати і побудувати свою власну справу
25	Я погоджуся на керівну посаду лише в тому випадку, якщо вона знаходиться у сфері моєї професійної компетенції
26	Я хотів би досягти такого положення в організації, яке давало б можливість спостерігати за роботою інших і інтегрувати їх діяльність
27	У моїй професійній діяльності я понад усе піклуюся про свою свободу і автономію
28	Для мене важливіше залишитися на нинішньому місці проживання, ніж отримати підвищення або нову роботу в іншій діяльності
29	Я завжди шукав роботу на якій би міг приносити користь іншим
30	Змагання і вигреш – це найважливіші складові моєї кар'єри
31	Кар'єра має сенс лише в тому випадку, якщо вона дозволяє мені вести такий спосіб життя, який подобається

32	Підприємницька діяльність складає велику частину моєї кар'єри
33	Я б швидше пішов з організації, ніж займався роботою, не пов'язаною з моєю професією
34	Я вважаю, що досяг успіху в кар'єрі лише тоді, коли стану керівником високого рівня в солідній організації
35	Я не хочу, щоб мене соромилася якась організація або світ бізнесу
36	Я б надала перевагу організації з довгостроковим контрактом
37	Я б хотіла присвятити свою кар'єру важливій і корисній цілі
38	Я відчуваю себе успішним лише тоді, коли постійно залучений у вирішення складних проблем або в ситуацію змагання
39	Обрати і дотримуватися певного способу життя важливіше, ніж досягнути успіху в кар'єрі
40	Я завжди хотів створити і побудувати свій власний бізнес
41	Я надаю перевагу роботі, яка не пов'язана з відрядженнями

Дана методика містить 9 шкал:

1. Професійна компетентність
2. Менеджмент
3. Автономія (незалежність)
4. Стабільність роботи
5. Стабільність місця проживання
6. Служіння
7. Виклик
8. Інтеграція стилів життя
9. Підприємництво

Диференційовано для кожного респондента розраховували показник шкали його кар'єрної

орієнтації таким чином: сумували бали виставлені респондентом питанням, які належать до даної орієнтації і ділили на кількість цих питань (табл. 5). Орієнтація вважається яскраво вираженою, якщо показник вище шкали кар'єрної орієнтації вище 6 балів. Методом кореляційного аналізу нами проаналізовано вплив і взаємозв'язок факторів, поданих респондентам у вигляді питань анкети і стимульного матеріалу вищезазначених методик на мотивацію при відпуску ЛЗ. Для цього використовували пакет прикладних програм «Statistica 6.0».

Таблиця 5. Ключ методики

	Кар'єрна орієнтація	Номери питання	Кількість питань
1	Професійна компетентність	1, 9, 17, 25, 33	5
2	Менеджмент	2, 10, 18, 26, 34	5
3	Автономія (незалежність)	3, 11, 19, 27, 35	5
4	Стабільність роботи	4, 12, 36	3
5	Стабільність місця проживання	20, 28, 41	3
6	Служіння	5, 13, 21, 29, 37	5
7	Виклик	6, 14, 22, 30, 38	5
8	Інтеграція стилів життя	7, 15, 23, 31, 39	5
9	Підприємництво	8, 16, 24, 32, 40	5

Результати й обговорення. Розраховані значення коефіцієнтів кореляції вказують на суттєвий прямий кореляційний зв'язок між шкалами професійна компетентність і рекомендації за ефективністю ($r = 0,36$, при $p \leq 0,05$), викликом іновітніми ЛЗ ($r = 0,38$), відсоткова ставка і рекомендації через власну фінансову вигоду ($r = 0,35$); фінансова ставка і ціна не показник якості ($r = 0,37$); рекомендації за ефективність і дотримання морально-етичного кодексу ($r = 0,59$); потреба в безпеці і рекомендації агента ($r = 0,37$); матеріальні потреби і матеріальний стан клієнта ($r = 0,40$); інтеграція стилів життя і врахування власної вигоди.

Непрямий, кореляційний зв'язок має місце між шкалами професійна компетентність і надання

перевагам народним методам лікування ($r = -0,44$); мотивацією до успіху і стабільністю місця роботи ($r = -0,42$); автономією і впливом реклами на рекомендації провізора ($r = -0,38$); виклик і перевагами традиційним ЛЗ ($r = -0,46$); власна вигода і турбота за клієнта ($r = -0,43$); фіксована ставка і матеріальні потреби ($r = -0,39$).

Зрозумілим виявився прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,35$, при $p \leq 0,05$) між рекомендацією лікарського засобу через власну фінансову вигоду і відсоткову ставку провізора від ви торгу. Так само зрозумілим є прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,37$, при $p \leq 0,05$) між фіксованою ставкою провізора і тим, що він вважає, що ціна не є показником якості та ефективності.

Вивчення соціально-психологічних мотивацій фармацевтів-першостільників при відпуску ЛЗ населенню проводили з метою перевірки трьох гіпотез:

1. Провізор (фармацевт), у якого високий рівень професійної компетенції, рекомендує лікарський засіб за його ефективністю.

2. Провізор (фармацевт), у якого відсоткова ставка, при рекомендації лікарського засобу звертає увагу на власну фінансову вигоду і має високий рівень матеріальних потреб.

3. Провізори (фармацевти), у яких висока мотивація до успіху, рекомендують ліки за ціновим показником.

Висновки. Результати проведеного кореляційного аналізу оцінки фармацевтами 41 факторних питань стосовно мотивацій відпуску ЛЗ вказують на правильність гіпотези, що спеціалісти з високим рівнем професійної компетенції при відпуску ЛЗ першочергово надають перевагу їх ефективності для пацієнта. Підтвердженням цього є суттєвий прямий кореляційний зв'язок між шкалами професійна компетентність і рекомендації за ефективністю ($r = 0,36$), рекомендації за ефективністю і дотримання морально-етичного кодексу ($r = 0,59$), матеріальні потреби і матеріальний стан клієнта ($r = 0,40$), а також від'ємні значення коефіцієнтів кореляції між шкалами професійна компетентність і рекомендації за ефективністю ($r = -0,44$), автономія і вплив реклами ($r = -0,38$), власна вигода і турбота про клієнта ($r = -0,43$). Окрім того, при ранжуванні сьомого питання анкети (фактори впли-

ву на Ваші рекомендації) 65 % респондентів рекомендацію ЛЗ за їх ефективністю ставлять на перші три місця.

Друга гіпотеза підтверджується частково, так лише 20 % респондентів, які працюють за відсотковою формою оплати праці, при відпуску ліків орієнтуються на власну фінансову вигоду, а 46 % і 34% працівників цієї групи відповідно інколи або зовсім не керуються власною вигодою при наданні фармацевтичної опіки.

Також частково підтвердилася друга гіпотеза. У другій гіпотезі підтвердилося припущення, що провізор, у якого відсоткова ставка, звертає увагу на власну фінансову вигоду при рекомендації лікарського засобу. 46% провізорів респондентів на питання анкети чи зважаєте Ви на власну фінансову вигоду при рекомендації лікарського засобу відповіли, що інколи, 34% провізорів відповіли, що не звертають увагу на власну фінансову вигоду і тільки 19 провізорів (20%) відповіли, що звертають увагу на власну фінансову вигоду.

Стосовно другої частини гіпотези, що провізори, які звертають увагу при рекомендації лікарського засобу на власну фінансову вигоду, мають високі матеріальні потреби не підтвердилася. Попри це 44% провізорів при ранжуванні рекомендаційних факторів поставили власну матеріальну вигоду на перші п'ять місць і 36 провізорів (38%) поставили власну фінансову вигоду на останнє, дев'яте місце.

Також не знайшла підтвердження третя гіпотеза, що провізори з високою мотивацією до успіху рекомендують ліки за ціновим фактором.

Література

1. Маслоу А. Г. Мотивация и личность: пер. с англ. – СПб.: Евразия, 1999. – 403 с.
2. Мельман В. А. Эффективные коммуникации на уровне «провизор – потребитель» // Провизор. – 2008. – № 18 – С. 6-11.
3. Толочко В. М., Галій Л. В., Васілін В. Ю. Дослідження організації праці провізора аптеки // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 18. – С. 48-55.

4. Толочко В. М., Галій Л. В. Мотивация персонала фармацевтических организаций // Провизор. – 2008. – С. 21-24.
5. Толочко В. М., Галій Л. В. Требования к персоналу фармацевтических организаций: квалификация или компетенции? // Провизор. – 2009. – № 3. – С. 7-12.
6. Перцев І. М. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. – Вінниця : Нова книга, – 2007. – С. 105-110.

ИЗУЧЕНИЕ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МОТИВАЦИЙ ПРОВИЗОРОВ ПРИ ОТПУСКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

М. Ю. Гром, О. Л. Гром, А. И. Дацко, А. В. Комар, И. М. Зелинская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: согласно методик Маслоу, Элерса и Шейна осуществлен анкетный опрос фармацевтов на предмет оценки социально-психологических мотиваций при отпуске лекарственных средств. Результаты корреляции и ранжирования оценок мотивационных факторов отпуска лекарств свидетельствуют, что у фармацевтов с высоким уровнем профессиональной компетенции основным мотивационным фактором рекомендации лекарств является

их эффективность. 44 % опрошенных фармацевтов с процентной формой оплаты труда при рекомендации посетителю аптеки лекарств обращают внимание на личный материальный интерес и, что они не относятся к категории личностей с мотивацией высоких материальных запросов. Не подтверждается гипотеза, что фармацевты с высокой мотивацией к успеху, а таких большинство, рекомендуют лекарства за ценовым фактором.

Ключевые слова: социально-психологические мотивации, отпуск лекарств, фармацевты.

RESEARCH OF SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL MOTIVATIONS OF PHARMACISTS DURING DRUGS DISPENSING

M.Yu. Hrom, O. L. Hrom, A.Y. Datsko, A. V. Komar, I. M. Zelinska

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: survey of pharmacists regarding estimation of social and psychological motivations during drugs dispensing was carried out according to methods of Maslow, Ehlers and Shane. Results of correlation and ranking of estimates of motivating factors during drug dispensing show that drugs effectiveness is the main motivating factor among pharmacists with high level of professional competence. 44 % of pharmacists with interest-bearing salaries pay attention on personal benefits. Hypothesis that pharmacists with high motivation to success recommend drugs according to their cost was not proved.

Key words: social and psychological motivations, drugs dispensing, pharmacist.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 683.014.24:582.635.3-035.23]- 067

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО

© **Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра**

Ужгородський національний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті наведено результати вивчення гострої токсичності густого екстракту з надземної частини хрину звичайного в експерименті на білих щурах обох статей. Доведено нешкідливість даної лікарської форми і встановлено, що досліджуваний екстракт належать до V класу токсичності - практично нешкідливих речовин.

Ключові слова: гостра токсичність, білі щури, густий екстракт, листя хрину.

Вступ. Останнім часом помітно зросла зацікавленість до рослинних лікарських засобів. Це зрозуміло, оскільки фітопрепарати мають багато переваг над синтетичними: вони впливають одразу на кілька патогенетичних ланок захворювання, безпечні, діють м'яко, добре сприймаються, характеризуються вигідними фармако-економічними показниками [2, 5].

Багато з них є імпортованими засобами, що утрудняє їх доставку та призводить до здорожчання у мережі аптек. Звідси виникає потреба у пошуку місцевої рослинної сировини, яку можна було б використати для створення нових ліків.

Нашу увагу привернув хрін звичайний, який давно використовується народною медициною. Біологічно активні речовини, які містяться в корені хрину, мають широкий спектр дії на організм [3]. Застосування знайшли засоби, виготовлені з підземної частини рослини, надземна частина залишається практично не вивченою.

При дослідженні нового лікарського засобу обов'язковою характеристикою поряд з вивченням лікувальних властивостей є визначення показника LD_{50} (середньолетальна доза), що визначається при вивченні гострої токсичності [1]. Це дозволяє оцінити ступінь токсичності препарату, широту його терапевтичної дії і співвідношення шкідливість/нешкідливість в умовах застосування препарату в дозах, що у декілька десятків та сотень разів перевищують терапевтичну.

Метою даної роботи було створити лікарську форму з листя хрину звичайного та вивчити її безпечність в експерименті на тваринах.

Методи дослідження. З метою визначення LD_{50} та відтворення клініки гострого отруєння гостру токсичність густого спиртового екстракту з листя хрину звичайного вивчали відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [1] на білих щурах обох статей за умов

одноразового внутрішньошлункового введення. Згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України при виборі доз для внутрішньошлункового введення лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) – 5000 мг/кг, якщо при цьому не спостерігається загибелі, введення більшої дози, як правило, є недоцільним. Зважаючи на вищенаведене для проведення дослідження нами була обрана доза густого екстракту 5000 мг/кг, яку вводили одноразово внутрішньошлунково щурам самцям та самкам з масою тіла 180-210 г. Розчин для введення готували шляхом розведення 1 г густого екстракту в 5 мл води, який отримувала одна тварина. Після його введення за щурами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали загальний стан тварин, летальність, динаміку маси тіла тварин, а по закінченні досліду після виведення тварин з експерименту проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів та систем та розраховували масові коефіцієнти внутрішніх органів. З метою диференціювання можливих токсичних ефектів спирту етилового та біологічно активних речовин листя хрину та визначення впливу екстракту на організм щурів самців та самиць їх стан порівнювали з групами щурів обох статей:

- контролю № 1, яким вводили еквівалентну кількість питної води;
- контролю № 2, яким вводили еквівалентну кількість спирту етилового 70 % концентрації;
- контролю № 3, яким вводили густий екстракт з надземної частини хрину.

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми Statistica 6.0. При застосуванні метода математичної статистики був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Як показали проведені дослідження, після внутрішньошлункового введення екстракту з листя хрину звичайного в дозі 5000 мг/кг ознак інтоксикації у щурів обох статей не виявлено: тварини були охайними, активними, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і

дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Споживання води та їжі у всіх дослідних щурів не відрізнялось від такого у групах інтактних тварин. Загибелі тварин протягом всього періоду спостереження не зареєстровано (табл.1).

Таблиця 1. Дослідження гострої токсичності екстракту з надземної частини хрину звичайного при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим щурам обох статей

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Самці	Самки
		спостережуваний ефект, кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	спостережуваний ефект, кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі
Контроль № 1, питна вода	5,0	0/6	0/6
Контроль № 2, 70% спирт етиловий	5,0	0/6	0/6
Контроль № 3, густий екстракт	5,0	0/6	0/6

Згідно з методикою вивчення гострої токсичності для оцінки токсичного впливу густого екстракту з надземної частини хрину на організм проводили дослідження динаміки маси тіла тварин, яке показало, що у щурів після внутрішньошлункового введення даного лікарського засо-

бу та у групах інтактних тварин протягом терміну спостереження відбувається збільшення маси тіла відносно вихідних даних (табл. 2).

Після закінчення експерименту через 14 діб був проведений розтин тварин та макроскопічний огляд внутрішніх органів. Під час розтину

Таблиця 2. Динаміка маси тіла щурів після одноразового внутрішньошлункового введення густого екстракту з надземної частини хрину звичайного

Умови досліджу	Вихідні дані	3 дні, г	7 днів, г	14 днів, г
Самці				
Контроль № 1, питна вода	185,5±4,15	188,0±3,12	190,7±3,52	195,7±2,43
Контроль № 2, 70% спирт етиловий	192,0±4,17	193,3±2,85	195,5±3,50	198,5±3,50
Контроль № 3, густий екстракт	195,7±4,12	198,7±3,45	205,0±5,10	208,3±4,90
Самки				
Контроль № 1, питна вода	190,0±3,35	193,8±4,35	196,7±5,13	200,5±5,10
Контроль № 2, 70% спирт етиловий	202,0±3,75	205,8±3,15	209,5±5,12	210,5±3,18
Контроль № 3, густий екстракт	200,5±4,25	204,3±4,16	207,5±5,15	212,3±3,95

Примітка: * – достовірне відхилення щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$.

всі тварини мали охайний шерстний покрив, незмінні слизові оболонки природних отворів. Поверхня печінки, нирок та надниркових залоз гладенька. Колір, форма, розмір органів звичайний. Підшлункова залоза сірувато-рожевого кольору гілко-тяжистого вигляду. Селезінка повнокровна, пружна. Слизова оболонка шлунка з вираженим рельєфом складок. Слизова оболонка кишечника не змінена. В грудній порожнині всі органи розташовані анатомічно правильно. М'яз серця на розрізі темно-червоний,

легені повітряні, листки плеври не змінені. Лімфатичні вузли грудної та черевної порожнини не змінені. З боку масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин, наведених в таблицях 3, 4, патологічних змін не спостерігається.

Таким чином, комплекс проведених досліджень з вивчення гострої токсичності густого екстракту з листя хрину звичайного дозволив встановити відсутність його токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам дози 5000 мг/кг.

Таблиця 3. Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів-самок після одноразового внутрішньошлункового введення густого екстракту з надземної частини хрину звичайного

Орган	Умови дослідю		
	контроль № 1, питна вода	контроль № 2, 70% спирт етиловий	контроль № 3, густий екстракт
Печінка	3,75±0,16	3,70±0,14	3,76±0,10
Нирки	права	0,38±0,03	0,37±0,02
	ліва	0,37±0,02	0,38±0,01
Серце	0,40±0,02	0,41±0,01	0,40±0,03
Легені	0,69±0,03	0,70±0,05	0,72±0,03
Селезінка	0,39±0,03	0,39±0,02	0,40±0,02
Надниркові залози	0,032±0,002	0,028±0,001	0,031±0,002
Тимус	0,12±0,009	0,11±0,016	0,12±0,012

Таблиця 4. Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів-самців після одноразового внутрішньошлункового введення густого екстракту з надземної частини хрину звичайного

Орган	Умови дослідю		
	контроль № 1, питна вода	контроль № 2, 70% спирт етиловий	контроль № 3, густий екстракт
Печінка	4,20±0,12	4,12±0,14	4,15±0,16
Нирки	права	0,39±0,02	0,40±0,01
	ліва	0,39±0,01	0,39±0,03
Серце	0,38±0,02	0,36±0,01	0,36±0,02
Легені	0,75±0,01	0,75±0,02	0,75±0,01
Селезінка	0,57±0,02	0,51±0,02	0,54±0,01
Надниркові залози	0,029±0,001	0,030±0,001	0,030±0,002
Тимус	0,13±0,01	0,11±0,01	0,12±0,02
Сім'яники	правий	0,64±0,03	0,63±0,01
	лівий	0,65±0,02	0,65±0,01

Висновки. Проведені дослідження вказують на те, що ЛД₅₀ для екстракту з листя хрину знаходиться за межами 5000 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидоро-

ва [4] густий екстракт з надземної частини хрину звичайного при внутрішньошлунковому введенні належить до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин.

Література

1. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / [В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг]; за ред. чл.-кор. НАН України, проф. О. В. Стефанова // Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). – К.: Авіцена, 2001. – С. 74-97.
2. Перспективные направления в области изучения лекарственных растений и создания отечественных фитопрепаратов / [В. Н. Ковалёв, В. С. Кисличенко, И. А. Журавель и др.] // Провизор. – 1999. – № 12. – С. 39-40.

3. Путырский И. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / И. Путырский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный дом; М.: Махаон. – 2000. – С. 240-241.
4. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.
5. Сур С., Гриценко О. Проблеми та перспективи розробки і впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 47-49.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО

Э. М. Вашкеба, Л. С. Фира

Ужгородский национальный университет

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье приведены результаты изучения острой токсичности густого экстракта из надземной части хрена обыкновенного в эксперименте на белых крысах обоего пола. Доказано безвредность данной лекарственной формы и установлено, что исследуемый экстракт относится к V классу токсичности - практически безвредных веществ.

Ключевые слова: острая токсичность, белые крысы, густой экстракт, листья хрена.

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THICK EXTRACT FROM OVERGROUND PART OF COMMON HORSE RADISH

E. M. Vashkeba, L. S. Fira

Uzhhorod National University

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article presents the results of a study of acute toxicity of thick extract from overground part of horseradish in the experiment on white rats of both sexes. We proved the harmlessness of the drug form and proved that the extract refers to the V class of toxicity - virtually harmless substances.

Key words: acute toxicity, white rats, thick extract, leaves of horseradish.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. К. С. Волковим

УДК 576.31+616-002.446+611-018.73+616.33+616-003-08:615.32+615.4]-084

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ЕКСТРАКТИВ ВАЛЕРІАНИ І МЕЛІСИ ТА ГЛІЦИНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СТРЕСОВИХ ЕРОЗІЙ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

©Л. С. Логойда, Л. В. Вронська, Т. К. Головата, М. М. Михалків

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено морфологічні зміни слизової оболонки шлунка щурів за умов іммобілізаційного стресу, їхня динаміка при попередній медикаментозній корекції персеном форте, екстрактами валеріани, меліси, гліцином та їх комбінацією. Встановлено, що застосування комбінації екстрактів валеріани та меліси з гліцином найбільш позитивно впливає на структуру слизової оболонки шлунка при стресових ерозіях.

Ключові слова: слизова оболонка шлунка, стресові ерозії, морфологічні зміни, екстракти валеріани і меліси, гліцин.

Вступ. Серед найрозповсюдженіших факторів впливу зовнішнього середовища на організм людини особливе місце займає стрес. Як біологічне явище він став невід'ємною час-

тиною життя сучасної людини. Емоційний стрес, зокрема, призводить до великої кількості таких захворювань, як гіпертензія, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба шлунка, цукровий діабет, зниження імунітету. В сучасних умовах напруженого життя та праці, коли стрес набув не тільки медичного, але й соціального значення, пошук лікарських засобів, які підвищують стійкість організму до дії стресових факторів, зберігає свою актуальність. Тому одним із актуальних завдань сучасної науки є розробка та введення в клінічну практику нових високоефективних методів фармакокорекції стресу. Проблемі протекторного впливу на слизову оболонку різних лікарських препаратів присвячено значну кількість наукових робіт [1, 2]. Нами розроблена фармацевтична комбінація на основі екстрактів валеріани, меліси та гліцину (заявка на корисну модель "Фармацевтична композиція із седативною та стреспротективною дією на основі рослинних екстрактів та гліцину" реєстраційний номер u 2011 02327 від 28.02.2011).

Мета роботи – встановити ефективність застосування екстрактів валеріани і меліси та гліцину в профілактиці стресових ерозій слизової оболонки шлунка.

Методи дослідження. Для дослідження використовувались сухі екстракти валеріани і меліси іспанського виробництва, зареєстровані в Україні спільним українсько-іспанським виробництвом «СПЕРКО УКРАЇНА». Як препарат порівняння застосовували персен форте ("Lek" Pharmaceutical company d.d., Словенія), який містить сухі екстракти валеріани, меліси та м'яти. Морфологічний стан слизової оболонки шлунка вивчався у семи групах білих щурів (кожна по 4 тварини): перша група – інтактні тварини; друга – тварини, які зазнавали іммобілізаційного стресу. Третій, четвертий, п'ятий та шостий групам щурів до іммобілізації вводили ординарні водні розчини сухих екстрактів валеріани, меліси, гліцину та персен-форте відповідно. Сьома експериментальна група тварин отримувала розчин, що містив суміш екстрактів валеріани та меліси і гліцину. Забій тварин і забір матеріалу органів шлунка здійснювали через 2 години після закінчення іммобілізації. Експеримент здійснювався відповідно до «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [3, 4, 5].

Вивчення гістологічних препаратів проводилося після їхнього забарвлення гематоксиліном і еозином за допомогою світлового мікроскопа OLYMPUS «CX 21». Фотографування здійснювали за допомогою кольорової цифрової відеокамери SONY «DXC-107A».

Результати й обговорення. Візуальні дослідження поверхні слизової оболонки шлунка тварин, які зазнавали іммобілізаційного стресу, показали, що вона мала неоднорідний вигляд: слиз вкривав її нерівномірно, спостерігалися точкові крововиливи, які переважно локалізувались у фундальному відділі шлунка.

Гістологічні дослідження засвідчили зміни всіх структурних компонентів слизової оболонки шлунка. По краях і в ділянці виразки мали місце дистрофічні та запальні зміни. Серед злущених епітеліоцитів знаходилися полінуклеарні лейкоцити та подекуди скупчення еритроцитів. Покривний епітелій на верхівках складок і шлункових ямок мав множинні дрібні осередки некрозів і десквамацій (рис. 1). Дистрофічні зміни у епітеліоцитах проявлялися просвітленням і вакуолізацією цитоплазми, пікнозом або їх набуханням та гіпохромією ядер із зсувом їх в апікальний напрямок.

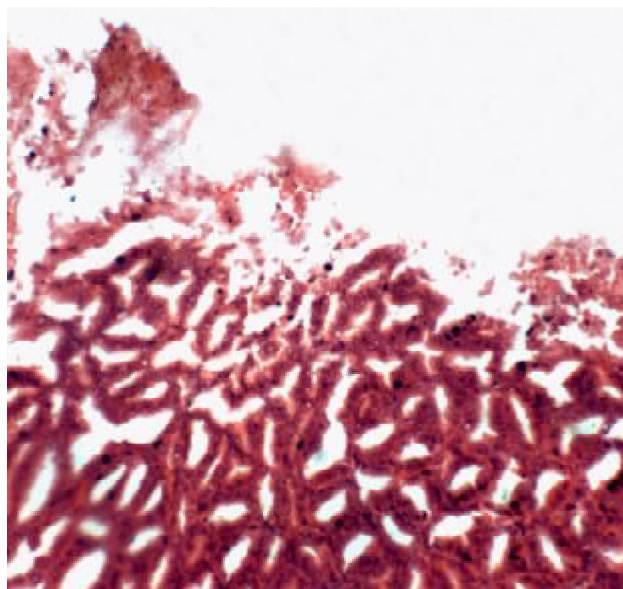


Рис. 1. Гістологічні зміни слизової оболонки шлунка тварин при іммобілізаційному стресі. Некроз і десквамація покривного епітелію, лейкоцити та еритроцити у слизу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

В окремих ділянках наявні глибокі дефекти, які охоплювали всю товщу слизової оболонки, зруйновані епітеліальна та власна її пластинки. Збереженою залишилась тільки м'язова пластинка. Дефекти локалізувалися в борознах між складками слизової оболонки і набували клиноподібної форми. Дно ерозій вкрите слизом з домішками епітеліоцитів та лейкоцитів. Розлади кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла проявлялися їх повнокрів'ям із ознаками стазу крові, особливо у венулах, та розвитком периваскулярного набряку (рис. 2).

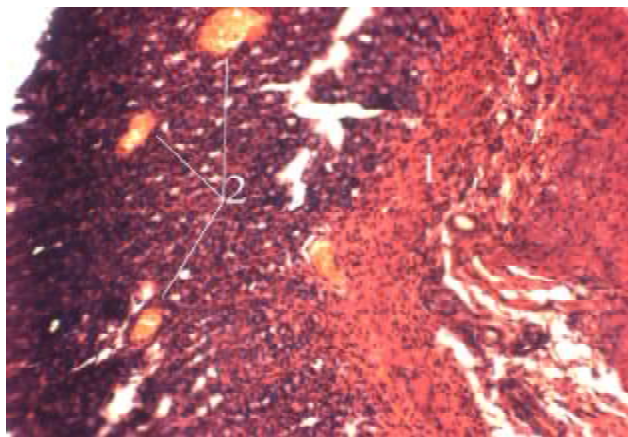


Рис. 2. Гістологічні зміни шарів слизової оболонки шлунка при іммобілізаційному стресі. Поліморфноклітинна інфільтрація та набряк власної м'язової пластинки (1). Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$.

Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка тварин при стресі на тлі застосування ординарних водних розчинів екстрактів валеріани, меліси, гліцину та персену форте, порівняно з групою, що не отримувала препарати, мали менший ступінь пошкодження. Візуально встановлено, що слиз вкривав слизову шлунка майже рівномірно у помірній кількості. Точкові крововиливи були поодинокі та локалізувалися переважно у фундальному відділі шлунка. Гістологічні дослідження показали менш суттєві зміни структурних компонентів слизової оболонки, зокрема на верхівках складок у фундальному відділі, де найчастіше спостерігається ерозуювання у тварин без корекції. Нашарування слизу були помірними або незначними. Однак впродовж покривного епітелію у випадках, де макроскопічно були виявлені точкові крововиливи, спостерігалися осередки десквамації некротизованих клітин, які у вигляді домішки знаходилися серед слизу поряд з поодинокими еритроцитами та лейкоцитами.

У цитоплазмі клітин як покривного епітелію, так і епітеліоцитів усіх відділів залоз мали місце помірні і нерівномірно виражені деструктивні зміни, що відображає менший ступінь порушення слизоутворення. Цитоплазма частини залозистих клітин (головні, мукоцити) була просвітлена, в інших наявні секреторні гранули різних розмірів. Ядра зберігали притаманну їм округло-овальну форму, були чітко контуровані, мали ядерця. Проте у частини клітин вони були гіперхромні, зменшені та зморщені. Епітеліоцити в таких ділянках втрачали чіткість плазмолем.

У м'язовій пластинці слизової оболонки та базальних відділах залоз спостерігалася нерівномірна поліморфноклітинна інфільтрація з

переважанням клітин лімфоцитарного ряду. Міжепітеліальні лімфоцити розміщувалися в невеликій кількості біля базальної мембрани покривного, шийкового епітелію (рис. 3).

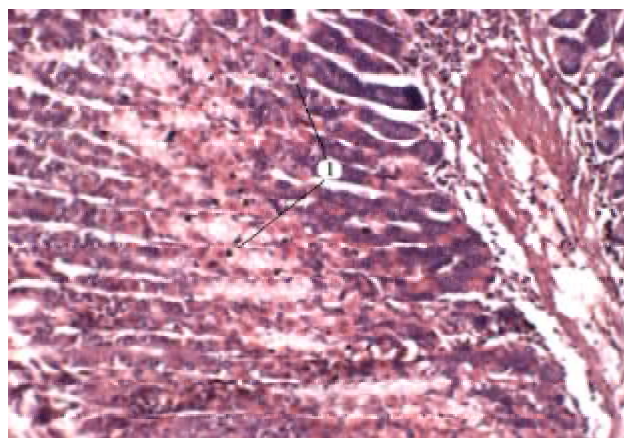


Рис. 3. Структурна організація слизової оболонки шлунка стресованих тварин, які отримували розчини ординарних рослинних екстрактів або розчин гліцину. Краща збереженість епітеліоцитів залоз шлунка, міжепітеліальні лімфоцити біля базальної мембрани. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

Зміни структурних компонентів мікроциркуляторного русла власної пластинки були не такі виразні в умовах використання препаратів, наявний менший ступінь периваскулярного набряку.

Морфологічний стан слизової оболонки шлунка щурів при стресовій травмі на тлі застосування комбінованого застосування препаратів суттєво відрізнявся від змін у попередніх групах досліджуваних тварин. Макроскопічно слизова оболонка виглядала рівномірно блідо-рожевою з добре вираженими складками та полями, помірною кількістю слизу на її поверхні та за зовнішнім виглядом не відрізнялася від слизової оболонки інтактних щурів. При гістологічному дослідженні не було виявлено утворення поверхневих та глибоких ерозій. Структурні зміни проявлялися помірною деструкцією покривного епітелію, залозистих клітин та власної пластинки. Лімфоцитарна інфільтрація м'язової пластинки слизової оболонки та базальних відділів залоз була помірною. Лімфоцити переважно рівномірно розташовані між клітинами поверхневого, шийкового та ямкового епітелію. Розлади кровообігу були незначними, структура судин і компонентів мікроциркуляторного русла збережена, прояви периваскулярного набряку поодинокі.

Висновки. 1. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка на стресорний фактор проявлялися дистрофічно-некротичними, запальними процесами, розладами кровообігу та формуван-

ням множинних гострих поверхневих і поодиноких глибоких ерозій.

2. Застосування ординарних водних розчинів екстракту валеріани та екстракту меліси, гліцину, персену форте зменшує вплив стресу на оболонку шлунка, проте спостерігаються поодинокі поверх-

неві ерозії та помірні деструктивні зміни, поєднані з розладами кровообігу та запальною реакцією.

3. Комбіноване застосування екстрактів валеріани та меліси і гліцину відносно нормалізує кровообіг та запобігає зміні структурних компонентів слизової оболонки шлунка.

Література

1. Бутенко Г. М. Стресс и иммунитет / Г. М. Бутенко, О. П. Терешина // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 91-93.
2. Мамчур В. Й. Захисна дія препаратів кверцетина в умовах моделювання гострого іммобілізаційного стресу / В. Й. Мамчур, В. Ю. Слесарчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1-3. – С. 38-42.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (методичні рекомендації); за ред. Стефанова О. В. – К.: Вид.

дім "Авіцена", 2002. – 527 с.

4. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – 3 – е изд., перераб. и доп. / [Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В.] – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.

5. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. – Москва: «Триада-Х», 1998. – 483 с.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЭКСТРАКТОВ ВАЛЕРИАНЫ И МЕЛИССЫ И ГЛИЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СТРЕССОВЫХ ЭРОЗИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Л. С. Логойда, Л. В. Вронска, Т. К. Головата, М. Н. Михалкив

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследованы морфологические изменения слизистой оболочки желудка крыс при иммобилизационном стрессе, их динамика при предварительной медикаментозной коррекции персен форте, экстрактами валерианы, мелиссы, глицином и их комбинацией. Установлено, что применение комбинации экстрактов валерианы и мелиссы с глицином наиболее положительно влияет на структуру слизистой оболочки желудка при стрессовых эрозиях.

Ключевые слова: слизистая оболочка желудка, стрессовые эрозии, морфологические изменения, экстракты валерианы и мелиссы, глицин.

MORPHOLOGICAL ARGUMENTATION OF VALERIAN AND MELISSA EXTRACTS AND GLYCINE COMBINATION APPLICATION FOR PREVENTING OF STRESS EROSION OF GASTRIC MUCOSA

L. S. Lohoyda, L. V. Vronska, T. K. Holovata, M. M. Mykhalkiv

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: there were studied the morphological changes of gastric mucosa in rats under immobilization stress, the dynamics of their previous drug correction persenom forte, extracts of valerian, lemon balm, glycine and combinations thereof. It was stated that the use of combination of valerian and melissa extracts and glycine the most positive impact on the structure of gastric stress erosions.

Key words: gastric mucosa, erosion stress, morphological changes, extracts of valerian and melissa, glycine.

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОМ

© Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська, О. Д. Немятих

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Резюме: стаття присвячена вивченню окисного гомеостазу організму щурів при застосуванні аронії чорноплідної на тлі токсичного гепатиту тетрахлорометанового генезу. Експериментально доведено, що аронія чорноплідна має виражену антиоксидантну активність, що проявляється значним зниженням утворення і накопичення первинних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів на тлі збереження вмісту та активності основних компонентів антиоксидантної системи захисту організму в печінці щурів з токсичним гепатитом. Найвираженіший ефект аронія чорноплідна проявляє при курсовому застосуванні в дозі 258 мг/кг протягом 10 днів.

Ключові слова: токсичний гепатит, аронія чорноплідна, окисний гомеостаз.

Вступ. На сучасному етапі розуміння ролі печінки в організмі є аксіомою, що цей орган відіграє провідну роль у знешкодженні будь-яких ксенобіотиків. Детоксикуюча функція печінки полягає в затримці, нейтралізації та виведенні з організму токсичних сполук, що має особливе значення в клініці професійних інтоксикацій, враховуючи той факт, що більшість токсичних сполук депонується тією чи іншою мірою в печінці і саме через печінку відбувається повне або часткове знешкодження та виведення.

Патогенез токсичних гепатитів (ТГ) є складним та не може розглядатися лише як результат прямої токсичної дії промислових отрут. Багатьма дослідженнями встановлено, що суттєву роль у механізмі розвитку та прогресування ТГ відіграє вплив отрути на стан окисного гомеостазу організму, порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги за умов впливу на організм промислових чинників різного генезу [1, 2, 3]. Саме тому однією з найважливіших вимог до високоєфективних гепатопротекторів є здатність останніх впливати на інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стан антиоксидантної системи організму (АОС). Однак лікарські засоби з антиоксидантними та антирадикальними властивостями, які існують на сьогодні, є препаратами синтетичного походження, здатні негативно впливати на стан печінки, формуючи «порочне коло». Саме тому останнім часом особлива увага приділяється пошуку та розробці високоефективних гепатопротекторів серед лікарської рослинної сировини.

На увагу заслуговує аронія чорноплідна, яка розповсюджена по всій території України. Відомо, що горобина (аронія) чорноплідна містить величезний комплекс пектинових і дубильних речовин, вітамінів, макро- і мікроелементів, цукрів.

До її складу входять діанідин і його глікозиди, флаворутиноїди, пектини, аскорбінова кислота, йод, нікотинова кислота, рибофлавін, фолієва кислота, токоферол, віск, ліпіди та ін. Відомо, що антоціаніни аронії проявляють протизапальну, антирадикальну й антиоксидантну дію.

Мета роботи – вивчення антиоксидантних властивостей кріопорошку аронії чорноплідної у щурів із токсичним ураженням печінки тетрахлорометанового генезу.

Методи дослідження. Дослідження виконано на 54 статевозрілих безпородних щурах обох статей, масою 160-220 г. Тварини знаходились в умовах віварію ДЗ «ЛДМУ» та отримували стандартну дієту у вигляді гранульованого корму за встановленими нормами. Доступ щурів до води був вільним.

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, що розвивається у тварин при внутрішньоочередовинному введенні тетрахлорометану в дозі 4 мл/кг протягом 4-х діб [4].

Кріопорошок аронії чорноплідної та референтний препарат силібор (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) вводили перорально в дозах, відповідно, 258 мг/кг та 165 мг/кг у вигляді 5% водної суспензії щоденно протягом 10 діб через 1 годину після введення тетрахлорометану.

Для проведення комплексних досліджень у рамках виконання поставлених у роботі задач використовували гомогенат печінки, зразки яких готували на льоду з використанням охолодженого (4°C) ізотонічного розчину натрію хлориду. Всі дослідження виконували в динаміці: перед початком лікування, на 7 і 14 добу дослідження.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за концентрацією в печінці первинних (дієнові кон'югати – ДК) і кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з 2-тіо-бар-

бітуровою кислотою (ТБК-продукти) [5, 6]. Стан АОС оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази та рівнем SH-груп [7, 8, 9].

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Pentium-III з тактовою частотою 900 MHz з використанням стандартного пакета програм «Mathematica V. 5,0», а також t критерію Ст'юдента [10].

Результати й обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено, що формування ТГ призводить до суттєвого (в 2,2-2,4 раза) та вірогідного ($P < 0,001$) підвищення в гомогенаті печінки рівня первинних продуктів ПОЛ, які мають у своїй структурі подвійні ненасичені зв'язки у всі строки дослідження. Слід зазначити, що аж до 14 доби спостереження не відмічається будь-якої динаміки відновлення зазначеного показника, що свідчить про тяжкість патології, що формується. При цьому застосування кріопорошку аронії чорноплідної протягом 10 днів приводить до суттєвого зниження утворення та накопичення в печінці ДК. Як видно з рисунка 1, вже на сьому добу спостереження рівень первинних продуктів ПОЛ знижується на 53 % та 49 % відносно показників у контролі на 7 та 14 добу спостереження відповідно. Необхідно зазначи-

ти, що рівень ДК у печінці щурів дослідної групи практично дорівнює показнику в інтактних щурів. Необхідно також вказати, що застосування за аналогічною схемою препарату порівняння силібору проявляє досить виражену терапевтичну дію, однак ефективність препарату на 22–25 % нижча, ніж кропорошку аронії чорноплідної.

При вивченні інтенсивності накопичення в печінці продуктів ПОЛ, що реагують з 2-ТБК, було встановлено, що формування токсичного ураження печінки тетрахлорометанового ґенезу призводить до збільшення накопичення зазначених продуктів вільнорадикального окислення в 2,5-2,8 раза у всі строки дослідження. В групі щурів, які отримували з лікувально-профілактичною метою кріопорошок аронії чорноплідної, відмічається суттєве стримування утворення та накопичення ТБК-продуктів, коли рівень вказаних продуктів на 42–57 % нижчий, ніж у контрольній групі тварин. Особливо слід зазначити, що вже на 14-ту добу спостереження вміст продуктів ПОЛ, що реагують з 2-ТБК в печінці щурів з ТГ, не має вірогідних відмінностей від показників у щурів інтактної групи. Препарат порівняння силібор проявляв досить виражений, але значно менший ефект, ніж горобина чорноплідна (рис.1).

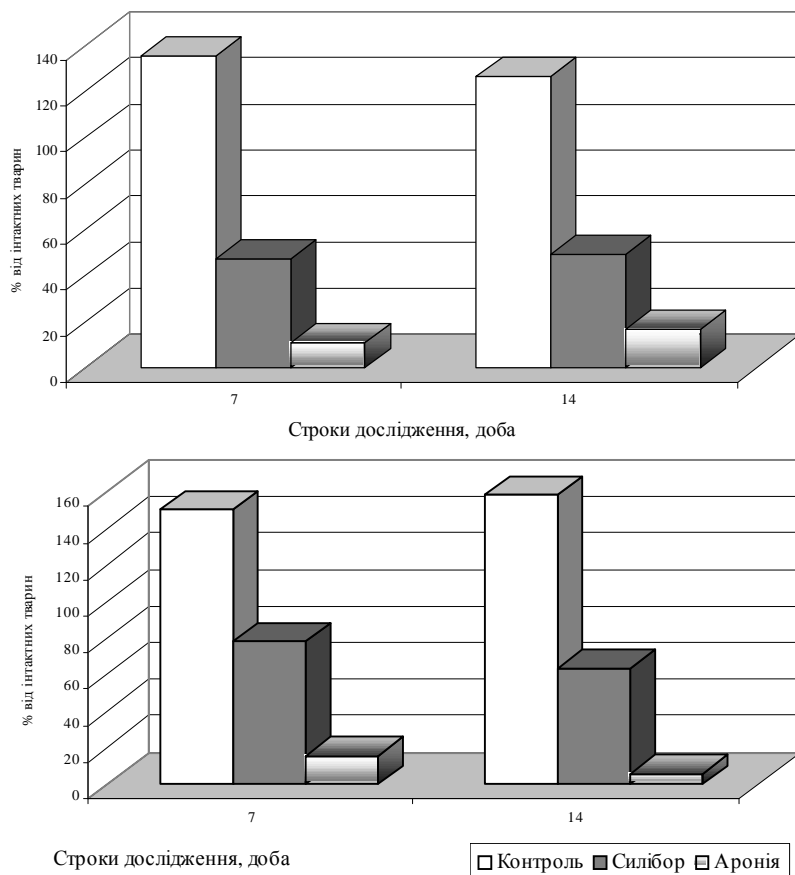


Рис. 1. Вплив аронії чорноплідної на рівень продуктів ПОЛ у печінці щурів із токсичним гепатитом у динаміці (А – рівень дієвих кон'югатів; В – рівень ТБК продуктів).

Аналіз результатів, які було отримано на наступному етапі досліджень, дозволив встановити, що досліджуваний потенційний гепатопротектор здатний відновлювати рівень та активність компонентів АОС печінки за умов токсичного ураження тетрахлорометаном. Як видно з таблиці 1, формування ТГ призводить до вірогідного зниження рівня та активності основних компонентів АОС. Так, доведено, що в зазначених умовах експерименту відмічається суттєве і вірогідне зниження активності ком-

понентів ферментативної ланки АОС – СОД та каталази в 1,3-1,9 та 1,2-1,5 раза, відповідно, у різні терміни спостереження. Разом з тим курсове застосування аронії чорноплідної попереджає інактивацію ферментів АОС, утримуючи її на рівні показників, що не мають вірогідних відмінностей від таких у інтактних щурів. Препарат порівняння в зазначених умовах експерименту проявляв суттєвий, але значно менший (на 10–20 %) ефект, ніж кріопорошок аронії чорноплідної.

Таблиця 1. Вплив аронії чорноплідної на стан компонентів антиоксидантної системи у щурів із токсичним гепатитом n=8-10

Група тварин	Стат. показник	Строки дослідження		
		1	7	14
Сульфгідрильні групи (ммоль/г)				
Інтактна	M±m	4,52 0,30		
Контроль	M±m	1,61* 0,24	1,48* 0,18	1,42* 0,09
Силібор	M±m		3,31*/** 0,35	3,72** 0,39
Аронія чорноплідна	M±m		3,93** 0,27	4,43** 0,29
СОД (Мкат/г)				
Інтактна	M±m	61,67 3,27		
Контроль	M±m	30,83* 3,32	31,67* 3,02	44,17* 3,32
Силібор	M±m		48,33 5,31**	55,00 4,32
Аронія чорноплідна	M±m		58,33** 2,10	60,83** 3,66
Каталаза (Мкат/г)				
Інтактна	M±m	94,07 8,20		
Контроль	M±m	51,62* 7,73	53,28* 7,55	69,10* 7,95
Силібор	M±m		74,93** 4,83	81,59 7,63
Аронія чорноплідна	M±m		83,25** 8,16	97,40 10,89

Примітка: * – вірогідно порівняно з інтактними тваринами; ** – вірогідно порівняно з контролем.

Схожа динаміка змін відмічається і при вивченні впливу потенційного гепатопротектора на рівень одного з компонентів неферментативної ланки АОС –сульфгідрильних груп [11]. Проведеними дослідженнями встановлено, що формування ТГ призводить до зниження рівня SH-груп у печінці щурів на 7 та 14 добу спостереження в середньому у 2,8-3,2 раза. Привертає на себе увагу стабільність виявлених змін, коли аж до 14-ї доби спостереження не відмічається будь-якої тенденції до відновлення зазначених показ-

ників АОС. Курсове ж застосування аронії чорноплідної сприяє відновленню рівня сульфгідрильних груп у печінці тварин з ТГ у всі терміни спостереження, підвищуючи рівень останніх в середньому у 2,7-2,9 раза. Особливо слід відмітити, що вже до 14-ї доби спостереження рівень SH-груп в печінці тварин з тетрахлорометановим гепатитом не має вірогідних відмінностей від показників у інтактних щурів (табл.1).

Отримані та наведені вище дані свідчать про виснаження основних компонентів АОС при

формуванні гепатиту токсичного ґенезу. Лікувально-профілактичне застосування аронії чорноплідної попереджає витрачання компонентів системи антиоксидантного захисту на знешкодження вільних радикалів та продуктів ПОЛ, що утворюються у великій кількості при формуванні ТГ.

На підставі даних, які відображають активність основних ферментів антирадикального захисту клітини – СОД та каталази, а також результатів визначення рівня ТБК-активних продуктів в умовах експерименту, що вивчається, нами був розрахований сумарний показник окисного гомеостазу – фактор антиоксидантного захисту (ФАО). Встановлено, що формування ТГ супроводжується суттєвим зниженням показника ФАО у всі терміни спостереження (рис. 2). Характерно, що вже

на 7-му добу дослідження цей показник знижується у 3 рази порівняно з групою інтактних щурів. Разом з тим до 14-ї доби спостереження відмічається чітка тенденція до відновлення зазначеного показника, хоча і до цього терміну спостереження показник ФАО залишається 4,8 рази менший, ніж у тварин інтактної групи. Привертає увагу, що курсове застосування аронії чорноплідної призводить до значного підвищення ФАО в дослідній групі тварин порівняно з контролем упродовж всього періоду дослідження. На рисунку 2 видно, що цей препарат призводить до підвищення ФАО відносно показників у контролі у 3,7-4,0 рази на 7-му та 14-ту добу спостереження відповідно. Препарат порівняння силібор сприяє підвищенню ФАО, відповідно, у 2,4-2,5 рази.

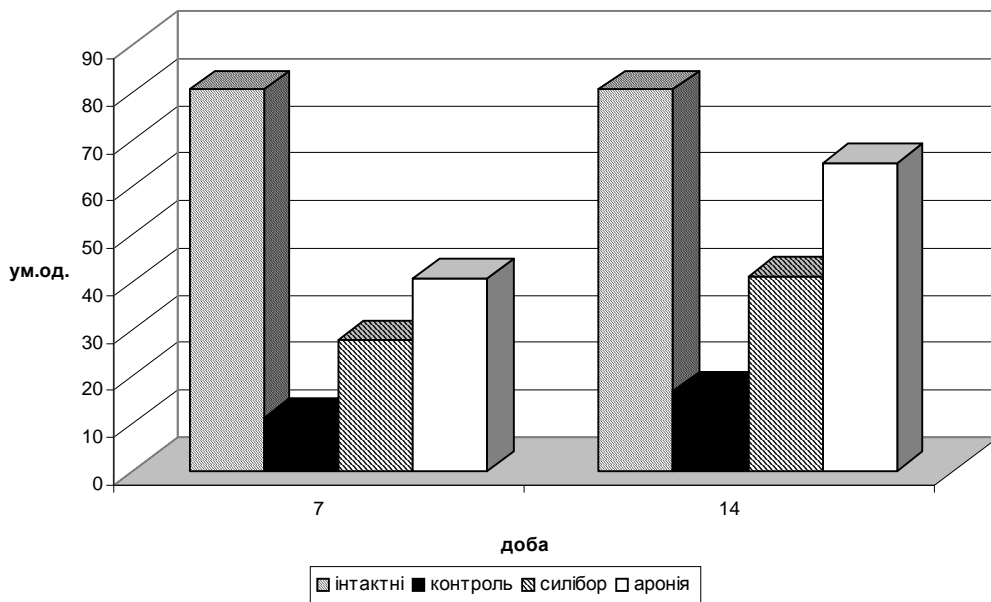


Рис. 2. Фактор антиоксидантного стану у щурів із токсичним гепатитом на тлі застосування аронії чорноплідної.

Отже, порівняльний аналіз стану окисного гомеостазу організму щурів із токсичним гепатитом дозволяє дійти висновку, що курсове застосування аронії чорноплідної сприяє збереженню всього пулу складових антиоксидантної системи захисту організму, що попереджає утворення і накопичення продуктів ПОЛ і, як наслідок, порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в умовах патології токсичного ґенезу.

Висновки. 1. Формування токсичного гепатиту призводить до порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в печінці щурів з пере-

важанням реакцій утворення та накопичення основних продуктів ліпідперекислення на тлі виснаження основних компонентів антиоксидантної системи. Максимально виражені зміни в печінці відмічаються на 7-му добу спостереження.

2. Курсове застосування аронії чорноплідної в дозі 258 мг/кг протягом 10 днів з лікувально-профілактичною метою на тлі токсичного ураження печінки попереджає утворення і накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів на тлі збереження рівня та активності основних компонентів ферментативної та не ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Література

1. Архій Е. Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату *Hepar Compositum* / Е. Й. Архій, О. М. Паш // Биологическая терапия. – 2003. – № 2. – С. 11-16.
2. Яковенко Э. П. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 47-129.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей; пер с англ. – М.: Медицина, 1999. – 864 с.
4. Доклинические исследования лекарственных средств: [методические рекомендации]; под. ред. член-корр. АМН Украины А. В. Стефанова. – Київ: Авиценна, 2002. – 567 с.
5. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Г. Гаршвили // Современные методы в биохимии; под ред. Ореховича В. И. – М.: Медицина, 1977. – С. 57-59.
6. Доклінічне вивчення геріатричних препаратів: [методичні рекомендації] / Л. П. Купраш, І. С. Безверха, М. У. Заїка [та ін.]. – Київ: ДФЦ МОЗ України, 2000. – 20 с.
7. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. А. Ковалев // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
8. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, И. Л. Иванова, И. Г. Майорова. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
9. Ellman G.L. Tissue silfhydril group // G.L. Ellman Arc.Biochem.Biophys. – 1959. – Vol.25. – P. 70-77.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Беленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, Ю. І. Губський та співавт. // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 24-31.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОМ

Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянская, О. Д. Немятых

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Резюме: статья посвящена изучению окислительного гомеостаза организма крыс при применении аронии черноплодной на фоне токсического гепатита тетрахлорометанового генеза. Экспериментально доказано, что арония черноплодная обладает выраженной антиоксидантной активностью, что проявляется в значительном снижении образования и накопления первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов на фоне сохранения содержания и активности основных компонентов антиоксидантной системы защиты организма в печени крыс с токсическим гепатитом. Наиболее выраженный эффект аронии черноплодная проявляет при курсовом применении в дозе 258 мг/кг в течение 10 дней.

Ключевые слова: токсический гепатит, арония черноплодная, окислительный гомеостаз.

STUDY OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF ARONIA MELANOCARPA AT TOXIC LIVER DEFEAT CAUSED BY TETRACHLOROMETHANE

L. V. Savchenkova, V. V. Rokotyanska, O. D. Nemyatykh

SI «Luhansk State Medical Univerity»

Summary: the article is devoted to the study of oxidizing homoeostasis of rat's organism at application of Aronia melanocarpa on the background of toxic hepatitis of tetrachloromethane genesis. It is experimentally well-proven that Aronia melanocarpa possesses the expressed antioxidant activity, that shows up in the considerable decline of production and accumulation of the primary and final products of lipids peroxidation on the background of keeping of the maintainance and activity of basic components of the antioxidant system of organism defence in the liver of rats with toxic hepatitis. The most expressed effect of Aronia melanocarpa shows at course application in a dose of 258 mg/kg during 10 days.

Key words: toxic hepatitis, Aronia melanocarpa, oxidizing homoeostasis.

Рекомендована д-м мед. наук, проф. С. М. Драговоз

УДК 615.27:638.135:638.138.1

АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ “АПІТАР”

© О. Я. Міщенко, О. І. Тихонов, С. А. Гращенко, Т. К. Юдкевич,
Є. М. Горбань*

Національний фармацевтичний університет, Харків

*Інститут геронтології НАМН України

Резюме: проведено дослідження актопротекторної активності нового комбінованого засобу “Апітар” у досліді примусового плавання щурів з навантаженням. Таблетки “Апітар” проявили актопротекторну активність на рівні 82 %, що не має достовірних відмінностей від дії препарату порівняння “Бурштинова кислота” (68 %). Встановлено, що механізмами реалізації актопротекторного ефекту таблеток “Апітар” є оптимізація енергозабезпечення за рахунок підвищення інтенсивності енергетично вигідних метаболічних процесів, підвищення вуглеводного резерву органів, посилення білоксинтетичних процесів у м’язах, виразне гальмування посиленних процесів ПОЛ клітинних мембран та підвищення антиоксидантного захисту. Вірогідно підвищуючи і рівень відновленого глутатіону і активність каталази, таблетки “Апітар” виявляють більш виражену захисну дію відносно до фізіологічної антиоксидантної системи, ніж препарат порівняння “Бурштинова кислота”, який підвищує тільки активність каталази.

Ключові слова: антиоксидант, актопротектор, адаптоген.

Вступ. Підвищення напруженості сучасного темпу життя, збільшення стресових ситуацій, погіршення екологічних умов через забруднення навколишнього середовища промисловими відходами та хімікатами, підвищення радіаційного фону – все це фактори, які знижують неспецифічну резистентність організму людини. Поряд з профілактичними гігієнічними заходами – використання, пошук та дослідження лікарських препаратів адаптогенної дії, що здатні підвищувати опірність людини до несприятливих факторів навколишнього середовища, є актуальним [2, 4, 15, 16]. Сучасна медицина має арсенал фармакологічних засобів, здатних стимулювати захисні сили організму, підвищуючи його працездатність та опірність до несприятливих факторів навколишнього середовища. Але найбільш фізіологічними вважаються засоби, які не мають побічної дії та не викликають звикання – природні адаптогени.

У цьому напрямку на кафедрі АТЛ НФаУ розроблені комбіновані таблетки “Апітар” (АП), до складу яких входять два продукти бджільництва – мед і квітковий пилок (КП) та бурштинова кислота.

Метою даної роботи було дослідження потенційних адаптогенних властивостей нового засобу.

Методи досліджень. Дослідження актопротекторної активності АП проводили у досліді примусового плавання [2]. До експерименту включали щурів самців масою 190-220 г. Після виз-

начення вихідної працездатності формували групи: 1-ша – тренований контроль (ТК, n=12); 2-га – піддавалася тренуванню, отримувала внутрішньошлунково за годину до плавання засіб АП у дозі 150 мг/кг (n=12) [8]; 3-тя – піддавалася тренуванню, отримувала препарат порівняння – таблетки “Бурштинова кислота” (БК, виробник ВАТ “Лубнифарм”) у дозі 46 мг/кг (перерахована з терапевтичної дози для людини за коефіцієнтом видової стійкості за Ю. Р. Риболовлевим, n=12) [7]; 4-та – нетренований контроль (НК, n=6) – не піддавалася тренуванню, отримувала питну воду, в кінці досліді піддавалася аналогічному до тренуваних тварин навантаженню плаванням, 5-та – інтактний контроль (ІК, n=6). Тварини 1-3 груп через день виконували роботу, що складала 50 % від максимальної тривалості плавання. На 14-ту добу у половини щурів з 1-3 груп визначали тривалість плавання до повного стомлення (у хв) та розраховували актопротекторну активність за формулою: $AA = (t_{mk} - t_d) / t_{mk} \times 100\%$, де t_{mk} –

середня тривалість плавання тварин ТК; t_d – середня тривалість плавання тварин на тлі засобів. Іншій половині щурів з 1-3 груп давали навантаження протягом часу, який склав 30 % від максимального, що був визначений у першій половині щурів. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, збирали біологічний матеріал та визначали біохімічні показники, які

характеризують стан метаболічних процесів, що забезпечують працездатність тварин: рівень глікогену [6], піровиноградну кислоту (ПВК) та сукцинатдегідрогеназу (СДГ) [5], лактат («Ольвекс-Діагностикум»), вміст білка [12]; ТБК-активні продукти (ТБК-АП), відновлений глутатіон (ВГ) та рівень каталази [1]. Отримані експериментальні дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета програм «Statistica 6.0». Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Утримання тварин та всі маніпуляції з ними здійснювали згідно з санітарно-гігієнічними нормами та принципами Європейської кон-

венції з захисту лабораторних тварин з дотриманням норм GLP (Strasbourg, 1986) [10].

Результати й обговорення. Під впливом засобу АП відбувається вірогідне підвищення витривалості тварин до фізичного навантаження на 82 %, таблеток БК – на 68 %.

Аналіз біохімічних показників (табл.1, 2) груп НК та ІК свідчить, що лімітуючим фактором витривалості тварин НК було підвищення лактату, що призводить до розвитку ацидозу та порушення роботи циклу Кребса. Низький рівень активності СДГ (практично на рівні НК) свідчить про недосконалість роботи циклу Кребса як джере-

Таблиця 1. Результати дослідження біохімічних показників у сироватці крові щурів в умовах експерименту ($\bar{X} \pm S_x$)

Показники	Групи тварин				
	ІК	НК	ТК	Т+АП, 150 мг/кг	Т+БК, 46 мг/кг
у сироватці крові					
Лактат, ммоль/л	5,19±0,14	14,13±1,02 *	6,06±0,19 */**	4,75±0,65 **	5,97±0,74 **
ПВК, ммоль/л	0,078±0,002	0,039±0,004 *	0,035±0,003 */**	0,028±0,001 *	0,039±0,006 *
у гомогенаті печінки					
Глікоген, мг%	1113±103	1147±94	1294±118	1881±82 */**/**	2038±109 */**/**
СДГ, ммоль/л	0,036±0,002	0,013±0,001	0,015±0,002 *	0,027±0,002 */**/**	0,023±0,002 */**/**
у м'язах					
Білок, мг%	405,10±27,15	317,20±17,89	389,28±31,28	665,30±41,73 */**/**/**	515,86±34,43 */**/**

Примітки: 1) * – відхилення вірогідне щодо значень групи інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$; 2) ** – відхилення вірогідне щодо значень групи нетренованого контролю (НК), $p < 0,05$; 3) *** – відхилення вірогідне щодо значень групи тренуваного контролю (ТК), $p < 0,05$; 4) **** – відхилення вірогідне щодо значень групи препарату порівняння, $p < 0,05$, $n=6$ – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 2. Результати впливу засобів на показники ПОЛ, АОС ($\bar{X} \pm S_x$)

Показник	Групи тварин				
	ІК	НК	ТК	Т+АП, 150 мг/кг	Т+БК, 46 мг/кг
у сироватці крові					
Каталаза, моль/л	26,3±10,8	17,2±8,6 *	17,1±2,7 *	31,3±4,9 ***	43,1±6,0 ***
у гомогенаті печінки					
ВГ, мкмоль/г	3,68±0,15	3,14±0,09	2,84±0,04	5,07±0,49 */**/**/**	3,93±0,32
ТБК-АП, мкмоль/г	39,23±2,01	60,51±5,02 *	126,92±22,36 */**	64,103±7,02 */**	69,49±4,50 */**

Примітки: 1) * – відхилення вірогідне щодо значень групи інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$; 2) ** – відхилення вірогідне щодо значень групи нетренованого контролю (НК), $p < 0,05$; 3) *** – відхилення вірогідне щодо значень групи тренуваного контролю (ТК), $p < 0,05$; 4) **** – відхилення вірогідне щодо значень групи препарату порівняння, $p < 0,05$; $n=6$ – кількість тварин у кожній групі.

ла енергії при посиленому навантаженні у тварин ТК. Стан системи ПОЛ/АОС (табл. 2) характеризувався значним посиленням процесів ПОЛ [9, 11] щодо тварин ІК та НК, що й стало ще одним лімітуючим фактором працездатності у тренуваних тварин. Посилення білоксинтетичних процесів, що забезпечують структурну основу адаптації, не набувало досконалого рівня, оскільки вміст білка в м'язах підвищувався, проте цей процес не набував вірогідного характеру. На тлі введення досліджуваних засобів спостерігали зниження рівня лактату: вірогідне щодо НК, що вказує на спроможність організму своєчасно його утилізувати, що можливо тільки за умов інтенсифікації аеробного шляху гліколітичних процесів. Підтвердженням активації енергетично вигідних метаболічних процесів під впливом засобів є вірогідне підвищення маркера активності циклу Кребса – СДГ в 1,8 та 1,5 раза щодо значень ТК відповідно для АП та БК. Інтенсифікація метаболічних процесів під впливом засобів відбувається на тлі збільшеного вуглеводного фонду: глікогену в печінці в 1,5-1,6 раза та підвищення білоксинтетичних процесів, про що свідчить вірогідно вищий вміст білка у м'язах у 1,7 та 1,3 раза щодо тварин ТК відповідно для АП та БК (табл. 1). Таблетки «Апітар» виявляють виразний пригнічувальний вплив на інтенсивність ПОЛ, знижуючи рівень

ТБК-АП майже в 2 рази на тлі вірогідного підвищення активності антиоксидантної системи: ВГ – в 1,8 раза та каталази в 1,83 раза, тобто блокує лімітуючий фактор працездатності – посилення ліпопероксидації (табл. 2), засіб порівняння виявив аналогічний вплив на енергозабезпечуючі процеси, проте не сприяв підвищенню ендogenous антиоксиданта ВГ.

Відомо, що КП містить цілий комплекс БАР – це амінокислоти, вітаміни, фосфоліпіди, вуглеводи; макро- та мікроелементи, фенольні сполуки. Мед відомий як найцінніший енергізувальний засіб, багатий на вміст БАР, які можуть сприяти забезпеченню його адаптогенної дії [3,14]. Бурштинова кислота є субстратом енергоутворення, викликає ще й регуляторні зміни: підсилює продукцію адреналіну і норадреналіну, тобто викликає гормонально-медіаторну активацію [13], що і приводить до посилення енергозабезпечення органів.

Висновки. 1. Таблетки «Апітар» виявили виразну актопротекторну активність.

2. Поєднання КП, меду та БК в таблетках «Апітар» забезпечує багатофакторний ефективний механізм реалізації актопротекторної дії: оптимізацію активності енергетично вигідних метаболічних процесів, підвищення вуглеводного резерву органів, пригнічення процесів ПОЛ та підвищення антиоксидантного захисту клітин.

Література

1. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. – СПб.: ИКФ «Ф олиант», 2000. – 104 с.
2. Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. та ін. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 207 с.
3. Генсичкий И. П. Углеводный состав пчелиного меда и вопросы стандартизации его показателей // Вопр. питания. – 1990. – №5. – С. 57-60.
4. Горчакова Н. О., Лозинский М. О., Чекман І. С. та ін. Яктон – новий перспективний вітчизняний актопротектор // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2003. – №1. – С.183-188.
5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – С. 103-104.
6. Прохорова М. И., Тупикова З. Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995 – С. 53-65, 260.
7. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР.- 1979.- Т. 247.- № 6.- С. 1513-1516.
8. Тихонов О. І., Тимченко А. Ю., Гращенкова С. А. Дослідження фармакологічної активності таблеток «Апітар» та їх мікробіологічна чистота // Вісник фар-

мації. – № 3(55). – 2008. – С. 57-59.

9. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P.47 – 95.

10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasburg, 1986. – № 123. – P. 52.

11. Free radical activity during concentration-induced injury to the extensor digitorum longus muscle of rats / A. McArdle, J. H. van der Meulem, M. Catapano [et al.] // *J. Physiol. (Lond.)*. – 1995. – Vol. 487. – P.157 – 158.

12. Lowry O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Fass // *J. Biol. Chem.* – 1957.– Vol. 193, № 1. – P. 265 – 275.

13. Kondrashova M. N. Succinic acid as a physiological signal molecule. In: *Signal Molecule and Behaviour* / Kondrashova M. N. Manchester and NY: Manchester University Press. – 1991. – P. 295 – 300.

14. Minckley R. L. Origins and ecological consequences of pollen specialization among desert bees / R. L. Minckley, J. H.Cane, L. Kervin // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2000. – Vol. 267, №1440. P. 265 – 271.

15. Panossian A. G. Adaptogenes. A historical overview and perspective / A. G. Panossian // *Natural pharmacy.* – 2003. – Vol. 7. – №.4. – P. 3 – 8.

16. Panossian A. / Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action / A. Panossian, G. Wikman, H. Wagner // *Phytomedicine*. -1999. – Vol. 6, №4. – P. 287 – 300.

АКТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО СРЕДСТВА “АПИТАР”

О. Я. Мищенко, А. И. Тихонов, С. А. Гращенко, Т. К. Юдкевич, Е. Н. Горбань *

Национальный фармацевтический университет, Харьков

**Институт геронтологии НАМН Украины*

Резюме: проведено исследование актопротекторной активности нового комбинированного средства “Апитар” в опыте принудительного плавания крыс с нагрузкой. Таблетки “Апитар” проявили актопротекторный эффект на уровне 82 %, что статистически не отличается от активности препарата сравнения таблеток “Янтарная кислота” (68%). Установлено, что механизмами реализации актопротекторного эффекта средства “Апитар” являются оптимизация энергообеспечения за счет повышения интенсивности энергетически выгодных метаболических процессов, повышение углеводного резерва органов, усиление белоксинтетических процессов в мышцах, выраженное угнетение процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран и повышение их антиоксидантной защиты. Достоверно повышая и уровень восстановленного глутатиона и активность каталазы, таблетки “Апитар” оказывают более выраженное антиоксидантное действие, чем препарат сравнения “Янтарная кислота”, под влиянием которого повышается только активность каталазы.

Ключевые слова: антиоксидант, актопротектор, адаптоген.

ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF NEW COMBINING DRUG “APITAR”

O. Ya. Mishchenko, A. I. Tyhonov, S. A. Hrashchenkova, T. K. Yudkevych, Ye. M. Horban

**National University of Pharmacy*

**Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine*

Summary: actoprotective activity of new combining drug “APITAR”, which consists of honey, bee pollen and succinic acid, in test of rats swimming with loading was conducted. The tablets “Apitar” have actoprotective effect on level 82 %, which corresponds activity (68 %) of comparative drug – tablets “Succinic acid”. The mechanisms of drug “Apitar” actoprotective effect realization are optimization of providing energy due to the increasing of energy advantageous metabolic processes intensity; increase of carbohydrate organs reserve; muscles protein synthetic processes strengthening; expressed inhibiting of lipid oxidization processes of cellular membranes and increase them antyoxoydative defence. For certain promoting the level of the recovered glutathione and catalase activity, the tablets “Apitar” render more expressed antioxidative action, than comparative preparation “Succinic acid”, under influence of which activity of catalase rises only.

Key words: antioxidant, actoprotector, adaptogen.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С. М. Марчишин
УДК 615.272.4:615.451.1:616.5-002

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЗІ «ФІЛЕТОЛ» НА МОДЕЛІ НЕАЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ У ЩУРІВ

© Л. В. Яковлева, А. І. Солейман

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: на моделі неалергічного контактного дерматиту мазь «Філетол» проявила виражену лікувальну дію на рівні препарату порівняння – гелю «Пантестин-Дарниця» та отримала перевагу над препаратом порівняння – маззю «Вундехіл». Встановлена ефективність мазі «Філетол» дозволяє прогнозувати використання препарату для місцевої терапії дерматологічних захворювань шкіри.

Ключові слова: фармакологічне вивчення, мазь, контактний дерматит.

Вступ. На сьогодні одними з найпоширеніших захворювань шкіри є atopічний дерматит (АД) і контактний дерматит (КД). Найхарактернішими особливостями перебігу цих захворювань є: підвищення чутливості шкіри до різних подразників (алергенів), порушення проникності судинної стінки, схильність до рецидивів, перехід у хронічну форму, приєднання інфекції [1, 2, 4, 7–10].

За допомогою місцевої терапії АД і КД досягається ряд клініко-патологічних ефектів: протизапальний, антиалергічний; усунення бактерійної і мікотичної інфекції; відновлення структури шкіри і мікросудин (поліпшення мікроциркуляції і метаболізму у ділянках ураження; зменшення сухості шкіри, підвищеної судинної проникності). Лікування зазначених патологій повинно бути комплексним [3, 12].

При проведенні локальної терапії часто не можна обійтись без застосування топічних стероїдів (ТС), особливо при гострій фазі захворювання. Використання сучасних ТС у відповідних рекомендованих дозах і термінах, як правило, не призводить до системних ефектів, але при застосуванні ТС у маленьких дітей не можна виключити можливості системних побічних ефектів. Тому дітям у ранньому віці рекомендовано призначати сучасні естерифіковані негалогеномісні ТС (Адвантан, Локоїд та ін.), які діють безпосередньо у місці запалення та не мають резорбтивної дії. Але тут також є перепони на шляху досягнення ефективності лікування. Термін застосування ТС складає не більше 2 тижнів, негалогеномісних препаратів – 4 тижні. Але за цей період не завжди вдається досягти клінічної ремісії, а можливості довготривалої підтримуючої протицидивної терапії обмежені [3]. З метою забезпечення тривалого контролю над перебігом захворювання потрібно переходити до ефективних нестероїдних препаратів, що стабілізують успіх лікування і

значно знижують частоту рецидивів. Перспективними для місцевого лікування шкірних захворювань є препарати природного походження, що представлені на фармацевтичному ринку України мазями «Фладекс» (Україна), «Вулнузан» (Болгарія), «Вундехіл» (Україна), гелем та маззю живокосту Др. Тайсса (Німеччина). Фітопрепаратам притаманна комплексна лікувальна дія та відсутність системних побічних ефектів, які характерні для кортикостероїдів. Широкий спектр фармакологічної дії та відносна безпека вищевказаних препаратів дозволяють використовувати їх у комплексній терапії різних дерматологічних захворювань. Асортимент вищевказаних препаратів досить обмежений, а більшість складають лікарські засоби закордонного виробництва. Створення нових вітчизняних засобів, що мають багатофункціональний вплив на запалення, інфекцію та пошкодження тканин, дозволить більш раціонально підходити до фармакотерапії дерматологічних захворювань і позитивно позначиться на вартості лікування. Вченими НФаУ була розроблена нова комбінована мазь «Філетол»®, яка містить три діючі компоненти – екстракт хлорофіліпту, етакридину лактат і декспантенол.

Проведені у ЦНДЛ НФаУ доклінічні фармакологічні дослідження показали, що мазь проявляє комплексну дію: антимікробну, протизапальну і репаративну. Вказаний спектр фармакологічної активності мазі «Філетол»® відповідає вимогам не тільки для лікування ран, а й для лікування запальних захворювань шкіри. Метою нашої роботи стало вивчення та порівняння ефективності мазі «Філетол»® на моделі неалергічного контактного дерматиту (НКД) з відомими аналогами за лікарською формою, фармакологічною дією та показаннями до застосування – маззю «Вундехіл» (фарм. НВК «Ейм», Україна) і гелем «Пантестин-Дарниця» («Фарма-

цевтична фірма «Дарниця», Україна).

Методи дослідження. Неалергічний контактний дерматит (НКД) викликали за допомогою аплікацій з живичним скипидаром у 24-х білих безпородних щурів самців масою 180-210 г. Для відтворення патології тваринам на ретельно вистрижену ділянку шкіри розміром 3x3 см² щоранку протягом 10 днів наносили по 5 крапель живичного скипидару та втирали скляною паличкою. Інтенсивність розвиненого НКД оцінювали на 10-й день відтворення патології у тварин візуально за ступенем ураження шкіри, використовуючи бальну систему (0 балів – відсутність видимої реакції; 1 бал – слабка еритема; 2 бали – помірно виражена еритема, злущення, крапкові крововиливи; 3 бали – чітка еритема з ущільненням та злущеннями; 4 бали – різка еритема з явищами геморагії, вираженою інфільтрацією та серозно-геморагічними кірками з виразками) [6]. Експериментальні тварини були розділені на 4 групи по 6 тварин: перша – позитивний контроль (ПК), що не отримувала лікування, друга – дослідна група, тваринам якої з 10-го по 15-й дні експерименту нашкірно наносили мазь «Філетол», третя та четверта групи у ті ж самі терміни отримували препарати порівняння мазь «Вундехіл» і гель «Пантестин-Дарниця». Препарати наносили стерильним шпателем на ушкоджену поверхню шкіри тварин 1 раз на день в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см² [5].

Інтенсивність запального процесу в організмі тварин оцінювали за гематологічними показниками: швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та кількості лейкоцитів у крові. Показники визначали двічі: на 10-й день та 15-й день експерименту. Протизапальну активність препаратів визначали на 15-й день експерименту за формулою:

$$ПА = 100 \% - \frac{I_{\text{досл}}}{I_{\text{пк}}} \times 100 ,$$

де ПА – протизапальна активність;

$I_{\text{досл}}$ – ступінь ураження шкіри в дослідній групі;

$I_{\text{пк}}$ – ступінь ураження шкіри в групі позитивного контролю.

Для оцінки вираженості запалення та набряку шкіри у тварин до початку експерименту, на 10-й та 15-й дні експерименту досліджували товщину шкірної згортки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля.

Отримані результати обробляли статистично, використовуючи стандартний пакет статистичних програм Statistica 4.3. При отриманні статистичних висновків для показників з повторними вимірюваннями (ШОЕ, лейкоцити, шкірна згортка) застосовували критерій ANOVA-RM, для інших показників – метод Крускала-Уоліса та критерій Мана-Уїтні на рівні значущості <0,05.

Результати й обговорення. Результати вивчення лікувальної дії мазі «Філетол» на моделі НКД представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка клінічних показників щурів на моделі неалергічного контактного дерматиту (n=6)

Показник	Термін дослідження	Позитивний контроль	Мазь «Філетол»	Мазь «Вундехіл»	Гель «Пантестин-Дарниця»
Товщина шкірної згортки, мм	Вихідні дані	1,57±0,09	1,83±0,07	1,72±0,10	1,62±0,13
	10-й день	3,68±0,19*	3,93±0,16*	3,82±0,15*	3,75±0,18*
	15-й день	2,42±0,13*,***	2,02±0,07***	2,18±0,10*,***	2,10±0,18***
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Вихідні дані	9,29±0,28	9,50±0,49	9,42±0,35	9,79±0,42
	10-й день	14,17±0,68*	14,58±0,35*	14,75±0,50*	14,21±0,51*
	15-й день	12,79±0,56*	9,46±0,22**,***,****	11,38±0,57**,***	10,92±0,34**,***
ШОЕ, мм/год	Вихідні дані	2,67±0,44	3,50±0,43	3,67±0,42	4,00±0,45
	10-й день	10,67±1,58*	10,67±2,09*	8,33±1,05*	9,67±0,67*
	15-й день	7,17±0,90*	4,50±0,34**,***,****	7,17±0,60	4,75±0,54,***
Ступінь ураження шкіри, бали	10-й день	3,50±0,22	3,33±0,21	3,17±0,10	3,33±0,21
	15-й день	2,50±0,22***	0,83±0,21**,***,****Т	1,50±0,22**,***	1,17±0,31**,***
ПА, %	15-й день	-	67%	40%	53%

Примітки: 1) * – відхилення вірогідне відносно вихідних даних, p<0,05;

2) ** – відхилення вірогідне відносно позитивного контролю, p<0,05;

3) *** – відхилення вірогідне відносно попереднього терміну дослідження, p<0,05;

4) **** – відхилення вірогідне відносно мазі «Вундехіл»; Т – тенденція до вірогідності, p<0,05.

Отримані результати показали, що десятидобове нашкірне нанесення живичного скипидару спровокувало виражене запалення шкірних покривів, яке проявилось злущенням шкіри, набряком, гіперемією, а також виразковими дефектами шкіри. Ступінь ураження шкіри у тварин згідно з 4-х бальною шкалою на 10-й день експерименту варіював у межах від 3,17 до 3,5 бала. При відтворенні патології у тварин усіх груп товщина шкірної згортки, показники ШОЕ та лейкоцитів вірогідно відрізнялись від показників вихідних даних, що вказує як на місцевий, так і на системний характер патології.

Через 5 днів після усунення подразнюючого фактора (на 15-й день експерименту) у тварин групи ПК ступінь ураження шкіри вірогідно зменшився відносно попереднього терміну дослідження та відповідав за бальною шкалою 2,5 бала. Товщина шкірної згортки хоча й вірогідно зменшилась щодо 10-го дня дослідження, але вірогідно перевищувала вихідні дані. Рівень лейкоцитів і ШОЕ в групі ПК також вірогідно перевищували вихідні дані, що свідчить про продовження запального процесу у тварин на 15-й день експерименту.

Лікування препаратами «Філетол», «Пантестин-Дарниця» і «Вундехіл» протягом 5-ти днів сприяло купіруванню запального процесу шкіри, що проявилось у вірогідному, порівняно з групою ПК, зменшенні ступеня ураження шкіри і кількості лейкоцитів. У тварин під впливом препаратів відзначено зникнення геморагій, зменшення набряклості і гіперемії шкіри. За дослід-

жуваними показниками, а також лікувальною дією мазь «Філетол» не поступалася гелю «Пантестин-Дарниця» та перевищила активність мазі «Вундехіл». Під впливом мазі «Філетол» рівень ШОЕ і лейкоцитів у тварин на 15-й день дослідження були вірогідно меншими за аналогічні показники групи тварин, яких лікували маззю «Вундехіл». А за показником ступеня ураження шкіри мазь «Філетол» проявила тенденцію до вірогідного зниження порівняно з маззю «Вундехіл». Протизапальна активність мазі «Філетол» (67%) на 5-й день лікування в 1,7 раза перевищувала активність мазі «Вундехіл» (40%) та в 1,3 раза – активність гелю «Пантестин-Дарниця». Вищенаведені відмінності у показниках між препаратом порівняння «Вундехіл» і маззю «Філетол» вказують на перевагу лікувальної дії останньої над препаратом порівняння.

Таким чином, отримані результати свідчать про виражену лікувальну дію мазі «Філетол» на моделі НКД та дозволяють прогнозувати використання препарату для лікування дерматологічних захворювань шкіри, а саме дерматитів та піодермій.

Висновки. 1. На моделі НКД мазь «Філетол» проявила лікувальну дію на рівні препарату порівняння гелю «Пантестин-Дарниця» та за більшістю показників виявила перевагу над маззю «Вундехіл».

2. Встановлена лікувальна дія мазі «Філетол» на моделі НКД дозволяє прогнозувати використання препарату для місцевої терапії дерматологічних захворювань шкіри.

Література

1. Атопический дерматит: Руководство для врачей; под ред. Ю. В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2002. – 183 с.
2. Гомберг М. А., Соловьев А. М., Аковбян В. А. Атопический дерматит (обзор литературы) // Рус. мед. журнал. – 1998. – № 20. – С. 1328-1335.
3. Кутасевич Я. Ф. Новые возможности лечения алергодерматозов // Клін. імунол. алергол. інфектол. – 2006. – № 3. – С. 58-62.
4. Нурмухаметова Е. Профессиональный дерматит // Рус. мед. журнал. – 2000. – № 4. – С. 1134-1135.
5. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів /Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – К., 2008. – 5 с. – Інформаційний лист № 101-2008.
6. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Гладух Є.В. Вивчення лікувальної дії мазі альтанової на моделі контактного скипидарного дерматиту у щурів // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – Вип. 12. – Книга 1, 2003. – С. 1000-1005.

7. Belsito D. V. Occupational contact dermatitis: etiology, prevalence, and resultant impairment/disability / D. V. Belsito // J. Amer. Acad. Derm. – 2005. – Vol. 53, № 2. – P. 303-313.
8. Management of occupational dermatitis. Nine years' experience / M. Crippa, P. Paitoni, D. M. Andreoli, L. Alessio // Med. Lav. – 2011. – Vol. 102, № 2. – P. 193-200.
9. Contact dermatitis II. Clinical aspects and diagnosis / M. Krasteva, J. Kehren, M. T. Ducluzeau, M. Sayag // Europ. J. Dermat. – 1999. – Vol. 9, № 2. – P. 144-146.
10. The epidemiology of occupational contact dermatitis / T. L. Diepgen, P. J. Coenraads // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1999. – Vol. 72, № 8. – P. 496-506.
11. Rampini E. Methylprednisolone aceponate (MPA) – use and clinical experience in children / E. Rampini // J. Dermatol. Treat. – 1992. – Vol. 2, № 3. – P. 27-29.
12. Diagnosis of occupational skin diseases / P. Sartorelli, G. Coppola, A. G. Sisinni // G. Ital. Med. Lav. Ergon. – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 442-445.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ «ФИЛЕТОЛ» НА МОДЕЛИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА У КРЫС

Л. В. Яковлева, А. И. Солейман

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: на модели неаллергического контактного дерматита мазь «Филетол» проявила выраженное лечебное действие на уровне препарата сравнения – геля «Пантестин-Дарница» и оказала преимущество над препаратом сравнения – мазью «Вундехил». Установленная эффективность мази «Филетол» позволяет прогнозировать применение препарата для местной терапии дерматологических заболеваний кожи.

Ключевые слова: фармакологическое изучение, мазь, контактный дерматит.

STUDY EFFICIENCY OF OINTMENT «FILETOL» ON THE MODEL OF UNALLERGIC CONTACT DERMATITIS IN RATS

L. V. Yakovlieva, A. I. Soleiman

National Pharmaceutical University

Summary: on the model of unallergic contact dermatitis, an ointment «Filetol» showed the expressed medical action at the level of preparation of comparison – gel «Pantestin-Darnitsa» and rendered advantage above preparation of comparison – ointment «Wundahyl». The set efficiency of ointment «Filetol» allows to forecast application of preparation for local therapy of dermatological diseases of skin.

Key words: pharmacological study, ointment, contact dermatitis.

Рекомендовано д-м фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 615.322:582.998.4

ЦИКОРІЙ (*CICHORIUM INTYBUS L.*) ЯК ПЕРСПЕКТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

© О. І. Єзерська, Т. Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті наведено результати аналізу літературних та електронних джерел інформації щодо поширення, хімічного складу, фармакологічних властивостей і використання цикорію та фітозасобів на його основі в медицині.

Ключові слова: цикорій, *Cichorium intybus*, лікарська рослинна сировина, фітотерапія, лікарські засоби, біологічно активні добавки.

Вступ. Одним з найважливіших завдань фармакотерапії є пошук та створення лікарських засобів рослинного походження. Відомо, що в арсеналі лікарських засобів, які застосовують у сучасній медицині, завдяки своїм корисним і цілющим властивостям, четверту частину складають засоби рослинного походження. Цикорій має широкий спектр застосування в народній медицині. Аналіз літературних джерел свідчить про перспективу створення нових лікарських засобів на його основі. Метою нашої роботи стало узагальнення літературних та електронних джерел інформації щодо поширення, хімічного складу, фармакологічних властивостей і використання цикорію та фітозасобів на його основі в медицині.

Методи дослідження. Дослідження літературних та електронних джерел інформації щодо ареалу, хімічного складу, фармакологічних властивостей цикорію та використання цієї рослини в народній і традиційній медицині.

Результати й обговорення. Цикорій дикий (*Cichorium intybus L.*, рос.: цикорій обыкновенный; англ.: chicory, wild succory; франц.: chicoree sauvage; нім.: zichorie, wegewarte; пол.: sukolgia, podroznik; чеш.: czekanka obecna) [10] – багаторічна (дикоросла) або дворічна (культурна) рослина 15–120 см заввишки, з молочниками в усіх органах, довгим стрижневим коренем, який розгалужується у дикорослих і метаморфується у коренеплід у сортів, що культивуються. Стебло прямостояче, ребристе, з розгалуженими прутоподібними гілками; прикореневі листки виімчасто-перистороздільні або слабколопатеві, поблизу основи звужені у черешок, зібрані в розетку; стеблові листки чергові, ланцетні, зубчасті, з широкою основою, сидячі; верхні – ланцетні, цілокраї [12]. Квітки – двостатеві, у верхіткових корзинках і по 2–5 у пазухах верхніх листків. Обгортка корзинок дворядна, внутрішні

листочки у 2 рази довші від зовнішніх. Віночок блакитний (рідко білий або рожевий), язичковий, з 5 зубчиками. Плід – сім'янка [6, 8, 11]. Цвісти починає на другому році вегетації. Триває цвітіння з липня по серпень, в окремі роки затягується до осені, що забезпечує додатковий корм медоносних бджіл, що збирають нектар і пилок [24].

Рід цикорію налічує до 11 видів, які ростуть у помірних і субтропічних поясах обох півкуль. На території України росте один вид – *C. intybus L.*, у культурі поширені сорти цикорію дикого, а також сорти *C. endivia L.* – цикорію салатного (цикорію городнього). Усі рослини роду розрізняються між собою довжиною стебел і коріння, формою листа і забарвленням квітів. З точки зору медицини та фармації на особливу увагу заслуговує цикорій дикий – *C. intybus* [14].

Росте по всій території Європи, в Азії – до Байкалу, Індії й Східної Азії, в Південній і Північній Африці, Північній, Центральній і Південній Америці, Австралії і Новій Зеландії [8]. Цикорій дикий росте по всій території України окремо або групами вздовж доріг, по канавах, як бур'ян на засмічених і пустинних місцях, по річних валах, луках, кам'янистих насипах, оброблених полях, на рівнинах і горбистій місцевості, в горах – рідше [10].

Основними діючими речовинами цикорію є вуглеводи: фруктозани (4,7–6,5%), які містять до 4,5–9,5% вільної фруктози та її полімер інулін – до 49% у дикорослого цикорію, у культурних сортах – до 61%. На інулін багаті також листя і насіння. Крім інуліну, сировина містить й інші, менш полімеризовані (фруктозани) інуліни, які складаються з 10–12 залишків фруктози і слабо розчиняються у воді; сахарозу, левульозу, левулін, глюкофруктозани; специфічний глікозид інтибін (0,032–0,2%); органічні кислоти: оцтову, яблучну, бурштинову і лимонну; фенолкарбонові

кислоти та їх похідні: фенілоцтову, хлорогенову (до 5,5%), неохлаорогенову, ізохлаорогенову, 3-ферулоїлхіну, 3-*p*-кумароїлхіну, цикорієву або 2,3-дикофеїлвіну; ефірну олію, жирну олію, до складу якої входять *n*-пентадеканова, лінолева, пальмітинова, олеїнова, ліноленова кислоти; стерини: *a*-амірин, тараксастерол, *b*-ситостерол; смоли, холін. Молочний сік містить сесквітерпенові лактони: лактуцин, 8-дезоксилактуцин, лактукопикрин – ефір *p*-гідроксифенілоцтової кислоти і лактуцину, магноліалід, артезин; тритерпеноїди: тараксастерол [1, 4, 12].

Трава цикорію дикого містить оксикумарини: ескулетин, умбеліферон, ескулін і цикоріїн; флавоноїди: апігенін, лютеолін-7-*O*-*b*-*D*-глюкопіранозид, кверцетин-3-*O*-*b*-*L*-рамнозид, кверцетин-3-*O*-*b*-*D*-галактозид, апігенін-7-*O*-*L*-арабінозид; конденсовані дубильні речовини; *a*- і *b*-каротини, вітаміни С, В₁, В₂, В₃, РР. У траві цикорію салатного знайдено гідроксикоричні кислоти: цикорієву, кавову, хлорогенову, неохлаорогенову, 3-ферулоїлхіну, 3-*p*-кумароїлхіну; флавоноїди: кемпферол-3-*O*-глюкозид, кемпферол-3-*O*-глюкуронід, кемпферол-3-*O*-[6-*O*-малоніл]глюкозид]; тритерпени, простий пірон малтол; вітаміни: аскорбінова кислота (10 мг%), каротин (1,3 мг%), вітаміни В₁ (0,05 мг%), В₂ (0,03 мг%), РР (0,24 мг%), мікроелементи: марганець (12 мг%), залізо (0,7 мг%) [8, 24].

Квітки цикорію дикого містять кумарини (0,24%): цикоріїн, ескулетин, ескулін, скополетин, умбеліферон; антоціани – моно-, ди- і біглікозиди дельфінідину; флавоноїди (0,45%); дубильні речовини (2%) [4, 8].

Листки цикорію дикого містять кумарини: ескулетин, цикоріїн; антоціани: ацильований глікозид ціанідину, дельфінідин, ціанідин; стерини: холін; вітаміни К, С, В₂, каротин.

У плодах виявлені фенолкарбонові кислоти та їх похідні – протокатехіновий альдегід; у нектарі – фруктозу, глюкозу, сахарозу [8].

Насіння містить жирну олію (14,7–28,3%), до її складу входять кислоти: олеїнова, стеаринова, пальмітинова, лінолева [24].

При дослідженні суцвіть цикорію встановлено, що блакитним пігментом язичкових квіток є антоціани – похідні дельфінідину, зокрема 3,5-ді-*o*-(6-*o*-Малоні-*b*-*D*-глюкозид) дельфінідина, 3-*pro*-(6-*o*-Малоні-*b*-*D*-глюкозид)-5-*o*-*bv*-*D*-глюкозид дельфінідину, 3-*o*-(*D*-глюкозид-5-*o*-(6-*o*-Малоні-*b*-*D*-глюкозид)дельфінідину і 3,5-ді-*o*-*b*-*D*-глюкозид дельфінідину [8, 24].

Як офіційна сировина корені цикорію дикого у вітчизняній медицині не застосовуються. Вони входять до фармакопей Росії, Білорусії, Польщі, Чехії, Швеції, Франції, Угорщини і дея-

ких інших країн. Рослина є цінним медоносом, дає багато нектару і пилку [14].

Цикорієм лікувалися здавна. Його знали й високо цінували стародавні єгиптяни і римляни. Про нього писали в своїх працях грецькі філософи Теофраст і Діоскорид. Абу Алі Ібн Сіна застосовував рослину при лікуванні лихоманки, розладах шлунка, нудоті, запаленні очей, подагрі, укусів скорпіона, змії, ящірок.

У наш час цикорій широко використовується в народній фітотерапії багатьох країн [3, 4]. У французькій та австрійській народній медицині цикорій використовують для підвищення апетиту, при гіпоацидних гастритах, а також як сечогінний засіб. У Болгарії настої і відвари коріння цикорію вживають при захворюваннях печінки (цироз, гепатит) і жовчного міхура (жовчнокам'яної хвороби), виразці шлунка, хворобах нирок, як пом'якшувальний засіб при ангіні і запаленнях органів дихання, зовнішньо – при шкірних висипаннях, екземі, фурункулах, карбункулах, запущених ранах, хронічних виразках у вигляді кашки. Польська народна медицина рекомендує сік цикорію проти злоякісних пухлин. Традиційна медицина країн Європи використовує коріння цикорію також для лікування нефриту, енурезу, захворювань селезінки, геморою. В азербайджанській народній медицині корені цикорію популярні для лікування початкової стадії цукрового діабету. Попелом рослини лікували лейшманіоз [9,10].

Відвар цикорію рекомендують при анемії, маллярії, виразковій хворобі шлунка, бронхіальній астмі, набряках серцевого походження, цинзі, істерії, туберкульозі, подагрі, шкірних захворюваннях, розпарену надземну частину – при радикулітах, міозитах, лімфаденітах [9].

Екстракти надземної частини цикорію, що містять флавоноїди, оксикумарини і оксикоричні кислоти, проявляють жовчогінну активність [6].

Екстракт коренів цикорію проявляє виражений терапевтичний ефект при експериментальному гепатиті, викликаному тетрахлорметаном. Його застосування поліпшує білоксинтезувальну функцію печінки, зменшує патогістологічні прояви гепатиту [13, 14].

Відвар суцвіть цикорію в невеликих концентраціях (0,1-0,5%) розширює судини шкіри і нирок, а у вищих (1-2%) – викликає їх звуження. Експериментальні дослідження свідчать, що відвар суцвіть цикорію проявляє також кардіотропну властивість [9]. Відвар трави цикорію має сечогінні властивості [10].

Відвари коріння і суцвіть мають бактерицидну і в'язучу дію. Експерименти на тваринах показали заспокійливу дію на нервову систему і серце настою суцвіть [9].

Позитивний вплив цикорію на організм спостерігається при цукровому діабеті. Відвар коренів цикорію проявляє гіпоглікемічну дію. Встановлено, що гіпоглікемічна дія сумарного екстракту з коренів цикорію в умовах алоксанового діабету пов'язана з його полісахаридним комплексом [12]. При цій патології, поряд з порушеннями всіх видів обміну, істотно змінюється обмін мікроелементів. При дослідженні мікроелементного складу коренів цикорію встановлено, що підземна частина рослини містить, зокрема, залізо, мідь, цинк і хром. Тому очевидно, що споживання цикорію дуже корисне для профілактики та комплексного лікування цукрового діабету [10].

Вважають, що в основі антистресового ефекту цикорію лежить його антиоксидантна дія. Важливо, що екстракт кореня цикорію не тільки пригнічував прояви виразково-ерозивного і запального процесів, а й сприяв швидкій репарації морфологічних змін слизової шлунка і відновлення її функціонального стану [12].

Подальші біохімічні дослідження підтвердили антиоксидантну активність екстракту цикорію в різних системах *in vitro*: у системі ліолева кислота – *b*-каротин, у тестах пригнічення утворення 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразильного радикала [21], активності ксантиноксидази [22] та процесу вільнорадикального пошкодження ДНК [23]. Методом гель-електрофорезу продемонстровано, що водний екстракт цикорію пригнічує окислення ліпопротеїнів низької щільності [19].

Встановлено, що в соку цикорію містяться як антиоксиданти, так і прооксидантні сполуки. Термолабільні прооксиданти, очевидно, мають білкову природу (мол. м. 50 кДа), на холоді посилюють перекисне окиснення ліолевої кислоти, маскуючи таким чином термостабільні антиоксиданти. Антиоксиданти виявляються лише після термічної інактивації прооксидантів або після їх виділення за допомогою діалізу [21]. Антиоксидантна дія лежить в основі гепатопротекторних властивостей цикорію. Гепатопротекторна активність екстракту коренів цикорію обумовлена також фенольними сполуками, зокрема ескуліном [18].

Відповідно до емпіричних даних, сік з коріння цикорію проявляє протипухлинну активність, проте спеціально проведені дослідження таких властивостей не підтвердили: він не впливав ні на ріст карциноми Герена, ні на її гістологічну структуру, ні на загальний стан тварин з імплантованими пухлинами. Разом з тим нещодавно з'явилось повідомлення, що 1*b*-гідроксиеудесманолід-магноліалід, який міститься в листі цикорію, пригнічує ріст клітин деяких пухлинних ліній та індукуює диференціацію людських лейкоз-

них клітин HL-60 і U-937 у моноцитів – макрофагоподібних клітинах [20].

В експериментах на тваринах встановлено, що настій із суцвіть цикорію проявляє седативний вплив на центральну нервову систему, зменшує рухову активність піддослідних тварин [12]. Встановлено протимікробні та в'язучі властивості водного екстракту цикорію [9]. Метанольний і петролейно-ефірний екстракти цикорію більш ніж на 95% гальмують проростання спор фітопатогенних грибів [15].

Біологічно активні речовини цикорію в експерименті виявляють також антиалергічні властивості [17]. При його застосуванні в максимальній дозі у тварин спостерігалась повна відсутність анафілактичних проявів [9].

Препарати цикорію проявляють виражену хінідіноподібну активність, викликаючи явне зменшення амплітуди і уповільнення ритму серцевих скорочень [13].

Встановлена імуномодуюча активність полісахаридного комплексу, отриманого з коренів цикорію [16]. Цикорій з обережністю призначають при підвищеній кислотності шлунка.

У народній медицині є велика кількість рецептів, основу яких складає цикорій. Наприклад, при гастритах готують настій з 1-2 чайних ложок трави цикорію дикого в 250 мл кип'ятку і приймають по 1/2 склянки 2-3 рази на день за 30 хв до їди. При цукровому діабеті використовують рідкий екстракт кореня цикорію на 70 % спирті (в співвідношенні 1:1) по 30 крапель 3 рази на день. При гепатиті 1 ст. ложку збору, який містить 40 г коренів цикорію, 40 г коренів кульбаби і 20 г приймочок із стовпчиками кукурудзи, заливають 1 склянкою кип'ятку і приймають по 1/3-1/2 склянки настою 3 рази на день до їди. При екземах готують примочки, для цього 20 г коренів цикорію заливають 1 л води, кип'ятять 30 хв і проціджують. При анеміях свіжий сік листя цикорію приймають по 15 мл 3-4 рази на день у склянці молока протягом 4-6 тижнів [10].

Лікарські засоби на основі цикорію тривалий час були представлені екстемпоральними формами (відвари, настої, соки, екстракти, примочки) та у вигляді зборів і біологічно активних добавок. На сьогодні на фармацевтичному ринку України відомі такі лікарські засоби «Вітастим» (ВАТ «Біолік» Україна, Вінницька обл., м. Ладизин), «Гастровітол» (Gastrovitrol, Дослідний завод ДНЦЛЗ, Харків, Україна), «ЛІВ52» (Liv52, Himalaya Drug, Індія), «Урогран» (Urogranum, HerbaPol, Польща), «Жовчогінний збір» (Species cholagogue, HerbaPol, Польща), «Body Slim» (Uncle Lee's Tea Inc., США), Hevert®-Magen-Galle-Leber-Tee (Hevert, Німеччина), St. Radegunder Abfurtee mild (Synpharma, Австрія) [9, 12].

В Інституті стоматології НАМНУ розроблено ряд дієтичних добавок і гігієнічних засобів, які містять цикорій, такі, як таблетковий засіб «КальЦикор», який містить комплекс біологічно активних речовин з коренів цикорію та цитрат кальцію і проявляє пребіотичну, антистресову та противиразкову дію. Зубний еліксир «Цикорій» застосовують для лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту [7]. Також розроблено таблетковий препарат «Інулін», до складу якого входить субстанція інуліну із коренів цикорію, таблетковий препарат «Бактулін», який містить біфідо- і лактобактерії, а також інулін із коренів цикорію [2].

В Індії цикорій використовують для виготовлення зубних паст, які мають протизапальні властивості і перешкоджають утворенню зубного нальоту. В Україні також розроблено ряд зубних паст, які містять інулін з коренів цикорію, такі, як «Інулінова» ізубна паста «Бактулін» [2].

Cichorium intybus широко використовується при виробництві парафармацевтичної продукції, зокрема парфумерно-косметичних засобів, біо-

логічно активних добавок і спеціального дієтичного та дитячого харчування, однак це не було предметом нашого вивчення.

Висновок. 1. Досвід використання цикорію у народній та традиційній медицині для лікування різних патологій підтверджує актуальність і доцільність поглибленого його вивчення.

2. Велика кількість біологічно активних речовин, що міститься у цикорію, і широкий спектр їх дії робить його ефективним лікувально-профілактичним засобом, який вже багато століть використовується в народній медицині при цукровому діабеті, захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів, при патології нирок і багатьох інших захворюваннях.

3. Враховуючи, що багато напрямків використання препаратів з цикорію у медицині залишається невивченим, та й самі препарати із цикорію фактично відсутні, можна говорити про необхідність створення нових фітозасобів з вираженою гепатопротекторною, гіпоглікемічною, антибактеріальною та іншою дією.

Література

1. Демьяненко В. Г. Исследования в области технологии и получения фенольных препаратов из надземной части цикория обыкновенного: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков, 1986. – 20 с.
2. Селиванская И. Я., Гулавский В. Т., Ярославцев С. К. и др. Новые лечебно-профилактические и гигиенические средства, содержащие пребиотики // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 16-17.
3. Зубицька Н. Петрів батіг // Ваше здоров'я. – 1997. – № 47. – С. 7.
4. Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae). – С Пб.: Наука, 1993. – Т.7. – 352с.
5. Дроговоз С. М., Демьяненко В. Г., Вихтинская И. Л. О желчегонной активности препарата, полученного из надземной части цикория обыкновенного // Фармация.-Респ. межвед. сб. – К.: “Здоров'я”, 1975. – Вып. 2. – С.38-41.
6. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А. М. Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
7. Гончарук С. В. Експериментально-клінічне обґрунтування застосування лікувально-профілактичних засобів з коренів цикорію при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одеса, 2009. – 22 с.
8. Зузук Б. М., Куцик Р. В. Цикорій дикий (Цикорій обыкновенный) *Cichorium intybus* L. (Аналитический обзор) // Провизор. – 2002. – № 22. – С. 27-31.
9. Зузук Б. М., Куцик Р. В. Цикорій дикий (Цикорій обыкновенный) *Cichorium intybus* L. (Аналитический обзор) // Провизор. – 2002. – № 23. – С. 42-44.
10. Темник І., Ковалів Ю., Дубовий Б. Цикорій лікує. Народна медицина. 750 рецептів; за ред. І. Темник –

Львів, 2004. – 244 с.

11. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия; под ред. Г. П. Яковлева, К. Ф. Блиновой. – Санкт-Петербург: Спец Лит, 2004. – С. 551-554.
12. Яворський О.І. Ліки з цикорію – цінні та ефективні засоби в арсеналі практичного лікаря // Практична медицина.-1997.-№1-2.-С.48-53.
13. Яворський О.І. Фармакогностичне дослідження *Cichorium intybus* L.: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Львів, 1997. – 22с.
14. Яворський О. І., Зузук Б. М., Роговська Л. Я. Біологічно активні речовини та фармакологічна активність коренів цикорію // Фармацевт. журн. – 1993. – №1. – С.70-75.
15. Abou-Jawdah Y. Antimycotic activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi / Y. Abou-Jawdah, H. Sobh, A. Salameh // J. Agric. Food. Chem. – 2002. – Vol.50, №11. – P.3208–3213.
16. Amirghofran Z. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants / Z. Amirghofran, M. Azadbakht, M. H. Karimi // J. Ethnopharmacol. – 2000. – Vol.72, № 1-2. – P. 167–172.
17. Cadot P. Inhalative occupational and ingestive immediate-type allergy caused by chicory (*Cichorium intybus*) / P. Cadot, A. M. Kochuyt, R. Deman, E. A. Stevens // Clin. Exp. Allergy. – 1996. – Vol. 26, №8. – P. 940–944.
18. Gilani A.H. Esculetin prevents liver damage induced by paracetamol and CCl4 / A. H. Gilani, K. H. Janbaz, B. H. Shah // Pharmacol. Res. – 1998, Vol, 37, №1. – P. 31–35.
19. Kim T.W. Antioxidative effects of cichorium intybus root extract on LDL (low density lipoprotein) oxidation / T. W. Kim, K. S. Yang // Arch. Pharm. Res. – 2001. –

Vol. 24, № 5. – P. 431–436.

20. Lee K.T. Differentiation-inducing effect of magnolialide, a 1b-hydroxyeudesmanolide isolated from *Cichorium intybus*, on human leukemia cells / K. T. Lee, J. I. Kim, H. J. Park [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol. 23, № 8. – P. 1005–1007.

21. Papetti A. Anti- and pro-oxidant water soluble activity of *Cichorium* genus vegetables and effect of thermal treatment / A. Papetti, M. Daglia, G. Gazzani // *J. Agric. Food. Chem.* – 2002. – Vol. 50 №16. – P. 4696–4704.

22. Pieroni A. In vitro antioxidant activity of non-cultivated

vegetables of ethnic Albanians in southern Italy / A. Pieroni, V. Janiak, C. M. Durr [et al.] // *Phytother. Res.* – 2002. – Vol. 16, № 5. – P.467–473.

23. Sultana S. Crude extracts of hepatoprotective plants, *Solanum nigrum* and *Cichorium intybus* inhibit free radical-mediated DNA damage / S. Sultana, S. Perwaiz, M. Iqbal, M. Athar // *J. Ethnopharmacol.* – 1995. – Vol. 45, № 3. – P. 189–192.

24. Ільїна Т.В., Горяча І.О. Цикорій / [Електронний ре-сурс] – Режим доступу: <http://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/137/cikorij>

ЦИКОРИЙ (*CICHORIUM INTYBUS* L.) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О. И. Езерская, Т. Г. Калынюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье приведены результаты анализа литературных и электронных источников информации относительно распространения, химического состава, фармакологических свойств и использование цикория и фитосредств на его основе в медицине.

Ключевые слова: цикорий, *Cichorium intybus*, лекарственное растительное сырье, фитотерапия, лекарственные средства, биологически активные добавки.

CHICORY (*CICHORIUM INTYBUS* L.) AS A PERSPECTIVE SOURCE FOR CREATING OF DRUGS

О. I. Yezerska, T. H. Kalyniuk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the article adduces the results of analysis of literary and electronic information sources concerning, chemical composition, pharmacological properties and use of chicory and phytopharmaceuticals on its basis in medicine.

Key words: chicory, *Cichorium intybus*, medicinal plant raw material, phytotherapy, drugs, biologically active additives.

БІОФЛАВОНОЇДИ ЦИТРУСОВИХ ЯК ПОТЕНЦІЙНО АКТИВНІ БІОЛОГІЧНІ ДОБАВКИ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

© О. А. Мельник, І. В. Козак, О. А. Кучма

Одеський національний медичний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

З метою пошуку ефективних антиоксидантів проведено аналіз літературних джерел щодо застосування біофлавоноїдів як речовин, що пригнічують утворення вільних радикалів. На сьогодні особливе місце серед препаратів рослинного походження посідають біологічно активні добавки (БАД), які містять у своєму складі біофлавоноїди (БФ) цитрусових. Підвищена увага до природних флавоноїдів обумовлена, перш за все, їх широким спектром фармакологічної дії: для них виявлено більше 40 видів активності. В наш час у медичній практиці широко використовують природні препарати на основі даних сполук. Клінічні дані свідчать про їх високу ефективність, насамперед, при серцево-судинній патології [21]. Термін «біофлавоноїди» вперше був запропонований американськими біохіміками для поліфенольних речовин, які мають Р-вітамінну активність.

Перші виділені з рослин флавоноїди (flavus – жовтий) мали жовте забарвлення. Це група природних біологічно активних сполук – похідних бензо-*g*-пірону [22], в основі яких лежить фенілпропановий скелет, що складається з $C_6-C_3-C_6$ вуглецевих одиниць. Залежно від ступеня окиснення та гідроксилювання пропанового скелета $C_6-C_3-C_6$ і положення фенольного радикала, флавоноїди діляться на кілька груп: флаваноли, флаванони, флаволи, флавоноли, ізофлаволи, антоціаніни, лейкоантоціанідини (флаван-3,4-діоли), балкони, проціанідини [13,19]. Однак вчені нашої країни наголошують на назві «біофлавоноїди», оскільки основу цих сполук складає флаван, а флавоноєди є лише одним із його похідних [14].

Одним з найбагатших джерел БФ є плоди цитрусових [28]. За своєю будовою основні БФ цитрусових представлені похідними флаванону. До похідних флаванону відносять глікозиди гесперидину (гесперидин), нарингенін, а також еридикіол [11]. Похідними флаванону є глікозиди кверцетин (рутин), кемпферол і мірицетин. Всі інші флавоноїди у плодах цитрусових утримуються в кількості менш ніж 10 % від загальної суми цих сполук [12]. До складу шкірки кавказьких апельсинів і мандаринів (за Ф. Церевітіно-

ву і В. Реутову), крім перелічених флавоноїдів, входить велика кількість ефірної олії 1,2 - 2,1 і 1,86 – 2,5 % від маси шкірки (відповідно), моно- і дисахариди, органічні кислоти (переважно лимонна), вітаміни. Серед останніх велике значення приділяють вітаміну С і мало зважають на Р-вітамінні речовини (поліфеноли, серед яких основну роль відіграють БФ). У білому шарі шкірки (albedo) міститься значна кількість протопектину (50 % на суху речовину) [29]. Найбільш багатим джерелом флавоноїдів є екстракт шкірки мандарина [19]. Серед цитрусових головним БФ апельсину є гесперидин, у грейпфрута – нарингенін (глікозид нарингін), лимона – два БФ: гесперидин і еридикіол [15]. Слід підкреслити, що сік цитрусових містить значно менше БФ, ніж цілий плід. У висушеній апельсиновій шкірці вміст гесперидину може сягати 8 % [19]. Гесперидин є типовим представником вітамінів групи Р (permeability – проникність) [36].

Технологія вилучення вітаміну Р (гесперидину) з відходів виробництва мандаринового соку була розроблена і описана Л. О. Шнайманом у 1973 р.: відходи виробництва цитрусового соку (шкірка і мезга) після віджимання і роздрібнення піддають водно-лужній екстракції (обробка окисом кальцію) при рН 10,4 – 10,8. При цьому флавоновий комплекс переходить в екстракт. Останній фільтрують і з фільтрату виділяють гесперидин додаванням кислоти хлористоводневої до рН 4,0 – 4,4. Осад гесперидину фільтрують, сушать і подрібнюють. Порошок повинен містити не менше 90 % гесперидину.

Гесперидин є основним флавоноїдом цитрусових: для нього характерна протипухлинна активність, а також серцево-судинна, яка проявляється у вигляді нормалізації проникності капілярів і транскапілярного обміну. Особливе значення має мембраностабілізуюча дія флавоноїдів, завдяки чому підвищується резистентність вен і артерій. Кардіоваскулярна активність набагато активніша у метоксильованих флавоноїдів, порівняно з їхніми гідроксильованими аналогами, і подібна до активності ацетилсаліцилової кислоти [20].

Гесперидин (Hesperetin-7-rhamnoglucoside, Cirmitin, Hesperetin-7-rutinoside) ($C_{28}H_{34}O_{15}$, молярна маса 610,56056) вперше був відкритий Лебретонном у неспілих апельсинах. Зазвичай знаходиться у плодах рослин *Aurantiaceae*. Білий, дрібнокристалічний, без смаку, гігроскопічний порошок; майже не розчиняється в гарячій оцтовій кислоті. Розчиняється в лугах і кислотах. При кип'ятінні з розведеною кислотою сірчаною утворюється *гесперидин* ($C_{16}H_{14}O_6$) і виноградний цукор без приєднання води. Плавиться при температурі 251 °С. Відходи виробництва мандаринового соку складають 60 % до загальної маси сировини. Вони містять гесперидину 1,2 – 1,5 %, ефірної олії 1,2 % і пектину 1,5 %. Вихід препарату гесперидину складає 0,8 % до маси сировини [26, 24].

Гесперидин знижує рівень тригліцеридів і холестерину в крові та печінці [31]. Встановлено, що БФ цитрусових взагалі мають такі біологічні функції: капіляростабілізуючу, кардіотропну, гіпотензивну, спазмолітичну, протизапальну, антитоксичну, остеотропну, гепатопротекторну, гормоноподібну, радіопротекторну, генопротекторну, протипухлинну [16, 17, 18, 38].

У комбінації з діосміном гесперидин проявляє венотонізуючу та ангіопротекторну дії. Зменшує розтяжність вен, підвищує їх тонус, що сприяє зниженню венозного застою; знижує проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію і лімфовідтік [20].

Російськими вченими [9] було проведено дослідження із вивчення утворення радикалів оксиду азоту у тканинах органів щурів лінії Wistar. Встановлено, що в умовах гострого гепатозу, викликаного введенням CCl_4 , у тканинах серця і печінки реєструються відповідно 4,32- і 5,46-кратні збільшення концентрації спінових аддуктів радикалів оксиду азоту (відносно інтактних тварин), а у випадку попереднього перорального введення кверцетину і гесперидину такий ефект не відмічається. Таким чином, введені в організм кверцетин і гесперидин мають помітну антиоксидантну активність, ефективно пригнічують утворення радикалів оксиду азоту в ході розвитку гострого гепатозу.

І. Н. Тюренков та співавт. [27] довели, що біофлавоноїди гесперидин і флавіцин у дослідях на наркотизованих щурах в дозі 30 мг/кг викликають покращення кровотоку печінки, посилення реакції печінкових судин у відповідь на введення ацетилхоліну. Введення гесперидину і флавіцину на тлі блокади синтезу оксиду азоту нітро-L-аргініном зменшує ступінь збільшення кровотоку печінки і відповідь печінкових судин на ацетилхолін.

Проведені дослідження із встановлення кардіопротекторної дії рослинних флавоноїдів на тлі

інтоксикації етанолом. В ході експерименту встановлено, що індивідуальні флавоноїди на тлі субхронічної алкоголізації достовірно продовжують життя тварин при хлоркальцієвій аритмії. Під впливом діосміну у тварин, які вижили, було зареєстровано відновлення синусового ритму у 50 % випадків, а під впливом гесперидину синусовий ритм відновився у 16,7 % піддослідних тварин. Порівнюючи захисну дію індивідуальних флавоноїдів діосміну і гесперидину при даній моделі аритмії, можна відмітити, що більш повне відновлення функціонального стану міокарда спостерігалось у випадку застосування діосміну. Гесперидин також усував негативні явища хлоркальцієвої аритмії, але даний показник був дещо нижчим [2, 3].

На моделі строфантинової аритмії під впливом діосміну у тварин, які вижили, синусовий ритм відновився у 16,7 %, а під впливом гесперидину – у 33,3 % випадків. Враховуючи пошкодження кардіоміоцитів при субхронічній алкоголізації, можна стверджувати, що діосмін і гесперидин як індивідуальні поліфенольні сполуки мають кардіопротекторну дію в умовах даної патології [2, 3, 23, 25].

А. В. Крікова, Е. Ф. Степанова, і І. Н. Тюренков [8], провівши експеримент із встановлення кардіогемодинамічних ефектів під впливом гесперидину в інсультних тварин, довели, що гесперидин в дозі 10 мг/кг істотно не впливає на кардіогемодинаміку інсультних щурів, що дозволяє припустити можливість застосування гесперидину у комплексній терапії ішемічного інсульту, в тому числі у вигляді композиції.

Фармакокінетичні дослідження на тваринах продемонстрували, що екстракт гесперидину швидко абсорбується. Максимальна концентрація інгредієнтів у плазмі крові досягається через дві години. Препарат виводиться із сечею та калом (має місце ентерогепатична рециркуляція) [7]. При вивченні обміну флавоноїдів в організмі в сечі людини не знайдено гесперидинметилхалкону, навіть при вживанні 15 г гесперидину на добу. При вивченні екскреції продуктів метаболізму гесперидину в досліджуваній сечі після введення людині і експериментальним тваринам ідентифіковані *m*-оксифенілпропіонова кислота і ряд фенілкарбонових кислот [8].

Біологічно активні добавки, які містять гесперидин, сьогодні дуже популярні – це Детралекс (Дафлон) «Servier», Франція; Цикло 3 Форт «Pierre Fabre Medicament», Франція; Веносмін «Фітофарм», Україна; Діовенор-600 (Флебодія), Франція; БАД Вепі-Гон «Nature's Sunshine Products», США [10, 33]. Механізм дії цих БАД досить складний і ще недостатньо вивчений [21]. Найважливішим у їх фармакодинаміці є властивість зменшувати проникність і ламкість капі-

лярних судин, стабілізувати клітинні та субклітинні мембрани печінки й інших органів [4, 6], а також здатність знімати гостроту авітамінозу С [34, 35].

Вважають, що використання лікарських препаратів з гесперидином, як і орієнтація на ви-

сокий вміст цієї сполуки у дієті, є чинником профілактики захворювань не тільки капілярно-судинної системи [32, 34, 37], а також – печінки [4, 16], шлунка, серцево-судинної системи [1, 5, 15, 30].

Література

1. Василенко Ю. К. Гіполіпідемічна активність флавоноїдів з плодів цитрусових / Ю. К. Василенко // Тез. докл. – Л.: 1981. – С. 175.
2. Гацура В. В. Фармакологічні агенти в експериментальній медицині та біології / В. В. Гацура, А. С. Саратиков. – Томск: Изд-во ТГУ, 1977. – 156 с.
3. Гацура В. В. Методи первинного фармакологічного дослідження біологічно активних речовин. – М.: Медицина, 1974. – С. 48.
4. Гепатопротектори-антиоксиданти в терапії хронічних дифузних захворювань печінки / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, А. В. Невойт [и др.] // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 2. – С. 18–23.
5. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 53–85.
6. Гуревич К. Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / К. Г. Гуревич // Качественная клин. практика. – 2002. – № 4. – С. 1–4.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 321–333.
8. Кардиогемодинамические эффекты под влиянием гесперидина у инсультных крыс / А. С. Аметов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 11. – С. 922.
9. Кверцетин и гесперидин подавляют образование радикалов оксида азота в печени и сердце крыс в условиях острого гепатоза / А. А. Тимошин, Е. Г. Доркина, Е. О. Паукова, А. Ф. Ванин // Биофизика. – 2005. – Т. 50, № 6. – С. 1145 – 1149.
10. Компендиум 2010 – лекарственные препараты; под редакцией В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2290 с.
11. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности / А. П. Левицкий // Вісник фармакології і фармації. – 2004. – № 2. – С. 2 – 4.
12. Левицкий А. П. Спектрофотометричний аналіз флавоноїдів цитрусових / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. І. Крисюн // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 34–38.
13. Левицкий А. П. Структура и функция растительных полифенолов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск–2010. – № 5. – С.19.
14. Левицкий А.П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск–2001. – № 1. – С. 71 – 76.
15. Лебедева Л. Г. Лимон и другие цитрусовые / Л. Г. Лебедева. – М.: ООО Изд-во «АСТ», 2004. – 92 с.
16. Лобанова А.А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А. А. Лобанова, В. В. Будаева, Г. В. Сакович // Химия растительного сырья. – 2004. – № 1. – С. 47 – 52.
17. Лукьянова Л. Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л. Д. Лукьянова, Э. Т. Германова, А. И. Лыско // Вестн. Рос. АМН. – 2007. – № 2. – С. 53–62.
18. Максютіна Н.П. Рослинні антиоксиданти і пектини в лікуванні та профілактиці променевих уражень і детоксикації організму / Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук // Фармацевтичний журнал. – 1996. – № 2. – С. 350–41.
19. Максютіна Н. П. Структурована система природних вітамінів-антиоксидантів – «Вітапектин» та його імуномодельючі властивості / Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук // Ліки України. – 2000. – № 10. – С. 31–33.
20. Марголина А. Нужны ли для здоровья биологически активные добавки? / А. Марголина // Наука и жизнь. – 2008. – № 7. – С.77–78.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 14-е изд. – Новая Волна, 2000. – Т. 2. – С. 87.
22. Опыт использования препаратов цикло 3 форт и цикло 3 крем в лечении больных с хронической венозной недостаточностью в условиях хирургического стационара / Б. Н. Жуков, С. А. Быстров, Э. Г. Шевалиев, Г. В. Яровенко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. – Т. 5, № 3. – С. 33 – 37.
23. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под редакцией В. П. Фисенко. – Москва, 2000. – 378 с.
24. Сафонова Е. Ф. Выбор оптимальных параметров разделения фосфолипидов в тонком слое сорбента / Е. Ф. Сафонова, А. А. Назарова, В. Ф. Селеменев // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 41–43.
25. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. – Москва, 2000. – 352 с.
26. Тутельян В. А. Флавоноиды, содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. К. Батулин, Э. А. Мартинчик // Вопр. питания. – 2004. – Т. 73, № 6. – С. 43–48.
27. Тюренков И. Н. Влияния гесперидина и флавицина на печеночный кровоток в норме и в условиях стимуляции и блокады синтеза эндогенного оксида азота / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, Е. Г. Доркина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 84–87.

28. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 3 – 11.
29. Шнайдман Л. О. Производство витаминов / Л. О. Шнайдман. – 2-е изд. – М.: «Пищевая промышленность», 1973. – 390 с.
30. Hertod M. G. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk / M. G. Hertod, E. J. Feskens, D. Kromhout // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 699.
31. Safari M. R. Effects of flavonoids on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification / M. R. Safari, N. Sheikh // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2003. – Vol. 69, № 1. – P. 73 – 77.
32. Beltramino R. An open-label, randomized multicentre study comparing the efficacy and safety of CYCLO 3 FORT versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency / R. Beltramino, A. Penenory, A. Buceta // Int Angiol. – 1999. – Vol. 18, № 4. – P. 337 – 342.
33. Boyle P. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency / P. Boyle, C. Diehm, C. Robertson // Int. Angiol. – 2003. – Vol. 22, № 3. – P. 250 – 262.
34. Boisseau M. R. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency / M. R. Boisseau // Int. Angiol. – 2002. – Vol. 21 (2 Suppl 1). – P. 9 – 33.
35. Chaika L. A. Effect of tribenol on the activity of certain redox enzymes in inflamed venous walls / L. A. Chaika, E. I. Pankov // Farmakol Toksikol. – 1981. – Vol. 44, № 1. – P. 74 – 77.
36. Flavonoid treatment in patients with healed venous ulcer: flow cytometry analysis suggests increased CD11b expression on neutrophil granulocytes in the circulation / G. Danielsson, L. Norgren, L. Truedsson [et al.] // Vasc. Med. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 83 – 88.
37. Clinical experiences with a vasoprotective drug in the treatment of venous problems of the lower limbs / M. De Caprio, L. Vinci, D. Giumetti, G. Colitta // Clin Ter. – 1982. – Vol. 101, № 5. – P. 497 – 508.
- Kroyer G. The antioxidant activity of citrus fruit peels / G. Kroyer // Z. Ernährungswiss. – 1986. – Vol. 25, № 1. – P. 117 – 143.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком

УДК 615.322.012

РОСЛИННІ ЛІКИ. ПРОБЛЕМИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

©К. І. Сметаніна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті висвітлено основні аспекти фітотерапії і проблематику створення сучасних рослинних ліків за світовими умовами сертифікації.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина (ЛРС), рослинні ліки, фітозасоби, біологічно активні речовини (БАР), лікарські засоби (ЛЗ), сертифікація.

Вступ. Нині дві третини населення світу з економічно слабзорозвинутих країн, які не мають можливості застосовувати сучасні ліки промислового виробництва, продовжують використовувати для боротьби із захворюваннями та їх профілактики переважно препарати, виготовлені з лікарських рослин.

Незважаючи на досягнення сучасної органічної хімії, яка забезпечує людство величезною кількістю синтетичних лікарських препаратів, частка ліків рослинного походження на фармацевтичних ринках розвинених країн досягає 50%. За останні два десятиріччя інтерес до рослинних лікарських засобів (ЛЗ) значно зріс, ос-

ільки вони мають м'якшу дію, практично не зумовлюють звикання та побічних реакцій порівняно із синтетичними препаратами.

Методи дослідження Значне поширення фітозасобів, які складають практично половину усього асортименту ліків в аптеці, сучасна проблематика створення та впровадження в обіг ЛЗ ефективних, безпечних, нетоксичних згідно з європейськими стандартами якості, у тому числі рослинного походження, вимагає акцентування уваги на покращенні якості рослинних ліків як об'єктів профілактичного та лікувального значення.

Аналіз сучасних наукових публікацій щодо можливостей покращення якості та розробки ЛЗ

рослинного походження, які б відповідали сучасним умовам створення і стандартизації ліків.

Мета роботи – шляхом опрацювання наукової періодики з зазначеної проблеми довести можливість створення якісних фітопрепаратів згідно з сучасними умовами сертифікації ЛРС та ЛЗ рослинного походження.

Результати й обговорення. Застосування лікарських рослин ґрунтується на положенні про те, що їх хімічний склад є постійним і незмінним для однакових рослинних індивідів (виду, різновиду, сорту). Проте з накопиченням експериментальних даних виявилось, що склад вторинних метаболітів, які є основним набором біологічно активних речовин (БАР), у рослинах одного виду в дійсності не завжди постійний і під впливом різноманітних причин може суттєво змінюватися в межах популяції [9, 11].

На склад БАР у рослинах впливають такі чинники навколишнього середовища, як температура повітря, опади, освітленість місця зростання, хімічний склад ґрунту, механічні uszkodження та хвороби рослин, паразити тощо. Вони можуть призводити до широких коливань кількісного вмісту БАР. Також існують різноманітні хемоти́пи (раси) одного виду рослини, які не відрізняються за морфологічними ознаками, але мають суттєві відмінності щодо хімічного складу БАР. Останній може змінюватися в процесі вегетації рослин, під час сушіння та зберігання лікарської рослинної сировини (ЛРС). Крім того, він може варіювати залежно від способу виділення БАР із рослинного матеріалу, в процесі виготовлення та зберігання лікарських препаратів [9].

Клінічно доведено, що природні БАР рослин, порівняно з синтетичними, легше включаються в процеси обміну, практично не мають побічних ефектів. Чимало з них є попередниками фізіологічно активних речовин (гормонів, медіаторів). Згідно з останніми дослідженнями, цілющі властивості лікарських рослин залежать від гармонійної взаємодії усіх активних речовин, які у сукупності проявляють ширший вплив [5].

Терапевтичні ефекти використання будь-яких ЛЗ, а особливо рослинних, суттєво залежать від умінь правильно підбирати дози для виявлення як специфічної, так і неспецифічної адаптогенної активності [6, 7]. Цей актуальний аспект потребує кваліфікованого професійного висвітлення під час навчання лікарів і провізорів, принаймні на етапі післядипломної освіти.

Отже, специфічними особливостями лікарських рослин є складність і варіювання їх якісного складу та вміст біологічно активних речовин, ефект синергізму, а також відсутність інформації про діючі речовини [2, 9]. Через це суттєво уск-

ладнюється створення рослинних ліків, які мають стабільну ефективність, безпечність і якість.

Загальновідомо, що лікарська сировина (трави, квіти, корені, плоди та ін.) належить до лікарських засобів, крім готових ЛЗ. До обігу через аптечну мережу ЛРС та препарати рослинного походження дозволені за умови, що вони мають відповідні нормативні бази для використання (є офіційною сировиною або зареєстрованим препаратом, регламентованою державною фармакопеею України, ТУ, ТФС) та мають відповідний дозвіл на відпуск з аптек без рецепта лікаря. Як і будь-які лікарські засоби, ЛРС та фітопрепарати, згідно з Законом України від 04.04.1996 р. «Про лікарські засоби», допускаються до застосування лише після їхньої державної реєстрації. Реєстрація ж проводиться при забезпеченні та виконанні ряду вимог: позначенні умов і терміну зберігання та вживання, способів застосування і доз, показів та протипоказів до застосування, визначення форм і умов упаковки, маркування етикетки та інше [3, 8, 10].

Такі дані, а також інформація про склад і вміст БАР у лікарських рослинах і препаратах, на їх основі, отримана за допомогою сучасних селективних і чутливих аналітичних методів, створює основу для стандартизації та виготовлення рослинних ЛЗ із передбачуваною та відтворюваною ефективністю.

З урахуванням останніх наукових даних [1, 12], Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) за п'ять років розробила низку документів, які дають змогу з урахуванням специфіки фітопрепаратів на принципово новому і значно вищому рівні забезпечувати їх ефективність, безпечність і якість.

Відомо, що ВООЗ останні тридцять років приділяла значну увагу питанням використання ЛЗ рослинного походження. У 1991 р. Генеральний директор ВООЗ на 44-й Всесвітній асамблеї з охорони здоров'я наголосив на тому, що лікарські рослини дуже важливі для охорони здоров'я населення планети. Раніше, в 1978 р., 31-ша Всесвітня асамблея з охорони здоров'я ухвалила резолюцію (WHA31.33), яка доручала Генеральному директору переглядати та періодично адаптувати терапевтичну класифікацію лікарських рослин відповідно до такої щодо всіх ЛЗ. Подальша резолюція WHA40.33, ухвалена в 1987 р., закликала держави-учасниці забезпечувати контроль якості ліків, вироблених із традиційних рослинних засобів за допомогою сучасних технологій із використанням необхідних стандартів і належної виробничої практики; а резолюція WHO42.43 1989 р. – впровадити заходи щодо регулювання та контролю препаратів

із лікарських рослин і встановлення та дотримання необхідних стандартів.

Так, у 1996 р. ВООЗ опублікувала рекомендації для національних органів реєстрування щодо оцінки та процесу реєстрування лікарських рослинних препаратів. У них зазначалася необхідність надавати в реєстраційних досьє детальний опис рослинної сировини з урахуванням ботанічної класифікації та її географічного походження, частин і стану рослин (свіжа, висушена тощо), основних БАР і допустимих меж їх вмісту, а також таких самих меж для будь-яких домішок. Для напівпродуктів (екстрактів, ефірних і жирних олій тощо) та готових лікарських препаратів рекомендувалося використовувати методи ідентифікації та визначення кількісного вмісту активних речовин хроматографічним методом. У згаданому документі також надавалися рекомендації щодо оцінки безпечності й ефективності цих препаратів у процесі реєстрування, а також щодо маркування рослинних лікарських засобів.

У 1996 р. були опубліковані додаткові рекомендації ВООЗ з належної виробничої практики для рослинних лікарських препаратів. У них наголошувалося на необхідності враховувати специфічні особливості ЛЗ, які виготовляються з рослинної сировини, котра може бути забруднена або переплутана, мати мінливий склад і властивості. Тому процедурні методики, які застосовують у виробництві та контролі якості рослинних препаратів, часто суттєво відрізняються від тих, що використовують для виробництва звичайних ліків.

Особливо важливим є контроль рослинної сировини, її зберігання та оброблення, бо більшість лікарських рослин мають складний і мінливий склад, а також низький вміст основних БАР. Документація, особливо специфікації на рослинну сировину та готові препарати, технологічні інструкції, повинна відображати детальнішу специфічну інформацію, якісні та кількісні вимоги до складу і вмісту БАР (державні стандарти, ТУ, АНД, ФС, ТФС, ГОСТ, тощо) [3, 11]. Відділ контролю якості виробника повинен мати фахівців для роботи з рослинними матеріалами, еталонні зразки для порівняльних візуаль-

них, мікроскопічних і хроматографічних тестів; під час пробного підготовлення враховувати можливу гетерогенність рослинної сировини.

У 1998 р. були опубліковані рекомендації ВООЗ щодо загальних методів контролю лікарської рослинної сировини, а також вимог і методів контролю в ній токсичних домішок (важких металів, радіонуклідів, пестицидів, афлотоксинів тощо).

У 1999 р. вийшла з друку монографія ВООЗ зі специфікаціями та фармакологічними даними (доклінічні та клінічні дані, протипоказання, побічні дії тощо) на 28 видів ЛРС. Ці специфікації пропонувалися використовувати як основу для створення монографій національних фармакопей.

В останній редакції європейських фармакопей також внесено детальніші вимоги до специфікації на рослинні препарати. Таким чином, позначилася тенденція вказувати вимоги щодо вмісту не лише груп речовин, а й окремих БАР (наприклад, у монографіях на плоди фенхелю встановлені вимоги до вмісту як ефірної олії, так і її основних компонентів – анетолу та фенхону; для трави тим'яну – вимоги до вмісту ефірної олії та суми тимолу і карвакролу) [1, 4].

До того ж, за умовами сучасної стандартизації та сертифікації ЛЗ, на фітозасоби розповсюджується загальна стандартизація, прийнята у всьому світі: GLP, GCP, GMP, GDP, GPP. Крім того, рослинні ліки, як специфічний вид ЛЗ, обов'язково повинні бути вироблені за стандартами якості GAP – Good Agriculture Practice (належної практики вирощування сировини), GFSP – Good Field Collecting Practice (належної практики збирання сировини) та GSP – Good Storage Practice (належної практики зберігання).

Висновки. Беручи до уваги вищевикладене, можна зробити висновок про необхідність сертифікації фітозасобів згідно з європейськими вимогами, що дозволяє покращити якість, ефективність такого виду ЛЗ та забезпечення якісними і безпечними ліками населення зокрема.

Важливу роль у цьому відіграють провізори як спеціалісти з фармацевтичної опіки, профілактики та інформації.

Література

1. ВОЗ определила свою принципиальную позицию по отношению к фитотерапии // Провизор. – 2004. – № 7. – С. 35.
2. Гарник Т. П. Проблеми фітотерапії / Т. П. Гарник // Фітотерапія в Україні. – 1998. – № 1. – С. 2-3.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доповнення
3. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
4. Довідник лікарських засобів / ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України. – Випуск четвертий. – Електронна версія. – Київ. – 01.02.2010 р.
5. Давыдова В. Н. Получение сухих экстрактов из растений и создание на их основе препаратов и БАД / В. Н. Давыдова // Фармация. – № 1. – 2004. – С. 46.

6. Колісник О. Медицина від народу / О. Колісник – Львів : ПФ «Українські технології», 2008. – 320 с.
7. Компендиум 2009 – лекарственные препараты ; под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2224 с.
8. Сметаніна К. І. Методичні матеріали для практичних занять за темою: «Фармацевтична опіка при забезпеченні хворих лікарською рослинною сировиною та фітопрепаратами» / К. І. Сметаніна. – Львів, 2001. – 35 с.
9. Сур С. Проблеми та перспективи розробки і впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження / С. Сур, О. Гриценко // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 47-49.
10. Brubn J. G. The use of natural products in modern medicines // Acta Pharm. Nord. – 1989. – Vol. 1, № 3. – P. 117-130.
11. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. – Medpharm Scientific Publishers. – Stuttgart, 1994. – 566 p. <http://moz.gov.ua>

ЛЕКАРСТВА ИЗ РАСТЕНИЙ. ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Е. И. Сметанина

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: статья освещает основные аспекты фитотерапии и проблематику разработки современных растительных лекарств, отвечающих мировым условиям сертификации.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье (ЛРС), растительные лекарства, фитопрепараты, биологически активные вещества (БАВ), лекарственные средства (ЛС), сертификация.

VEGETABLE DRUGS. DEVELOPMENT PROBLEMS OF HERBAL MEDICINES

К. I. Smetanina

Lviv National Medical University named Danylo Galicky

Summary: the article focuses on the main aspects of herbal medicine and the problems of establishing of a modern herbal medicine according to the world certification terms.

Key words: herbal (herbal drugs), herbal medicine, phytotherapies, biologically-active substances (BAS), (RS) certification.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництвах.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файлу в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, побудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

НАЗВА СТАТТІ (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів українською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (українською мовою)

Ключові слова: (українською мовою)

Вступ. (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

Методи дослідження. (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, статі, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвицька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвицька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвицька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В. О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олегович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– **авторські свідоцтва:**

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплан» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– книги:

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с.

(1 автор)

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. **(2 автори)**

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням ЕКСЕЛ / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ “Укragenпромпродуктивність”, 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психологія менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялушичина І. М. и др.] ; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. **(5 і більше авторів)**

– матеріали конференцій, з'їздів:

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

10. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

12. Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 27 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

13. Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу “Фармацевтичний часопис”, видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: journaltdmy@gmail.com, вказуючи назву журналу.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – *Грошвий Т.А.*

Заступники головного редактора – *Гриценко І.С., Марчишин С.М.*

Відповідальний секретар – *Вронська Л.В.*

Ковальчук Л.Я. – науковий консультант

Черних В.П. – науковий консультант

Башура О.Г.

Волков К.С.

Вороніна Л.М.

Георгіянець В.А.

Зіменковський Б.С.

Кисличенко В.С.

Кліщ І.М.

Колесник Ю.М.

Коробко Д.Б.

Малоштан Л.М.

Марценюк В.П.

Марчишин С.М.

Мисула І.Р.

Немченко А.С.

Посохова К.А.

Соколова Л.В.

Тихонов О.І.

Яковлева Л.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д.С. (Київ)

Господарський І.Я. (Тернопіль)

Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)

Громовик Б.П. (Одеса)

Гудзенко О.П. (Луганськ)

Доля В.С. (Запоріжжя)

Загорій В.А. (Київ)

Калинюк Т.Г. (Львів)

Квасницька Г.М. (Тернопіль)

Климнюк С.І. (Тернопіль)

Коваленко С.М. (Харків)

Комісаренко А.М. (Харків)

Коритнюк Р.С. (Київ)

Криницька Г.Г. (Тернопіль)

Лесик Р.Б. (Львів)

Мазур І.А. (Запоріжжя)

Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ)

Новіков В.П. (Львів)

Парновський Б.Л. (Львів)

Пономаренко М.С. (Київ)

Сур С.В. (Київ)

Сятиня М.Л. (Київ)

Трохимчук В.В. (Одеса)

Фіра Л.С. (Тернопіль)

Хоменко В.М. (Донецьк)

Чекман І.С. (Київ)

Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 20.06.2011. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragma. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 11,63. Обл.-вид. арк. 11,39.

Тираж 600. Зам. № 140.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Бенько Наталія

Кушик Павло

Видавець і виготівник

Тернопільський державний медичний університет

імені І.Я. Горбачевського

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА