

**Федеральное агентство по здравоохранению
и социальному развитию**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

**Санкт-Петербургская государственная химико-
фармацевтическая академия**

**Разработка, исследование
и маркетинг новой фармацевтической
продукции**

Сборник научных трудов

Выпуск 62

**Пятигорск
2007**

УДК 615(063)

ББК 52.82

Р 17

Печатается по решению учёных советов Пятигорской государственной фармацевтической академии и Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии

Р 17 Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / под ред. Е.Н. Вергейчика, Н.Н. Каревой / Пятигорская ГФА, Санкт-Петербургская ГХФА. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – 797 с.

ISBN 978-5-94122-040-3

В очередной межвузовский сборник вошли работы, выполненные в Пятигорской государственной фармацевтической академии, Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, а также в других вузах и НИИ различных регионов России. В настоящем издании широко представлены работы по изучению лекарственной флоры, обобщён опыт различных регионов по организации фармацевтической деятельности; значительное место уделено фармакологическим исследованиям, проблемам разработки БАД.

УДК 615(063)

ББК 52.82

© Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2007

© Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 2007

ISBN 978-5-94122-040-3

© Коллектив авторов, 2007

**Сборник посвящается 100-летию
со дня рождения доктора фармацевтических
наук, профессора
Анны Лукьяновны Шинкаренко,
руководившей Пятигорским фармацевтическим
институтом с 1952 по 1964 гг.**

Предисловие

В настоящее время в мире издаётся очень большое количество научных журналов, книг, материалов научных конференций, многие из которых доступны в полном текстовом виде в глобальной сети Internet, а также представлены в отечественных реферативных журналах. Таким образом, наше столетие характеризуется огромным информационным потоком, в котором часто одни и те же проблемы освещаются разными авторами из различных стран. В этом массиве научной информации любому периодическому изданию выжить достаточно сложно, если только не думать о качестве информации, её актуальности, научной новизне и практической значимости. Тем не менее, наш сборник трудов **«Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»** выходит уже в 62-й раз. При этом мы наблюдаем постоянный рост уровня публикаций и их возросшую актуальность. На наш взгляд, это свидетельствует о хорошем научном уровне специалистов, работающих в российской фармацевтической науке. Кроме того, и редакционный коллектив сборника постоянно поднимает планку требований и к авторам, и к своей работе. Нынешний том, который мы выпускаем совместно со старейшим вузом России – Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академией – содержит 419 статей, авторами которых являются 807 исследователей из 97 вузов, НИИ и учреждений практического здравоохранения. Отрадно, что в нынешнем выпуске представлено 13 работ наших коллег из Казахстана.

Представленные работы охватывают все традиционные направления фармацевтических исследований. Оценивая публикации этого года, следует отметить, что лидирующее положение по объёму, глубине и оригинальности работ занимают публикации, посвящённые вопросам фармацевтического и токсикологического анализа. На наш взгляд, это не просто тенденция, это залог обеспечения населения высококачественными лекарственными средствами.

В целом совместный проект Пятигорской ГФА и Санкт-Петербургской ГХФА можно считать удавшимся, поэтому редакционный коллектив с благодарностью примет предложения о совместной работе с другими научными коллективами.



Редационный совет просит все предложения и замечания, связанные с изданием настоящего сборника, направлять в научно-информационный отдел Пятигорской государственной фармацевтической академии по адресу: nio@helios.ru или по факсу: (8793) 32-33-36.

**Фармакогностическое
и ботаническое
изучение лекарственных растений**

УДК 615.322:582.61

В.А. Агеев, М.А. Ханина

Новосибирский государственный медицинский институт, г. Новосибирск

Фармакогностический анализ травы сныти обыкновенной

Использование фитопрепаратов в медицине для лечения и профилактики различных заболеваний находит широкое применение. Конечно, лекарственные средства из растительного сырья обладают менее сильным терапевтическим эффектом, чем синтетические, однако они имеют ряд положительных качеств. Прежде всего надо отметить, что большинство растений не оказывают на организм человека токсического действия и не вызывают аллергических реакций, за исключением лишь некоторых, содержащих сильнодействующие вещества. Кроме того, в связи с тем, что растения содержат комплекс биологически активных веществ, при их использовании можно добиться не только устранения причины заболевания, но и комплексного общеукрепляющего и профилактического воздействия на весь организм.

Перспективным направлением является использование растений, обладающих детоксикационным и общеукрепляющим действиями. Растение семейства зонтичные (*Apiaceae*) сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria L.*) в этом плане представляет интерес для изучения, так как, по литературным данным, содержит комплекс биологически активных веществ и находит широкое применение в традиционной и народной медицине [3]. Также перспективным направлением является использование препаратов сныти в комплексе с химиотерапией для повышения эффективности и снижения токсичности лечения злокачественных новообразований.

Целью работы является проведение фармакогностического анализа сырьевой части сныти обыкновенной.

Объектом исследования служила трава с. обыкновенной, собранная в различные фазы развития и в различных точках ареала. Определение содержания влаги, золы и экстрактивных веществ проводили по общим фармакопейным методикам [1]. Микроэлементный состав был определён с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой в Институте катализа СО РАН Сибирского отделения РАН. Количественное содержание кислоты аскорбиновой и дубильных веществ определяли титриметрическим методом [1]. Качественные реакции на алкалоиды проводили с помощью общеосадительных реактивов [2]. Для определения влажности исходного сырья использовали 10 растений и взвешивали их в свежесобранном и высушенном состояниях. Для определения соотношения масс органов также использовали 10 растений, разделяли на цветки, листья и стебли и взвешивали.

Основными микродиагностическими признаками являются: листья гипостоматические, устьица анамоцитные, многочисленные, погружённые. Верхняя эпидерма слабоизвилисто-стенная с утолщёнными клеточными стенками. Нижняя эпидерма извилисто-стенная, боковые стенки тонкие. Эпидермальные клетки, расположенные над жилками, прозенхимные, ориентированы вдоль жилки. Нижняя эпидерма листа покрыта мощным слоем складчатой кутикулы, которая наиболее выражена у устьиц. Мезофилл листа выполнен паренхимными клетками округлой и лопастной форм. Вдоль жилок располагаются схизогенные вместилища с коричневым содержимым. Листья опушены многочисленными простыми одноклеточными и многоклеточными волосками по краю листовой пластинки и по жилке. Надо отметить, что волоски на листьях верхнего и нижнего ярусов отличаются по размеру. Эпидерма стебля прозенхимная, прямостенная с редкими простыми волосками (рис. 1).

Эпидермальные клетки нижней стороны лепестков венчика мелкие, с сильно извилистыми стенками, покрыты складчатой кутикулой. Верхняя эпидерма венчика выглядит бархатистой, так как покрыта многочисленными папиллами. В мезофилле лепестков многочисленные вместилища с эфирным маслом жёлтого цвета (рис. 1).

В результате проведённого анализа травы с. обыкновенной были установлены следующие числовые показатели: содержание влаги в сырье – 5,3%; золы общей – не более 14%; золы, нерастворимой в 10% растворе хлороводородной кислоты, не более 0,1% от массы сырья и не более 6% от массы общей золы.

Содержание экстрактивных веществ варьирует в зависимости от растворителя, используемого для извлечения. Так, при использовании воды и спирта этилового 20% количество извлекаемых экстрактивных веществ практически идентично, и составляет 31,5 и 31,6% соответственно, а при использовании спирта этилового 40% – 36,7%.

Содержание микроэлементов в надземной части растения в фазу цветения составляет: магния – 2600 мкг/г, кремния – 600 мкг/г, марганца – 90 мкг/г, железа – 80 мкг/г, цинка – 20 мкг/г, меди – 7 мкг/г, никеля – 1 мкг/г.

Содержание кислоты аскорбиновой варьирует по органам растения: в цветках содержание составляет 0,33%, в листьях – 0,25%, в листьях без черешков – 0,35%, в черешках – 0,28%, в стеблях – 0,24%; и по фазам развития: в фазу прорастания – 0,12%, цветения – 0,16%, плодоношения – 0,34%. В зависимости от места прорастания содержание кислоты аскорбиновой в с. обыкновенной изменяется незначительно.

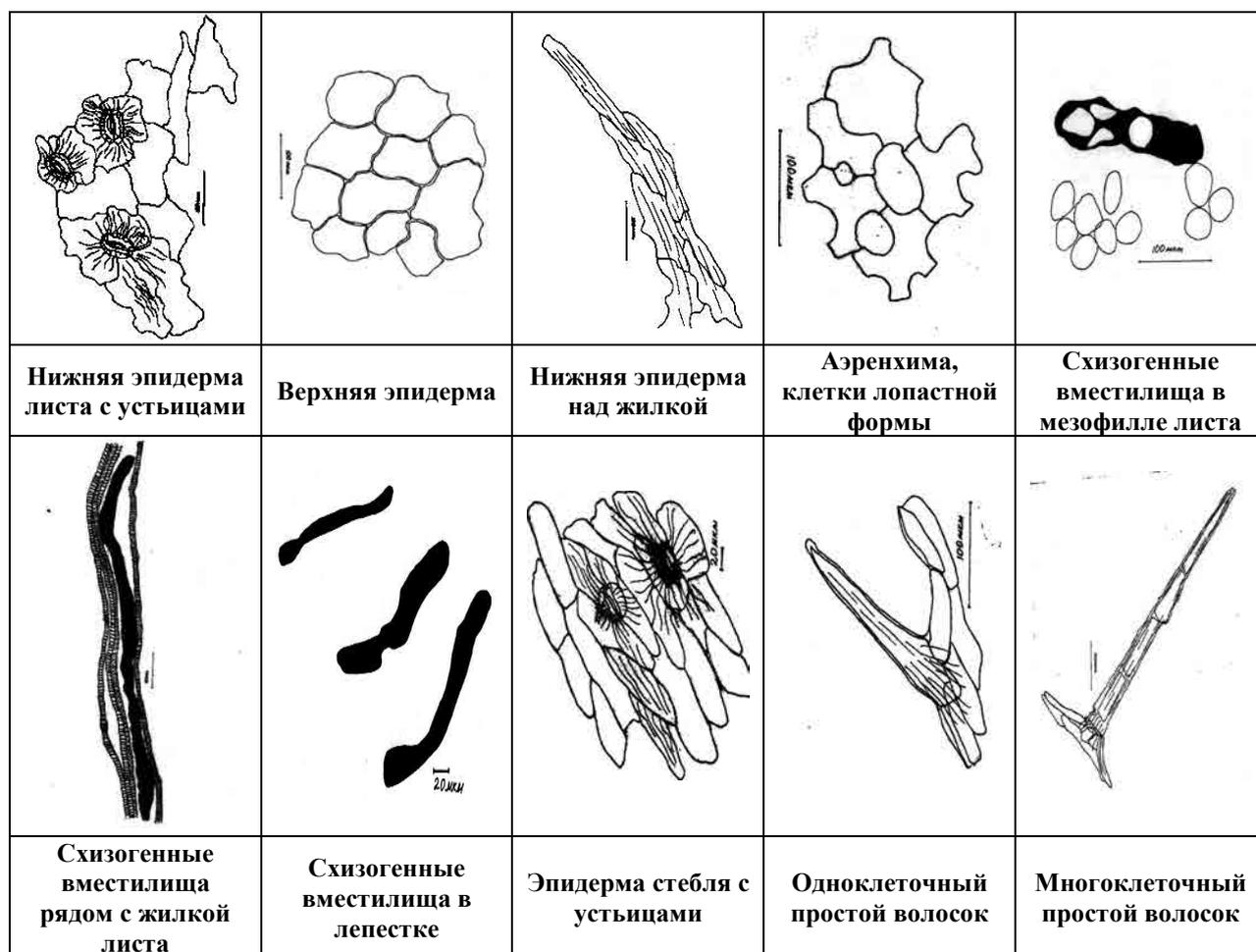


Рисунок 1 – Микропризнаки травы сныти обыкновенной

Количество дубильных веществ в фазе проростков составляет 4,8%, в фазу цветения оно увеличивается до 6,5%, а в фазу плодоношения вновь понижается до 3,8%.

Выявлено, что у сныти соотношение масс органов листья – стебли – цветки составляет 45,2 : 44,8 : 10%. Влажность исходного сырья составила 84,6%.

Проведённые реакции на алкалоиды показали их отсутствие в сырье.

В результате проведённых исследований были сделаны следующие выводы:

- отсутствие в составе с. обыкновенной сильнодействующих веществ позволяет отнести данное растение к классу нетоксичных;
- выявленное содержание дубильных веществ, витаминов и комплекса биогенных микроэлементов подтверждает перспективность применения препаратов с. обыкновенной в качестве общеукрепляющих и детоксикационных средств;
- определены основные показатели качества лекарственного растительного сырья – травы с. обыкновенной;
- выявлены микродиагностические признаки сырьевой части с. обыкновенной, необходимые для установления подлинности.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Гринкевич, Н.И. Химический анализ лекарственных растений / Н.И. Гринкевич. – М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.
3. Минаева, В.Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г. Минаева. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1991. – 431 с.

УДК 547.314:547.814.5:547.913:547.944/945+615.4:615.43: 615.45

С.М. Аденов

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Оригинальные фитопрепараты из растений Казахстана

В последние два десятилетия резко возрос спрос на природные и получаемые на их основе полусинтетические лекарственные средства, что явилось мощным стимулом для развития фитохимии и появления новых технологий переработки лекарственного сырья. Растения являются источниками около 10 000 соединений различных классов, используемых для получения лекарственных средств. Биологически активные вещества растений пока остаются единственным источником для получения ряда незаменимых противоопухолевых, антиаритмических, кардиотонических, адаптогенных и других препаратов. В медицинской практике бывшего СССР применяли 97 природных соединений, среди которых 49 алкалоидов и 18 сердечных гликозидов.

Более 600 видов растений в бывшем Советском Союзе были определены в качестве сырья для химико-фармацевтической промышленности, из них практически использовались не более 170 видов.

Располагая обширной в географическом и богатой в видовом отношении природной флорой (более шести тысяч видов растений, из которых 54 вида являются эндемичными), Республика Казахстан обладает практически неисчерпаемой сырьевой базой для исследования растительных веществ в плане поиска путей их практического использования в медицине и сельском хозяйстве.

Развитие собственного фармацевтического производства в республике необходимо строить на базе собственных, произрастающих и адаптированных к местному климату лекарственных видов.

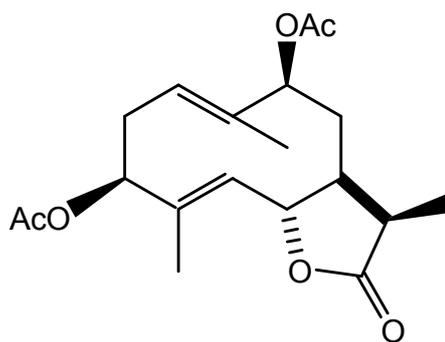
Научно-производственный Центр «Фитохимия» (НПЦ «Фитохимия») является крупным научно-производственным учреждением по фармакогностическому, химическому и фармакологическому изучению растений Казахстана, а также по разработке и выпуску оригинальных фитопрепаратов. В лабораториях Центра проведено многоплановое изучение биологически активных веществ 494 видов растений Казахстана, из которых 260 видов из родов *Achillea*, *Ajania*, *Artemisia*, *Centaurea*, *Inula*, *Juniperus*, *Populus*, *Rhaponticum*, *Saussurea*, *Tanacetum*, *Ziziphora* определены как перспективные источники новых биологически активных соединений. В результате углублённого фитохимического и фармакологического исследования указанных видов выделено и охарактеризовано строение более одной тысячи соединений терпенового, фенольного, стероидного и алкалоидного рядов, большинство из которых являются новыми или получены впервые из изучаемых растений. На их основе синтезировано более 600 новых производных, прогнозирование биоактивности которых и проведённый биоскрининг позволили установить наличие широкого спектра биоактивности у большого числа выделенных природных соединений и их модифицированных производных.

Нами изучен компонентный состав эфирных масел более 35 видов растений Казахстана, идентифицировано 780 соединений моно- и сесквитерпенового рядов. Основными компонентами изученных эфирных масел являются терпеноиды, обладающие широким спектром биологической активности: камфора, 1,8-цинеол, α -терпинен-4-ол, α -гуйон (4), β -гуйон, линалоол, α -пинен. Эфирное масло полыни гладкой, обладающее высокой антибактериальной и антифунгальной активностью, явилось основой получаемого в НПЦ «Фитохимия» лекарственного препарата «Эферол», используемого при терапии пневмоний бактериального происхождения. На основе эфирного масла полыни цитварной (*Artemisia cina Berg ex Poljak*) получена противогрибковая мазь «Дарменин», действующим началом которой является 1,8-цинеол.

Сесквитерпеновые лактоны, обладающие широким спектром биологической активности, также являются перспективным источником для разработки высокоэффективных лекарственных препаратов. В НПЦ «Фитохимия» проводятся систематические исследования сесквитерпеновых γ -лактонов растений флоры Казахстана. Нами из ранее неизученных видов растений Казахстана на содержание исследуемого класса соединений обследовано более 100 видов произрастающих на территории Казахстана растений семейства сложноцветных. Положительные тесты на содержание γ -лактонов обнаружены у 84 видов растений. Для дальнейшего углублённого изучения отобраны 28 видов, сумма экстрактивных веществ которых проявила биологическую активность. Дополнительным критерием окончательного выбора объектов исследования служила доступность сырьевой базы изучаемого вида растений.

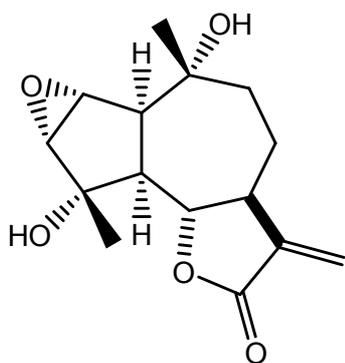
В результате такого подхода из изученных объектов выделено и охарактеризовано 48 сесквитерпеновых лактонов. В обследованных растительных объектах обнаружено 14 новых сесквитерпеновых лактонов. Все они, как выяснилось, принадлежат к четырём структурным типам – гермакранолидам, эвдесманолидам, гваянолидам и псевдогваянолидам.

В частности, из тысячелистника мелкоцветкового (*Achillea micrantha Willd.*), широко распространённого на территории Казахстана, методом экстракции сырья горячей водой и извлечением суммы веществ хлороформом с последующим разделением на силикагеле выделен новый сесквитерпеновый лактон гермакранового типа ахимикрин (1) [1].

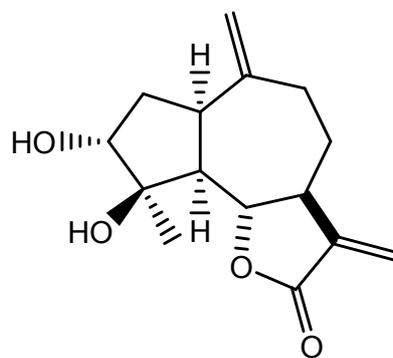


(1)

При изучении состава тысячелистника благородного (*Achillea nobilis L.*) выделены два новых гвайанолида – анобин (2) и анолид (3). Если анобин (2), обладающий противоопухолевой активностью, выделяется из сырья как водной, так и хлороформной экстракцией, то анолид (3), проявляющий акарицидное и инсектицидное действие, извлекается только методом водной экстракции с последующим хроматографическим разделением суммы веществ [2].

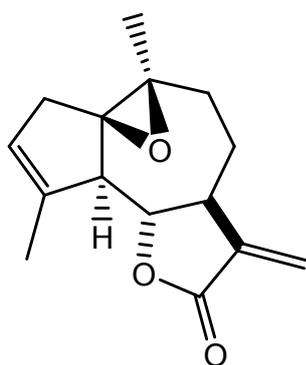


(2)

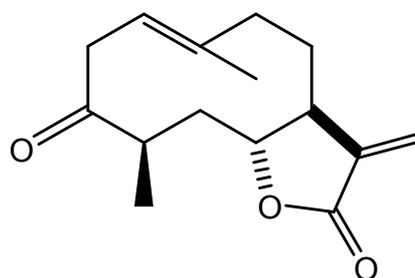


(3)

Из надземной части полыни гладкой (*Artemisia glabella Kar. et Kir.*) выделены два новых сесквитерпеновых лактона арглабин (4) и арголид (5), гвайанового и гермакранового типа соответственно [3,4].

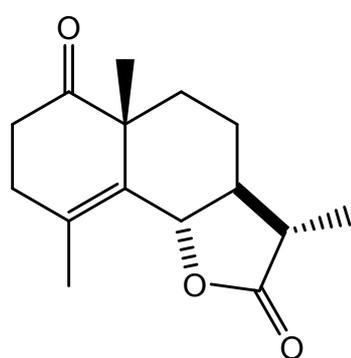


(4)

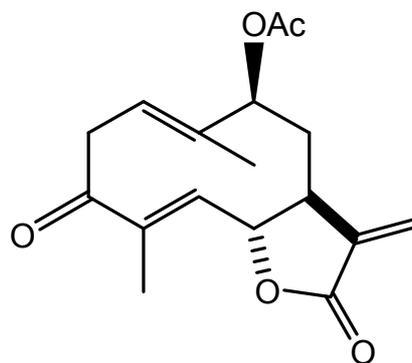


(5)

Два новых сесквитерпеноида выделены из полыни тонковатой (*Artemisia gracilescens* Krasch. et Jjin.) грацилин (6) и арглацин (7) [5,6].

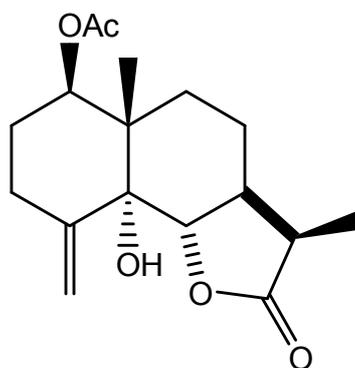


(6)



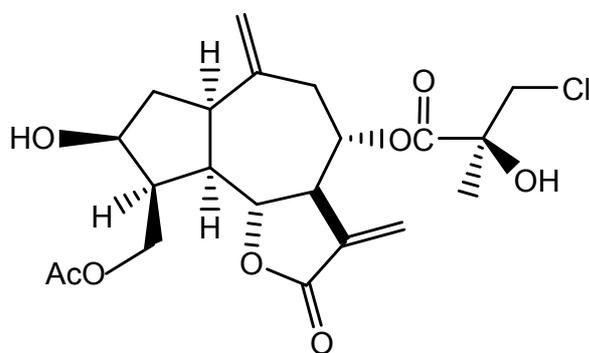
(7)

Новый эвдесманолид нитрозин (8) выделен из полыни селитряной (*Artemisia gracilescens* Krasch. et Jjin.) [1].

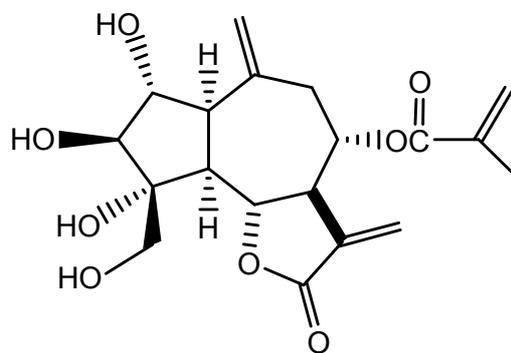


(8)

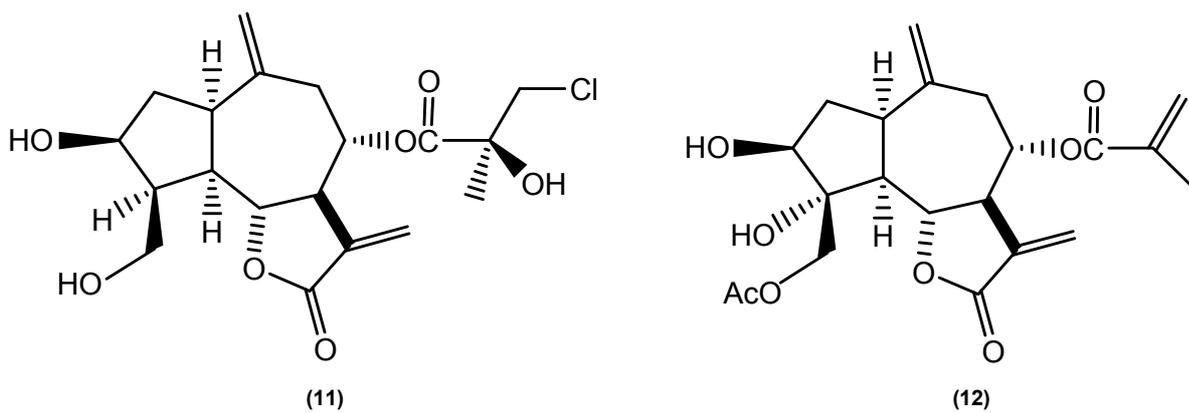
При изучении состава терпеноидных компонентов растения *Rhaponticum serratuloides* из полярных фракций очищенного этанольного экстракта надземной части растения выделены четыре новых сесквитерпеновых лактона – полигидроксилированные гвайанолиды рапосерин (9), расеролид (10), 15-О-дезацетилрапосерином (11) и расерин (12) [7,8].



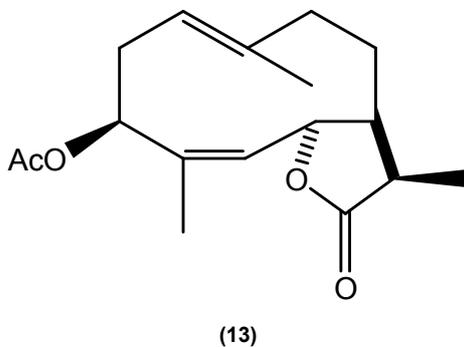
(9)



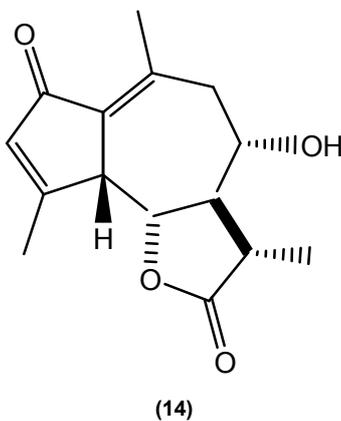
(10)



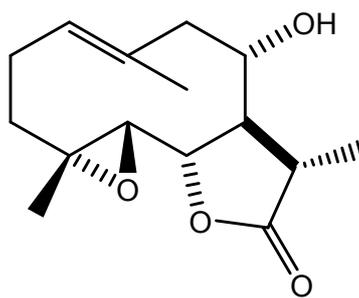
Из *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak. (аяния кустарничковая) выделен новый сесквитерпеновый лактон гермакранового ряда аянолид А (13) [9].



Из полыни беловойтой (*Artemisia leucodes* Schrenk.) выделен новый гвайанолид 5β(H)-аустрицин (14) [10].

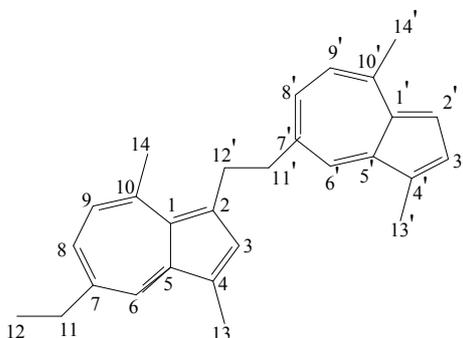


11,13-Дигидростизолин (15) впервые выделен из стизолофуса бальзамического (*Stizolophus balsamita* (Lam.) Cass ex. Takht.) [11].



(15)

Из эфирного масла растения *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak получено новое соединение **16**, представляющее собой бис-азуленил [12].



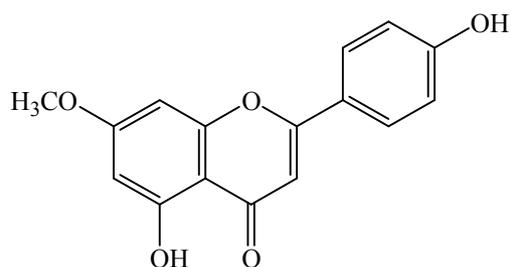
(16)

В результате фитохимического и фармакологического изучения суммы сесквитерпеновых лактонов *Centaurea pseudomaculosa* Dobroc. разработан фунгицидный препарат «Ценсеудин». Из *Rharponticum serratuloides* (Georgi.) Bobr. (левзея серпуховидная) выделено 4 новых сесквитерпеновых лактона, установлена выраженная противовирусная активность одного из новых гвайанолидов – рапосерина (**9**) – в отношении вируса гриппа А. На основе сесквитерпенового лактона арглабина (**4**) разработан оригинальный противоопухолевый препарат «Арглабин» и получен ряд аминокпроизводных, проявляющих высокую противоопухолевую и противовирусную активность.

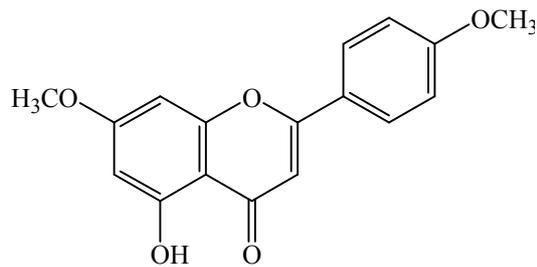
Полифенольные и стероидные соединения в настоящее время широко используются в терапии различных заболеваний. В плане поиска новых лекарственных препаратов изучен состав полифенолов солянки холмовой, тополя бальзамического, серпухи венценосной, полыни гладкой, аянии кустарничковой, проявившие гепатопротекторное, антиоксидантное, капилляроукрепляющее, радиопротекторное действия. На основе экстракта надземной части солянки холмовой (*Salsola collina* (Pall.) Spreng.) разработан цитопротекторный и антиоксидантный препарат «Салсоколлин» [13].

В НППЦ «Фитохимия» исследована фракция полифенольных компонентов *Artemisia Sieversiana* Willd. (Центральный Казахстан), и при этом установлено, что основными флавоноидами фракции является артемизетин и хризоспленин.

При исследовании флавоноидного состава *Artemisia pontica* L. (Карагандинская область) сотрудниками Центра [14] выделены и идентифицированы два редко встречающихся флавоноида: генкванин (**17**) и 4'(O)-метилгенкванин (**18**), выделенные из полыни понтийской впервые.

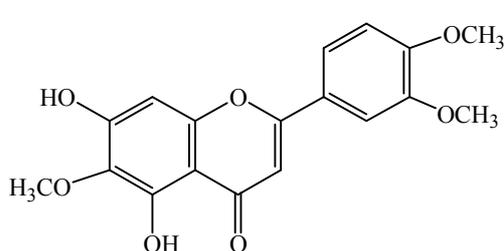


(17)

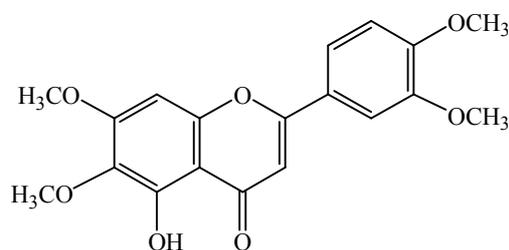


(18)

При исследовании этой же полыни, произрастающей в Восточно-Казахстанской области, установлено строение 2-х флавоноидов: эупатилина (19) и 7(О)-метилэупатилина (20), также выделенных из полыни почти белой впервые.



(19)



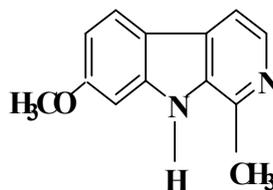
(20)

В *Центре* проводятся активные исследования в области поиска растений – источников экидистероидов. Исследован экидистероидный состав викарного растения левзеи серпуховидной. Из корней этого растения выделены экидистерон – субстанция адаптогенного и анаболического препарата «*Экидистен*», а также новый экидистероид стигмастанового ряда расерстерон. В ходе фитохимического изучения серпухи венценосной *Serratula coronata L.* установлен её компонентный состав и выявлены выраженные анаболические и адаптогенные свойства стероидной фракции, что позволило создать адаптогенный препарат «*Экидифит*».

Несомненный интерес представляют алкалоиды, занимающие уникальное место среди природных соединений, благодаря их структурному многообразию, высокой физиологической активности, широкому спектру действия.

В химическом отношении алкалоиды интересны своим структурным многообразием. К наиболее интересному по своему химическому строению классу алкалоидов относятся производные индола, хиназолина и хиназолон. С целью идентификации и наработки биологически активных компонентов гармалы обыкновенной проведена экстракция надземной и подземной (корни) частей растения, собранных в фазе цветения-плодоношения.

При химическом изучении гармалы обыкновенной (*Peganum harmala L.*) из корней был выделен алкалоид индольного типа – гармин, галоидпроизводные которого обладают широким спектром биологической активности [15].



(21)

Сотрудниками *Центра* проведено фитохимическое изучение растений рода *Aconitum* (акониты) как источника антиаритмического препарата «*Аллапинин*», действующим началом которого является алкалоид лаппаконитин.

В результате химического изучения борца белоустого (*Aconitum leucostomum Worosch.*), борца джунгарского (*Aconitum soongoricum Stapf.*) и борца горного (*Aconitum monticola Steinb.*) выделены и идентифицированы

алкалоиды дитерпенового ряда, проявляющие выраженное антиаритмическое, аритмогенное, местноанестезирующее, спазмолитическое, противовоспалительное, психотропное и антитоксическое к аконитину действие.

На основе выделенных алкалоидов для получения новых структурных типов биологически активных агентов синтезировано более двадцати производных, обладающих различной биологической активностью. Среди полученных соединений выявлены вещества с фагоцитозстимулирующим действием.

Новый подход к трансформации пиридиновых алкалоидов анабазина и никотина – электрокаталитическое гидрирование на промотированных скелетных никелевых катализаторах дал возможность получить замещённые пиперидины с практически количественными выходами и на этой основе синтезировать соединения с выраженной анальгетической, антибактериальной, антифунгальной активностью и пониженной токсичностью.

Особенно большое значение для развития производства фитопрепаратов в Казахстане имеет внедрение в промышленность новых технологий, примером чего служит применение сверхкритической флюидной экстракции (СФЭ) [16] и сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) [17]. Эффективность использования метода СФЭ показана для ряда компонентов растений [18,19]. В настоящее время СФЭ широко применяется как в промышленности, так и в научно-исследовательских лабораториях для извлечения различных веществ из сложных объектов, к каким относится и растительное сырьё. Отсутствие трансформации азуленогенных сесквитерпеновых лактонов в азулены [20] и селективность выделения таких лактонов [21,22] явилось главным преимуществом метода СФЭ перед другими способами экстракции и послужило основой для разработки Центром технологии выделения лактона арглабина из травы полыни гладкой с использованием сверхкритического диоксида углерода. Сесквитерпеновый лактон арглабин является основой первого казахстанского противоопухолевого средства «Арглабин» [23].

Метод апробировался на аппарате с объёмом экстрактора 10 л при следующих параметрах процесса: давление 150 атм, температура 60°C, продолжительность экстракции 45 мин, загрузка сырья травы полыни гладкой 1,5 кг. Содержание арглабина в CO₂-экстрактах определено методом ВЭЖХ и составило 25-30%, в то время как использование обычной экстракции хлороформом не позволяет повысить концентрацию арглабина выше 9%.

Для очистки углекислотного экстракта травы полыни гладкой от полярных веществ использовали СФХ, преимуществом которой являются возможность использования метода для разделения термолабильных соединений, лучшая воспроизводимость и короткая продолжительность процесса [17]. Хроматографию проводили при давлении 400 атм, температуре 50°C, расходе CO₂ 90 л/ч. Результаты эксперимента показали, что для увеличения экстракционной способности сверхкритического диоксида углерода в этих условиях необходимо привлечение модификаторов подвижной фазы, после чего метод СФХ может быть использован для очистки экстракта травы полыни гладкой от сопутствующих полярных соединений.

Метод СФЭ был также применен для получения гепатопротекторного препарата «Салсоколлин», при этом из сырья были удалены хлорофилл и воски, что способствовало повышению содержания липофильных соединений в экстракте. СФЭ является эффективной альтернативой экстракции органическими растворителями для выделения сесквитерпеновых лактонов из растительного сырья промышленными методами.

В целом на сегодняшний день в республике разработано и подготовлено к промышленному производству более 40 оригинальных фитопрепаратов различного фармакологического действия. Высокая эффективность разработанных фитопрепаратов подтверждается тем, что шесть из них («Арглабин», «Салсоколлин», «Рамон», «Рувимин», «Алхидин», «Гликардин») Приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан включены в «Список основных жизненно-важных лекарственных средств и средств дезинфекции Республики Казахстан».

Таким образом, биологически активные соединения флоры Казахстана и их производные являются перспективными источниками для создания оригинальных фитопрепаратов, обладающими как широким спектром терапевтической активности, так и высокой эффективностью и безопасностью.

Библиографический список

1. Адекенов, С.М. Сесквитерпеновые лактоны растений Казахстана. Строение, свойства и применение: дис. ... д-ра хим. наук / С.М. Адекенов. – М., 1992. – 385 с.
2. Химическое исследование *Achillea nobilis* / С.М. Адекенов [и др.] // Хим. природ. соед. – 1984. – № 5. – С. 603-607.
3. Арглабин – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia glabella* / С.М. Адекенов [и др.] // Хим. природ. соед. – 1982. – № 5. – С. 655-656.
4. Арголид – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia glabella* / С.М. Адекенов [и др.] // Изв. АН Каз. ССР. Сер.: химия. – 1989. – № 6. – С. 79-88.
5. Грацилин – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia gracilescens* / А.Ж. Турмухамбетов [и др.] // Хим. природ. соед. – 1991. – № 3. – С. 339-343.
6. Adekenov, S.M. Argracin, a new sesquiterpene lactone from *Artemisia gracilescens* / S.M. Adekenov, A.Zh. Turmukhambetov // 14-th Conference on Isoprenoids. Abstracts of Papers. – Prague, 1991. – P. 55.
7. Рапосерин и расеролид – новые сесквитерпеновые лактоны из *Rhaponticum serratuloides* / А.Г. Бердин [и др.] // Изв. РАН. Сер. химия. – 1999. – № 10. – С. 2010-2014.
8. 15-О-Дезацетилрапосерин и расерин – новые компоненты суммы лактонов из *Rhaponticum serratuloides* / А.Г. Бердин [и др.] // Изв. РАН. Сер. химия. – 2001. – № 3. – С. 515-524.

9. Кульясов, А.Т. Сесквитерпеновые лактоны полыни хризовидной и аянии кустарничковой, их химическая модификация и биологическая активность: автореф. дис. ... канд. хим. наук / Кульясов А.Т. – Караганда, 1998. – 23 с.
10. $5\beta(H)$ -austriacine – new guianolide from *Artemisia leucodes* Schrenk / N.A. Talzhanov [et al.] // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2004. – № 2. – P. 111-114.
11. Сесквитерпеновые лактоны *Stizolophus balsamita* (Lam.) Cass. ex. Takht. Химическая модификация стизолицина / Е.М. Сулейменов [и др.] // *Хим. журн. Казахстана*. – 2005. – № 3. – С. 126-139.
12. 2,12'-бис-хамазуленил из эфирного масла *Ajania fruticulosa* (Ledeb) Poljak / Е.В. Тихонова [и др.] // *Хим. природ. соед.* – 2006. – Т. 42, № 3. – С. 246-247.
13. ФС РК 42-651-05. Салсоколлин в таблетках по 0,2 г.
14. Компоненты *Artemisia pontica* L. / Н.А. Талжанов [и др.] // *Хим. природ. соед.* – 2005. – Т. 41, № 2. – С. 143-146.
15. Стоник, В.А. Алкалоиды морских организмов, в том числе биологически активные производные индола / В.А. Стоник, О.С. Радченко // *Химия и биологическая активность природных индольных систем (часть I)*. – М.: ICSPF Press, 2005. – Т. 4. – С. 214-263.
16. Lang, Q. *Supercritical fluid extraction in herbal and natural product studies – a practical review* / Q. Lang, C.M. Wai // *Talanta*. – 2001. – V. 53. – P. 771-772.
17. Руденко, Б.А. Хроматография с парообразными подвижными фазами / Б.А. Руденко // *Итоги науки и техники. Хроматография*. – М.: ВИНТИ, 1980. – № 3. – С. 78-136.
18. Liquid chromatographic – mass spectrometric analysis of supercritical – fluid extracts of rosemary plants / F.J. Señoránsa [et al.] // *J. Chromatography A*. – 2000. – V. 870, № 1-2. – P. 491-499.
19. A non-destructive method to determine the safranal content of saffron (*Crocus sativus* L.) by supercritical carbon dioxide extraction combined with high-performance liquid chromatography and gas chromatography / P. Lozano [et al.] // *J. Biochem. and Biophys. Meth.* – 2000. – V. 43, № 1-3. – P. 367-378.
20. Effect of extraction methods on the composition of essential oils. / E. Lemberkovicz [et al.] // *Acta Horticulturae*. – 2003. – V. 597. – P. 49-56.
21. Scalia, S. *Analytical and preparative supercritical fluid extraction of Chamomile flowers and its comparison with conventional methods* / S. Scalia, L. Giuffreda, P. Pallado // *J. Pharmaceutical and Biomed. Anal.* – 1999. – V. 21, № 3. – P. 549-558.
22. *Extraction of Bioactive Sesquiterpene Lactones from Magnolia grandiflora Using Supercritical Carbon Dioxide and Near-Critical Propane* / J. Castaneda-Acosta [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 1995. – V. 43, № 1. – P. 63-68.
23. Адекенов, С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) / С.М. Адекенов // *Рос. биотерапевт. журн.* – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 5-7.

УДК 581.6:615:581.14

С.А. Бек, А.И. Ахметжанова, С.М. Адекенов

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, г. Караганда, Республика Казахстан

Динамика роста и развития серпухи венценосной в сухостепной зоне Центрального Казахстана

Серпуха венценосная (*Serratula coronata* L.) – многолетнее поликарпическое растение семейства Asteraceae, относится к числу важнейших экистероидсодержащих видов. В надземной части этого растения содержится до 2% экистерона, что на порядок превышает его содержание в фармакопейном виде *Rhaponticum carthamoides* [1]. Несмотря на широкую экологическую пластичность, в условиях Центрального Казахстана с. венценосная не образует зарослей, пригодных для промышленных заготовок. Поэтому получение достаточного количества сырья для производства экистероидсодержащих препаратов возможно только путём культивирования этого растения.

Для успешной интродукции вида необходимо изучение закономерностей роста и сезонной динамики развития. Интродукционная фенология позволяет установить степень соответствия интродуцента новым условиям среды [2].

На коллекционном участке НПЦ «Фитохимия» изучались рост и развитие растений первого (2002-2005 гг.), второго (2003-2005 гг.), третьего (2004 и 2005 гг.), четвертого (2005 г.) годов жизни. Кроме того, с целью сравнительного изучения сезонных явлений у особей разных возрастных состояний в исследовании были включены растения, привлечённые в культуру вегетативным способом в 1999 г. Данные особи по ряду признаков относятся к старогенеративным, их возраст оценивается приблизительно в 10-12 лет. Фенологические наблюдения проводили по общепринятым методикам [3,4].

Подзимний посев в 2002-2005 гг. проводился в I-II декадах октября. Массовое появление семян на поверхности почвы в период исследования наблюдалось 15-28 апреля. При подзимнем посеве начальные этапы развития растений проходят при наиболее оптимальных климатических условиях – высокой атмосферной и почвенной влажности. В ювенильное возрастное состояние сеянцы переходили в III декаде мая – I декаде июня, иматурное – во II-III декадах июня. Отмирание надземной массы было отмечено в конце сентября – II декаде октября.

Продолжительность пребывания семян в ювенильном возрастном состоянии варьировала незначительно и в условиях полива существенно не зависела от климатических показателей вегетационного периода. Наибольшая продолжительность имматурного возрастного состояния в 2005 г. связана с повышенным количеством осадков, выпавших в августе – сентябре данного года.

Наиболее дружное вступление в очередное возрастное состояние в течение прегенеративного периода наблюдалось при развитии проростков в ювенильные растения. В дальнейшем на протяжении длительного периода можно было одновременно наблюдать растения в ювенильном и имматурном возрастном состоянии.

Отрастание розеточных листьев *S. coronata* на второй год жизни в зависимости от метеорологических условий весеннего периода начиналось 13-20 апреля, массовое отрастание наблюдалось 18-28 апреля. Наиболее раннее начало вегетации было отмечено в 2005 г., в котором среднемесячная температура марта и апреля значительно превышала норму. В 2003 г. зарегистрирован наибольший период между единичным отрастанием розеточных листьев и массовым началом вегетации, что было вызвано неблагоприятными условиями сезона – более низкими, чем среднемноголетние, температурами марта-апреля.

Массовое стебление у двулетних растений наблюдалось 7-16 мая. Массовое вступление растений в период бутонизации отмечено во II декаде июня – I декаде июля, разрыв в датах составляет 11-13 дней. В течение 2003-2005 гг. при более раннем начале вегетации у двулетних растений наблюдалось также более раннее вступление в очередную фазу развития, хотя разрыв в датах наступления фенофаз к периоду плодоношения постепенно сокращался. Засыхание молодых генеративных растений начиналось во II декаде сентября.

Наиболее вариабельным по продолжительности в течение второго года жизни оказался период массового отрастания генеративного побега – массовая бутонизация и промежуток между массовым плодоношением и массовым отмиранием надземной массы. Возможно, что более высокая, чем среднемноголетняя, температура мая и июня 2005 года вызвала сокращение периода между отрастанием генеративных побегов и бутонизацией на 4-10 дней по сравнению с предыдущими годами наблюдения. Продолжительность вегетационного периода молодых генеративных растений составила 144-175 дней.

В целом двулетние особи дружно вступают в периоды отрастания генеративных побегов, цветения и плодоношения. Тем не менее в достаточном продолжительный период со II декады июля по II декаду августа среди растений можно было одновременно наблюдать единичные экземпляры, находящиеся в фазе отрастания генеративных побегов, а также бутонизирующие и цветущие особи.

Изучение динамики роста генеративных побегов показало, что нарастание в высоту у растений на второй год жизни продолжалось до III декады июня и прекращалось в фазу цветения. Наибольшие среднесуточные приросты (до 3,1 см) наблюдались в течение мая, затем темпы роста постепенно снижались и во II декаде июля составляли около 0,6 см в сутки. В 2005 г. цветение отдельных двулетних растений в связи с избыточным увлажнением в августе затянулось до конца первой декады сентября.

Массовое отрастание трёхлетних растений наблюдалось в конце второй – начале третьей декады апреля. Отрастание генеративных побегов трёх-, четырёхлетних особей, являющихся средневозрастными генеративными, начиналось одновременно с молодыми генеративными (двулетними) растениями. Даты наступления фаз бутонизации, цветения и плодоношения у трёхлетних растений были зафиксированы на 4-8 дней раньше, чем у двулетних. Массовое отмирание двулетних растений, напротив, наступало на 4-7 дней позже, чем у трёх-, четырёхлетних.

Продолжительность большинства фенологических фаз в течение III-IV годов жизни существенно не отличалось от таковых показателей у двулетних растений. Исключение составил период между массовым отрастанием генеративных побегов и массовой бутонизацией, который у молодых генеративных особей был на 4-8 дней длиннее, чем у средневозрастных. Общая продолжительность вегетационного периода у трёх-, четырёхлетних растений составляет 140-168 дней, что на 4-7 дней короче, чем у двулетних особей.

У среднегенеративных растений, так же как у молодых генеративных, наблюдалось дружное весеннее отрастание розетки листьев и затем генеративных побегов. Окончание бутонизации и цветения у некоторых средневозрастных особей было отмечено значительно позже массового окончания этих фенофаз, поэтому небольшая часть растений находилась в состоянии бутонизации, тогда как большинство из них уже вступило в фазу плодоношения.

Наибольшие среднесуточные приросты у средневозрастных растений фиксировались в III декаде мая – I декаде июня (2,6-5,0 см). Интенсивный рост продолжался до II декады июня, а со II-III декад июля высота генеративных побегов практически не изменялась.

Старогенеративные особи вступали в фенологические фазы практически одновременно со средневозрастными. Соответственно и продолжительность фенофаз этой группы растений отличалась от аналогичных показателей 3-4-летних особей не более, чем на 1-2 дня. Наиболее вариабельным по продолжительности оказался период между массовым плодоношением и массовым отмиранием надземной массы, наименее вариабельным – промежуток между весенним отрастанием розетки листьев и отрастанием генеративных побегов: во все годы исследования этот период продолжался 21 день. Разница в длительности остальных фенофаз в течение периода

наблюдения колебалась в пределах 6-9 дней. Продолжительность вегетации растений в этом возрастном периоде составляла 142-165 дней.

Старогенеративные растения имеют сходный со средневозрастными генеративными особями характер наступления каждой фенофазы: дружный переход к отрастанию розетки и генеративных побегов и постепенный – при вступлении в последующие фенофазы.

Наибольшие среднесуточные приросты у старогенеративных растений были зафиксированы во II- III декадах мая – 4,0-5,1 см. В зависимости от условий увлажнения, интенсивный рост генеративных побегов продолжался до II декады июня – I декады июля и прекращался к началу цветения.

Таким образом, изучение динамики роста и развития разновозрастных растений *S. coronata* в течение 2002-2005 годов позволяет сделать следующие выводы:

- длительность вегетационного периода особей с. венценосной первого и последующих лет жизни в культуре зависит как от возраста растений, так и от условий увлажнения сезона. Продолжительность вегетации однолетних растений обычно больше, чем у средневозрастных и старогенеративных на 20-29 дней. Период массового отмирания надземной массы наступает позже, и разница по продолжительности вегетационного периода между разновозрастными растениями сглаживается при выпадении повышенного количества осадков в конце сезона;
- возраст взрослых генеративных растений, в отличие от климатических условий сезона, не оказывает существенного влияния на сроки начала отрастания и продолжительность фенологических фаз. Исключение составляет период между отрастанием генеративных побегов и бутонизацией, который у молодых генеративных растений на 4-8 дней длиннее, чем у средневозрастных и старогенеративных. Соответственно, разновозрастные особи несколько отличаются по срокам наступления массового цветения и массового плодоношения, так как двулетние растения вступают в эти фазы на 6-8 дней позже многолетних;
- активное нарастание генеративных побегов в высоту у растений с. венценосной второго и последующего годов жизни продолжается до наступления массовой бутонизации и только при повышенном количестве осадков в июне может продолжаться до начала цветения. Независимо от года исследования высота растений с III декады июля не изменяется до конца периода вегетации.

Библиографический список

1. Ревина, Г.А. Динамика содержания экдистерона в надземной части *Serratula coronata* L. и влияние на него света разного спектрального состава / Г.А. Ревина, Р.А. Карначук, Т.Я. Тайлашева / Растительные ресурсы. – 1986. – Т. 11, № 1. – С. 70-72.
2. Зайцев, Г.Н. Фенология травянистых многолетников / Г.Н. Зайцев. – М.: Наука, 1978. – 91 с.
3. Бейдеман, И.Н. Изучение фенологии компонентов растительных сообществ. Полевая геоботаника / И.Н. Бейдеман. – М.-Л., 1960. – С. 333-369.
4. Работнов, Т.А. Жизненный цикл многолетних травянистых растений в луговых ценозах / Т.А. Работнов // Труды Ботанического института АН СССР. – М.-Л., 1950. – Сер. 3. – Вып. 6. – С. 7-204.

УДК 615.322:582.685.2:581.6

В.Г. Беликов, С.В. Меньков, Л.П. Овчаренко, А.А. Акопов, Л.В. Лугай
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Сидя многолетняя (*Sida paraea* Cav.) и хатьма тюрингенская (*Lavatera thuringiaca* L.) – перспективное растительное сырьё

В последнее время возрос интерес к биологически активным веществам, извлекаемым из лекарственного растительного сырья, в связи с тем, что отмечается увеличение числа аллергических реакций на синтетические лекарственные препараты. Поэтому изучение и внедрение в медицинскую практику лекарственных растений и биологически активных веществ, выделенных из них, является актуальным.

В качестве объектов исследования выбраны растения семейства мальвовые (*Malvaceae*): сидя многолетняя (*Sida paraea* Cav.) и хатьма тюрингенская (*Lavatera thuringiaca* L.).

В связи с целенаправленным поиском источников природных биологически активных веществ, и в частности флавоноидов и полисахаридов, проводимом во всём мире, была изучена сидя многолетняя как возможный источник природных биологически активных веществ. В ходе исследований из надземной части растения были выделены и идентифицированы полифенольные соединения: рутин, изокверцитрин, кверцимеритрин, гербацитрин, скополетин, скополин, хлорогеновая кислота. Выделен также полисахарид типа ксилана [5].

Сидя многолетняя представляет собой одиночное растение, достигающее высоты 1,5 м. Имеет прямой цилиндрический стебель. Листья яйцевидные, у основания закружённые, широко клиновидные, на верхушке острые, по краю зубчатые, светло-зелёные, опушённые. Цветки мелкие, пятичленные, размером до 8 мм, белые, с

оранжевыми не выступающими тычинками и головчатыми рыльцами. Цветёт растение в августе-сентябре [6]. Культивируется во многих ботанических садах Украины, Беларуси, на Северном Кавказе.

Сиды многолетняя привлекла внимание исследователей как кормовое растение. Опыты по её выращиванию проводились в различных районах России. При выращивании на Северном Кавказе урожайность надземной массы в фазе цветения достигает 914 ц/га [3]. Растение введено в культуру в Европейской части России и на Северном Кавказе, оно неприхотливо и имеет большой объём зелёной массы, цветёт обильно, засухоустойчиво. Было отмечено, что при кормлении крупного рогатого скота сидой многолетней, наряду с повышением продуктивности животноводства, понижался уровень заболеваемости животных воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и лёгких [3].

В качестве сырья используют надземную часть сиды многолетней: листья и цветки. Собирают их в первой половине дня после того, как сойдёт роса. Сырьё аккуратно складывают в корзины и подвергают сушке. Сушат под навесами или в помещениях с хорошей вентиляцией, разложив сырьё в один слой. Допустима сушка на воздухе в тени. В хорошую погоду сырьё высыхает за 5 дней.

Хатьма тюрингенская (*Lavatera thuringiaca L.*) используется в народной медицине в качестве отхаркивающего средства при заболеваниях верхних дыхательных путей и как обволакивающее при заболеваниях органов пищеварения: гастритах, язвенной болезни желудка, кроме того, установлено, что растение оказывает противовоспалительное действие на желудочно-кишечный тракт [6].

Хатьма тюрингенская представляет собой растение высотой до 2 м, многолетнее, травянистое, многостебельное. Имеет короткое вертикальное простое корневище. Нижние листья угловато-пятилопастные, верхние – трёхлопастные. Лопасты округлые, треугольные или, реже, вытянутые, тупые или, реже, острые; по краю городчатые или зубчатые. Соцветие – верхушечное, в виде рыхлой, сильно удлинённой кисти с крупными, одиночными, расположенными в пазухах листьев розовыми цветками на длинных цветоножках. Цветёт растение с середины июня до сентября. Урожайность подземной массы растения составляет порядка 220 ц/га [4].

Растёт в луговых степях, в зарослях степных кустарников, на холмах, на травянистых склонах, по лесным опушкам, в светлых лесах, на суходольных лугах, на вырубках, по балкам, около речек и озёр, возле домов, в садах и огородах, а также в качестве сорняка южной части лиственнолесной полосы, в лесостепной и степной зонах, спорадически произрастает в полупустыне (по лугам), поднимается в горы до 2000 м (до среднего горного пояса). Растёт одиночно или группами. Встречается в средней и юго-западной части Европейской территории России, на Кавказе, в степной зоне Западной Сибири и Алтая [6].

В качестве сырья используют корни хатьмы тюрингенской. Их собирают в фазы окончания или начала вегетации поздней осенью или весной. После сбора корни быстро отмывают от частиц земли водой и подсушивают на солнце. Сушат в помещениях с хорошей вентиляцией.

Была изучена динамика накопления полисахаридов в различных органах сиды многолетней и хатьмы тюрингенской. Установлено, что у сиды многолетней наибольшее количество водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ и флавоноидов содержится в листьях и цветках в период цветения [1]. В хатьме тюрингенской наибольшее количество водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ содержится в корнях в периоды начала и окончания вегетации [2].

Проведённый анализ нескольких серий сырья позволил определить некоторые числовые показатели, представленные в табл. 1.

Таблица 1 – Числовые показатели листьев и цветков сиды многолетней и корней хатьмы тюрингенской, %

Числовые показатели	Листья и цветки сиды многолетней	Корни хатьмы тюрингенской
Содержание рутина (спектрофотометрически)	не менее 4,5	—
Содержание полисахаридов (гравиметрически)	не менее 14	не менее 9
Содержание суммы восстанавливающих моносахаридов (спектрофотометрически)	не менее 4,0	не менее 3
Влажность (высушивание при 100-105°C)	не более 13	не более 14
Зола общая	не более 7	не более 7
Зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной	не более 2	не более 1

Фармакологическая активность водных извлечений из сиды многолетней и хатьмы тюрингенской, определённая на животных, аналогична по отхаркивающему действию лекарственному препарату «Мукалтин», получаемому из алтея лекарственного (*Althaea officinalis L.*).

Таким образом, приведённые данные позволяют рассматривать сиду многолетнюю как перспективное растение в качестве дополнительного источника рутина и аналога алтея лекарственного, а шрот после выделения биологически активных веществ можно в дальнейшем использовать в качестве корма для животных. Как аналог алтея лекарственного можно использовать и хатьму тюрингенскую.

Библиографический список

1. Изучение динамики накопления моносахаридов в составе полисахаридов сиды многолетней / В.Г. Беликов [и др.] // *Современные проблемы фармакологии и фармации*. – Новосибирск, 2005. – С. 252-254.
2. Беликов, В.Г. Изучение динамики накопления полисахаридов в хатме тюрингенской / В.Г. Беликов, С.В. Меньков, Л.В. Лигай // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов*. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 185-187.
3. Зубенко, В.Х. Продуктивность новых силосных растений в Краснодарском крае / В.Х. Зубенко, А.Ф. Любич // *Новые пищевые и кормовые растения в народном хозяйстве*. – Киев: Наукова думка, 1981. – Ч. 2. – С. 12-13.
4. Ларин, И.В. Кормовые растения СССР / И.В. Ларин. – М.: Изд. АН СССР, 1957. – С. 292.
5. Лигай, Л.В. Изучение полифенолов и полисахаридов некоторых растений семейства мальвовых: дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 1992. – 179 с.
6. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л., 1986. – С. 180-192.

УДК 615.32.074.014.24:615.451.22

А.Л. Белоусова, В.А. Компанцев, О.И. Попова, А.М. Шевченко**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск****Сырьевые особенности травы топинамбура и разработка сиропа на её основе**

Сохранение здоровья и увеличение продолжительности жизни человека всегда остаётся одной из самых важных и актуальных медицинских проблем. Для их решения необходимо создание новых лечебно-профилактических препаратов на основе растительного сырья, так как в нём содержится необходимое количество биологически активных веществ, положительно влияющих на организм человека. Одним из таких растений является топинамбур. В его составе обнаружены полисахариды, дубильные вещества, флавоноиды, аминокислоты, макро- и микроэлементы [1]. В настоящее время топинамбур в официальной медицине не используется, но в народной медицине имеет широкое применение [3]. Причем находят применение не только клубни, но и трава (стебли, листья, цветки) в виде водных настоев и отваров [2,5].

Целью наших исследований явилось установление сырьевых особенностей растительного сырья травы топинамбура. Морфологические особенности производящих растений выявляли на основании биометрических измерений, при описании учитывали их сортовую принадлежность, обращали внимание на такие признаки, как высота, число листовых узлов, длина и ширина листовой пластинки, число боковых побегов, число цветков на одном растении, масса надземной части одного растения на высоком срезе. Результаты, характеризующие количественные показатели морфологических признаков различных сортов топинамбура, приведены в табл. 1.

Таблица 1– Количественные показатели морфологических признаков надземной части топинамбура различных сортов ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Признак	Клубни белые	Клубни беловато-розовые	Клубни розово-сиреневые
1. Высота, см	126,0±1,5	95,0±1,0	84,0±1,2
2. Число листовых узлов	20,1±0,5	18,7±0,5	19,3±0,5
3. Длина листовой пластинки, см	16,9±1,2	15,7±1,0	16,2±0,9
4. Ширина листовой пластинки, см	6,2±0,3	5,1±0,1	5,8±0,2
5. Число боковых побегов	4,9±0,0	3,8±0,0	4,0±0,0
6. Число цветков на 1 растении	13,0±0,0	18,0±0,1	15,0±0,1
7. Масса надземной части растения, г	194,2±16,0	167,5±15,1	178,3±15,3

Анализ количественных показателей надземной части топинамбура свидетельствует о том, что растение с белыми клубнями отличается более мощным ростом, интенсивной олиственностью стеблей, хотя на таких растениях число цветков меньше, чем у растений имеющих беловато-розовые и розово-сиреневые клубни, т.е. по сырьевой массе надземных частей различные сорта топинамбура отличаются незначительно (масса растения составляет 167,5-194,2 г). Это говорит о возможности заготовки сырья травы без учёта сортовой принадлежности. Фитохимическими исследованиями установлено в траве топинамбура содержание дубильных веществ (3,8%), органических кислот(0,55%), свободных аминокислот (9,8%).

Одной из наиболее биологически доступной, легко дозируемой и способной сохранять весь комплекс биологически активных веществ лекарственной формой являются сиропы [4]. Нами разработан состав и технология сиропа из травы топинамбура. Учитывая лучшую растворимость дубильных веществ в горячей воде, мы использовали в технологии экстракции метод дигестии. Используя этот метод, нет необходимости получать сначала сухой экстракт, а затем на его основе готовить сироп, в данном случае метод позволяет непосредственно использовать водное извлечение из травы топинамбура. На основании экспериментальных исследований подобраны вспомогательные вещества для приготовления сиропа. В качестве корригентов выбраны фруктоза,

сорбит и масло укропное, которое применяют для улучшения функции кишечника и уменьшения метеоризма. Проведён органолептический анализ сиропа. Дана оценка маскирующего действия корригирующих веществ. Определены сроки годности разработанного сиропа.

Проведена стандартизация предлагаемого сиропа по показателям: внешний вид, плотность, содержание патоки и инвертного сахара, рН, наличие тяжёлых металлов, качественный и количественный контроль. Значение рН сиропа топинамбура равно 4,5-5,0, плотность равна 1,275 г/см³. Показатель преломления равен 1,44. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии патоки и инвертного сахара в сиропе. Сироп выдерживает испытания на тяжёлые металлы. Содержание дубильных веществ в сиропе топинамбура находится в интервале 0,34±0,0098 в пересчёте на танин.

Библиографический список

1. Белоусова, А.Л. Фармакогностическое изучение надземной части топинамбура / А.Л. Белоусова // Новые и редкие растения Северного Кавказа: материалы регион. конф. молодых ученых 27-28 нояб. 2003 г. – Владикавказ, 2003. – С. 107-108.
2. Белоусова, А. Л. Исследование травы топинамбура и создание лекарственных препаратов на ее основе: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Белоусова А.Л. – Пятигорск, 2004. – С. 8-12.
3. Ерашова, Л.Д. Топинамбур – ценное сырьё для производства продуктов питания повышенной биологической ценности / Л.Д. Ерашова, Л.А. Алехина, Р.С. Ермоленко // Растительные ресурсы для здоровья человека: материалы I Междунар. науч.-практ. конф. 23-27 сент. 2002 г. – М.: Сергиев-Посад, 2002. – С. 296-297.
4. Киселева, Т.Л. Эликсиры и бальзамы: Некоторые вопросы терминологии и стандартизации (Обзор) / Т.Л. Киселева, А.В. Чаузова, Н.Н. Мельникова // Фарматека. – 1997. – № 5. – С. 51-57.
5. Кочнев, Н.К. Топинамбур – биоэнергетическая культура XXI века / Н.К. Кочнев, М.В. Калиничева. – М.: Арес, 2002. – 75 с.

УДК 615.07:547.455+547.458:615.322

М.П. Блинова, В.Г. Дударев, Н.И. Котова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Исследование углеводного состава надземной части бубенчика широколистного

В последние годы большой интерес исследователей, работающих с лекарственными растениями, привлекает такая группа биологически активных веществ, как полисахариды. С их наличием связывают многие фармакологические свойства растений, в том числе противовоспалительные, противосудорожные и т.п.

Объектом изучения явилась трава бубенчика широколистного (*Adenophora pereskiiifolia* (Fisch. Ex Schult) G. Don) из семейства колокольчиковые (*Campanulaceae*), растения, применявшегося в традиционной тибетской и китайской медицине для лечения заболеваний различной этиологии. Предварительные фармакологические исследования этого растения показали, что водные извлечения из надземной части проявляют умеренную противовоспалительную, седативную и противосудорожную активность. Ориентировочный фитохимический анализ надземной части бубенчика широколистного показал наличие в ней фенольных соединений, сапонинов, алкалоидов, а также полисахаридов [1,4].

Материал для работы был собран в различных районах Забайкалья. Траву собирали в фазу цветения – начала плодоношения, высушивали на воздухе и измельчали.

Для выделения водорастворимых полисахаридов, гемицеллюлозы и пектиновых веществ сырьё вначале обрабатывали на кипящей водяной бане спиртом 70% для удаления свободных сахаров, затем последовательно экстрагировали водой очищенной, раствором аммония оксалата 0,5% и раствором кислоты щавелевой, раствором натрия гидроксида 5%. Экстрагирование проводили на кипящей водяной бане трёхкратно с гидромодулем 1:20, 1:15, 1:10 в течение 2, 1 и 0,5 часа. Извлечения выпаривали до густого остатка под вакуумом, причём к щелочному извлечению предварительно прибавляли кислоту уксусную до рН 4-5. К остатку после выпаривания прибавляли спирт 96% (2:1), выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали спиртом, ацетоном и высушивали на воздухе [2,3].

Изучение свободных сахаров проводили методом бумажной хроматографии. Мономерный состав выделенных полисахаридных фракций определяли после проведения гидролиза раствором кислоты серной (1 моль/л), который осуществляли в запаянных ампулах в течение 4 часов при 100-105°C. Для анализа моносахаридов применяли нисходящую бумажную и газожидкостную хроматографию. В качестве стандартов были выбраны глюкоза, фруктоза, ксилоза, арабиноза, галактоза, рамноза и кислота галактуроновая. Для бумажной хроматографии использовали бумагу *Filtrak FN-11* и систему н-бутанол-пиридин-вода (6:4:3), в качестве пропитателя использовали анилинфталатный реактив. Газожидкостную хроматографию проводили на приборе *Кристалл 2000М* (Россия) с капиллярной колонкой HP-5 (0,25 мм – 30 м – 0,25 μм), пламенно-ионизационным детектором и газом-носителем гелием. Исследовали триметилсилильные производные сахаров. Идентификацию осуществляли по времени удерживания, количественное определение – по соотношению площадей пиков.

Общее содержание углеводов в образцах определяли фотометрическим фенолсерным методом, содержание уруновых кислот – по реакции с 3,5-диметилфенолом. Измерения проводили на спектрофотометре *СФ 2000* (Россия). В извлечении, полученном после обработки сырья спиртом 70%, были обнаружены свободные сахара: фруктоза, глюкоза и галактоза.

Полисахаридные комплексы, выделенные при последовательной экстракции сырья указанными выше растворителями, представляли собой аморфные порошки – водорастворимые полисахариды коричневого цвета, пектиновые вещества – белого, гемицеллюлоза – темно-коричневого. Выход в пересчете на абсолютно сухое сырьё составил 4,3, 6,9, 9,1% соответственно. В гидролизате водорастворимых полисахаридов были идентифицированы: галактуроновая кислота, глюкоза, галактоза, арабиноза, мономерами пектиновых веществ явились галактуроновая кислота, арабиноза, галактоза и глюкоза, гемицеллюлозы – галактуроновая кислота, арабиноза, глюкоза, галактоза. Газохроматографическим методом во всех фракциях дополнительно были идентифицированы фруктоза и ксилоза. Также было определено соотношение между нейтральными моносахаридами (арабинозой, ксилозой, галактозой, глюкозой, фруктозой) в каждой из фракций. Для водорастворимых полисахаридов оно составило 4:0,6:8:4:1; для пектиновых веществ – 7:0,2:9:3:1, для гемицеллюлозы – 7:20:17:12:1. Преобладающим моносахаридом в водорастворимых полисахаридах является галактоза, в пектиновых веществах – галактуроновая кислота, в гемицеллюлозе – ксилоза. Эти соединения использовались в качестве стандартов при количественном определении углеводов фенолсерным методом. Результаты составили: для водорастворимых полисахаридов – 78,0%, для пектиновых веществ – 59,0%, для гемицеллюлозы – 25,0% углеводов. Кроме того, было определено количественное содержание уруновых кислот, которое составило 4,2, 79,0, 16,9% соответственно.

На основании проведённых исследований было установлено, что трава бубенчика широколистного содержит как свободные моносахариды, так и водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества и гемицеллюлозу. Изучен моносахаридный состав комплексов, определены их числовые характеристики. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшем при разработке методов стандартизации сырья.

Библиографический список

1. Пономарчук, Г.И. Систематика и хемотаксономия дальневосточных *Сотрапиласеae*: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Г.И. Пономарчук. – Владивосток, 1970. – 26 с.
2. Биохимические методы анализа растений / под ред. М.Н. Запримова. – М.: Изд-во Иностранной Литературы, 1960. – 592 с.
3. Тулайкин, А.И. Углеводы из надземной части *Ononis arvensis* (Fabaceae): выделение и анализ / А.И. Тулайкин, В.С. Березина, М.Ю. Гончаров // Растительные ресурсы. – 2004. – Т. 40. – Вып. 4. – С. 73-79.
4. Теслов, Л.С. Поиски биологически активных соединений среди представителей рода *аденофора* / Л.С. Теслов, М.П. Блинова // сб. науч. трудов Международного совещания, посвященного памяти В.Н. Минаевой. – Новосибирск, 1998. – С. 94-95.

УДК 615.322:582.776.7:581.6

Н.И. Богаевская, Н.П. Вотинцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Аминокислотный и витаминный состав кипрея горного и ослинника двулетнего

Многие виды растений семейства *Onagraceae* (кипрейные) широко распространены на Северном Кавказе. Некоторые являются кормовыми растениями и прекрасными медоносами (виды *Chamerion*, *Circaea*, *Ludwigia*, *Oenothera*, *Epilobium*), ряд растений употребляется в пищу [1].

Существуют данные о применении растений семейства кипрейные в народной медицине и гомеопатии в качестве противовоспалительных, ранозаживляющих и успокаивающих средств, для лечения бессонницы, заболеваний органов пищеварения, туберкулеза и респираторных инфекций. Для ряда растений выявлена антибактериальная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Однако, несмотря на широкое применение в народной медицине, виды этого семейства довольно слабо изучены в химическом отношении и не применяются в официальной медицине (за исключением кипрея) [2].

Целью данного исследования было установить качественный и количественный аминокислотный и витаминный состав кипрея горного (*Epilobium montanum* L.) и ослинника (энотеры) двулетнего (*Oenothera biennis* L.). Для анализа использовались надземные части растений, собранные в августе 2005 г. в период цветения.

Анализ витаминного состава проходил на базе «Лаборатории патологии обмена веществ животных». Для определения использовалась ВЭЖХ, которая проводилась на хроматографе «Милихром-4». В исследовании в качестве сырья использовалась трава ослинника двулетнего и кипрея горного, а также их водные и спиртовые экстракты. В результате исследования в обоих растениях был обнаружен витамин Е. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Название образца	α -токоферол, мг/г	Витамин А	Витамин D
Трава ослинника	66	—	—
Водный экстракт ослинника	21,57	—	—
Спирт. экстракт ослинника	58	—	—
Трава кипрея горного	98,05	—	—
Водный экстракт кипрея горного	66,73	—	—
Спирт. экстракт кипрея горного	106,4	—	—

Анализ аминокислотного состава проводили на анализаторе ААА-339. Для его проведения сырье исчерпывающе экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа 50 мг сухого сырья трехкратно экстрагировали 70% спиртом этиловым при температуре 45°C. После центрифугирования 15 мл надосадочной жидкости упаривали в вакууме, осадок растворяли в 2 мл дозирующего буфера (рН 2,2) и определяли свободные кислоты.

В ходе анализа было обнаружено, что кипрей горный содержит 14 аминокислот, из них 6 являются незаменимыми. В ослиннике двулетнем найдено 15 аминокислот, 7 из которых – незаменимые. Результаты содержания свободных аминокислот приведены в табл. 2.

Таблица 2

Название аминокислот	Кипрей горный		Ослинник двулетний	
	%	г/кг	%	г/кг
Аспарагиновая кислота	0,43	4,31	0,83	8,26
Треонин	0,16	1,62	0,57	5,72
Серин	0,17	1,68	0,52	5,16
Глутаминовая кислота	0,48	4,08	1,01	10,11
Глицин	0,21	2,11	0,4	4,04
Аланин	0,20	2,03	0,61	6,07
Валин	0,20	1,95	0,52	5,18
Метионин	0,00	0,00	0,04	0,42
Изолейцин	0,14	1,35	0,51	5,09
Лейцин	0,25	2,55	0,70	7,00
Тирозин	0,06	0,62	0,32	3,20
Фенилаланин	0,15	1,53	0,83	5,34
Гистидин	0,14	1,42	0,59	5,87
Лизин	0,17	1,74	0,69	6,92
Аргинин	0,18	1,81	0,62	6,16

Интерес представляет большое содержание аспарагиновой кислоты, которая играет важную роль в обмене азотистых веществ, участвует в образовании пиримидиновых оснований и мочевины, а также является критически важным компонентом для роста и размножения лейкозных клеток при некоторых видах лимфолейкоза. Также в большом количестве содержится фенилаланин, который необходим для синтеза тирозина, а также может конвертироваться в один из биогенных аминов – фенилэтиламин и глутаминовая кислоты (является нейромедиаторной аминокислотой, одним из важных представителей класса «возбуждающих аминокислот») [3].

Богатый аминокислотный состав, а также наличие витамина Е, широкое распространение в дикорастущей флоре и значительная сырьевая масса делает эти растения перспективными в качестве объектов для введения в медицинскую практику.

Библиографический список

1. Вульф, Е.В. Мировые ресурсы полезных растений: справочник / Е.В. Вульф, О.Ф. Малеева. – Л.: Наука, 1969. – С. 564.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hydrangeaceae-haloragaceae. – Л.: Наука, 1987. – С. 326.
3. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Аминокислота>.

УДК 615.32

В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Старчак

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Исследование водных и спиртовых извлечений из надземной и подземной части подмаренника настоящего

Подмаренник настоящий (*Galium verum L.*) – многолетнее травянистое растение семейства мареновые (*Rubiaceae*). В народной медицине настой травы подмаренника настоящего применяется как болеутоляющее, успокаивающее, мочегонное, кровоостанавливающее средство. В тибетской медицине находят применения корни растения при заболеваниях почек, связанных с ушибами и с высокой температурой. Несмотря на то, что подмаренник настоящий издавна применялся в народной медицине, химический состав его изучен недостаточно [4].

Цель работы заключалась в оценке водных и спиртовых извлечений из травы и корней подмаренника настоящего на содержание фенольных соединений, углеводных производных, органические кислот, тритерпеновых соединений.

Объектом исследования служила измельчённая воздушно-сухая трава и корни подмаренника настоящего, заготовленные в Курской области в 2006 г.

Методы исследования. 5,0 г измельчённого сырья заливали 50 мл дистиллированной воды и нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Извлечения фильтровали, сырьё заливали снова 50 мл воды и операцию повторяли. Водные извлечения, полученные после трёхкратной экстракции, объединяли, упаривали под вакуумом до 25 мл и использовали для определения: углеводных производных – методом бумажной хроматографии в системе растворителей бутанол – пиридин – вода (6:4:3); тритерпеновых соединений – методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей хлороформ – этилацетат (9:1); органических кислот, дубильных веществ [6].

Содержание дубильных веществ, органических кислот определяли титриметрическими методами по ГФХI [1], тритерпеновых соединений проводили фотоэлектроколориметрическим методом [2,3].

Для определения кумаринов, флавоноидов, сырьё исчерпывающе экстрагировали спиртом этиловым 70% до полного истощения сырья. Объединённые извлечения упаривали под вакуумом, охлаждали, фильтровали (отделяли хлорофилл) и использовали для проведения качественных реакций и хроматографического анализа. Метод тонкослойной хроматографии в системе растворителей бензол – этилацетат (2:1) применяли для изучения кумаринов, метод бумажной хроматографии в системе растворителей 15%, 30% раствор уксусной кислоты для флавоноидов [5,7].

В результате исследований было установлено, что содержание дубильных веществ в корнях подмаренника настоящего колеблется от 0,96 до 1,19%, в траве – от 1,19 до 1,43%. Содержание свободных органических кислот в траве подмаренника настоящего колеблется от 1,08 до 1,16%, в корнях – от 1,00 до 1,08%. Содержание аскорбиновой кислоты составляет от 0,038 до 0,046% (корни подмаренника настоящего) и от 0,030 до 0,038% (трава подмаренника настоящего).

Методом хроматографии на пластинке обнаружили по одному пятну малинового цвета, отнесённому к тритерпеновым соединениям. С достоверным образцом в траве подмаренника настоящего идентифицировали олеоноловую кислоту. В результате проведённых исследований установили, что количественное содержание тритерпеновых сапонинов в траве подмаренника настоящего составляет 0,05%, в корнях – 0,11%.

Методом бумажной хроматографии в траве и корнях подмаренника настоящего обнаружена глюкоза.

При анализе флавоноидов методом бумажной хроматографии в траве и корнях подмаренника настоящего обнаружено от 2 до 3 пятен с тёмной флюоресценцией. Качественный анализ кумаринов показал их наличие в траве и корнях.

Таким образом, в траве и корнях подмаренника настоящего было обнаружено наличие фенольных соединений, углеводных производных, органические кислот, тритерпеновых соединений.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Деканосидзе, Г.Е. Биологическая роль, распространение и химическое строение тритерпеновых гликозидов / Г.Е. Деканосидзе, В.Я. Чирва, Т.В. Сергиенко. – Тбилиси, 1984. – 348 с.
3. Количественное определение тритерпеновых сапонинов в пятикомпонентной растительной композиции / Т.Г. Заркуа [и др.] // Современные аспекты изучения лекарственных растений: науч. тр. – М., 1995. – Т. 34. – С. 177.
4. Зимин, В.М. Библиотечка лекарственных растений: собрание народной и научной медицины / В.М. Зимин. – СПб., 1993. – Т. 1.
5. Королев, В.А. Фармакогностическое изучение представителей рода донник: автореф. дис. ... канд. фармац. наук (15.00.02) / Королев В.А. – Пермь: ПГФА, 1996. – 26 с.

6. *Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – М.: Высш. шк., 1984. – 176 с.*
7. *Хроматография на бумаге / под ред. И.М. Хайца, К. Мацека. – М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 851 с.*

УДК 616.322:582.29

Р.И. Валов, М.А. Ханина

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

**Фармакогностический анализ травы хамериона узколистного
(*Chamerion angustifolium* (L.) Holub.)**

В настоящее время актуальным является поиск фитопрепаратов, обладающих высокой эффективностью, низкой токсичностью, а также обширной сырьевой базой. В этом плане большой интерес для исследования представляет хамерион узколистный (*Chamerion angustifolium* (L.) Holub.), семейство кипрейные (*Onagraceae*).

Хамерион узколистный применяется в народной медицине при бессоннице, головных болях, неврозах, как вяжущее, мягчительное, обволакивающее и ранозаживляющее средство. В традиционной (тибетской) медицине х. узколистный применяется как жаропонижающее и снотворное средство. Наружно используется для промывания ран, язв, как болеутоляющее при ушибах [3,4,5]. Хамерион узколистный обеспечен сырьевой базой.

Несмотря на многовековое использование х. узколистного в народной и традиционной медицине, не было проведено нормирование сырья данного вида по показателям подлинности и доброкачественности. В связи с этим целью наших исследований было проведение товароведческого анализа.

Для достижения поставленной цели перед нами стоял ряд задач: сбор сырья из различных точек ареала и по фазам развития растения; проведение микроскопического анализа сырьевой части растения для выявления диагностических признаков; проведение общего фитохимического анализа надземной части растения для выявления групп биологически активных веществ; проведение анализа качественного состава и количественного содержания основных групп действующих веществ, а также установление товароведческих показателей сырья х. узколистного.

Объектами исследования были образцы сырья (трава) х. узколистного, собранные по фазам вегетации, из разных точек ареала и местообитаний (Новосибирская область, в 30 км от г. Новосибирск; окр. п. Мочищи, республика Бурятия; северо-восточное побережье оз. Байкал; Ярославская область, в 30 км от г. Ярославль, окр. питомника лекарственных растений Ярославского ГМУ в 2005-2006 гг.).

Хамерион узколистный – многолетнее травянистое растение. Стебли 50-200 см высоты, голые, цилиндрические, простые или ветвистые в верхней части, густо облиственные. Листья линейные или узколанцетные, заострённые в хрящеватый шипик, цельнокрайные или с редкими зубцами по краю, голые, с резко выдающимися жилками, подвёрнутым краем. Чашечки окрашенные, снаружи волосистые. Венчики пурпурно-розовые, при высушивании синеющие, светло-розовые или белые. Плод коробочка, с густыми мелкими прижатыми волосками. Местообитание: тёмнохвойные, смешанные, сосновые, лиственничные, берёзовые леса, на гарях, вырубках, лесных и степных лугах, просеках по галечным берегам рек, на каменистых осыпях [6].

В результате микроскопического анализа надземной части растения, собранного в Новосибирской области в фазу цветения, были выявлены следующие диагностические признаки. Лист гипостоматический. Устьица аномоцитные, слегка погружённые. Клетки нижней эпидермы сильноизвилистостенные, покрыты слоем складчатой кутикулы, складчатость кутикулы особенно выражена возле устьиц. Клетки верхней эпидермы почти прямостенные, могут иметь как тонкие, так и толстые боковые стенки. Губчатая паренхима листа может быть в виде аэренхимы. В мезофилле листа, в основном вдоль жилок, встречаются идиобласты с рафидами. Идиобласты содержат также слизь. Идиобласты намного крупнее паренхимных клеток. Клетки эпидермы стебля почти прямостенные, прозенхимные.

Общий фитохимический анализ, проведённый по общепринятым и фармакопейным методикам [1,2], показал наличие дубильных веществ (преимущественно гидролизуемой группы), кумаринов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, аскорбиновой кислоты, полисахаридов и отсутствие алкалоидов, сапонинов, антраценпроизводных.

В результате количественного определения дубильных веществ (титриметрический метод [1]) в траве х. узколистного, собранной в Новосибирской области и Республике Бурятия, было установлено, что в сырье, собранном в Республике Бурятия, дубильных веществ содержится больше, чем в образце, собранном в Новосибирской области, 30,0 и 22,0% соответственно.

Содержание полисахаридов, которое определяли гравиметрическим методом [1] в образцах, собранных в Новосибирской области, составляет 6,0%.

Содержание макро- и микроэлементов в траве х. узколистного, собранной в фазу цветения в Новосибирской области, определяли с помощью метода «атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной

плазмой» в Институте катализа Сибирского отделения РАН. В траве исследуемых образцов обнаружены следующие микроэлементы (в мкг/г): Mn (60), Fe (90), Cu (10), Ni (<1), Mg (2200), Zn (30), Si (400).

Исследованию фенолкарбоновых кислот уделяют в настоящее время большое внимание. Это объясняется не только тем, что они имеют важное значение в жизнедеятельности растений, но и тем, что ряд этих соединений оказывает физиологическое и фармакологическое действие на человека. Для определения качественного состава фенолкарбоновых кислот использовали метод бумажной хроматографии (бумага «Ленинградская-средняя», система растворителей: кислота уксусная – вода (2:98). Идентификацию веществ проводили по свечению в УФ свете до и после обработки хроматограмм 10% спиртовым раствором натрия гидрокарбоната (10 г/100 мл), по окраске пятен после реакции диазосочетания (1% раствор диазотированной сульфаниловой кислоты) и величинам R_f , в сравнении с известными веществами. Установлено наличие 7 веществ, из которых были идентифицированы феруловая, галловая, хлорогеновая, глюкуроновая, кофейная кислоты.

Анализ количественного содержания фенолкарбоновых кислот показал, что в образцах сырья, собранных в Республике Бурятия, содержится $2,57 \pm 0,16\%$, Ярославской области – $3,4495 \pm 0,16\%$, а в Новосибирской области – $1,496 \pm 0,3\%$.

При определении количественного содержания флавоноидов выяснили, что в образцах сырья, собранных в Республике Бурятия, содержится $4,50 \pm 0,13\%$, Ярославской области – $4,53 \pm 0,11\%$, а в Новосибирской области – $2,97 \pm 0,13\%$.

В надземной части х. узколистного содержится кислота аскорбиновая. Провели определение количественного содержания по общепринятым методикам [1] титриметрическим методом по органам (стебель, лист, цветки) и выявили, что наибольшее его содержание в цветках $50,0$ мг% (листьях – $30,0$ мг%, а стеблях – $15,0$ мг%). С целью определения сырьевой части растения нами проведено определение накопления аскорбиновой кислоты на разной высоте, и было установлено, что по содержанию аскорбиновой кислоты части растения на разной высоте существенных различий не имеют ($15,0$ - $16,0$ мг%).

Товароведческий анализ сырья (травы) х. узколистного проводился общепринятыми фармакопейными методами [1] по показателям: влажность, общая зола и зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной. В результате было установлено, что показатель влажность сырья, не превышает 7%, зола общая в пределах 9%, показатель – зола, нерастворимая в 10% растворе хлороводородной кислоты, – не более 0,25%.

Выводы

1. Выявлены микродиагностические признаки сырьевой части х. узколистного, которые включают строение эпидермы листа, тип устьичного аппарата, кристаллические включения (рафиды).
2. Выявлены основные группы биологически активных веществ надземной части растения: дубильные вещества (преимущественно гидролизуемой группы), кумарины, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, аскорбиновая кислота, полисахариды, а также определено отсутствие алкалоидов, сапонинов, антраценпроизводных.
3. Установлено наличие 7 фенолкарбоновых кислот, из которых идентифицировано 5 (феруловая, хлорогеновая, кофейная, галловая, глюкуроновая). Установлено содержание дубильных веществ (до 30,0%), полисахаридов (до 6,0%), кислоты аскорбиновой (до 50,0 мг%). По качественному составу биологически активных веществ образцы сырья, собранного из разных точек ареала, не различаются.
4. Выявлены товароведческие показатели травы х. узколистного: влажность – не более 8%, золы общей – не более 10%, зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, – не более 0,2%.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.И. Гринкевича [и др.]. – М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.
3. Крылов, Г.В. Травы жизни и их искатели / Г.В. Крылов. – Новосибирск: Западно-Сибирское книжное издательство, 1972. – 447 с.
4. Лавренов, В.К. 500 важнейших лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова. – М.: ООО «Издательство АСТ», 2003. – 510 с.
5. Минаева, В.Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г. Минаева. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1991. – 431 с.
6. Красноборов, И.М. Семейство *Onagraceae*. Флора Сибири / И.М. Красноборов. – Новосибирск: Наука СО РАН, 1996. – Т. 10. – С. 115-116.

УДК 582.711.71:581.45

Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Ф.К. Серебряная, Е.В. Емец

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Особенности строения листа земляники садовой (*Fragaria ananassa* Duch.)

Получение лекарственных препаратов растительного происхождения является перспективным направлением современной фармации. Известно, что в качестве лекарственного сырья применяются листья и плоды земляники лесной (*Fragaria vesca* L.) [2,4]. Расширение сырьевой базы земляники возможно за счет использования других видов при условии изученности их химического состава и фармакологической активности.

Земляника садовая (*F. ananassa* Duch.) является гибридом земляники чилотской (*F. chiloensis* Duch.) и земляники виргинской (*F. virginiana* Duch.) [1,3].

Целью нашей работы является исследование морфологических и микроморфологических особенностей строения листа земляники ананасной. Морфологические исследования проводили согласно общим правилам (ГФХІ, выпуск 1, раздел «Листья»).

Микроморфологическое исследование проводили по известным методикам. Окрашивание микропрепаратов проводили раствором флороглюцина и кислоты серной. Фотографии выполнены с помощью микроскопа «БИОЛАМ» и цифрового фотоаппарата SONY CS 5,1.

При морфологическом исследовании выявлено, что существуют значительные различия в строении листочков тройчатосложного листа земляники лесной и земляники ананасной, приведенные в табл. 1.

Таблица 1 – Морфологические особенности листа *F. vesca* L. и *F. ananassa* Duch.

Характеристика листовой пластинки	<i>F. vesca</i> L.	<i>F. ananassa</i> Duch.
Форма	Узко-ланцетная	Широкообратнояцевидная
Край	Мелкозубчатый	Пильчатый
Основание	Клиновидное	Округлое
Верхушка	Острая	Округлая
Опушение	Сильное	Умеренное
Окраска	Сверху – светло-зеленая, снизу – серовато-зеленая	Сверху – темно-зеленая, снизу – светло-зеленая

Микроморфологическое исследование листочка земляники ананасной показало, что листочек дорзовентральный, с абаксиальной стороны листа расположено 2 слоя столбчатой хлоренхимы. Колленхима расположена в области жилки как под верхней, так и под нижней эпидермой.

Верхняя эпидерма имеет многогранные по форме клетки, антиклинальные стенки которых прямые, трихомы встречаются редко. Нижняя эпидерма имеет слабоизвилистые антиклинальные стенки, устьичный аппарат аномоцитного типа, обнаружено большое количество простых одноклеточных волосков. Жилка имеет кристаллоносную обкладку в виде призматических кристаллов.

Нами проведено исследование структуры черешка листа земляники ананасной в верхней, средней и нижней частях. Важным признаком является форма черешка на поперечном сечении. В нижней части (области прилистников) черешок имеет ладьевидную форму с небольшой подковообразной ложбинкой на абаксиальной стороне и двумя характерными боковыми выростами.

В средней части форма черешка изменяется, ложбинка на абаксиальной стороне углубляется, боковые выросты уменьшаются и приобретают вид выступов. В верхней части черешок заметно округляется, приобретает почковидную форму, ложбинка уменьшается (рис. 1А).

Под эпидермой расположена непрерывным слоем колленхима пластинчатого типа в 2-3 слоя, в области выступов количество слоев колленхимы увеличивается до 7-8, изменяется структура клеток, утолщения клеточной стенки появляются и в уголках колленхимных клеток (рис. 1Б).

Перицикл представлен склеренхимными волокнами, расположенными отдельными участками над проводящими пучками (рис. 2Б). Количество проводящих пучков изменяется, в нижней части – 3-5, в средней – 5-7, в верхней – 3 проводящих пучка.

Все проводящие пучки закрытого коллатерального типа, дорзальный – по размерам гораздо крупнее вентральных проводящих пучков (рис. 2А).

В ксилемной части как дорзального, так и вентральных проводящих пучков обнаружены толстостенные паренхимные клетки с содержимым светло-серого цвета (рис. 3А и Б).

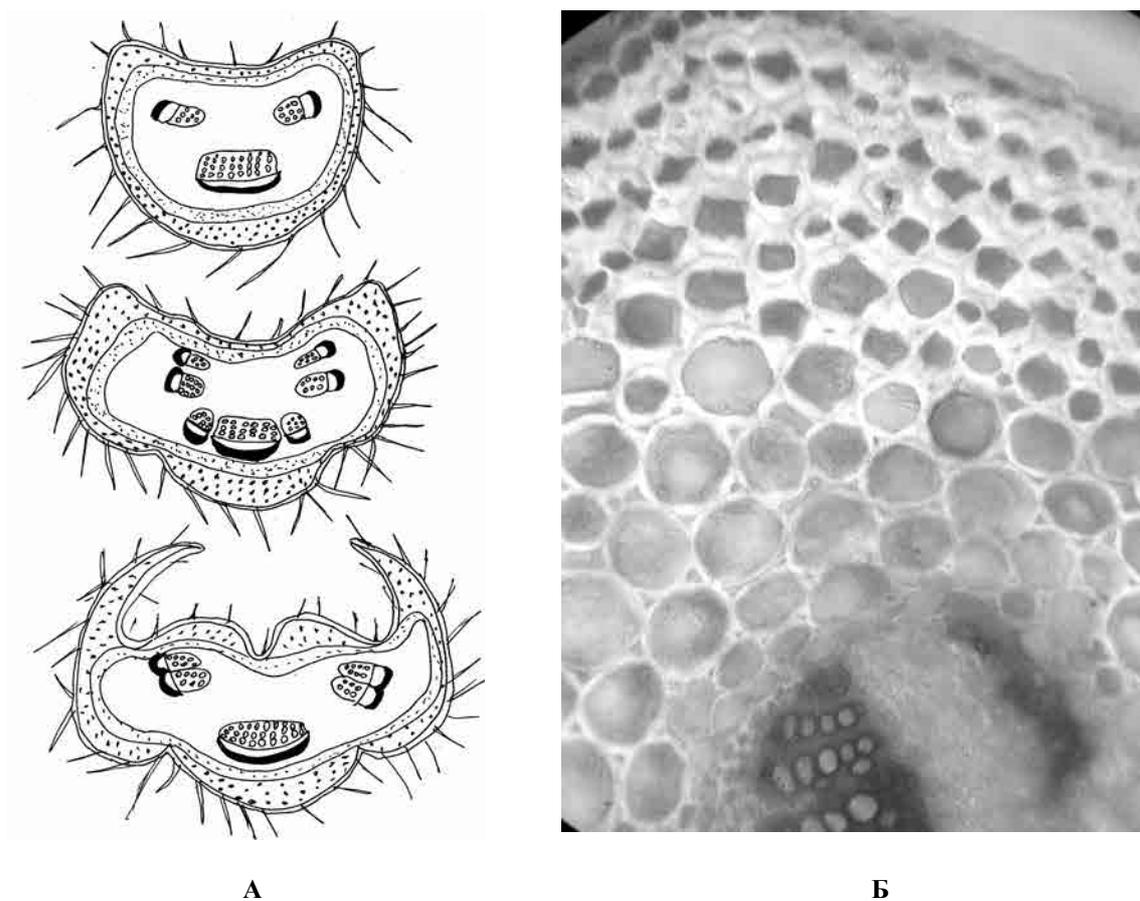


Рисунок 1 – Микроморфологическое строение черешка листа (А) и детали строения черешка листа *F. ananassa* Duch. (Б)

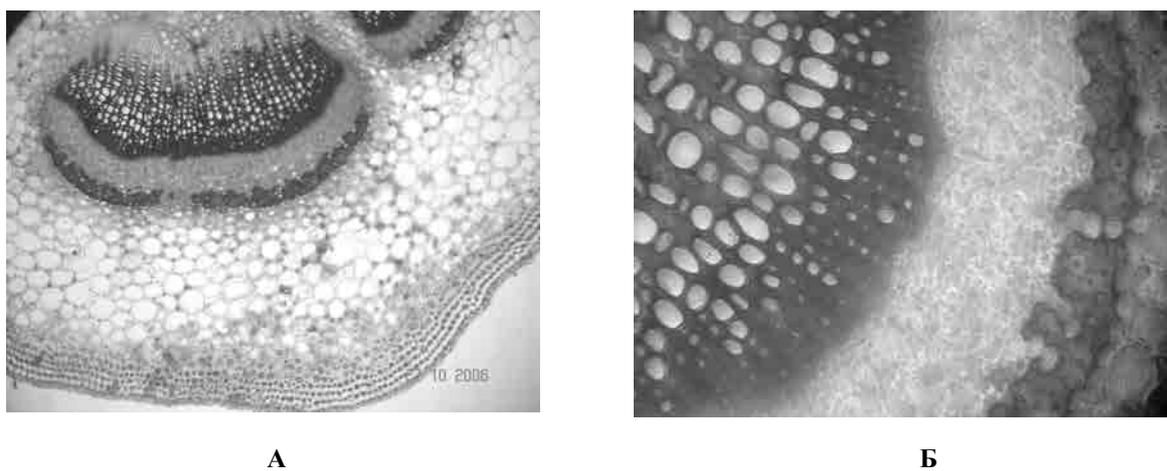


Рисунок 2 – Абаксиальная сторона черешка и дорзальный проводящий пучок черешка листа *F. ananassa* Duch.

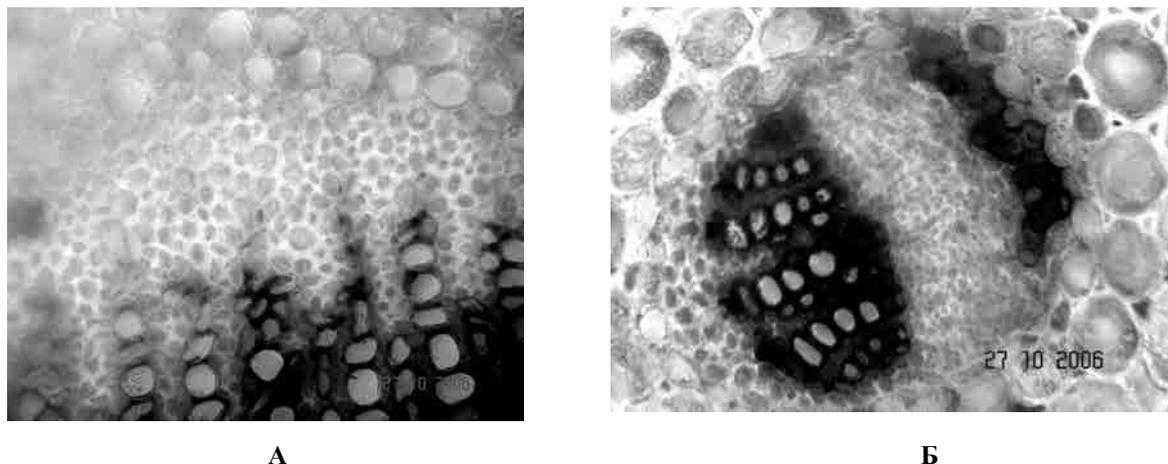


Рисунок 3 – Детали строения дорзального проводящего пучка (А) и вентрального проводящего пучка (Б) черешка листа *F. ananassa* Duch.

В заключение следует отметить, что для идентификации листьев земляники ананасной диагностическое значение могут иметь микроморфологические признаки черешка и эпидермы листа, указанные в данной работе.

Библиографический список

1. Петухова, О.В. Фармакогностическое изучение листьев земляники лесной и садовой региона Урала: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Петухова О.В. – Пермь: СПГФА, 2003. – 24 с.
2. Черепанов, С.К. Сосудистые растения СССР / С.К. Черепанов. – Л.: Наука, 1981. – С. 436.
3. Сенчило, В.И. Анатомическая диагностика листьев земляники лесной – *Fragaria vesca* L. / В.И. Сенчило, Н.С. Гурина // Фармация. – 1988. – Т. 37, № 2. – С. 20-22.
4. ВФС 42-134-72. Листья земляники лесной.

УДК 615.322.012:582.711.71].074

Н.Н. Вдовенко-Мартынова, С.Н. Степанюк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Фенольные соединения гравилата городского (*Geum urbanum* L.) травы

Целью проводимых фармакогностических исследований является выявление перспективных видов растений Северного Кавказа для дальнейшего изучения их фармакологической активности. В настоящей работе приведены результаты исследований фенольных соединений гравилата городского (*Geum urbanum* L.), широко произрастающего на Северном Кавказе [1]. Фенольные соединения являются биологически активными веществами, исследованию которых в настоящее время уделяют большое внимание, так как они обладают различными фармакологическими свойствами.

Для исследований заготавливалась надземная часть *Geum urbanum* L. (трава) в период цветения в регионе Кавказских Минеральных Вод в пределах естественного ареала. Качественный состав и количественное определение фенольных соединений в исследуемых образцах воздушно-сухого сырья определяли, используя химические и физико-химические методы (БХ, ТСХ, ВЭЖХ, УФ спектрофотометрия). Для хроматографического анализа применяли бумагу «Ленинградская М», тонкие слои силикагеля (пластинки «Silufol» UV 254, 366, «Сорбифил»). На хроматограммы наносили по 0,01-0,05 мл растворов. Для идентификации флавоноидов использовали метод восходящей одномерной и двумерной хроматографии в системах растворителей: бензол – этилацетат – уксусная кислота (50:50:1), н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:5:1), 2, 15, 30, 60% уксусная кислота, этилацетат – муравьиная кислота – вода (10:2:3). Хроматограммы просматривали в видимом и УФ свете до и после обработки хромогенными реактивами. Фенолкарбоновые кислоты определяли после обработки хроматограмм парами аммиака, раствором железа (III) хлорида, реактивом Шмидта. Качественное определение дубильных веществ проводили в водных извлечениях сырья. С раствором желатина, при добавлении бромной воды наблюдалось появление осадков, с кристаллами натрия нитрата в присутствии кислоты хлороводородной – коричневое окрашивание. При кипячении со смесью формальдегида и кислоты хлороводородной образовывался осадок (конденсированные дубильные вещества), а при добавлении раствора квасцов железозамоние-

вых, наблюдалось чёрно-синее окрашивание (гидролизуемые дубильные вещества). Для качественного подтверждения присутствия дубильных веществ в исследуемом сырье использовали хроматографические методы. Хроматограммы обрабатывали раствором железа (III) хлорида и ванилиновым реактивом. Для количественного определения использовали методику перманганатометрического определения [2] и высокоэффективную жидкостную хроматографию. ВЭЖХ проводили на хроматографе «Милихром-5» с УФ детектором при длине волны 280 нм на колонке из нержавеющей стали, заполненной адсорбентом «Диасорб-С16». Анализ осуществляли методом изократического элюирования при комнатной температуре. В качестве подвижной фазы использовали систему растворителей ацетонитрил – вода – уксусная кислота ледяная (4:6:0,1). Параллельно хроматографировали 2 мкл 0,15% раствора СО танина в спирте этиловом. В качестве СО использовали танин фирмы “Theim” с содержанием основного вещества 97%.

Количественное определение суммы флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии, основанном на реакции комплексообразования с раствором алюминия хлорида [2]. Реакция является селективной для флавоноидных соединений, т.к. позволяет отделить их от большой группы сопутствующих веществ. При изучении УФ спектров поглощения спиртовых извлечений *Geum urbanum L.* травы было установлено совпадение максимума светопоглощения исследуемого раствора со спиртовым раствором СО кверцетина (355 нм), что является качественной характеристикой и даёт основание определять сумму флавоноидов в пересчёте на указанное вещество.

Для количественного определения фенолкарбоновых кислот аналитические пробы сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 95%, время экстракции – 60 минут. По 0,2 мл полученных извлечений наносили на стартовую линию хроматографической бумаги «Ленинградская С» полосой 3 см, хроматографировали восходящим способом. Отмеченный участок на стартовой линии вырезали, элюировали спиртом этиловым 95%. При изучении УФ спектров спиртовых извлечений исследуемых образцов сырья при длине волны 327 нм наблюдался чёткий максимум, характерный для кислоты хлорогеновой, поэтому оптическую плотность полученных растворов измеряли при длине волны 327 нм относительно спирта этилового 95%. Содержание суммы фенолкарбоновых кислот определяли в пересчёте на кислоту хлорогеновую.

Качественным анализом идентифицировано в надземной части *Geum urbanum L.* шесть флавоноидов и две оксикоричные кислоты. В результате исследования идентифицированы: лютеолин (5,7,3*,4*-тетраоксифлавонол), кемпферол (3,5,7,4*-тетраоксифлавонол), кверцетин (5,7,3*,4*-тетраоксифлавонол); апигенин; гликозиды флавоноидов: 7-глюкозид лютеолин, кемпферол-3-гликозид оксикоричные кислоты: хлорогеновая, (5-о-кофеил-D-хинная) неохлорогеновая (3-о-кофеил-D-хинная). Количественно определено содержание флавоноидов – 1,5±0,08%, фенолкарбоновых кислот – 0,67±0,14%. В результате исследований было доказано присутствие дубильных веществ в траве *Geum urbanum L.* как гидролизуемой, так и конденсированной групп. Для количественного определения использовали методику перманганатометрического определения. Содержание дубильных веществ составило 11,5±0,17%. Учитывая то, что перманганатометрический метод позволяет определить в растительном сырье сумму всех окисляемых соединений, переходящих в водное извлечение, для определения содержания дубильных веществ использовали метод ВЭЖХ. Содержание дубильных веществ в пересчёте на танин составило 0,99±0,02%.

Библиографический список

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.

УДК 615.322:582.998.1].074:544.943.3.06:543

Д.Д. Винюков, Д.А. Коновалов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Фитохимическое изучение надземной части полыни однолетней (*Artemisia annua L.*)

Полынь однолетняя (*Artemisia annua L.*) широко используется в народной медицине и является основным источником артемизинина. Другие группы биологически активных соединений п. однолетней изучены не достаточно. Поэтому был проведён качественный и количественный анализ полифенольных соединений и сесквитерпеновых лактонов методом ВЭЖХ.

Для анализа использовали траву п. однолетней, собранную в фазу цветения. Оценку количественного соотношения идентифицированных веществ проводили по площади пиков, используя метод внутренней нормализации (таб. 1) [1,2]. Качественный состав эфирного масла п. однолетней и количественное содержание идентифицированных компонентов в нём устанавливали с помощью хромато-масс-спектрометрии. Компонентный состав идентифицировали сравнением времён удерживания пиков на хроматограммах исследуемых веществ с за-

ведомо известными соединениями. Количественный состав определяли методом нормировки при компьютерной обработке данных (таб. 2) [3,4].

Таблица 1 – Результаты исследования фенольных соединений и сесквитерпеновых лактонов травы п. однолетней методом ВЭЖХ

Время удерживания, с	Идентифицированное соединение	Содержание в траве полыни однолетней в пересчёте на абсолютно сухое сырьё, %
372,4	Кислота галловая	0,0010
492,1	Кумарин	0,0103
535,7	Кислота кофейная	0,0300
642,5	Ругин	0,0026
928,9	Эскулетин	0,0000
1121,0	Скополетин	0,0032
1872,0	Гиперозид	0,0000
1966,0	Гесперидин	0,0000
1971,0	Кастицын	0,0012
2170,0	Хризоспленетин	0,0720
3146,0	Кемпферол	0,0000
4126,0	Лютеолин	0,0026
4489,0	Кверцетин	0,0042
4535,0	Апигенин	0,0002
390,3	Артеануиновая кислота	0,1010
480,7	Артемизининовая кислота	0,1520
674,9	Артеануин В	0,2100
865,2	Артемизинин G	0,0230
1209,0	Артемизинин	0,7100
1867,0	Эпокси-артемизининовая кислота	0,0630
2764,0	Дегидро-артемизинин	0,0120

Таблица 2 – Качественный и количественный состав эфирного масла п. однолетней методом хромато-масс-спектрометрии

Соединение	RT	Содержание, %
1. Сантолина-триен	3,4849	0,2693
2. 1R-альфа-пинен	3,9309	0,4995
3. Камфен	4,1586	1,2463
4. Сабинен	4,4860	0,4696
5. Бета-пинен	4,5762	0,2631
6. Хризантенон	4,6853	1,9569
7. Цинеол	4,7755	1,8406
8. Альфа-копаен	5,1741	0,1912
9. Пара-цимен	5,3117	0,2708
10. 3-пинанон	5,3591	0,3745
11. Эвкалиптол	5,4493	6,6955
12. Артемизия кетон	5,8906	62,8337
13. 3,3,6-триметил-1,5гептадиен-4-ол	6,3081	2,0684
14. Цис-вербенол	6,6213	0,9096
15. Камфора	7,5987	11,6014
16. Пинокарвон	7,7126	0,5954
17. Туён	7,9403	0,4695
18. 4-терпинеол	8,2061	0,6477
19. Альфа-кубобен	12,0779	0,3343
20. Бета-кариофилен	12,9225	1,1659
21. Эудесмен	14,1277	1,3611

В результате проведённых исследований установлен качественный и количественный состав полифенольных соединений, сесквитерпеновых лактонов, а также компонентов эфирного масла п. однолетней, произрастающей на территории Северного Кавказа.

Библиографический список

1. Косман, В.М. Информационное обеспечение для идентификации фенольных соединений в обращено-фазовой ВЭЖХ. Флавоны, флавонолы и их гликозиды / В.М. Косман, В.М. Коган, И.Г. Зинкевич // Раст. ресурсы. – 1997. – Т. 33. – Вып. 2. – С. 14-26.

- Информационное обеспечение для идентификации фенольных соединений растительного происхождения. Кумарины и фуурокумарины / В.М. Косман [и др.] // Раст. ресурсы. – 1997. – Т. 33. – Вып. 3. – С. 32-36.
- Зенкевич, И.Г. Аналитические параметры компонентов эфирных масел для их хромато-масс-спектрометрической идентификации. Кислородсодержащие производные моно- и сесквитерпеновых углеводов / И.Г. Зенкевич // Раст. ресурсы. – 1997. – Т. 33. – Вып. 1. – С. 16-27.
- Зенкевич, И.Г. Аналитические параметры компонентов эфирных масел для их хромато-масс-спектрометрической идентификации. Кислородсодержащие производные моно- и сесквитерпеновых углеводов / И.Г. Зенкевич // Раст. ресурсы. – 1996. – Т. 32. – Вып. 1-2. – С. 45-58.

УДК 615.322:582.711.713:581.44'6

А.А. Волкова, О.А. Андреева, Е.Г. Доркина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Предварительные исследования химического состава и биологической активности однолетних побегов вишни обыкновенной (*Cerasus vulgaris* Mill.)

Возрастающий интерес к растениям, применяемым в народной медицине, требует проведения всесторонних исследований, направленных на изучение их химического состава, биологической активности, технологических характеристик.

С этой точки зрения наше внимание привлекла вишня обыкновенная (*Cerasus vulgaris* Mill., семейство *Rosaceae*), которая широко применяется в народной медицине. Отвар плодоножек вишни используют как кровоостанавливающее и мочегонное средство; плоды обладают противовоспалительным, антисептическим свойством; вишневым соком применяют при артритах, лихорадке, бронхитах. Побеги вишни обыкновенной в измельченном виде применяют как ранозаживляющее средство при повреждении кожных покровов, а отвар из них – при хроническом колите и атонии кишечника. Перечисленные фармакологические свойства объясняются такими биологически активными веществами этого вида растения, как флавоноиды, дубильные вещества, органические кислоты, кумарины, катехины [1].

Цель наших исследований – изучение химического состава однолетних побегов вишни обыкновенной и биологической активности извлечений, полученных путем экстракции 40% и 70% спиртом этиловым.

Предварительный анализ химического состава указанных извлечений проводили с помощью общепринятых цветных качественных реакций. Нами были обнаружены такие группы биологически активных веществ, как флавоноиды, дубильные вещества и соединения стероидной структуры.

В результате проведенных хроматографических исследований в системе растворителей бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:5, 4:1:2) установили, что пятна, наблюдаемые на хроматограмме, могут быть отнесены к флавонам, флавонолам, флаванонам, кумаринам, фенолокислотам.

Хроматографический анализ со свидетелями с использованием систем растворителей бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:5), кислота уксусная 150 г/100 мл, хлороформ – этанол – вода показал наличие таких флавоноидов, как рутин, нарингенин, кемпферол, апигенин; из фенолокислот – п-оксибензойная, салициловая, хлорогеновая, галловая кислоты; свободных сахаров – фруктозы; свободных аминокислот – L-гистидина, пролина.

По методике Запрометова были выделены катехины [3]. Полученную фракцию хроматографировали в системе бутанол – кислота уксусная – вода (40:12:28), используя в качестве свидетелей катехины листьев зеленого чая, выделенные по той же методике. Хроматограммы проявляли раствором ванилина в концентрированной кислоте хлороводородной 10 г/л. Отмечали появление розового пятна с $R_f=0,843$, что соответствует по цвету и значению R_f катехину листьев зеленого чая эпикатехингаллату с $R_f=0,8715$.

Используя прямой спектрофотометрический метод, определили количественное содержание суммы флавоноидов (в пересчете на гесперитин) в 40% и 70% извлечениях, что составило 0,72% и 0,897% соответственно.

Данные о химическом составе извлечений явились обоснованием для изучения их антиоксидантной активности. Анализ проводили по методу С.Г. Благодарова [2]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Изучение антиоксидантной активности спиртовых экстрактов

Показатели	Контроль	Кверцетин		40% извлечение	70% извлечение	
		2,5 мкг/мл	5 мкг/мл	5 мкг/мл	2,5 мкг/мл	5 мкг/мл
Экстинкция (532 нм)	0,450±0,107	0,135±0,022	0,0723±0,0366	1,028±0,26	0,29±0,13	0,17±0,12
% снижения продуктов ПОЛ		-33	-64	-128,4	49,6	61,3
P		<0,01	<0,001			<0,01

Как следует из полученных данных, извлечение, полученное экстракцией спиртом этиловым 70%, достоверно снижает накопление продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) в постядерной фракции печени. В концентрации 5 мкг/мл антиоксидантное действие данного извлечения по эффективности идентично действию кверцетина.

Извлечение, полученное путем обработки сырья спиртом этиловым 40%, обладает прооксидантным действием, то есть наблюдается повышение скорости накопления ТБК-активных продуктов по сравнению с соответствующим контролем.

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что вишня обыкновенная является перспективным объектом для проведения дальнейших химических и биологических исследований.

Библиографический список

1. Атлас лекарственных растений СССР / под. ред. Н.В. Цицина. – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1965. – С. 110-111.
2. Определение антиокислительной активности химических соединений / С.Г. Благодаров [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1987. – № 3. – С. 292-294.
3. Запрометов, М.Н. Фенольные соединения растений и их биосинтез / М.Н. Запрометов // Биологическая химия. – М., 1988. – Т. 27. – 188 с.

УДК 615.015.32

В.А. Гаккель, Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), г. Москва

Определение основных макро- и микродиагностических признаков селеницереуса крупноцветкового – *Selenicereus grandiflorus* (L.) Britteu et Rose стеблей и цветков

В гомеопатической практике целого ряда зарубежных стран, таких как Германия, Франция, Великобритания и др. [23] широко применяются стебли и цветки селеницереуса крупноцветкового (*Selenicereus grandiflorus* (L.)), Britteu et Rose семейства *Cactaceae* (L.) – кактусовые (син. *Cactus grandiflorus* (L.) – кактус крупноцветковый) в качестве средства, оказывающего выраженное действие на сердце, аналогичное действию препаратов наперстянки. Особенно эффективен при неврозах сердца [4].

Применение находят как монопрепараты, например, *Cactus – Injeel* (forte), так и комплексные – *Angio – Injeel*, *Cactus compositum*, *Cardiacum – Heel* и др. [1].

Настойка матричная гомеопатическая «Кактус» в отечественной гомеопатической практике используется для получения моно- и комплексных препаратов, обладающих таким же фармакологическим действием [5].

Целью данного исследования явилось определение основных макро- и микродиагностических признаков селеницереуса крупноцветкового (стеблей и цветков) для последующей характеристики подлинности этого вида растительного сырья, применяемого для получения настойки матричной гомеопатической «Кактус».

В качестве объекта исследования использовали молодые побеги и цветки этого растения, заготовленные в оранжерее БИН им. В.Л. Комарова (СПб)

В результате проведенных исследований были изучены и описаны внешние признаки сырья – стеблей и цветков кактуса крупноцветкового. Установлено, что сырьё представляет собой куски стеблей цилиндрической формы до 7 см длины, 5-7-гранные, до 2 см толщиной. На ребрах стеблей на расстоянии до 2 см располагаются пучки колючек (6-8 штук) около 2 мм длиной каждая. Цветки очень крупные, с длинной трубкой чашечки, образованной зелёными, черепицеобразно расположенными щетинистыми чешуйками. На трубке чашечки сидят несколькими кругами коричневато-жёлтые чашелистики и чисто-белые лепестки. Чашелистики длинно-острые, лепестки более широкие, окружают пучок многочисленных нитевидных тычинок. Запах цветков характерный, очень приятный, ванильный.

При изучении анатомического строения стебля кактуса крупноцветкового установлено, что на его поперечном срезе (рис. 1) видна механическая ткань около 3 мм толщиной, кольцо проводящих пучков, губчатая паренхима с крупными межклеточниками и центральная паренхима. В клетках губчатой паренхимы характерно наличие рафидов кальция оксалата (рис. 2).

На поверхности стебля наблюдается наличие ареол, также имеющих характерное строение (рис. 3). На продольном срезе лепестков (рис. 4) прослеживается наличие проводящих пучков. Клетки эпидермиса чашелистиков характеризуется утолщёнными стенками (рис. 4).

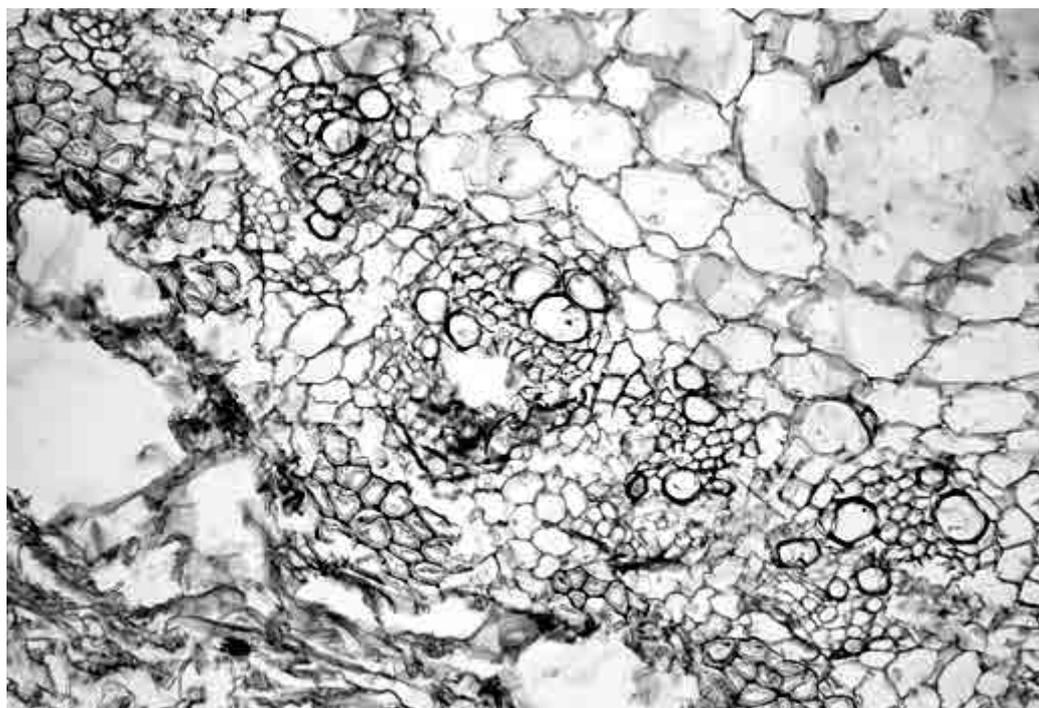


Рисунок 1 – Поперечный срез стебля кактуса крупноцветкового (×40)

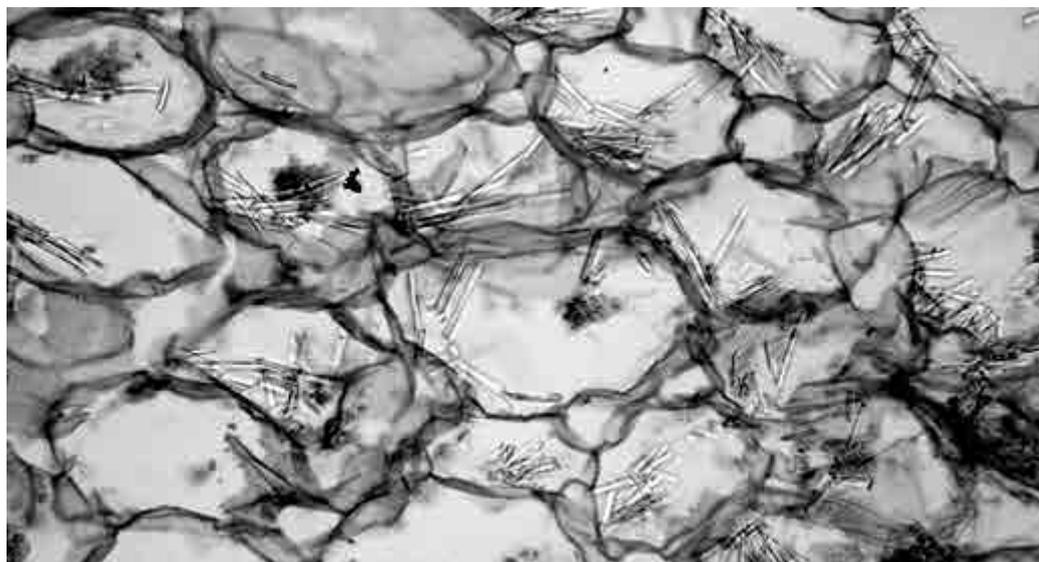


Рисунок 2 – Клетки паренхимы стебля кактуса крупноцветкового, содержащие рафиды кальция оксалата (×40)



Рисунок 3 – Поперечный срез стебля кактуса крупноцветкового с ареолами (×40)

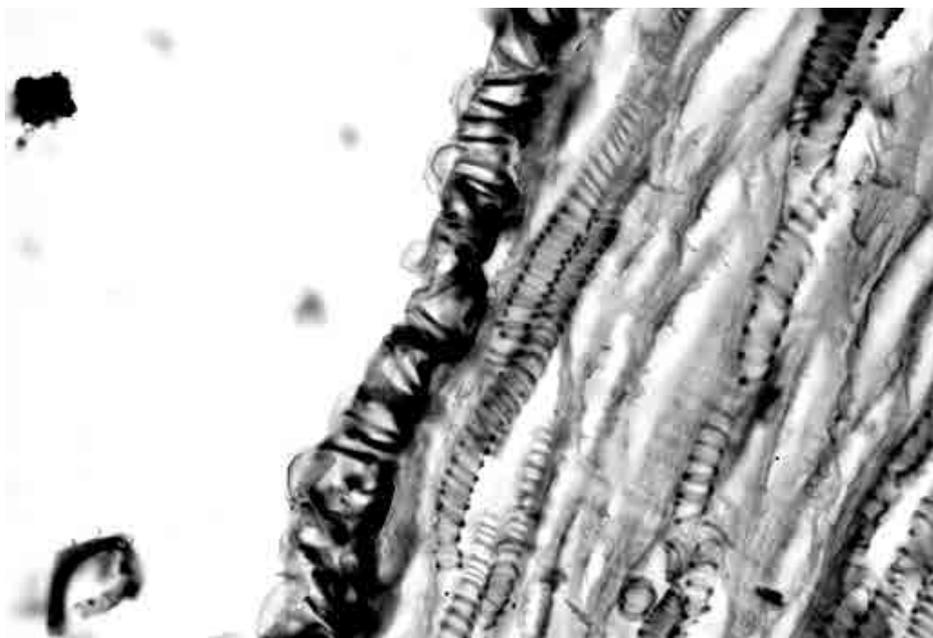


Рисунок 4 – Продольный срез лепестка (чашелистика) кактуса крупноцветкового (×40)

Следовательно, в качестве основных микродиагностических признаков лекарственного растительного сырья кактуса крупноцветкового следует использовать особенности анатомического строения стебля, наличие рафид и ареол, а также особенности анатомического строения клеток эпидермиса чашелистиков.

Библиографический список

1. Берике, В. *Materia medica гомеопатических препаратов* / В. Берике. – М., 1998. – С. 140-141.
2. *Гомеопатическая фармакопея Германии*. – Берлин, 1958. – С. 112-115.
3. *Гомеопатическая фармакопея Франции*. – Париж, 1989. – С. 97-99.
4. Кларк, Д.Г. *Словарь практической Materia medica* / Д.Г. Кларк. – М., 2000. – С. 232-234.
5. Швабе, В. *Руководство по изготовлению гомеопатических средств: пер. с нем.* / В. Швабе. – М., 1967. – С. 110-111.

УДК 582.736:581.821

М.А. Галкин**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск****Разнообразие строения эпидермиса листьев в семействе бобовые (Fabaceae)**

Структура эпидермиса листьев до сих пор изучена недостаточно [2]. Известно несколько работ, где приводятся сведения о типе устьичного аппарата и наличии трихом у отдельных видов семейства [1,3,4,5].

Цель данной статьи – ввести в научный оборот сведения о строении эпидермиса видов бобовых, в том числе таких лекарственных растений, как *Sophora japonica L.*, *Galega officinalis L.*, *Glycyrrhiza glabra L.*, *Melilotus officinalis (L.) Pall.*, *Medicago sativa L.*, которые можно использовать в диагностике таксонов. Кроме того, сведения, приведенные в работе, позволяют внести вклад в создание образа изучаемых видов.

Материалом для исследования послужили экземпляры растений, собранных в период экспедиций и экскурсионных поездок по Кавказу в 1990-2005 гг. Всего исследовано 596 образцов, относящихся к 52 видам.

Строение эпидермиса листьев избранных видов семейства бобовые

Gymnocladus dioica (L.) C. Koch. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Gleditsia tricanthos L. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа. Эпидермальные клетки адаксиальной стороны листа изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Cercus siliquastrum L. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа. Эпидермальные клетки адаксиальной стороны листа изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками.

Acacia dealbata Link. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки с изодиаметрической проекцией, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица парацитного типа.

Sophora japonica L. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Robinia pseudoacacia L. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа. Эпидермальные клетки адаксиальной стороны листа изодиаметрические, со слабоантиклинальными стенками.

Glycine glabra L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Phaseolus vulgaris L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Amorpha fruticosa L. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа. Эпидермальные клетки адаксиальной стороны листа изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками.

Colutea arborescens L. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Oxytropis owerinii Bunge. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические, с прямыми или слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Эпидермальные клетки адаксиальной стороны листа изодиаметрические, со слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Oxytropis pilosa (L.) DC. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми или слабоизвилистыми антиклинальными стенками.

Oxytropis kubanensis Leskov. Листья амфистоматические. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми, слабоизвилистыми или извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Oxytropis meyeri Bunge. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Altagi pseudoaltagi (Bieb.) Fisch. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, со слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Galega officinalis L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические, с сильно извилистыми антиклинальными стенками. Устьица на абаксиальной стороне листа аномоцитные. Эпидермальные клетки адаксиальной стороны листа изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица на адаксиальной стороне листа аномоцитные и гемипарацитные.

Glycyrrhiza glabra L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми или слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Hedysarum sericeum Bieb. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Hedysarum biebersteinii Zertova. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Hedysarum caucasicum Bieb. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с сильно извилистыми антиклинальными стенками. Устьица на адаксиальной стороне листа аномоцитные и гемипарацитные. Устьица на абаксиальной стороне листа аномоцитные.

Hedysarum tauricum Pall. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Anthyllis lachnophora Guz. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны листа изодиаметрические с многоуольной проекцией, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного и гемипарацитного типа.

Lotus caucasicus Kuprian. ex Guz. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Lotus corniculatus L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Coronilla varia L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные.

Vicia truncatula Fisch. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Vicia angustifolia L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с сильно извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Vicia cracca L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица на адаксиальной стороне аномоцитные. Устьица на абаксиальной стороне аномоцитные и гемипарацитные.

Vicia tenuifolia Roth. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Lathyrus aphaca L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные.

Lathyrus sativus L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые, на адаксиальной стороне с извилистыми антиклинальными стенками, на абаксиальной стороне – с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Lathyrus odoratus L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые и изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Lathyrus hirsutus L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые и изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Lathyrus roseus Stev. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Lathyrus tuberosus L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые и изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Lathyrus miniatus Bieb. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного и гемипарацитного типа.

Lathyrus inconspicuus L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного и гемипарацитного типа.

Lathyrus pratensis L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные.

Lathyrus incurvus (Koch.) Roth. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, на абаксиальной стороне с извилистыми антиклинальными стенками, на адаксиальной стороне с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Orobus pallescens Bieb. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые и изодиаметрические, с прямыми и извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные.

Orobus cyaneus Stev. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки на абаксиальной стороне удлинённые и изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками, на адаксиальной стороне эпидермальные

клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные и гемипарацитные.

Orobus hirsutus L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки на абаксиальной стороне удлинённые и изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица на абаксиальной стороне аномоцитные и гемипарацитные. Эпидермальные клетки на адаксиальной стороне изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица на адаксиальной стороне аномоцитные.

Pisum sativum L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Melilotus officinalis (L.) Pall. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные.

Trigonella orthoceras Kar. et Kiz. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные.

Medicago lupulina L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитные.

Medicago falcata L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми и извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Medicago romanica Prod. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки абаксиальной стороны удлинённые и изодиаметрические, с прямыми и извилистыми антиклинальными стенками. Устьица на абаксиальной стороне аномоцитные. Эпидермальные клетки адаксиальной стороны изодиаметрические, с прямыми и извилистыми антиклинальными стенками. Устьица на адаксиальной стороне аномоцитные и гемипарацитные.

Medicago sativa L. Лист амфистоматический. Эпидермальные клетки удлинённые и изодиаметрические, с извилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Lupinus polyphyllus Lindl. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми и слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Laburnum anagyroides Medik. Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, со слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Chamaecytisus wulffii (V.Krecz.) Лист гипостоматический. Эпидермальные клетки изодиаметрические, с прямыми антиклинальными стенками. Устьица аномоцитного типа.

Диагностическое значение выявленных признаков

Из всех вышеперечисленных признаков структуры эпидермиса бобовых диагностическое значение имеет наличие устьиц на обеих или только на нижней стороне листовой пластинки и тип устьиц. Форма антиклинальных стенок связана с экологией местообитания и имеет тенденцию к вариабельности.

Библиографический список

1. Балабан, Л.В. Эпидермальные структуры, васкулярная система черешка и таксономия рода *Orobus L.* / Л.В. Балабан, М.А. Галкин // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (55;2000;Пятигорск): материалы... – Пятигорск, 2000. – С.8-10.
2. Баранова, М.А. Классификация морфологических типов устьиц / М.А. Баранова // Бот. журн. – 1985. – Т. 80, № 12. – С. 1585-1595.
3. Галкин, М.А. Структурная эволюция родов *Trifolium L.*, *Onobrychis Mill.*, *Astragalus L.* флоры Северного Кавказа: дис. ... д-ра биол. наук / Галкин М.А. – СПб., 1996. – 284 с.
4. Тахтаджян, А.Л. Система магнолиофитов / А.Л. Тахтаджян. – Л.: Наука, 1987. – 439 с.
5. Metcalfe, C.R. *Anatomy of the Dicotyledons* / Metcalfe C.R., Chalk L. – London: Oxford University Press, 1957. – 724 p.

УДК 615.32:615.074

Н.Ф. Гончаров, М.А. Карнафель, А.В. Пшеничных, О.Г. Мельникова
Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Исследование органических кислот в некоторых представителях рода боярышник

Боярышник (*Crataegus L.*) – один из самых популярных родов, плоды, цветки и листья многих видов которого широко используются как в народной, так и в научной медицине. Боярышника плоды и цветки являются зарегистрированным лекарственным растительным сырьём во всех европейских странах и странах СНГ. Это листопадные, редко полувечнозелёные, высокие кустарники, с плотной округлой кроной, с более или менее колючими, пурпурно-красными побегами. Род насчитывает более 1 250 видов, произрастающих в умеренных, реже субтропических областях северного полушария.

Препараты боярышника оказывают кардиотоническое, антигипертензивное, антиаритмическое и седативное действие [2]. Большинство исследователей связывают эти эффекты с наличием в препаратах флавоноидов, тритерпеновых сапонинов и органических кислот [4]. Так как сведений по оценке количественного содержания

органических кислот в литературных источниках недостаточно, целью нашей работы явилось определение их содержания в фармакопейных и незарегистрированных видах боярышника плодов.

В качестве объектов изучения нами были использованы: боярышник однопестичный (*C. monogyna Jacq.*), боярышник мягкий (*C. mollis Sarg.*), боярышник мягковатый (*C. submollis Sarg.*), боярышник вееровидный (*C. flabellate [Bosc.] C. Koch*), боярышник Арнольда (*C. arnoldiana Sarg.*), боярышник шарлаховидный (*C. coccinioides Ashe.*), боярышник Факсона (*C. faxonii Sarg.*), боярышник петушья шпора (*C. crusgalli Rehd.*), широко распространённые на территории Российской Федерации как в дикорастущем виде, так и в культуре.

Количественное определение кислоты аскорбиновой проводили согласно методике ГФХІ. В качестве титранта для определения кислоты аскорбиновой использовали раствор натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята 0,001 моль/л. Содержание кислоты аскорбиновой рассчитывали в пересчёте на абсолютно сухое сырьё [1].

Результаты определения кислоты аскорбиновой представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание кислоты аскорбиновой в боярышника плодах анализируемых видов

Наименование вида	Содержание кислоты аскорбиновой, %
<i>C. monogyna</i>	0,019
<i>C. mollis</i>	0,021
<i>C. submollis</i>	0,047
<i>C. flabellata</i>	0,026
<i>C. arnoldiana</i>	0,023
<i>C. coccinioides</i>	0,025
<i>C. faxonii</i>	0,021
<i>C. crusgalli</i>	0,020

Для количественного определения суммы органических кислот около 5,0 г (точная навеска) измельчённого сырья помещали в коническую плоскодонную колбу вместимостью 250 мл с притёртой пробкой, прибавляли 100 мл воды очищенной, нагревали содержимое колбы на водяной бане до 70°C и поддерживали эту температуру в течение 1 ч. После охлаждения извлечение фильтровали в мерную колбу вместимостью 200 мл через бумажный фильтр, который промывали 10 мл воды очищенной, и доводили объём раствора до метки тем же растворителем (раствор А).

Для перевода связанных кислот в свободное состояние 10 мл раствора А пропускали через ионообменную колонку (Ку-2), которую промывали 50 мл воды. Элюат и промывные воды переносили в стаканчик для потенциометрического титрования. Титрование проводили раствором натрия гидроксида 0,1 М до значения рН 7,0.

Суммарное содержание органических кислот в абсолютно сухом сырьё рассчитывали в пересчёте на яблочную кислоту [3].

Результаты количественного определения суммы органических кислот представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Содержание суммы органических кислот в боярышника плодах анализируемых видов

Наименование вида	Суммарное содержание органических кислот, %
<i>C. monogyna</i>	0,53
<i>C. mollis</i>	0,50
<i>C. submollis</i>	0,69
<i>C. flabellata</i>	0,44
<i>C. arnoldiana</i>	0,56
<i>C. coccinioides</i>	0,61
<i>C. faxonii</i>	0,52
<i>C. crusgalli</i>	0,54

Таким образом, содержание кислоты аскорбиновой в боярышника плодах исследуемых видов составляет от 0,019 до 0,047%. Суммарное содержание свободных органических кислот в боярышника плодах колеблется от 0,44 до 0,69%.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
3. Методика количественного определения суммарного содержания органических кислот в растительном сырьё / Д.Н. Оленников [и др.] // Раст. ресурсы. – 2004. – № 3. – С. 112-116.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Nudranganaceae – Haloragaceae. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.

УДК 633.88:541.43

Т.А. Горохова, М.С. Коротаева, Н.Г. Марсов, Л.С. Мазепина, А.А. Красильщиков

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Изучение элементного состава сырья отдельных лекарственных растений, произрастающих в естественных условиях Ярославской области и выращиваемых в питомнике

На кафедре фармакогнозии Ярославской ГМА интенсивно изучаются отдельные виды семейства вересковых [2,3], валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.s.l.), пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) [1,4,5] и другие растения. Предметом исследований являются не только вещества органической, но и минеральной природы.

В результате рентгенофлуоресцентного анализа нами выявлено 30 элементов в 4 видах вересковых, распространённых в Ярославской области, а также в сырье валерианы лекарственной и пустырника пятилопастного, выращиваемых в питомнике лекарственных растений ЯГМА (табл. 1).

Таблица 1 – Элементный состав сырья анализируемых растений*

Элемент	Образец						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Макроэлементы, %</i>							
Калий (K)	0,384	0,681	1,370	0,225	0,285	1,470	0,732
Кальций (Ca)	0,505	0,154	0,164	0,686	0,725	1,480	0,333
Сера (S)	0,164	0,247	0,162	0,172	0,164	0,094	0,064
Фосфор (P)	0,254	0,242	0,506	0,258	0,247	0,370	0,061
Хлор (Cl)	0,035	0,042	0,050	0,031	0,098	0,166	0,061
<i>Микроэлементы, мг/кг</i>							
Барий (Ba)	52,200	20,800	50,953	71,900	167,000	114,000	132,000
Бром (Br)	4,450	2,470	0,928	9,670	4,220	6,950	5,200
Ванадий (V)	0,296	0,395	0,152	0,342	0,384	0,300	0,263
Железо (Fe)	205,000	159,000	94,800	512,000	415,000	168,000	1840,000
Йод (I)	0,105	0,100	0,102	0,298	0,250	0,124	0,632
Кадмий (Cd)	0,164	0,220	0,115	0,365	0,219	0,307	0,450
Кобальт (Co)	0,100	0,178	0,040	0,107	0,045	0,123	0,232
Лантан (La)	0,630	0,813	0,202	3,060	0,950	—	0,490
Марганец (Mn)	1032,000	192,000	51,000	59,800	500,000	173,000	105,000
Медь (Cu)	5,380	15,300	1,640	1,600	2,520	4,320	3,470
Молибден (Mo)	1,780	1,780	0,206	3,420	1,750	0,321	0,895
Мышьяк (As)	0,066	0,340	0,182	0,550	0,090	0,129	0,080
Неодим (Nd)	0,659	0,400	0,192	—	0,791	—	7,050
Никель (Ni)	0,494	0,824	0,407	0,700	0,824	1,115	0,373
Олово (Sn)	0,061	0,095	0,038	0,428	0,074	0,178	0,234
Рубидий (Rb)	6,420	28,500	4,940	17,300	21,900	18,460	17,300
Свинец (Pb)	1,000	1,300	0,308	1,550	0,791	1,810	1,890
Селен (Se)	0,096	0,048	0,038	0,109	0,080	0,050	0,096
Стронций (Sr)	8,240	19,200	17,400	17,300	21,000	32,500	59,900
Сурьма (Sb)	0,031	0,115	0,003	0,149	0,197	1,400	0,378
Титан (Ti)	8,400	7,420	3,000	6,040	21,00	10,500	217,000
Хром (Cr)	0,577	0,807	0,300	1,230	1,310	1,105	0,531
Церий (Ce)	1,800	1,540	0,482	—	1,290	—	15,800
Цинк (Zn)	18,200	17,600	17,700	31,400	40,800	52,400	62,000
Цирконий (Zr)	2,190	0,970	7,200	2,610	5,640	3,790	97,900

*Примечание. Места сбора следующие: 1,4 (листья брусники и черники) – д. Арефино Рыбинского района Ярославской области, 2 (листья голубики), 5 (побеги багульника) – окр. г. Рыбинска, 3 (листья толокнянки) – окр. г. Пошехонье, 6 (трава пустырника), 7 (корневища с корнями валерианы) – питомник лекарственных растений ЯГМА.

Ряды их убывания следующие: брусника – макроэлементы, %: Ca>K>P>S>Cl и микроэлементы, мг/кг: Mn>Fe>Ba>Zn>Ti>Sr>Rb>Cu>Br>Zr>Ce>Mo>Pb>Nd>La>Cr>Ni>V>Cd>I>Co>Se>As>Sn>Sb; голубика – макроэлементы, %: K>S>P>Ca>Cl и микроэлементы, мг/кг: Mn>Fe>Rb>Ba>Sr>Zn>Cu>Ti>Br>Mo>Ce>Pb>Zr>Ni>La>Cr>Nd>V>As>Cd>Co>Sb>I>Sn>Se; толокнянка – макроэлементы, %: K>P>Ca>S>Cl и микроэлементы, мг/кг: Fe>Mn>Ba>Zn>Sr>Zr>Rb>Ti>Cu>Br>Ce>Ni>Pb>Cr>Mo>La>Nd>As>V>Cd>I>Co>Sn=Se>Sb; черника – макроэлементы, %: Ca>P>K>S>Cl и микроэлементы, мг/кг: Fe>Mn>Ba>Zn>Rb>Sr>Ti>Br>Mo>La>Zr>Cu>Pb>Cr>

Ni>As>V>I>Sb>Se>Co; побеги багульника – макроэлементы, %: Ca>K>P>S>Cl и микроэлементы, мг/кг: Mn>Fe>Ba>Zn>Rb>Sr>Ti>Zr>Br>Cu>Mo>Cr>Ce>La>Nd=Pb>Ni>V>I>Cd>Sb>As>Se>Sn>Co; корневища с корнями валерианы – макроэлементы, %: K>Ca>S>P=Cl и микроэлементы, мг/кг: Fe>Ti>Ba>Mn>Zn>Zr>Sr>Rb>Ce>Nd>Br>Cu>Pb>Mo>I>Cr>Cd=La>Sb>Ni>V>Sn>Co>Se>As; трава пустырника – макроэлементы, %: Ca>K>P>Cl>S и микроэлементы, мг/кг: Mn>Fe>Ba>Zn>Sr>Rb>Ti>Br>Cu>Zr>Pb>Sb>Ni>Cr>Cd>Mo>V>Sn>As>Co>I>Se, т.е. каждый анализируемый вид фитосырья характеризуется индивидуальным рядом убывания. В сравнении с дикорастущими видами сырья выращиваемых растений более загрязнено кадмием, свинцом и цинком, т.к. питомник расположен в зоне производства лакокрасок.

Экологическая безопасность фитосырья в значительной мере зависит от места произрастания растений и наличия источников загрязнения.

Библиографический список

1. Бакланова, Т.А. Исследования влияния экологических факторов на элементный состав и накопление фармакологически активных веществ растений рода валериана и пустырник: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Бакланова Т.А. – М., 1997. – 24 с.
2. Коротаева, М.С. Фармакогностическое изучение четырех видов рода *Ledum* L.: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Коротаева М.С. – Пермь, 2006. – 23 с.
3. Марсов, Н.Г. Фитохимическое изучение и биологическая активность брусники клюквы и черники: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Марсов Н.Г. – Пермь, 2006. – 22 с.
4. Талашова, С.В. Фармакогностическое изучение, стандартизация и комплексная переработка валерианы лекарственной: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Талашова С.В. – М., 1996. – 22 с.
5. Фурса, Н.С. Изучение веществ первичного и вторичного обмена видов сем. крестоцветных и валериановых как хемотаксономических признаков и фармакологически активных средств: дис. ... д-ра наук / Фурса Н.С. – Ярославль, 1989. – 328 с.

УДК 615.322:582.948.2

Ж.В. Дайронас, В.А. Челомбитько

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение динамики накопления нафтохинонов в корнях синяка русского

Одним из путей расширения сырьевой базы лекарственных растений является поиск новых источников биологически активных веществ среди дикорастущих видов флоры Северного Кавказа. Синяк русский (*Echium russicum* J.F. Gmel.) из сем. бурачниковых (*Boraginaceae*) является именно таким видом. В его корнях были обнаружены нафтохиноны шиконин и его производные, являющиеся природными антибиотиками, которые, кроме антимикробного, оказывают, противовоспалительное, противоопухолевое, амёбецидное и антигонадотропное действие, регенерируют кожу и эпителий после тяжёлых механических, термических и химических поражений [1,4].

Синяк русский является травянистым двулетником 30-100 см высотой. На первом году жизни растения образуется только розетка прикорневых листьев. На втором году из розетки развивается стебель, и растение проходит все основные стадии развития: бутонизацию, цветение, плодоношение и отмирание. Растение широко распространено в Европейской части России и на Кавказе, предпочитает сухие травянистые склоны от нижнего до верхнего горного пояса. Его корни используются в традиционной медицине народов Кавказа в виде мази для лечения ран, язв и укусов змей [3].

Использование в медицине ранее не применявшегося лекарственного растительного сырья и создание на его основе лекарственных форм требует разработки нормативной документации. Одним из важнейших этапов для её разработки является определение оптимальных сроков заготовки, позволяющее рационально использовать это сырьё.

Целью работы явилось изучение динамики содержания шиконина и его производных в корнях синяка русского в зависимости от фазы вегетации.

Для исследования были использованы образцы сырья, заготовленные на территории Кавказских Минеральных Вод (южный склон г. Бештау) от дикорастущих растений первого года во время образования прикорневой розетки листьев и от растений второго года во время бутонизации, цветения, плодоношения и отмирания надземной части. Корни высушивали, измельчали, после чего в них определяли содержание суммы нафтохинонов в пересчёте на шиконин по ранее разработанной нами методике [2]. По полученным данным выявили зависимость содержания шиконина и его эфиров от фазы вегетации (рис. 1).



Рисунок 1 – Динамика содержания нафтохинонов в корнях синяка русского в зависимости от фазы вегетации

В результате проведённых исследований установлено, что нафтохиноны начинают образовываться в корнях синяка русского ещё на первом году жизни растения в фазу образования прикорневой розетки листьев. В начале второго года в фазу бутонизации содержание шиконина и его эфиров резко падает, но по мере перехода растений в фазу цветения их содержание начинает увеличиваться. Их максимальное содержание наблюдается в фазу полного цветения. В фазу плодоношения содержание шиконина и его эфиров уменьшается по сравнению с предыдущим периодом и далее снижается в фазу отмирания надземной части растений.

Несмотря на то, что максимальное содержание шиконина и его эфиров в корнях синяка русского наблюдается во время массового цветения растений, оптимальным сроком заготовки сырья мы считаем стадию плодоношения. Это обусловлено тем, что в случае полного созревания семян возможен их высеив во время заготовки корней в местах естественного произрастания растений, позволяющий возобновлять запасы синяка русского в природных условиях.

Библиографический список

1. Дайронас, Ж.В. Анализ нафтохинонов в подземных органах синяка русского (*Echium russicum*) / Ж.В. Дайронас, В.А. Челомбитько // Университетская наука: взгляд в будущее: сб. трудов 71-й науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Чернозёмного отделения научного центра РАМН. – Курск, 2006. – С. 159-157.
2. Дайронас, Ж.В. Разработка методики количественного определения нафтохинонов в корнях синяка русского / Ж.В. Дайронас // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Фармакология. – 2006 (Спец. выпуск). – С. 47-48.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Caprifoliaceae-Plantaginaceae. – Л.: Наука, 1990. – 328 с.
4. The Chemistry and Biology of Alkannin, Shikonin, and Related Naphthazarin Natural Products / V.P. Papageorgiou [et al.] // *Angew. Chem.* – 1999. – № 111. – P. 280-311.

УДК 581.44'45:582.998.3

С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Особенности микроморфологического строения стебля видов некоторых олиго-монотипных эндемичных родов семейства *Campanulaceae* Juss. (колокольчиковые)

Ранее нами исследовано микроморфологическое строение надземных побегов цветущих особей 23 видов из 9 родов семейства колокольчиковые. Из них с целью поиска архаичных исходных предковых типов организации проводящей системы были выбраны для исследования четыре вида, известных своей древностью и близких к анцестральным формам некоторых олиго-монотипных эндемичных (включая реликты) родов колокольчиковых:

1. *Ostrowskia magnifica* Regel. (Центральный Таджикистан, ущелье р. Варзоб);
2. *Sergia sewerzowii* (Regel.) Fed. (Западный Тянь-Шань, хребет Каратау);

3. *Cylindrocarpa sewerzowii* Regel. (Западный Тянь-Шань, хребет Каратау);
4. *Michauxia laevigata* Vent. (Армения, Южный Зангезур, Мегри) [1,2].

Организация проводящей системы вышеперечисленных видов проявляет значительное сходство. Однако нами обнаружены характерные различия, прежде всего заключающиеся в строении ксилемы. Это позволило выделить 4 типа строения стебля.

Тип 1 – пучковый, характерен для стебля *Sergia sewerzowii* (Regel.) Fed. (рис. 1 а). Стебель на поперечном сечении имеет округлую форму. Покровная ткань – эпидерма. Клетки её прямоугольной или квадратной формы с утолщёнными тангентальными стенками. Трихомы отсутствуют. Есть кутикула.

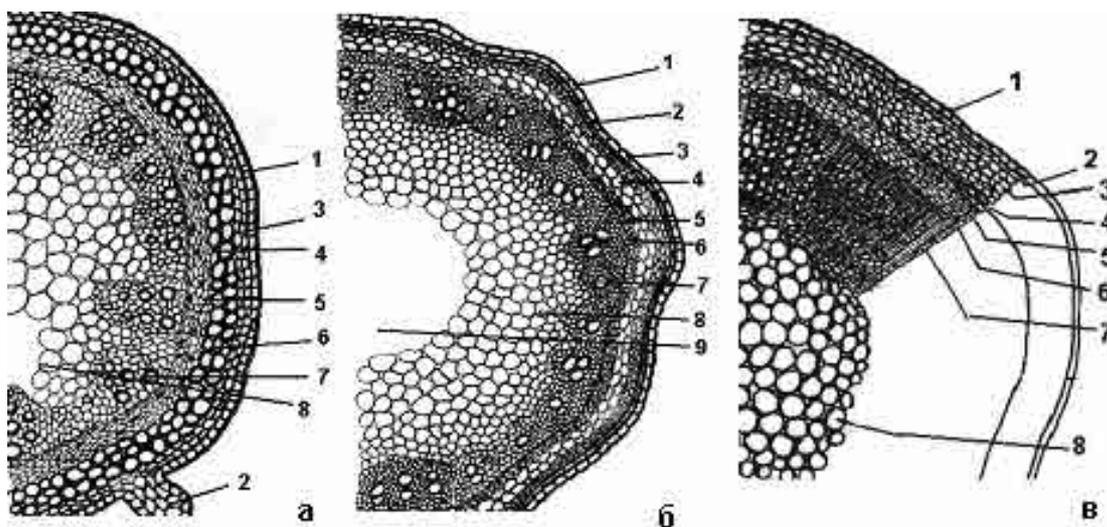


Рисунок 1 – Микроморфологическое строение стебля: а – *Sergia sewerzowii* (Regel.) Fed.; б – *Ostrowskia magnifica* Regel.; в – *Michauxia laevigata* Vent.;
1 – эпидерма; 2 – колленхима; 3 – хлоренхима; 4 – паренхима коры; 5 – флоэма; 6 – камбий; 7 – ксилема; 8 – паренхима сердцевины; 9 – полость

Кора занимает небольшой объём. На границе с эпидермой находится угловая колленхима, которая заполняет имеющиеся выросты стебля. Клетки хлоренхимы овальной или округлой формы, мелкие, тонкостенные, располагаются в 2-3 слоя. Клетки паренхимы достаточно большие, толстостенные, располагаются в 2-3 слоя.

Флоэма имеет вид узкого цилиндра. Клетки её мелкие, тонкостенные, многогранные, плотно расположенные. В составе флоэмы обнаружены членистые млечники.

Клетки камбия мелкие, тонкостенные, прямоугольной формы.

Ксилема в 3-4 раза превышает по объёму флоэму. Среди одревесневших элементов ксилемы обнаружены кольчатые и спиральные сосуды, а ближе к камбию – лестничные и пористые.

Проводящие элементы ксилемы собраны в небольшие и редко расположенные пучки, где сосуды в числе от 2 до 5 образуют радиальные малочисленные лучи. Между сосудами располагаются более мелкие клетки паренхимы многогранной формы с толстыми одревесневшими стенками. В верхних междуузлиях стебля ксилема с более выделяющимися участками проводящих элементов.

Центральная часть стебля занята клетками сердцевинной паренхимы. Клетки её почти округлой формы, на границе с ксилемой более мелкие, чем в центре.

Тип 2 – ложнопучковый, характерен для *Ostrowskia magnifica* Regel. (рис. 1 б). Стебель на поперечном сечении слаборебристый. Покровная ткань – эпидерма. Клетки её прямоугольной формы с утолщёнными тангентальными стенками. Трихомы отсутствуют.

Кора представлена колленхимой, хлоренхимой и паренхимой. Пластинчатая колленхима состоит из мелких прямоугольных клеток, расположенных в 1 слой. Клетки хлоренхимы округлой или овальной формы, живые, тонкостенные, располагаются в 1-2 слоя. Клетки паренхимы коры достаточно большие, многогранные, тонкостенные, располагаются в 2-3 слоя.

Флоэма имеет вид узкого цилиндра. Клетки её мелкие, тонкостенные, многогранные, плотно расположенные.

Клетки камбия мелкие, живые, тонкостенные.

В отличие от предыдущего типа (пучковый тип), сосуды ксилемы не имеют лучевого расположения и представляют собой скопления. По этой причине мы выводим новый тип организации проводящей системы – ложнопучковый. Между скоплениями сосудов располагаются одревесневшие, более мелкие толстостенные клетки паренхимы. На продольном срезе обнаружены сосуды кольчатые, спиральные, пористые.

Сердцевина стебля занимает около 40% объёма. Клетки её многогранные, тонкостенные, достаточно большие, в центральной части разрушены. На продольном срезе клетки сердцевинны прямоугольной формы, длина превышает ширину примерно в 4 раза.

Тип 3 – непучковый кольцесосудистый, характерен для *Cylindrocarpa sewerzowii Regel*. По микроморфологическому строению стебель во многом проявляет сходство с предыдущим типом, однако строение ксилемы отличается от рассматриваемых здесь типов. Разновеликие сосуды расположены по границе с сердцевинной в виде кольца.

Тип 4 – непучковый диффузнососудистый, характерен для *Michauxia laevigata Vent.* (рис. 1 в). Стебель на поперечном сечении слаборебристый. Эпидерма с сильно утолщёнными тангентальными стенками и покрыта слоем кутикулы.

Кора состоит из одного слоя клеток пластинчатой колленхимы, клетки которой содержат хлоропласты. Клетки коровой паренхимы различной формы, тонкостенные, размеры их увеличиваются к эндодерме. Клетки эндодермы крупные, тонкостенные.

Флоэма располагается в виде цилиндра. Клетки её разные по форме и размерам, в основном многогранные, тонкостенные, есть достаточно крупные с тёмным содержимым. Камбий не просматривается.

Ксилема представлена сплошным мощным цилиндром, образованным преимущественно трахеидами, расположение которых строго радиально лучевое. Незначительное число крупных и мелких сосудов располагается рассеянно по цилиндру ксилемы. Есть внутренняя флоэма. Сердцевина занимает около 50% объёма. Клетки паренхимы сердцевинны почти округлой формы с межклетниками, стенки их тонкие.

Выводы. В результате проведённого исследования выявлено, что при большом сходстве микроморфологического строения стебля описанных типов выявлены устойчивые отличия по характеру расположения сосудов ксилемы. Полученные данные могут служить дополнительным диагностическим признаком таксономического значения в характеристике приведённых выше видов, а также могут иметь филогенетическое значение для понимания микроморфологической эволюции в семействе *Campanulaceae*.

Библиографический список

1. Джумырко, С.Ф. Микроморфологическое исследование некоторых видов рода *Campanula L.* (сем. *Campanulaceae Juss.*) / С.Ф. Джумырко // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (58;2003; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2003. – С. 31-34.
2. Джумырко, С.Ф. Микроморфологическое исследование стебля видов некоторых родов семейства колокольчиковые (*Campanulaceae Juss.*) / С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 20-21.

УДК 582.711.11:581.45:57.012.3

Л.М. Елисеева, М.А. Галкин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Морфолого-анатомические особенности листьев некоторых представителей семейства розоцветные (*Rosaceae*)

В данном исследовании представлены морфолого-анатомические особенности в строении черешка и эпидермы листовой пластинки представителей семейства розоцветные, которые могут быть использованы в диагностике видов.

Гравилат городской (*Geum urbanum L.*). Черешок листа изучался в верхней, средней и нижней части. В нижней части черешок крылатый, в средней и верхней – желобчатый. Покровная ткань эпидерма с простыми одноклеточными волосками, колленхима сплошным слоем залегает за эпидермой, в нижней части черешка она слабо выражена. Хлоренхима располагается за эпидермой, нет её только под центральной жилкой. Остальная часть черешка занята клетками паренхимы пяти-шестиугольной формы, которые располагаются достаточно плотно. В паренхиму погружены проводящие пучки округлой или овальной формы. В верхней части черешка пучков – шесть, в средней – пять, в нижней – три. Со стороны флоэмы к пучкам прилегает склеренхима. Сосуды ксилемы располагаются радиальными рядами (рис. 1, а, б, в).

При рассматривании эпидермы листа с поверхности обнаружено, что нижняя эпидерма имеет устьица, устьичный аппарат аномоцитного типа, основные клетки эпидермы с извилистыми антиклинальными стенками. Волоски простые одноклеточные, в их основании шесть мелких базальных клеток многогранной формы (рис. 1, г).

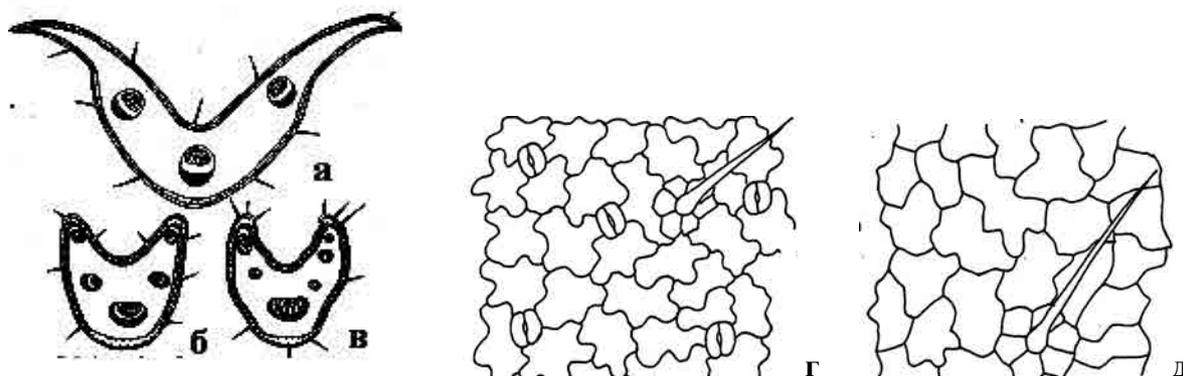


Рисунок 1 – Гавилат городской (*Geum urbanum* L.)

В верхней эпидерме устьица отсутствуют, антиклинальные стенки основных клеток слабоизвилистые, есть волоски простые одноклеточные, несколько длиннее, чем в нижней эпидерме. В основании волосков – также шесть мелких базальных клеток многогранной формы (рис. 1, д).

Лапчатка прямостоящая (*Potentilla erecta* L.). Черешок ладьевидной формы с ребристой нижней поверхностью. Покровная ткань эпидерма с одноклеточными простыми волосками, есть железистые с одноклеточной головкой и двуклеточной ножкой. Хорошо выражена колленхима, которая сплошным слоем располагается за эпидермой. Хлоренхима тонким слоем залегает за колленхимой, нет её только под центральным пучком. Проводящих пучков три, выделяется своими размерами центральный пучок (рис. 2, а).

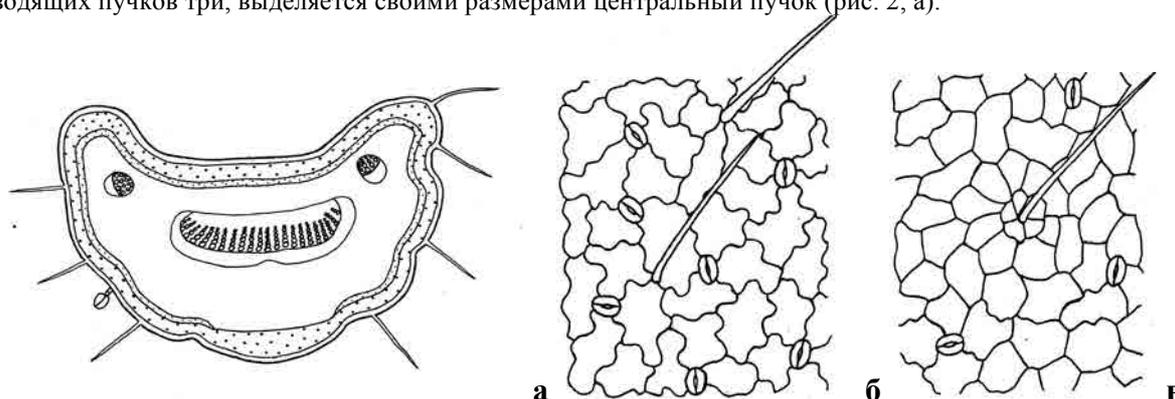
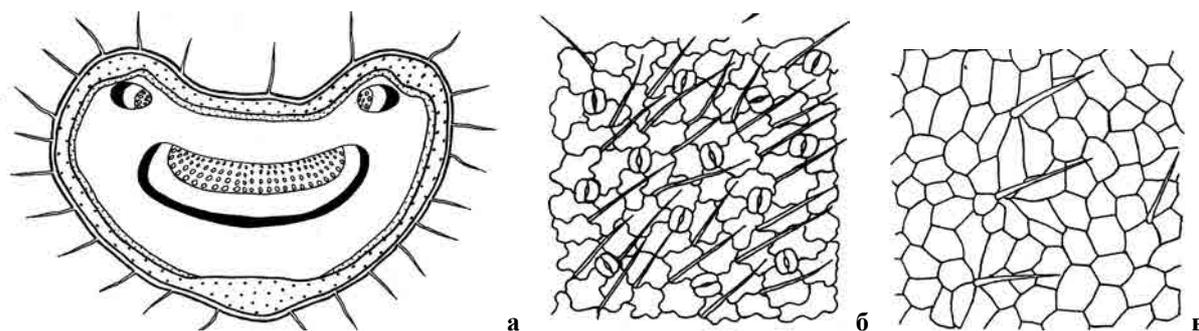
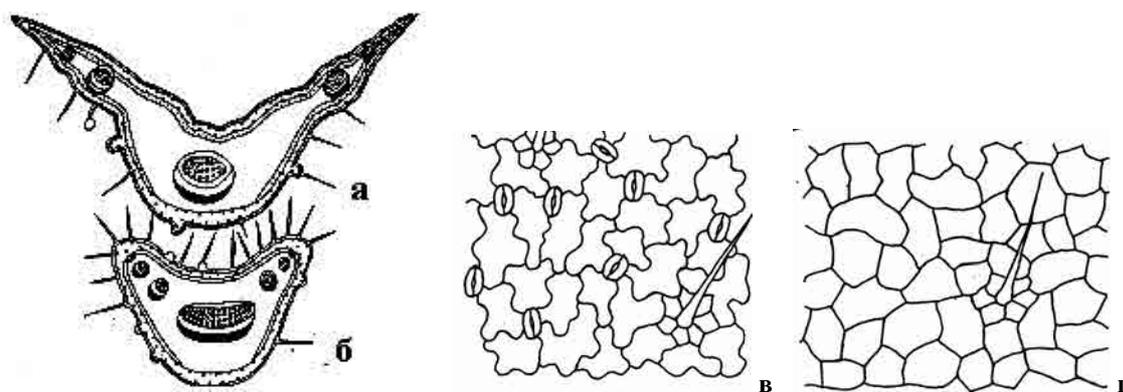


Рисунок 2 – Лапчатка прямостоящая (*Potentilla erecta* L.)

Нижняя эпидерма состоит из клеток разной формы и размеров, антиклинальные стенки извилистые, есть устьица, устьичный аппарат аномоцитного типа, волоски простые одноклеточные (рис. 2, б). Клетки верхней эпидермы мельче, чем нижней, антиклинальные стенки прямые или слабоизвилистые, есть устьица, устьичный аппарат аномоцитного типа, волоски простые одноклеточные, базальные клетки волосков отличаются формой и размерами (рис. 2, в).

Лапчатка серебристая (*Potentilla argentea* L.). Черешок ладьевидной формы, по строению похож на предыдущий. Отличается гладкой нижней поверхностью, большим количеством простых волосков и наличием склеренхимы, которая сопровождает проводящие пучки со стороны флоэмы (рис. 3, а). Нижняя эпидерма состоит из более мелких клеток, чем у лапчатки прямостоящей, в ней больше устьиц и волосков. Устьичный аппарат аномоцитного типа, волоски простые одноклеточные (рис. 3, б). Клетки верхней эпидермы также мельче, чем у лапчатки прямостоящей, антиклинальные стенки более прямые, волосков большее количество, устьица отсутствуют (рис. 3, в).

Репейник аптечный (*Agrimonia eupatoria* L.). Черешок ладьевидной формы, в нижней части достаточно широкий. Эпидерма с простыми одноклеточными волосками, некоторые сидят на сильно выступающем основании, есть железистые волоски с одноклеточной головкой и многоклеточной ножкой. Колленхима располагается сплошным слоем под эпидермой. Хлоренхима отсутствует под центральным пучком. Проводящие пучки армированы склеренхимой со стороны флоэмы. В нижней части черешка пучков – 5, в средней и верхней – 7 (рис. 4, а, б).

Рисунок 3 – Лапчатка серебристая (*Potentilla argentea* L.)Рисунок 4 – Репейничек аптечный (*Agrimonia eupatoria* L.)

Нижняя эпидерма состоит из основных клеток с извилистыми антиклинальными стенками, замыкающих клеток устьиц, базальных клеток и простых одноклеточных волосков. Базальные клетки мелкие, многогранные, располагаются по 6 в основании волосков. Устьичный аппарат аномоцитного типа (рис. 4, в). Верхняя эпидерма состоит из основных клеток с почти прямыми стенками. Устьица отсутствуют, есть простые одноклеточные волоски (рис. 4, г).

В результате проведённых исследований установлено, что проводящая система черешка листа пучкового типа, устьичный аппарат аномоцитного типа, антиклинальные стенки клеток нижней эпидермы – извилистые, а верхней эпидермы прямые или слабоизвилистые.

Библиографический список

1. Галкин, М.А. Дикорастущие полезные растения Северного Кавказа / М.А. Галкин, А.А. Казаков. – Ростов-на-Дону: Изд.-во Ростов. ун-та, 1980. – 122 с.
2. Черепанов, С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств / С.К. Черепанов. – СПб.: Мир и семья-95, 1995. – 990 с.
3. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа. Определитель / А.И. Галушко. – Ростов-на-Дону: Изд.-во Ростов. ун-та, 1980. – Т. 3. – 327 с.

УДК 615.015.32

Р.А. Еникеева, Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), г. Москва

Характеристика микродиагностических признаков ореха грецкого листьев

При создании государственной гомеопатической фармакопеи РФ достаточно актуальны разработки, связанные с изучением растений отечественной флоры, которые могут быть использованы для получения гомеопатических лекарственных средств. К числу таких перспективных для гомеопатической практики растений относится орех грецкий (*Yuglans regia* L.), сем. ореховые (*Yuglandaceae* L.). Листья этого растения, а также молодые олиственные побеги широко применяются гомеопатами зарубежных стран для получения противовоспалительных, ранозаживляющих средств [1,2].

Достаточная сырьевая база и востребованность этого лекарственного сырья делает актуальными исследования, связанные с разработкой нормативной документации в виде проекта ФС на ореха грецкого листа и настойку матричную гомеопатическую югланс. При этом немаловажную роль играют вопросы макро- и микродиагностики исходного сырья [4].

Для определения микродиагностических признаков ореха грецкого листьев использовали как свежее, так и высушенное сырьё, заготовленное в фазу «конца цветения – начала плодоношения» ореха грецкого в Брюховецком районе Краснодарского края. Микроскопический анализ проводили в соответствии с требованиями ГФХI, вып. 1, стр. 277 [3]. При рассмотрении листа с поверхности было установлено, что эпидермис верхней стороны листовой пластинки извилистоотенный (рис. 1).

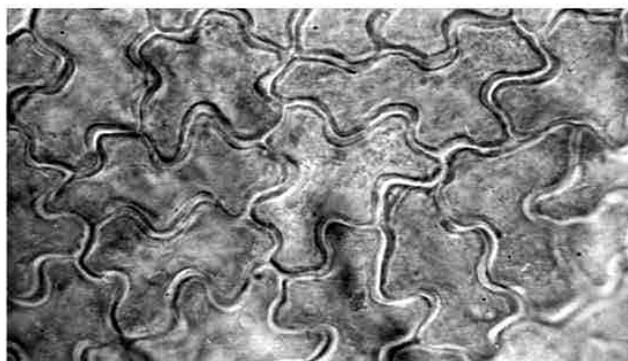


Рисунок 1 – Фрагменты эпидермиса верхней стороны листа ореха грецкого (x90)

Он характеризуется наличием волосков со смолообразным содержимым (рис. 2, 3).



Рисунок 2 – Железистые волоски (пучок), располагающиеся на поверхности листовой пластинки ореха грецкого (x90)

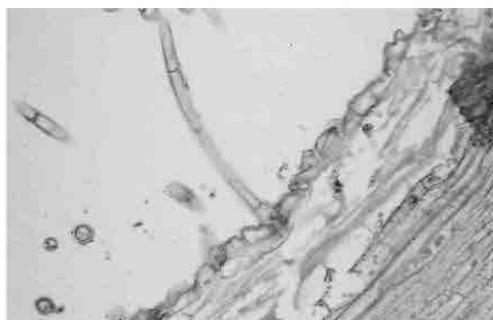


Рисунок 3 – Железистый волосок, идущий по жилке листа ореха грецкого (x90)

Эпидермис листа характеризуется наличием 2-4-клеточных железистых волосков, располагающихся в виде пучков у мест разветвления жилок, железистые волоски заполнены тёмно-коричневым смолообразным содержимым.

При этом клетки нижнего эпидермиса листовой пластинки также извилистоотенные, с крупными устьицами аномоцитного типа, имеющими широко раскрытую устьичную щель (рис. 4). К числу характерных диагностических признаков следует отнести наличие железок, содержащих смолообразное вещество тёмно-коричневого цвета (рис. 5).

Поперечный срез листовой пластинки, представленный на рис. 6, характеризуется наличием столбчатого и губчатого мезофилла. На поперечных срезах центральной жилки листа и черешка наблюдается их классическое строение (рис. 7).



Рисунок 4 – Фрагменты эпидермиса нижней стороны листа ореха грецкого (×90)

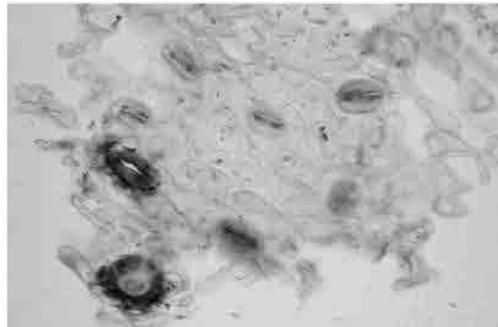


Рисунок 5 – Эпидермис листа ореха грецкого с железками (×90)

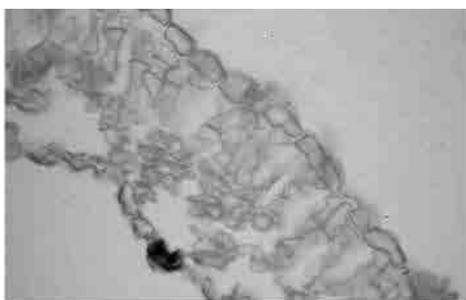


Рисунок 6 – Поперечный срез листа ореха грецкого (×90)

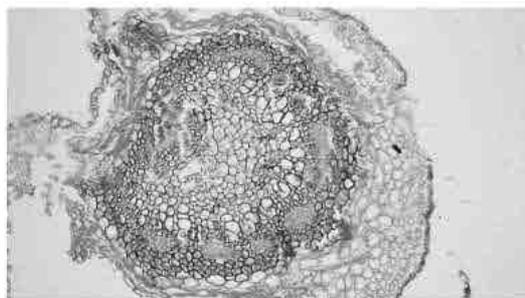


Рисунок 5 – Поперечный срез центральной жилки листа ореха грецкого (×90)

Таким образом, к числу наиболее специфичных микродиагностических признаков ореха грецкого листьев следует отнести наличие на эпидермисе листовой пластинки многоклеточных железистых волосков, расположенных вдоль жилок, а также железок, заполненных в обоих случаях тёмноокрашенным смолистым веществом, а также извилистость эпидермиса и строение устьиц. Данные признаки могут быть включены в состав ФС «Ореха грецкого листа».

Библиографический список

1. *Гомеопатическая фармакопея Германии.* – Берлин, 1958. – С. 219
2. *Гомеопатическая фармакопея Франции.* – Париж, 1989. – С. 132-134.
3. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 277.*
4. *Хабриев, Р.У. Сборник фармакопейных статей по гомеопатии / Р.У. Хабриев. – М., 2005. – С. 77.*

УДК 581.84+581.4:582.998:547.913

А.Б. Ермагамбетова, А.И. Ахметжанова, Р.А. Егеубаева, С.М. Адекенов

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, г. Караганда, Республика Казахстан

ДГП «Институт ботаники и фитоинтродукции», г. Алматы, Республика Казахстан

Фармакогностическое изучение репродуктивных органов *Helichrysum arenarium* (L.) Moench., произрастающего в сухостепной зоне Центрального Казахстана

Бессмертник песчаный (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.) сем. *Asteraceae* – многолетнее, травянистое, войлочно-шерстистоопушенное растение с деревянистым стержневым корнем. Бессмертник песчаный является ценным флавоноидсодержащим и эфирномасличным растением. Бессмертник песчаный включают в состав 25

желчегонных сборов. Из него производят флавоноидсодержащий препарат «Фламин». Лекарственным сырьем являются цветочные корзинки с верхними частями стеблей.

В литературных данных и фармакопейных статьях приведён лишь поверхностный препарат листочков обвёртки и давлёный препарат цветка бессмертника песчаного [1,2]. Поэтому нами впервые исследованы поперечные срезы листочков обертки, цветка и венчика *Helichrysum arenarium L.*, произрастающего в природных условиях Центрального Казахстана. Дополнительные диагностические признаки бессмертника песчаного, описанные нами, могут быть использованы при качественной оценке лекарственного сырья и несут научный характер.

Для изучения структурных особенностей репродуктивных органов бессмертника песчаного окраска срезов и приготовление препаратов проводились по общепринятой методике.

Корзинки бессмертника песчаного собраны в щиток на верхушке побега, 5-6 мм в диаметре, длина 7-8 мм. Цветки корзинки в числе 50-54 располагаются на цветоножке по сильно сближенной спирали и плотно прилегают друг к другу. Краевые цветки женские, остальные обоеполюе [2,3], окружены оберткой, состоящей из 34-37 лимонно-жёлтых или оранжевых блестящих сухоплёчатых листочков, или брактей, расположенных черепитчато. При созревании семян листки обертки раскрываются.

Форма их различна: самые внутренние узколинейные, длина их превышает ширину в 3-4 раза; средние – узколанцетовидные, лопатчатые, длиннее ширины в 1,5-2 раза и, наконец, наружные – широколанцетовидные или яйцевидные, выпуклые, короткие. Каждый листок обертки снабжён одним проводящим пучком, окружённым однослойной паренхимной обкладкой. Мезофилл листков обертки не дифференцирован на палисадную и губчатую ткани.

В районе проводящего пучка и под эпидермисом он состоит из мелких округлых, тонкостенных клеток, содержащих хлоропласты и капли эфирного масла. На нижней (абаксиальной) стороне листков обертки под проводящим пучком и на близлежащих участках, где находится хлорофиллоносная паренхима, располагаются простые многоклеточные железистые волоски, они долгое время сохраняются, даже после полного созревания семян в корзинке, по своему строению сходны с железистыми волосками листа. Наружные чешуи покрыты густой сетью простых волосков в районе прохождения проводящего пучка, железки на них встречаются сравнительно редко. Эпидермис верхней стороны листочков обертки состоит из плотно сомкнутых изодиаметрических клеток, стенки которых сравнительно толстые, одревесневшие. На нижней стороне, над хлорофиллоносной тканью, клетки эпидермиса тонкостенные, среди них довольно часто встречаются устьица. Недалеко от края листков обертки нижний эпидермис имеет такое же строение, как и верхний. Между эпидермисами листков обертки располагается механическая ткань, состоящая из склеренхимных клеток, придающих чешуям вместе с одревесневшим эпидермисом жесткость и упругость.

Процесс склеренхиматизации наружных листков обертки происходит значительно интенсивнее и захватывает почти все слои клеток, даже расположенных над пучком под верхним эпидермисом, создавая общий непрерывный слой механической ткани, поэтому наружные листки обертки становятся более жесткими. Наличие больших массивов механической ткани в листках обертки является защитным барьером от неблагоприятных воздействий внешней среды.

Цветок бессмертника песчаного жёлтый, сростнолепестный, трубчатый и состоит из 5 лепестков, 5 тычинок и 1 пестика. Венчик 5-членный, 5-лопастный с неровным бахромчатым краем. Каждый лепесток снабжён одним проводящим пучком. Клетки эпидермиса на внутренней стороне лепестков сосочковидные, описанные А.А. Долговой и Е.Я. Ладыгиной в 1966 г., в каждой клетке происходит образование капель эфирного масла [2]. Наружная сторона лепестков покрыта многоклеточными, железистыми волосками. Краевые женские цветки несут на каждом лепестке венчика 15-20 железок, а цветки обоеполюе цветков – по 80-90. Наличие флавоноидов и эфирных масел в лопастях венчика придаёт цветкам бессмертника характерный для них слабый горьковатый запах.

Венчик состоит из 2 слоёв клеток, представляющих собой наружный и внутренний эпидермисы. Вниз по трубке венчика число слоёв клеток увеличивается, и уже в средней части стенка трубки имеет 4-5 рядов клеток мезофилла. Эпидермис наружной (абаксиальной) стороны крупноклетный, верхние стенки клеток утолщены и покрыты сравнительно толстым слоем кутикулы со складчатой поверхностью. Эпидермис внутренней (адаксиальной) стороны, обращённый к центру цветка, состоит из сосочковидных клеток, покрытых тонким слоем кутикулы, клетки содержат по 1-2 небольшой капле эфирного масла. Средние 3-4 слоя мезофилла состоят из тонких целлюлозных паренхимных плотно сомкнутых клеток. Как наружная, так и внутренняя стороны трубки венчика лишены волосков.

У основания цветка в месте прикрепления тычиночных нитей к трубке венчика наружный эпидермис состоит из очень крупных клеток с утолщёнными верхними стенками, покрытыми толстым слоем кутикулы. Клетки внутреннего эпидермиса тонкостенные, но слой кутикулы также толстый. Идущие вдоль по трубке 5 проводящих пучков состоят из очень небольшого количества сосудов (2-3) со спиральным утолщением и слабо развитой флоёмой. Против проводящих пучков трубки ближе к центру цветка располагаются проводящие пуч-

ки тычинки. В центре цветка находится пестик, в столбик которого поднимаются 2 проводящих пучка и тяж проводниковой ткани.

Сравнительный анализ результатов проведённых исследований бессмертника, произрастающего в сухостепной зоне Центрального Казахстана, и Российского фармакопейного вида бессмертника позволяет обнаружить некоторые отличия в строении. В отличие от фармакопейного вида бессмертника, у которого железистые волоски имеют одноклеточные и двуклеточные головки на 12-14 клеточной ножке, у Казахстанского вида бессмертника песчаного на внутренней стороне венчика встречаются железистые волоски с двуклеточными головками на 8-10 клеточной ножке. Форма средних, наружных и внутренних брактеев аналогична. Эфирномасличные железки листочков обвёртки у фармакопейного вида при рассмотрении с поверхности овальные двухрядные, многоярусные, состоящие из 8-12 клеток, у Казахстанского вида бессмертника железки брактеев состоят из 6-10 клеток.

Завязь бессмертника песчаного нижняя, эллиптическая, с одной семяпочкой. На очень ранней стадии развития цветка на завязи появляются многочисленные железистые волоски, содержащие мелкие капли эфирного масла.

На основании результатов исследований анатомического и морфологического строения репродуктивных органов бессмертника песчаного в связи с накоплением и локализацией флавоноидов и эфирного масла в них отмечаем следующее: локализация флавоноидов и эфирных масел происходит в вакуолях клеток хлорофиллоносных тканей: в мезофилле листьев и листочков обвёртки корзинки, в периферических хлорофиллоносных слоях коровой паренхимы и в клетках колленхимы стебля, а также во внутреннем эпидермисе лопастей венчика.

Локализация флавоноидов происходит также в железистых многоклеточных волосках эпидермального происхождения. Железистые волоски, как правило, располагаются над хлорофиллоносной тканью листочков обвёртки, лопастей венчика и завязи. На трубке венчика, тычинках и столбике железистые волоски, содержащие эфирные масла, не развиваются. Выявлены специальные вместилища над проводящей системой, описанные для некоторых сложноцветных [4] у других растений [5,6].

Железистые волоски появляются на очень ранней стадии развития растения: у сеянцев на первых настоящих листьях, на листочках обвёртки, лопастях венчика и на завязи ещё в цветочных почках.

Изучение анатомического и морфологического строения различных органов показало, что бессмертник песчаный является ксерофитом, обладающим признаками ксероморфной структуры – наличием густого шерстисто-войлочного опушения, состоящего из одноклеточных и многоклеточных, простых волосков, образующихся на листьях, стеблях и листочках обвёртки. Образование густого опушения, очевидно, обусловлено экологическими условиями произрастания, в силу которых формирование аппарата, уменьшающего действие солнечного света и ветра, жизненно необходимо.

Мелкоклеточность тканей и плотная сомкнутость клеток, образование толстого слоя кутикулы листочков обвёртки, строение трубки венчика тычиночных нитей и столбика также свидетельствуют о приспособленности бессмертника песчаного к засушливым условиям обитания и сильному освещению.

Развитие механической ткани в листочках обвёртки создаёт защитный барьер от неблагоприятных условий внешней среды для развивающихся цветков в корзинке.

Всё изложенное выше говорит о том, что бессмертник песчаный является не только высокофлавоноидсодержащим и эфирномасличным растением, но и обладает структурными особенностями, обеспечивающими ему возможность существования в неблагоприятных условиях среды.

Предпринятое нами исследование строения надземных органов у различных особей бессмертника песчаного выявило некоторое морфологическое разнообразие. Так, например, количество цветков в корзинках непостоянно и колеблется от 48 до 54. Форма листочков обвёртки также бывает разная: округлая, цилиндрическая, лопатовидная. В строении цветка и семянки у разных особей наблюдаются некоторые различия. Всё это находит своё выражение в морфологическом многообразии бессмертника и, очевидно, связано с различиями в экологических условиях его произрастания.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968.
2. Долгова, А.А. Морфолого-анатомическое исследование лекарственного растительного сырья: практикум по фармакогнозии / А.А. Долгова, Е.Я. Ладыгина. – М.: Медицина, 1966.
3. Федоров, А.А. Атлас по описательной морфологии высших растений: Цветок / А.А. Федоров, З.Т. Артюшенко. – Л., 1975.
4. Осипова, Е.А. Интродукция бессмертника итальянского *Helichrysum italicum* (Roth) Juss. в Крыму, его биология, эфирномасличность и перспективы использования: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / Осипова Е.А. – Донецк, 1973. – 23 с.
5. Савченко, М.И. Анатомические особенности различных форм *Valeriana officinalis* L. в связи с различной эфирномасличностью их / М.И. Савченко. – М.: Изд. Сов. Бот., 1938. – Т. 4-5.
6. Oil glands in the Bark of Victorian eucalypts / Carr S.G.M.D.J. Carr // Victorian Natur. – 1970. – P. 87.

УДК 582.912:543.42.062

М.Е. Жаворонкова, Д.С. Круглов, М.С. Коротаева, В.А. Челомбитько, Н.С. Фурса

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Масс-спектрометрическое определение макро-, микро- и ультрамикроэлементов в листьях рододендрона золотистого

Рододендрон золотистый (*Rhododendron aureum* Georgi, *R. chrysantum* Pall.), или кашкара, – один из наиболее изученных в химико-фармакологическом отношении видов рода рододендрон семейства вересковые (*Ericaceae* Juss.). Он растёт в горных районах Восточной Сибири и Дальнего Востока преимущественно в высоко- горном поясе под пологом лесов. Для медицинских целей заготавливают его листья, которые в тибетской медицине используют при сердечно-сосудистых заболеваниях, для лечения гастроэнтеритов, ревматизма, гинекологических заболеваний, как жаропонижающее. Кроме того, настой или отвар из них в народной медицине применяют как кардиотоническое, диуретическое, противовоспалительное, потогонное, антибактериальное и кровоостанавливающее средство [3]. В эксперименте настойка р. золотистого повышает работоспособность [2].

Цель исследования – провести масс-спектрометрическое определение с индуктивно связанной плазмой на приборе ELAN – DRC-е макро-, микро- и ультрамикроэлементов в листьях рододендрона золотистого. Для контроля точности определений применяли метод добавок.

Результаты исследований отражены в табл. 1, из данных которой видно, что всего определено содержание 5 макро-, 52 микро- и ультрамикроэлементов, которые по степени убывания мы расположили в следующие ряды: макроэлементы – Ca > Mg > P > Si > Na, микро- и ультрамикроэлементы – Fe > Ba > Mn > B > Ni > Zn > Rb > Cr > Sr > Cu > Ti > Br > Co > V > Se > Pb > Zr > As > Ce > Li > Ga > Sn > La > I > Nd > Mo > Y > Eu > Th > Cs > Ag > Pr > Nb > Cd > Gd > Sm > W > Dy > U > Sb > Ge > Hf > Tl > Yb > Er > Hg > Bi > Ho > Ta > Tb > Tm > Lu. В ряду макроэлементов больше всего обнаружено кальция, магния и фосфора, а в ряду микроэлементов – железа. В концентрации до 100 мкг/г содержались Ba, Mn, B, Ni, Zn, Rb, Cr; в пределах от 1 до 10 мкг/г – Sr, Cu, Ti, Br, Co; ниже 1 (в пределах 0,1376-0,4400 мкг/г) – V, Se, Pb, Zr, As; ниже 0,1 (в пределах 0,0125-0,0892 мкг/г) – Ce, Li, Ga, Sn, La, I, Nd, Y, Mo, Eu, Th, Cs, Ag; ниже 0,01 (в пределах 0,0010-0,0093 мкг/г) – Pr, Nb, Cd, Gd, W, Dy, Sm, Sb, Ge, Hf, Yb, Bi, Tl, Hg, Er, Ho, Ta; ниже 0,001 (в пределах 0,0004-0,0009 мкг/г) – Tb, Tm, Lu.

Таблица 1 – Макро-, микро- и ультрамикроэлементы листьев рододендрона

Элемент	Содержание, мкг/г	Элемент	Содержание, мкг/г	Элемент	Содержание, мкг/г
Макроэлементы		Эрбий (Er)	0,0022	Рубидий (Rb)	13,6000
Кальций (Ca)	8033,0000	Железо (Fe)	211,0000	Самарий (Sm)	0,0069
Кремний (Si)	704,0000	Иттербий (Yb)	0,0024	Свинец (Pb)	0,2474
Магний (Mg)	3151,0000	Иттрий (Y)	0,0327	Селен (Se)	0,3099
Натрий (Na)	24,0000	Йод (I)	0,0409	Серебро (Ag)	0,0125
Фосфор (P)	1502,0000	Кадмий (Cd)	0,0085	Стронций (Sr)	7,8300
Микроэлементы и ультрамикроэлементы		Кобальт (Co)	1,4000	Сурьма (Sb)	0,0040
Барий (Ba)	44,7000	Лантан (La)	0,0413	Таллий (Tl)	0,0025
Бор (B)	34,0000	Литий (Li)	0,0800	Тантал (Ta)	0,0010
Бром (Br)	3,5861	Лютеций (Lu)	0,0004	Титан (Ti)	3,7200
Ванадий (V)	0,4400	Марганец (Mn)	40,9000	Тербий (Tb)	0,0009
Висмут (Bi)	0,0020	Медь (Cu)	7,7000	Торий (Th)	0,0247
Вольфрам (W)	0,0067	Молибден (Mo)	0,0351	Тулий (Tm)	0,0006
Гадолиний (Gd)	0,0076	Мышьяк (As)	0,1376	Уран (U)	0,0043
Галлий (Ga)	0,0735	Неодим (Nd)	0,0406	Хром (Cr)	11,0000
Гафний (Hf)	0,0025	Никель (Ni)	17,1000	Цезий (Cs)	0,0164
Германий (Ge)	0,0036	Ниобий (Nb)	0,0088	Церий (Ce)	0,0892
Гольмий (Ho)	0,0011	Олово (Sn)	0,0430	Цинк (Zn)	16,1000
Диспрозий (Dy)	0,0066	Празеодим (Pr)	0,0093	Цирконий (Zr)	0,1434
Европий (Eu)	0,0315	Ртуть (Hg)	0,0020		

В сравнении с результатами рентгенофлуоресцентного анализа [1] использование метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой позволяет определять значительно большее количество элементов, в частности, ультрамикроэлементов.

Таким образом, с использованием метода масс-спектрометрии выявлено 5 макро- (Ca, Mg, Na, P, Si), 52 микро- и ультрамикроэлементов (Ag, As, B, Ba, Bi, Br, Ce, Cd, Co, Cs, Cr, Cu, Dy, Er, Eu, Fe, Ga, Gd, Ge, Hf, Hg,

Ho, I, La, Li, Lu, Mn, Mo, Nb, Nd, Ni, Pb, Pr, Rb, Sb, Se, Sm, Sn, Sr, Ta, Tb, Th, Ti, Tl, Tm, U, V, W, Y, Yb, Zn, Zr) в листьях рододендрона золотистого.

Библиографический список

1. Жаворонкова, М.Е. Виды рододендрона – перспективные лекарственные растения / М.Е. Жаворонкова, М.С. Коротяева, Т.А. Горохова // Сборник научных работ студентов и молодых ученых ЯГМА. – Ярославль: ЯГТУ, 2006. – С. 107-108.
2. Возможности медицинского использования и фитохимическая характеристика некоторых рододендронов / В.М. Минович [и др.] // Сохранение биологического разнообразия в Байкальском регионе. Проблемы, подходы, практика. – Улан-Удэ, 1996. – Т. 2. – С. 138-139.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав и использование. Семейства Раецниасеae – Thymelaeaceae / под ред. П.Д. Соколова. – Л.: Наука, 1986. – 336 с.

УДК 582755:581.4'8(470.6)

И.В. Жемчугова, М.А. Галкин, Е.А. Палий

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Сравнительная микроморфологическая характеристика северокавказских видов рода *Polygala L.* (*Polygala alata Galushko*, *Polygala albobii Kem.-Nat.*, *Polygala alpicola Rupr.*, *Polygala vulgaris L.*, *Polygala Sophiae Tamamsch.*)

На территории Кавказа виды рода *Polygala L.* встречаются рассеянно: на каменистых склонах, главным образом в полосе развития аридной растительности, в среднем поясе, субальпийском и альпийском до 2600 м; фрагментарно на низменностях. Сведения о северокавказских видах рода *Polygala L.* ограничены, так как род до настоящего времени не был предметом специальных исследований на Северном Кавказе. Обработки рода *Polygala L.* С.А. Невским во «Флоре СССР» (1949) и переработка С.Г. Тамашян с привлечением данных М.И. Котова во «Флоре Кавказа» (1957) явились большим достижением в изучении видов этого рода. С тех пор накопилось много новых данных. Отсюда возникла необходимость их обобщить и провести комплексное исследование видов этого рода на Северном Кавказе.

В рамках изученных нами видов рода *Polygala L.* выделяются следующие категории жизненных форм: травянистые растения многолетние – *Polygala alata galushko*, *Polygala vulgaris L.*, *Polygala sophiae Tamamsch.*; однолетние – *Polygala albobii Kem.-Nat.* и *Polygala alpicola Rupr.* Размеры побега от 8 см у *Polygala alpicola* до 50 см у *Polygala albobii* [1,2]. Виды были собраны С.Ф. Джумыркой в различных районах Северного Кавказа в период цветения.

Тонкий маловетвистый корень развивает многочисленные приподнимающиеся стебли, из-за чего растение имеет кустистый вид.

Стебли от голых, как у *Polygala alpicola*, до коротко-прижато-пушистых, как у *Polygala alata*.

Листья очередные, без прилистников, нижние – эллиптические, остальные – ланцетовидно-линейной формы; длиной от 1 до 3,5 см и шириной от 1 до 9 мм.

Цветки обоеполые, зигоморфные. Соцветие ботриоидное, густая кисть со значительным числом цветков. Плод – двухгнездная коробочка, сплюснутая со стороны швов и по краю крылатая [5].

Род *Polygala* достаточно труден для систематической обработки. Сложная генотипическая структура, отчасти обусловленная гибридогенными процессами, приводит к тому, что некоторые виды истоков отличаются друг от друга очень тонкими, трудноуловимыми признаками. Для некоторых видов характерна неустойчивость морфотипа. Как это ни удивительно, до сих пор определение истоков сопряжено со значительными трудностями. Так, в европейском отделе LE, около 1/4-1/3 гербарных образцов было определено неверно. Для этого есть объективные причины. Истоки, яркие, нарядные и выразительные в природе, после сушки изменяют и теряют цвет, который является важным диагностическим признаком. У всех видов встречаются альбиносные формы, с цветками бледно-розовыми, бледно-синими или белыми, у таких форм цветки несколько меньше [3]. Морфологические признаки, используемые для определения видов, не всегда являются стабильными. Вследствие указанного выявляется недостаточность тех признаков, которые используются в систематике рода в настоящее время. Характерные для таксонов особенности анатомического строения вегетативных органов для целей систематики практически не применяются, так как сведения по этому вопросу крайне скудны и отрывочны.

В связи с этим целью нашего исследования явилось сравнительное изучение анатомии вегетативных органов северокавказских видов рода *Polygala*.

При микроскопическом исследовании анатомического строения вегетативных органов *P. vulgaris L.*, *P. alpicola Rupr.*, *P. albobii Kem-Nath.*, *P. alata Boiss.*, *P. sophiae Tamamsch* с целью поиска диагностических признаков нами обнаружены следующие микроморфологические особенности:

- Устьичный энцикл дорзовентрального амфистоматического листа аноцитного типа – собственно эпидермальные клетки в количестве четырёх окружают замыкающие клетки устьиц (рис. 1, 4, 7, 10, 13). Клетки нижней эпидермы более мелкие и их антиклинальные стенки более извилистые (рис. 3, 6, 9, 12).
- Слабо опушена лишь верхняя эпидерма (рис. 2, 5, 8, 10): одноклеточные трихомы характерны для *Polygala alata* (рис. 16) и *Polygala vulgaris* (рис. 17); двуклеточные трихомы для *Polygala albovii* (рис. 18) и *Polygala alpicola* (рис. 19). Лист голый у *Polygala sophiae* (рис. 14, 15).

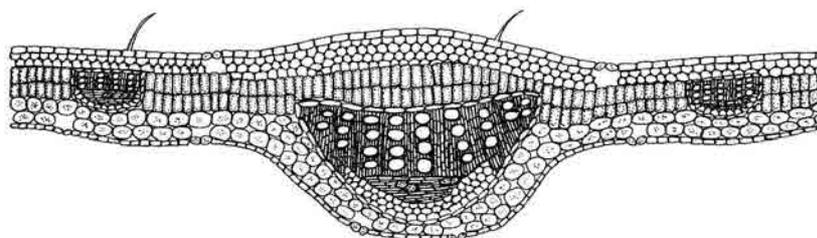


Рисунок 1 – Поперечный срез листа *Polygala alata*

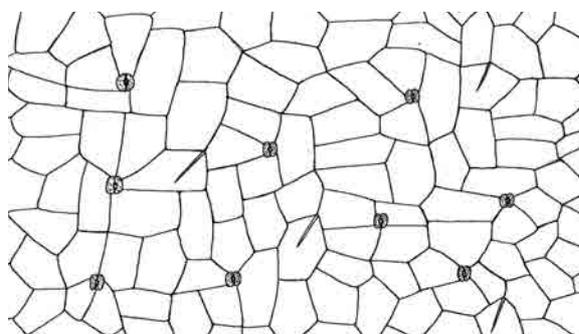


Рисунок 2 – Верхняя эпидерма
листа *Polygala alata*

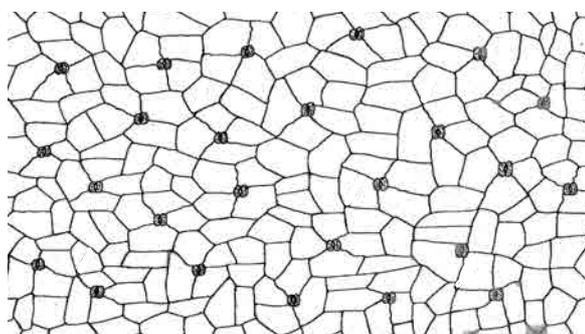


Рисунок 3 – Нижняя эпидерма
листа *Polygala alata*

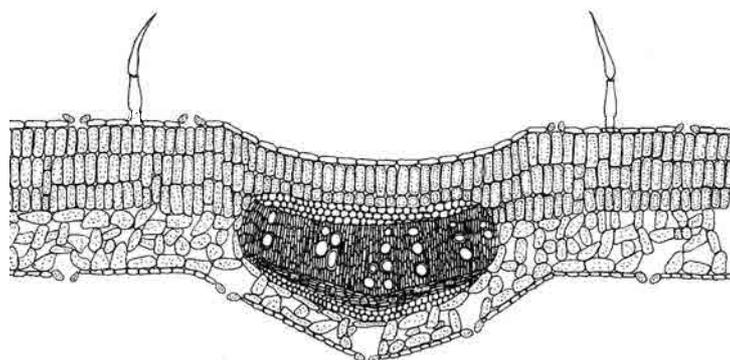


Рисунок 4 – Поперечный срез листа *Polygala albovii*

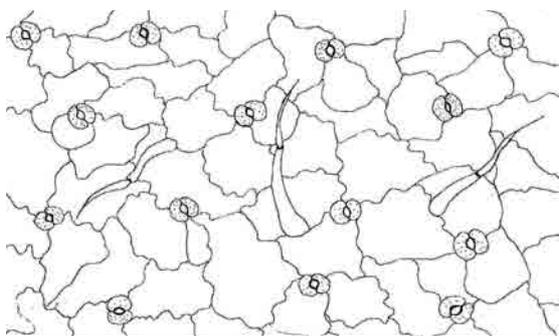


Рисунок 5 – Верхняя эпидерма листа *Polygala albovii*

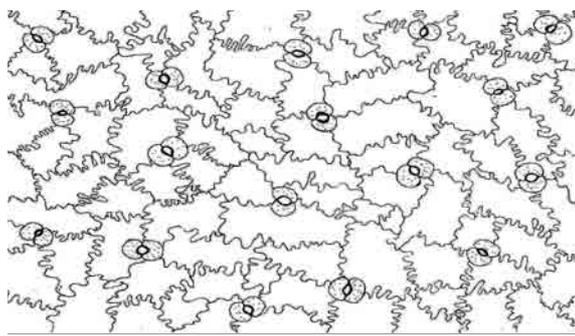


Рисунок 6 – Нижняя эпидерма листа *Polygala albovii*

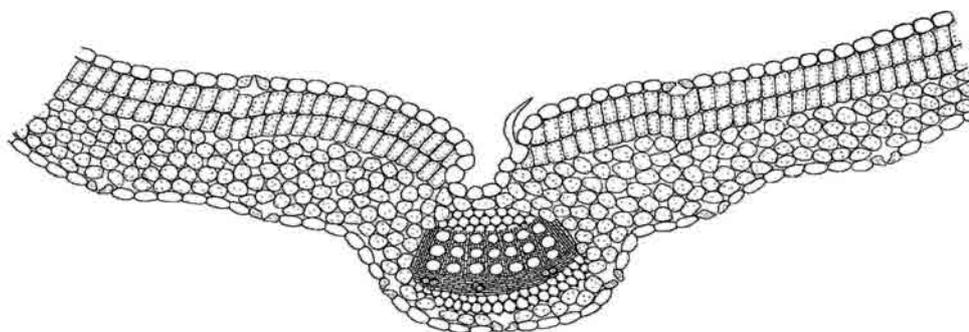


Рисунок 7 – Поперечный срез листа *Polygala vulgaris*

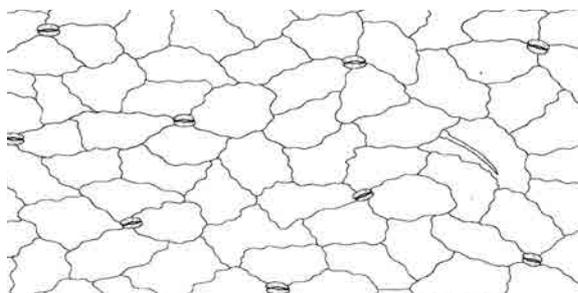


Рисунок 8 – Верхняя эпидерма листа *Polygala vulgaris*

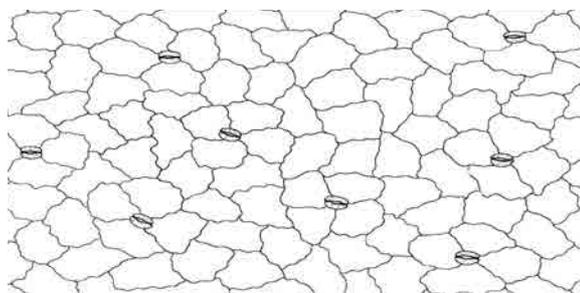


Рисунок 9 – Нижняя эпидерма листа *Polygala vulgaris*

Изучение стебля по периметру позволило установить следующие тенденции:

1. Изменение конфигурации стебля в направлении от верхней части к нижней. В верхней части стебель гранистый (рис. 20, 23, 29, 32), в нижней приобретает цилиндрическую форму (рис. 22, 25, 31, 34).
2. Объем ксилемной части увеличивается в направлении от верхней части стебля к нижней (рис. 20-34).
3. Увеличение объема полости в направлении от верхней части стебля к нижней в результате разрушения центральных клеток сердцевины, произошедшем в связи с некоррелированным ростом тканей цилиндра и коровой части.
4. Непучковый тип проводящей системы сохраняется по всему периметру стебля.

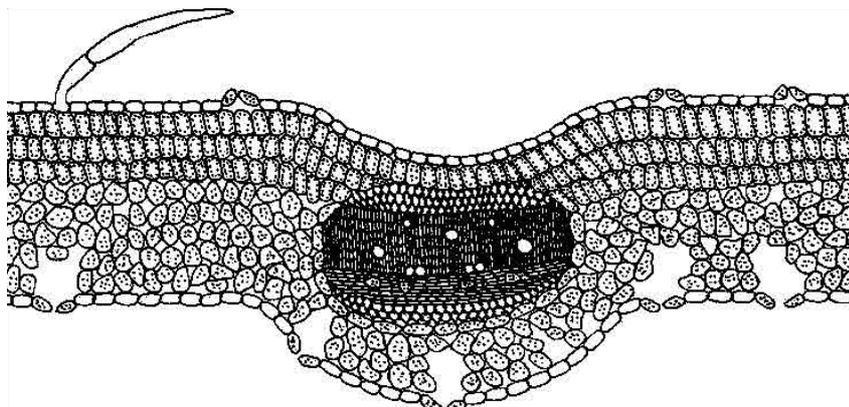


Рисунок 10 – Поперечный срез листа *Polygala alpicola*

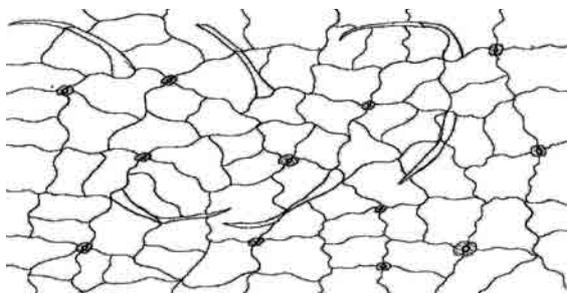


Рисунок 11 – Верхняя эпидерма
листа *Polygala alpicola*

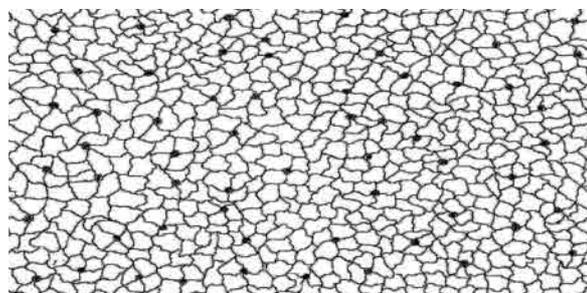


Рисунок 12 – Верхняя эпидерма
листа *Polygala alpicola*

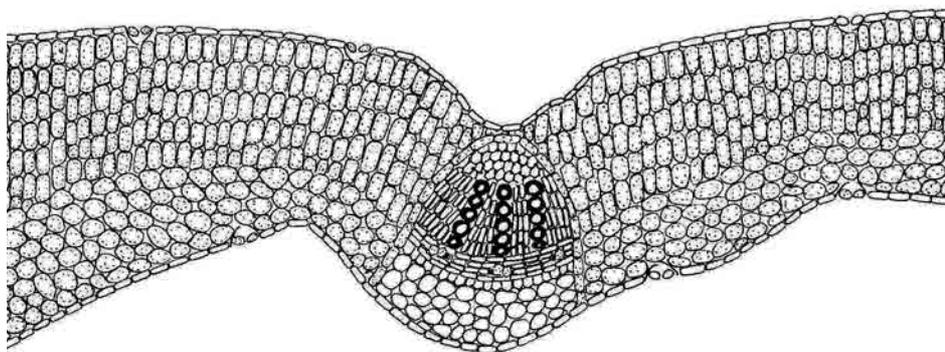


Рисунок 13 – Поперечный срез листа *Polygala sophiae*

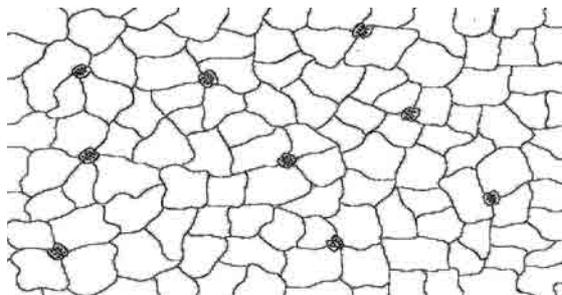


Рисунок 14 – Верхняя эпидерма
листа *Polygala sophiae*

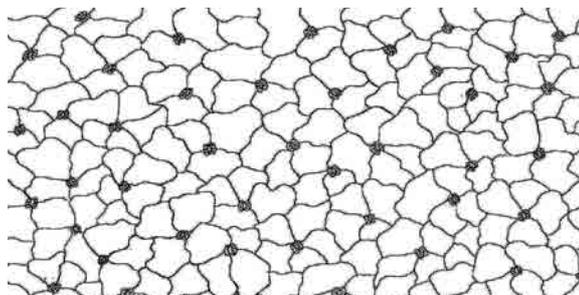


Рисунок 15 – Нижняя эпидерма
листа *Polygala sophiae*

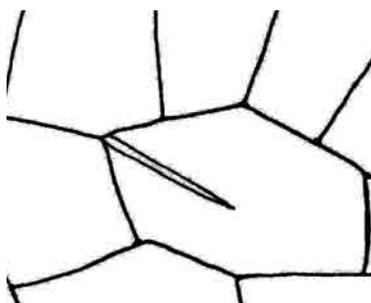


Рисунок 16 – Одноклеточные трихомы *Polygala alata*

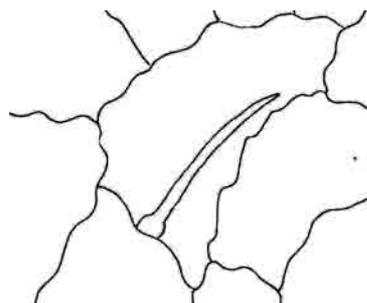


Рисунок 17 – Одноклеточные трихомы *Polygala vulgaris*

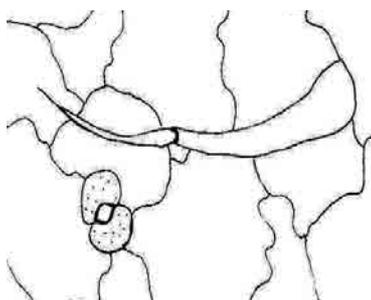


Рисунок 18 – Двуклеточные трихомы *Polygala albovii*

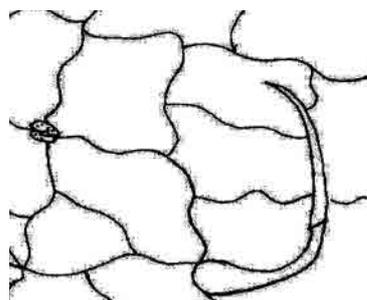


Рисунок 19 – Двуклеточные трихомы *Polygala alpicola*

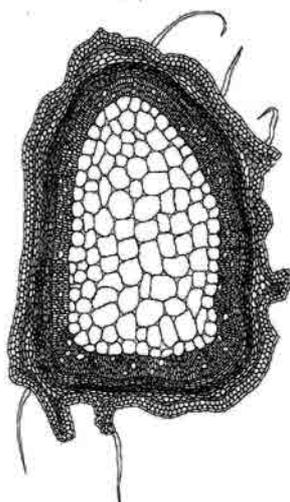


Рисунок 20 – Анатомическое строение верхней части стебля *Polygala albovii*

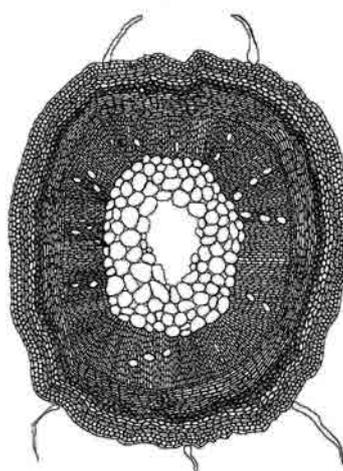


Рисунок 21 – Анатомическое строение средней части стебля *Polygala albovii*

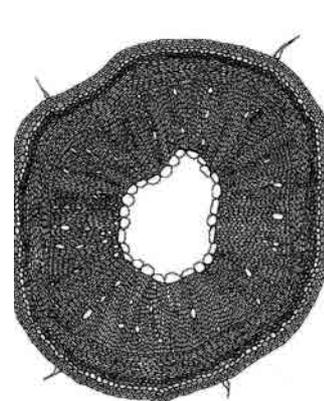


Рисунок 22 – Анатомическое строение нижней части стебля *Polygala albovii*

Ксилема у *Polygala albovii* (рис. 20-22) и *Polygala sophiae* (рис. 32-34) состоит из слабодревесневших, толстостенных элементов, расположенных короткими радиальными рядами. Трахеальные участки разделены многочисленными сердцевинными лучами со скудной лучевой паренхимой [4].

У видов *Polygala vulgaris* и *Polygala alpicola* ксилема состоит из плотно сомкнутых трахеид и незначительного количества неравновеликих в диаметре трахей.

Эпидерма стебля *Polygala vulgaris* (рис. 29, 30, 31) и *Polygala sophiae* (рис. 32, 33, 34) слабо опушена одноклеточными крючкообразными трихомами с поверхностью, покрытой сосочковидными выростами. У *Polygala albovii* трихомы прямые и гладко крючкообразные (рис. 20, 21, 22). Стебель *Polygala alpicola* голый (рис. 26, 27, 28).

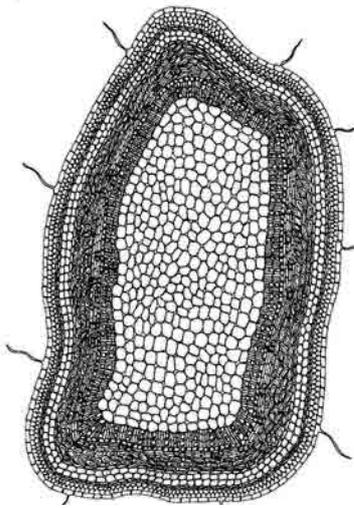


Рисунок 23 – Анатомическое строение верхней части стебля *Polygala alata*

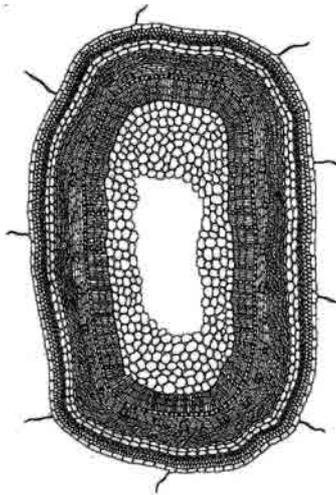


Рисунок 24 – Анатомическое строение средней части стебля *Polygala alata*

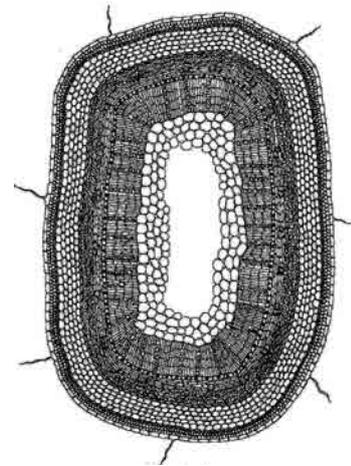


Рисунок 25 – Анатомическое строение нижней части стебля *Polygala alata*

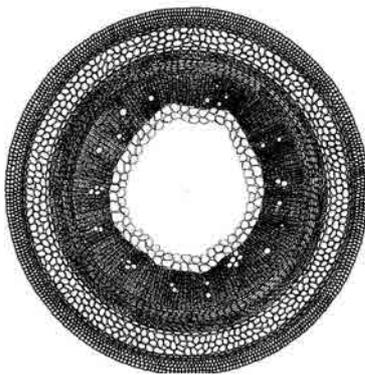


Рисунок 26 – Анатомическое строение верхней части стебля *Polygala alpicola*



Рисунок 27 – Анатомическое строение средней части стебля *Polygala alpicola*

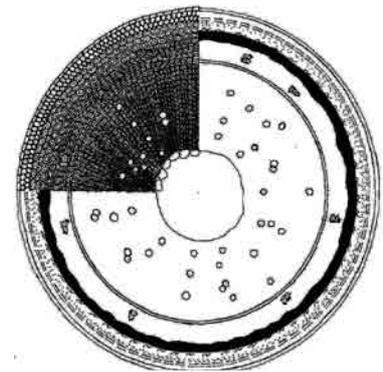


Рисунок 28 – Анатомическое строение нижней части стебля *Polygala alpicola*

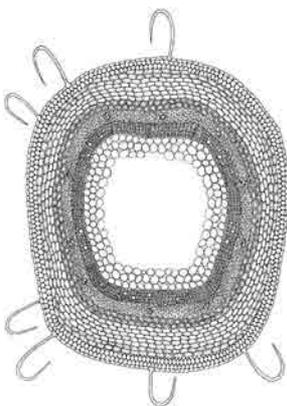


Рисунок 29 – Анатомическое строение верхней части стебля *Polygala vulgaris*

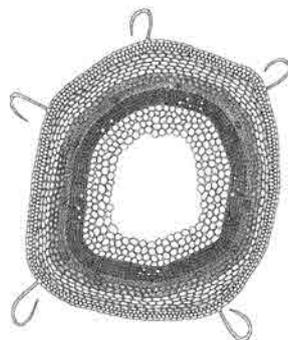


Рисунок 30 – Анатомическое строение средней части стебля *Polygala vulgaris*

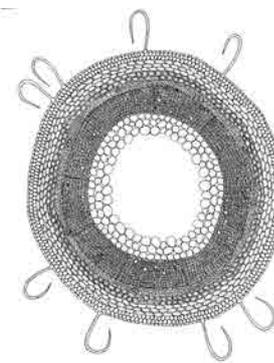


Рисунок 31 – Анатомическое строение нижней части стебля *Polygala vulgaris*

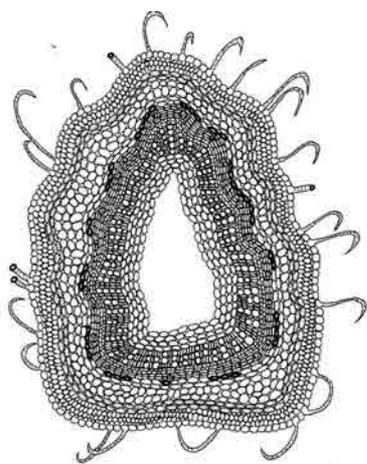


Рисунок 32 – Анатомическое строение верхней части стебля *Polygala sophiae*

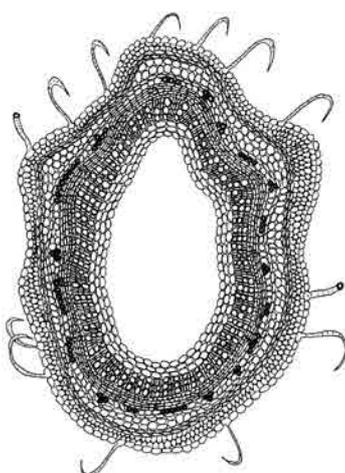


Рисунок 33 – Анатомическое строение средней части стебля *Polygala sophiae*

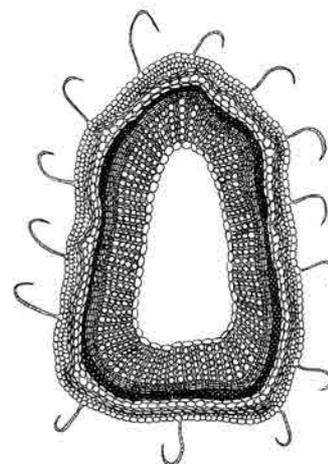


Рисунок 34 – Анатомическое строение нижней части стебля *Polygala sophiae*

Важным диагностическим признаком служит количественная характеристика залегания клеток перциклической склеренхимы, представленной неодревесневшими крупными волокнами овальной формы: у *Polygala sophiae* они образуют отдельные пучки из 3-4 прозенхимных клеток, а у *Polygala vulgaris* – сплошное двурядное кольцо.

Поперечный срез главного корня выполнен в зоне проведения, где он имеет типично вторичное строение: снаружи мощная перидерма и цилиндр в центре. Характерно отсутствие волокон склеренхимы в перциклической зоне. В состав ксилемы видов *Polygala alata*, *Polygala albovii* и *Polygala sophiae* наряду с трахеальными элементами входит также древесная паренхима (рис. 35, 36, 37). У видов *Polygala alpicola* и *Polygala vulgaris* (рис. 38, 39) ксилема составлена правильными рядами трахеид, среди которых рассеяны трахеи. Во вторичной флоэме *Polygala albovii* (рис. 36) были обнаружены вместилища тритерпеновых сапонинов лизигенного происхождения.

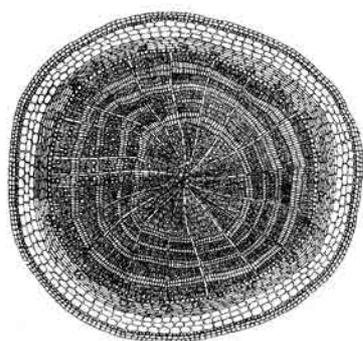


Рисунок 35 – Анатомическое строение корня *Polygala alata*

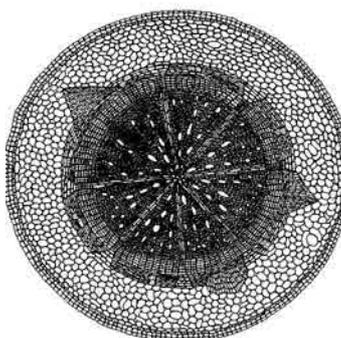


Рисунок 36 – Анатомическое строение корня *Polygala albovii*

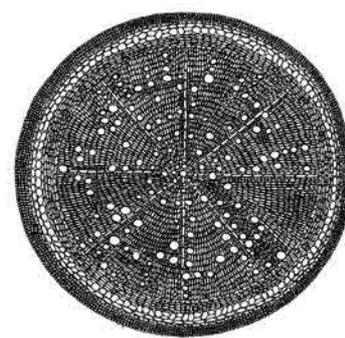


Рисунок 37 – Анатомическое строение корня *Polygala sophiae*

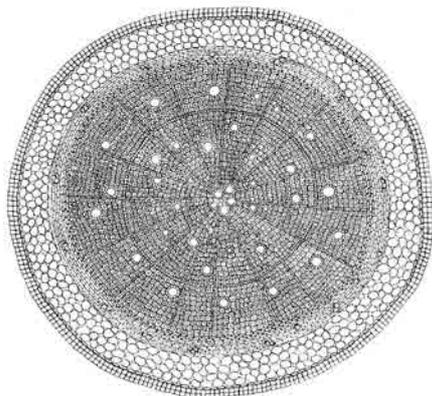


Рисунок 38 – Анатомическое строение корня *Polygala vulgaris*

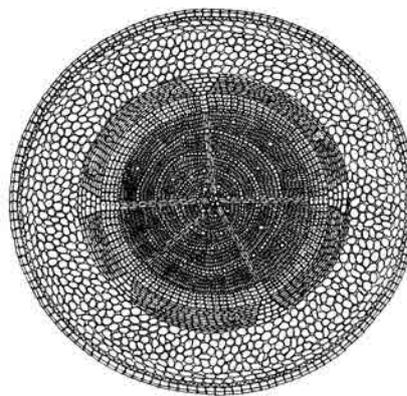


Рисунок 39 – Анатомическое строение корня *Polygala alpicola*

Выявленные микроморфологические признаки, а также их изменчивость, имеют видовое значение.

Предполагается, что определяющими признаками для диагностики видов будут изменения тяжей перичклической склеренхимы, коровой паренхимы, устьичного энцикла и строения трихом эпидермы листьев. На поиск и сравнение этих микроморфологических признаков мы будем ориентироваться при дальнейшем исследовании северокавказских видов рода *Polygala L.* Результаты покажут сходства и различия в рамках изучаемого рода.

Библиографический список

1. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа. Определитель / А.И. Галушко. – Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. гос. ун-та, 1980. – Т. 2. – С. 191-193.
2. Комаров, В.Л. Флора СССР / В.Л. Комаров. – М.-Л., 1962. – Т. 14. – С. 246-266.
3. Соколов, П.Д. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование: Семейство Polygalaceae / П.Д. Соколов. – СПб., 1993. – С. 339-341.
4. Эсау, К. Анатомия семенных растений: в 2 кн. / К. Эсау. – М., 1980. – С. 185.
5. Тахтаджян, А.Л. Система магнолиофитов / А.Л. Тахтаджян. – Л., 1987. – С. 172-176.

УДК 615.322: 582.883.4

И.Н. Зилфикаров

ЗАО «Вифитех», п. Оболенск Московской области

Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis L.* сем. Myrtaceae)

Эвкалипта прутовидного листья служат источником эфирного масла, эвкалимина и его лекарственных препаратов хлорофиллипта, а также спиртовой настойки. Практически все препараты эвкалипта прутовидного, равно как и других видов эвкалипта, относятся к числу противомикробных, антисептических и противовоспалительных средств. Традиционно биологические свойства эвкалипта связываются с эфирным маслом, а именно с цинеолом, входящим в его состав, что нашло отражение в действующей фармакопейной статье, по которой содержание эфирного масла в листьях должно быть не менее 1% [1]. Вместе с тем технология таких препаратов как эвкалимин и хлорофиллипт, антимикробные свойства которых сопоставимы с таковыми некоторых антибиотиков, включает в себя ряд стадий по очистке целевых веществ и не допускает сохранения эфирного масла в конечном продукте. Данное противоречие объясняется тем, что антимикробные свойства проявляют не только компоненты эфирного масла, но и другие вещества в составе эвкалипта, в частности фенолальдегиды, или эуглобали, впервые выделенные из эвкалипта шарикового (от *Eucalyptus globulis*, аль – альдегиды). Эуглобали входят в состав препарата эвкалимин и относятся к терпеновым производным флороглюцина, содержат фенольные и альдегидные функциональные группы, практически нерастворимы в воде, хорошо растворимы в 95% спирте, органических растворителях, растворах щелочей [2].

Целью настоящих исследований является разработка методик количественного определения фенолальдегидов в листьях эвкалипта прутовидного, а также в хлорофиллипте и его лекарственных формах. Реализация этой цели позволит совершенствовать стандартизацию исходного сырья эвкалипта и полноценно отслеживать промышленное производство препаратов хлорофиллипта, в том числе при комплексной ресурсосберегающей

технологии. Объектами исследований были эвкалипта прутовидного листья, соответствующие ГФХІ, государственный стандартный образец (ГСО) эвкалимина и субстанция хлорофиллипта (хлорофиллипта экстракт густой). Метод анализа – прямая УФ спектрофотометрия.

В работе [3] обоснована возможность использования ГСО эвкалимина в стандартизации хлорофиллипта. Сходство строения действующих веществ в препаратах эвкалимин и хлорофиллипт подтверждается физико-химическими методами, сходством хроматограмм ТСХ, а также УФ и ИК спектров. В соответствии с УФ спектральной характеристикой эвкалимина нами разработана методика их определения в листьях эвкалипта прутовидного, которая заключается в следующем. Около 1,0 г (точная навеска) листьев, измельчённых до размера частиц не более 0,5 мм, помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл спирта этилового 90% и перемешивают на магнитной мешалке при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения надсадочную часть извлечения фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл, к сырью прибавляют 30 мл спирта этилового 90% и экстрагирование повторяют. Извлечение фильтруют через тот же фильтр, колбу с сырьем и фильтр промывают 20 мл спирта этилового 90%, объём в мерной колбе доводят до метки тем же растворителем и перемешивают (раствор А). 20 мл раствора А помещают в круглодонную колбу и упаривают на водяной бане под вакуумом до 4-5 мл, к охлаждённому остатку прибавляют 5 мл раствора меди сульфата 2%, 10 мл хлороформа и перемешивают. Полученную смесь количественно с помощью 10 мл хлороформа переносят в делительную воронку, затем после полного разделения слоев сливают хлороформный слой в сухую колбу. Водную фазу экстрагируют хлороформом ещё 2 раза порциями по 10 мл. Объединённое хлороформное извлечение фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу со шлифом вместимостью 100 мл, колбу и фильтр промывают 10 мл хлороформа. Объём в мерной колбе доводят до метки хлороформом и перемешивают (раствор Б). УФ спектр поглощения раствора Б, измеренный относительно хлороформа в интервале от 240 до 320 нм, должен иметь максимум при 278 ± 3 нм (рис. 1).

Содержание суммы зуглобелей в листьях эвкалипта рассчитывают либо по стандартному образцу ГСО эвкалимина (приготовлением хлороформного раствора с концентрацией 10 мкг/мл), либо по удельному показателю поглощения, рассчитанному в условиях методики анализа и равному 417. В табл. 1 представлены результаты количественной оценки различных партий листьев эвкалипта прутовидного, закупленных для промышленной переработки.

Таблица 1 – Результаты апробации методики количественного определения суммы зуглобелей в листьях эвкалипта прутовидного

Номер партии сырья	Максимум поглощения раствора Б	Количественное содержание зуглобелей, %	Метрологические характеристики			
			n	P	S	ε, %
010605	278	5,56±0,11	6	0,95	0,0416	1,98
020805	278	5,63±0,12	6	0,95	0,0452	2,13
030106	277	5,08±0,12	6	0,95	0,0451	2,36
040406	278	6,21±0,09	6	0,95	0,0357	1,45
050706	277	6,11±0,11	6	0,95	0,0420	1,80

На основании полученных результатов было установлено, что содержание суммы зуглобелей в листьях эвкалипта прутовидного в пересчёте на ГСО эвкалимина и абсолютно сухое сырьё должно быть не менее 5,0%.

Процедура пробоподготовки предлагаемой методики воспроизводит процесс очистки суммы фенолоальдегидов от сопутствующих веществ (гидрофильных фенольных соединений, эфирного масла, тритерпеновых кислот и др.), который применяется в промышленной технологии суммарных липофильных фитопрепаратов эвкалипта. Поэтому данная методика в основе своей применима и для стандартизации промышленно вырабатываемых препаратов эвкалипта, включая промежуточные полупродукты, что подтверждается данными их УФ спектрального анализа (рис. 1).

Необходимо отметить, что в настоящее время количественная оценка препаратов хлорофиллипта проводится только косвенно, через нормирование степени антибактериальной активности в отношении тест-культуры золотистого стафилококка. Это не позволяет ни оценить потенциальный выход конечного продукта, так как отсутствует адекватный анализ исходного сырья, ни проследить постадийно производственные процессы, включающие в себя множество стадий, в том числе несколько ключевых, на которых анализ необходим для контроля качества производимых препаратов. Оценка антибактериальной активности вследствие трудоёмкости анализа и длительности его проведения в специальной аттестованной микробиологической лаборатории, осуществляется только в отношении конечных продуктов.

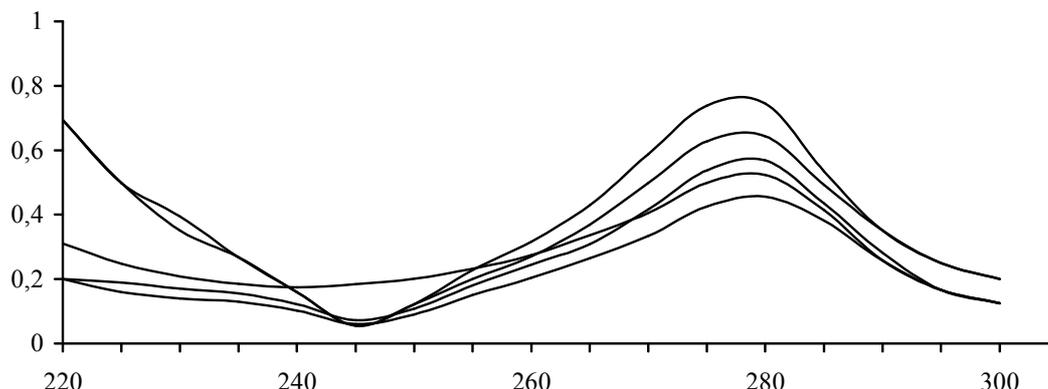


Рисунок 1 – УФ спектры поглощения ГСО эвкалимина, листьев эвкалипта прутовидного (по методике) и препаратов хлорофиллипта: 1 – ГСО эвкалимина; 2 – хлорофиллипт (густой экстракт); 3 – листья эвкалипта; 4 – хлорофиллипта раствор в масле 2%; 5 – хлорофиллипта раствор спиртовой 1%

На основании экспериментальных данных, полученных нами при анализе промышленных серий препаратов хлорофиллипта, предлагаем практическое приложение новой методики определения суммы эуглобалий в качестве основного метода для стандартизации исходного сырья и полупродуктов и в качестве дополнительно – на стадии контроля готовых лекарственных форм.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Крутикова, Н.М. Изучение антибактериальных свойств эвкалимина в свете современного подхода к препаратам антимикробного действия / Н.М. Крутикова, С.А. Вичканова // Химия, технология, медицина: сб. тр. ВИЛАР. – М., 2000. – С. 338-346.
3. Технология и стандартизация хлорофиллипта / И.Н. Зилфикаров [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы X Междунар. съезда «Фитофарм-2006». – СПб., 2006. – С. 109-111.

УДК 615.07:615.322

Зиэл Т.Т. Нго, Е.В. Жохова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Количественное определение суммы флавоноидов в пустырника японского траве

Род пустырник (*Leonurus L.*) включает около 25 видов, произрастающих по всему миру: в Европе, Азии, Африке и Америке; во флоре СНГ встречается 13 видов. На территории России наиболее широко распространены и используются в качестве лекарственного сырья согласно ГФХI трава пустырника сердечного (*Leonurus cardiaca L.*) и пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus Gilib.*) под единым названием пустырника трава (*Leonuri herba*). Стандартизация сырья осуществляется по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом этиловым 70%, а сырья, предназначенного для приготовления настойки, в соответствии с Изменением № 5 к статье ГФХI – фотоколориметрическим или спектрофотометрическим методом определения содержания суммы иридоидов в пересчёте на гарпагида ацетат.

Близкий вид – пустырник японский (*L. japonicus Houtt.*) – широко используется в народной медицине стран Юго-Восточной Азии, произрастает на территории России исключительно на Дальнем Востоке, где является доминирующим видом среди других представителей рода [1]. Характерной чертой растения является наличие цельных линейных листьев в верхней части соцветия. Пустырника японского трава (*Leonuri japonici herba*) включена в фармакопеи Вьетнама и Китая и применяется как средство, нормализующее регулы, родовспомогательное, укрепляющее миомерий после родов. Однако методики количественного определения действующих веществ в сырье отсутствуют. Согласно литературным данным, пустырник японский содержит различные группы биологически активных веществ: флавоноиды (рутин, кверцетин, генкванин, кверцетрин и др.), кумарины, дубильные вещества, алкалоиды (леонуриин, стахидрин), тритерпеноиды [2,3,4]. Цель данной работы

заключалась в количественном определении содержания суммы флавоноидов в пустырника японского траве одним из модифицированных методов спектрофотометрии.

Пустырника японского трава была заготовлена в Южном Вьетнаме в 2006 г. во время массового цветения – начала плодоношения. Сырьём явились верхушки стеблей длиной до 40 см и толщиной до 0,5 см. Сырьё высушивали в тени или в сушилке при температуре нагрева до 60°C, разложив тонким слоем и периодически перемешивая, измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 1, 2 и 5 мм. Влажность сырья определяли по методике ГФХІ. Статистическую обработку результатов проводили по общепринятой методике (ГФХІ).

Для определения количественного содержания суммы флавоноидов выбрали метод дифференциальной спектрофотометрии по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом на спектрофотометре “Shimadzu” при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Предварительно было определено, что максимум поглощения комплекса с алюминия хлоридом совпадает с максимумом поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом. При разработке методики были оптимизированы условия экстракции и установлено, что наиболее полное извлечение определяемых веществ достигается в образцах сырья со степенью измельченности 1 мм, при соотношении сырья и экстрагента 1:100, использовании спирта этилового 70% в качестве экстрагента, проведении экстракции в течение двух часов. Интервал времени, в течение которого происходит образование стабильного комплекса с алюминия хлоридом, составит 40 минут (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние условий экстракции на суммарное содержание флавоноидов в пустырника японского траве

Условия экстракции	Суммарное содержание флавоноидов, %
Размер частиц, мм:	
1	0,81
2	0,66
5	0,51
Экстрагент:	Помутнение раствора, используемого для спектрофотометрии, трудность фильтрования
спирт этиловый 40%	
спирт этиловый 70%	0,81
спирт этиловый 95%	0,66
Соотношение сырья и экстрагента:	
1:25	0,65
1:50	0,75
1:100	0,81
1:120	0,81
Время экстракции, мин (спирт этиловый 70%, соотношение 1:100):	
40	0,64
60	0,73
90	0,77
120	0,81
180	0,80

Методика определения суммарного содержания флавоноидов в пустырника японского траве. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта этилового 70%. Колбу взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры колбу вновь взвешивают и доводят до первоначальной массы спиртом этиловым 70%. Содержимое колбы фильтруют через воронку диаметром 7 см с вложенным ватным тампоном, отбрасывая первые 20 мл фильтрата.

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл профильтрованного извлечения, добавляют 2 мл 1% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95% и доводят объём раствора спиртом этиловым 95% до метки. Для приготовления раствора сравнения в другую колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл фильтрата и доводят до метки спиртом этиловым 95%. Измерение оптической плотности проводят через 40 минут на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора Государственного стандартного образца (СО) рутина. Для этого 2 мл раствора рутина-стандарта 0,02% помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 2 мл раствора алюминия хлорида 1% и доводят до метки спиртом этиловым 95%.

Суммарное содержание флавоноидов (X) в пересчёте на рутин в высушенном сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times m_0 \times 50 \times 100}{A_0 \times m \times (100 - W)},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; A₀ – оптическая плотность раствора ГСО рутина; m – масса сырья, г; m₀ – масса ГСО рутина, г; W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Примечание. Приготовление раствора СО рутина: около 0,02 г (точная навеска) СО рутина, предварительно высушенного при температуре 130-135°C в течение 3 часов, растворяют в 85 мл 95% спирта этилового в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора тем же спиртом этиловым до метки и перемешивают.

Для получения объективных данных было проведено восемь независимых определений. Метрологическая характеристика результатов приведена в табл. 2. Содержание суммы флавоноидов в сырье пустырника японского в пересчёте на рутин составило 0,81±0,01%. Относительная погрешность определения не превышала 1,54%.

Таблица 2 – Результаты количественного определения суммарного содержания флавоноидов в пустырника японского траве и их метрологическая характеристика

№ определения	Суммарное содержание флавоноидов, %	Метрологические характеристики
1	0,83	X=0,81
2	0,82	S=0,0151
3	0,82	S x=0,0053
4	0,79	t(95%, 7)=2,36
5	0,80	Δ _x =0,0356
6	0,79	Δ x=0,0125
7	0,81	ε=4,40%
8	0,82	ε=1,54%

При добавлении рутина к извлечению сырья, ошибка анализа находилась в пределах ошибки единичного определения (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты количественного определения суммарного содержания флавоноидов в пустырника японского траве с использованием метода добавок СО рутина

Суммарное содержание флавоноидов в 1 г сырья, мг	Добавлено СО рутина, мг	Суммарное содержание флавоноидов, мг		Относительная ошибка, %
		определено	вычислено	
8,1	4,7	12,9	12,8	+0,8
8,1	4,7	12,6	12,8	-1,6
8,2	5,3	13,9	13,5	+3,0

Полученные результаты показали, что разработанная методика воспроизводима и может быть использована для количественного определения суммарного содержания флавоноидов в пустырника японского траве, а также рекомендована для включения в раздел «Числовые показатели» нормативного документа на данный вид лекарственного растительного сырья.

Библиографический список

1. Флора Сибири: в 14 т. *Ryrolaceae – Lamiaceae (Labiales)* / Сост. В.М. Доронькин [и др.]. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 1997. – 296 с.
2. *Chao, Z. Determination of stachydrine and leonurine in Herba Leonuri by ion-pair reserved-phase high-performance liquid chromatography* / Z. Chao, L.L. Ma, X.J. Zhou // *Di Yi Jun Da Xue Xue Bao.* – 2004. – Vol. 24, № 11. – P. 1223-1226.
3. *New Bis-spirolabdane-Type Diterpenoids from Leonurus heterophyllus Sw.* / Phan Minh Giang [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 53, № 11. – P. 1475-1479.
4. *New Labdane-Type Diterpenoids from Leonurus heterophyllus Sw.* / Phan Minh Giang [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 53, № 8. – P. 938-941.

УДК 581.821.824

М.Ю. Ишмуратова

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Анатомическое изучение надземных органов *Thymus marschallianus* Willd.

Виды рода тимьян, или чабрец (*Thymus L.*), являются ценными эфирно-масличными и лекарственными растениями. Надземные неодревесневшие части (трава) этих растений, собранные во время цветения, используют в виде отваров и настоев при различных заболеваниях органов пищеварения, почек и дыхательных путей в качестве отхаркивающего, успокаивающего, обволакивающего и дезинфицирующего средства. Эфирное масло оказывает бактерицидное действие на кокковую патогенную флору и бактериостатическое – на грамотрицательные микроорганизмы. Установлена высокая антимикотическая активность тимола и в отношении патогенных грибов. Экстракционные препараты из этого сырья обладают выраженными отхаркивающими свойствами, стимулируют двигательную активность реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей [1-5].

В официальной медицине некоторых стран используются тимьян обыкновенный и тимьян ползучий [6], заготовка которых на территории Казахстана невозможна. Для расширения сырьевой базы из 27 видов, произрастающих в республике [7], нами был выбран тимьян Маршаллиевский (*Thymus marschallianus* Willd.) – наиболее широко распространённый и образующий промышленно-значимые заросли вид.

Одним из этапов введения тимьяна Маршаллиевского в качестве лекарственного растения является исследование особенностей анатомического строения используемых органов. Это и явилось целью нашей работы.

Анатомические исследования проводили на фиксированном материале тимьяна Маршаллиевского, собранного в Спасских сопках (Бухар-Жырауский район Карагандинской области). Свежее сырьё (траву) фиксировали в смеси вода – глицерин – спирт этиловый 96% (в соотношении 1:1:1) [8]. Готовили поверхностные препараты и срезы [9]. Рисунки выполняли с помощью рисовального аппарата РА-4М. Описание анатомических препаратов выполняли, пользуясь терминологией К. Эзау [10].

Тимьян Маршаллиевский (*Thymus marschallianus* Willd., сем. *зубоцветных – Lamiaceae*) представляет собой многолетний полукустарничек с почти неразвитыми стволиками и приподнимающимися деревянистыми ветвями, годичные бесплодные побеги и цветоносные ветви прямостоячие, 12-25 см высотой, опушённые отстоящими волосками. Листья сидячие, продолговато-эллиптические, 12-30 мм длиной и 2-5 мм шириной с клиновидным основанием и заострённой верхушкой, зелёные, тонкие, голые или шероховатые от кратчайших щетинок, боковые жилки неясные. Соцветия удлинённые, от 4 до 20 мм длиной, с отодвинутыми 2-7 нижними мутовками, верхние сближенные, иногда почти головчатые. Цветоножки волосистые, чашечка колокольчатая, 2-3 мм, при плодах крупнее – до 3,5 мм. Венчик бледно-фиолетовый, с короткой трубкой, ворончатый, около 5 мм длиной [7]. Стебель на поперечном срезе 4-гранный. Эпидерма покрыта толстым слоем кутикулы (рис. 1). Под эпидермой в ребрах залегают участки 2-3-слойной уголкового колленхимы, между углами располагается мелко-клеточная хлоренхима.

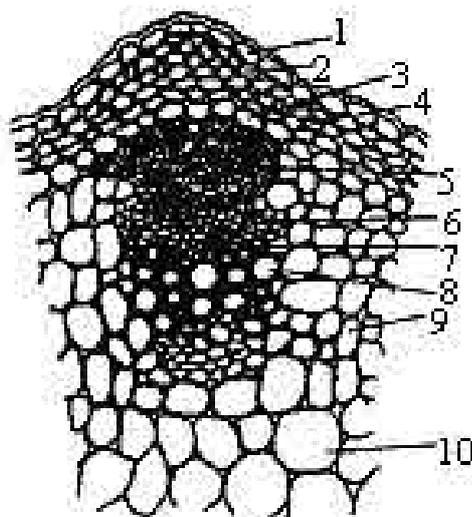


Рисунок 1 – Схема поперечного среза стебля тимьяна Маршаллиевского: 1 – эпидермис, 2 – колленхима, 3 – эндодерма, 4 – хлоренхима, 5 – склеренхима, 6 – флоэма, 7 – камбий, 8 – ксилема, 9 – паренхима, 10 – сердцевинная паренхима

Эндодерма хорошо выражена, клетки её имеют разные размеры. Проводящая система представлена открытыми коллатеральными пучками разных размеров. Иногда такие пучки заходят в ребра растения. Над каждым пучком располагается склеренхимная обкладка, состоящая из толстостенных одревесневших клеток. Камбий выражен только в пучках, флоэма состоит из ситовидных трубок с клетками-спутниками и паренхимы. Центральную часть стебля занимает сердцевинная паренхима. Клетки верхней и нижней эпидермы листа разного размера с толстыми стенками и покрыты тонким слоем кутикулы (рис. 2). Основные клетки верхней эпидермы мельче и имеют менее извилистые стенки, чем клетки нижней эпидермы. Устьичный аппарат аномоцитного типа. На обеих сторонах листа располагаются крупные 8-клеточные эфирно-масличные железки округлой формы и многочисленные одноклеточные и многоклеточные односторонние трихомы.

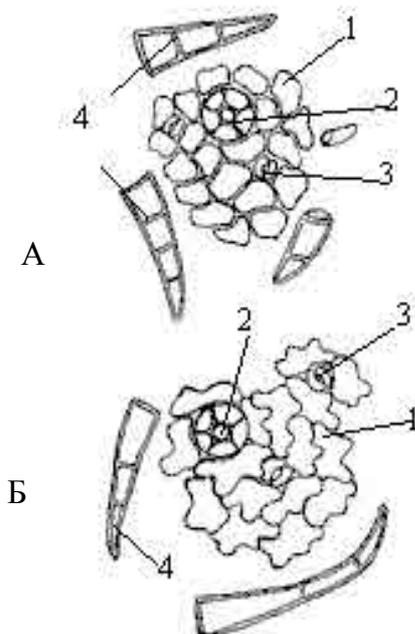


Рисунок 2 – Верхняя (А) и нижняя (Б) эпидермы листа тимьяна Маршаллиевского:
1 – основные клетки эпидермы, 2 – эфирно-масличная железка, 3 – устьице, 4 – трихомы

При исследовании поперечного среза листа можно отметить, что проводящая система главной жилки листочка представлена одним коллатеральным закрытым пучком. Мезофил дорзовентрального строения, состоит из одного слоя палисадной паренхимы, которая залегает под верхним и нижним эпидермисами, и нескольких слоев губчатой паренхимы (рис. 3).

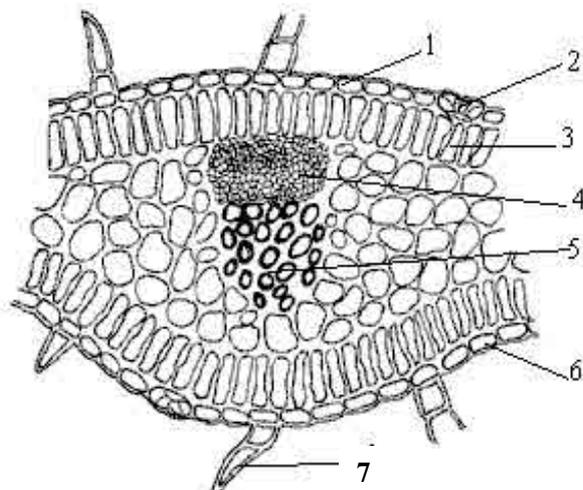


Рисунок 3 – Поперечный срез листа тимьяна Маршаллиевского через главную жилку:
1 – верхний эпидермис, 2 – эфирно-масличная железка, 3 – палисадная паренхима, 4 – флоэма, 5 – ксилема, 6 – нижний эпидермис, 7 – трихома

Таким образом, в результате анатомического исследования стебля и листа тимьяна Маршаллиевского было выявлено, что стебель ребристый, проводящая система пучкового типа; мезофил листа дорзовентрального строения; устьичный аппарат аномоцитного типа. На эпидерме стебля, листа встречаются одно- и многоклеточные однорядные трихомы и крупные 8-клеточные эфирно-масличные железки. В качестве диагностических признаков сырья можно использовать строение, форму основных клеток эпидермы листа, эфирно-масличных железок и трихом.

Библиографический список

1. Павлов, Н.В. Растительное сырье Казахстана / Н.В. Павлов. – М.-Л.: Изд. АН СССР, 1947. – 552 с.
2. Атлас лекарственных растений СССР. – М.: Мед. литература, 1962. – 702 с.
3. Горяев, М.И. Эфирные масла флоры СССР / М.И. Горяев. – Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1952. – 380 с.
4. Склярский, Л.Я. Лекарственные растения в быту / Л.Я. Склярский, И.А. Губанов. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Россельхозиздат, 1986. – 272 с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; семейства *Hippuridaceae* – *Lobeliaceae*. – СПб.: Наука, 1991. – 200 с.
6. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
7. Род тимьян – *Thymus L.* // Флора Казахстана. – Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1964. – Т. 7. – С. 292-458.
8. Пермяков, А.И. Микротехника / А.И. Пермяков. – М.: МГУ, 1988. – 56 с.
9. Прозина, М.Н. Ботаническая микротехника / М.Н. Прозина. – М.: Наука, 1960. – 206 с.
10. Эзау, К. Анатомия семенных растений / К. Эзау. – М.: Мир, 1980. – Т. 1. – 580 с.
11. Эзау, К. Анатомия семенных растений / К. Эзау. – М.: Мир, 1980. – Т. 2. – 350 с.

УДК 615.07:615.322

А.О. Карасавиди, Е.И. Саканян, Бие Берже Уанкло

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Получение препаратов лаванды лекарственной цветков и розмарина лекарственного листьев

Изучение номенклатуры лекарственного растительного сырья, содержащего эфирные масла, и препаратов на их основе показало, что к числу перспективных видов лекарственных растений следует отнести лаванды лекарственной цветки (*Flores Lavandulae officinalis*; *Lavandula officinalis Ch.*) и розмарина лекарственного листа (*Folia Rosmarini officinalis*; *Rosmarinus officinalis L.*), сем. *Lamiaceae* – яснотковых, широко применяемых в зарубежной медицинской практике.

Было проведено сравнительное изучение компонентного состава конкретов и эфирных масел из указанных видов сырья. Эфирное масло получали по методу 1 ГФХИ [1]. Конкреты получали путем экстрагирования измельченного сырья гексаном. Компонентный состав полученных образцов эфирных масел и конкретов устанавливали методом ГЖХ (хроматограф HP-5890, капиллярная колонка HP-5 MS, масс-селективный детектор HP-5972, рабочая станция с программным обеспечением WILEY 138.L и NIST 98.L). Результаты анализа свидетельствуют о том, что в эфирном масле и конкрате лаванды лекарственной цветков содержится не менее 25 терпеноидных соединений, в эфирном масле и конкрате розмарина лекарственного листьев – не менее 17 терпеноидных соединений. При этом преобладающими являются монотерпеноидные соединения.

Относительное содержание основных компонентов в эфирном масле и конкрате лаванды лекарственной цветков и розмарина лекарственного листьев приведено в табл. 1, 2.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что по качественному составу эфирное масло и конкрат лаванды лекарственной цветков одинаковы, однако количественное содержание отдельных компонентов в эфирном масле и конкрате различается. Так, содержащиеся в конкрате в значительном количестве борнилацетат, линалилацетат и камфен в эфирном масле содержатся, напротив, в незначительном количестве либо вообще не были обнаружены. С другой стороны, в эфирном масле отмечается более высокое по сравнению с конкратом содержание спиртов – линалоола и борнеола, а также камфоры, что можно объяснить вероятными процессами гидролиза и окисления терпеноидных соединений при гидродистилляции сырья.

Анализ данных показывает, что, как и в предыдущем случае, эфирное масло и конкрат розмарина лекарственного листа по качественному составу одинаковы, однако количественное содержание отдельных компонентов в эфирном масле и конкрате различается. По сравнению с эфирным маслом в конкрате отмечается более высокое относительное содержание β -пинена и камфоры и более низкое содержание 1,8-цинеола. Цветки лаванды лекарственной и листья розмарина лекарственного могут быть использованы для получения эфирных масел и конкретов, которые в свою очередь являются субстанциями для приготовления аэрозолей, мазей, в том числе линиментов и кремов, а также полосканий.

Таблица 1 – Сравнительный анализ состава конкрета и эфирного масла лаванды лекарственной цветков

Наименование основных компонентов	Относительное содержание, %	
	Конкрет	Эфирное масло
Линалилацетат	25,0±0,7	1,8±0,05
Камфора	16,7±0,4	22,8±0,5
Камфен	14,0±0,3	0,2±0,01
Линалоол	12,7±0,4	29,7±1,5
1,8-цинеол	12,0±0,5	20,2±0,9
Борнилацетат	6,5±0,7	Следы
Борнеол	Следы	8,6±0,5

Таблица 2 – Сравнительный анализ состава конкрета и эфирного масла розмарина лекарственного листьев

Наименование основных компонентов	Относительное содержание, %	
	Конкрет	Эфирное масло
1,8-цинеол	54,2±2,9	69,2±3,4
Камфора	14,7±0,3	5,7±0,8
б-пинен	12,6±0,3	11,8±0,4
Камфен	8,2±0,3	4,7±0,8
β-пинен	7,2±0,4	1,2±0,3
Борнеол	3,3±0,7	1,2±0,05

Для оценки качества лаванды лекарственной цветков и розмарина лекарственного листьев могут быть использованы данные качественного состава (набор основных терпеноидных соединений), характеризующих именно эти виды лекарственного растительного сырья.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 547.972

Н.Е. Ким, Н.О. Ким, М.А. Ханина, М.Ф. Некрасова

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Изучение биологически активных веществ в растениях семейства грушанковых ортилия однобокая (*Orthilia secunda* (L.) House) и грушанка круглолистная (*Pyrrola rotundifolia* L.), собранных в различных регионах Сибири

Многочисленные нарушения репродуктивного здоровья человека в настоящее время во всем мире не имеют тенденции к снижению, а в России отмечено достоверное увеличение гинекологических заболеваний во всех возрастных периодах жизни женщин, несмотря на применение новых медикаментозных препаратов, хирургических и консервативных методов лечения. Сегодня, пожалуй, трудно найти женщину, которая с уверенностью могла бы сказать, что её никогда не беспокоили проблемы, связанные с гинекологией. Факторов развития гинекологических заболеваний много: переохлаждение, ультрафиолетовое и кислородное голодание, нарушение микроэлементного состава воды, экологическая и социальная неблагополучность, аборт, широкое и бесконтрольное использование гормональных контрацептивов, кортикостероидных препаратов, хронические процессы в организме женщины – всё это повышает вероятность гинекологических заболеваний и как следствие ведёт к бесплодию. На сегодняшний день имеет место малая эффективность новейших гормональных препаратов,стораживают побочные действия при их длительном приеме такие, как нарушения жирового обмена, остеопороз, облысение и другие. Поэтому методы традиционной фитотерапии имеют определённые преимущества в плане обоснованного применения в сравнении с медикаментозным лечением, поскольку оказывают комплексное воздействие на организм в целом, корректируя работу всех функциональных систем без отрицательных побочных эффектов.

Многие лекарственные растения обладают противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным, противоопухолевым, анальгезирующим действием, улучшают обмен веществ, нормализуют гормональный фон. Например, при опухолевых процессах, таких как фибромиома матки, полипы матки, кисты яичников назначаются лекарственные растения, обладающие противоопухолевой активностью; при заболеваниях, вызванных дисбалансом гормонального фона (в зависимости от уровня того или иного гормона при анализе), – лекарственные растения, обладающие эстрогеннесущими, прогестероннесущими, снижающими уровень про-

лактинна свойствами и т.д., при хронических воспалительных процессах придатков – соответственно, противовоспалительные растения и т.д.

O. secunda (боровая матка) широко известна в народной медицине как средство лечения гинекологических заболеваний воспалительного характера [1], её применяют при бесплодии, кровотечениях, при инфантильности, эрозии шейки матки, при нарушении менструального цикла, токсикозах беременности и фибромиомах с обильным кровотечением. Иногда *O. secunda* используют как мочегонное [2] и дезинфицирующее при воспалительных процессах в почках [3] и мочевом пузыре. *O. secunda* заслуживает обстоятельного изучения как перспективное средство лечения женских болезней: фибромиом матки, миомы, бесплодия, маточных кровотечений, токсикоза, нарушений менструального цикла, спячных процессов, непроходимости и воспалении маточных труб [4]; также возможно применение в составе сборов при лечении мочекаменной и желчекаменной болезни, подагры, гастрита, гнойных заболеваниях, колите, хроническом гепатите, холицистите, радикулите, воспалении предстательной железы, ревматизме, как противоопухолевое средство [5].

O. secunda – многолетнее растение со стелющимися стеблями, от которых отходят низкие однолетние ветки. Листья очередные, яйцевидные, пильчатые, с округло-клиновидным основанием и коротко заостренной верхушкой, на тонких черешках. Мелкие зеленоватые цветки собраны в однобокую поникающую кисть. Встречается преимущественно в сухих хвойных лесах, иногда образуя заросли, по всей Сибири [6].

P. rotundifolia – многолетнее травянистое растение из семейства грушанковых с ползучим корневищем и прямостоячим безлистным стеблем высотой 10–40 см, заканчивающимся кисточкой пятилепестных белых цветков, собранных в соцветия по 8–10. Листья в прикорневой розетке округлые или яйцевидно-округлые, кожистые, темно-зеленые, черешки длиннее пластинки. Плод – шаровидная, пятигнездная коробочка. Произрастает *P. rotundifolia* в хвойных и лиственных лесах. Распространена в средней полосе, на Урале, в Сибири [6]. Изучение химического состава растений семейства грушанковых выявило наличие терпеноидов, стероидов [7], флавоноидов [8], фенольных соединений [9], фенольных гликозидов [10,11].

O. secunda и *P. rotundifolia*, произрастающие на территории Сибири, изучены недостаточно, поэтому целью нашего исследования явилось изучение биологически активных веществ в данных растениях.

Объектами исследования служили *O. secunda*, собранная в Новосибирской области (Кудряшовский бор), на северо-восточном побережье озера Байкал Республики Бурятия (на склонах г. Кирон), в Алтайском крае в курортной зоне г. Белокуриха, и *P. rotundifolia*, собранная на северо-восточном побережье озера Байкал. Общий фитохимический анализ проведен общепринятыми фитохимическими методами [12]. Количественное содержание суммы флавоноидов определяли хроматоспектрофотометрическим методом (бумага – «ленинградская медленная», система растворителей кислота уксусная – вода (15:85)). Количественное содержание фенолокарбоновых кислот определяли хроматоспектрофотометрическим методом (бумага – «ленинградская средняя», система растворителей кислота уксусная – вода (2:98)). Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Количественное содержание фенолкарбоновых кислот и флавоноидов в *Orthilia secunda* (L.) House и *Pyrola rotundifolia* L., собранных в различных регионах Сибири (в % от абсолютно сухого сырья)

Объект исследования	Место произрастания	Сумма флавоноидов	Содержание рутина	Сумма фенолокарбоновых кислот
<i>Orthilia secunda</i> (L.) House	Новосибирская область	8,87±0,02	3,10±0,02	1,69±0,01
<i>Orthilia secunda</i> (L.) House	Республика Бурятия	4,09±0,01	3,19±0,03	2,89±0,02
<i>Orthilia secunda</i> (L.) House	Алтайский край	2,87±0,02	1,64±0,01	2,61±0,02
<i>Pyrola rotundifolia</i> L.	Республика Бурятия	3,06±0,02	1,35±0,02	0,92±0,02

Как следует из таблицы, наибольшее содержание флавоноидов обнаружено в *O. secunda*, собранной в Новосибирской области, а наименьшее – в *O. secunda* Алтайского края. Хроматографические исследования компонентного состава суммы флавоноидов из надземной части исследуемых растений показал присутствие рутина, причём в *O. secunda*, собранной в республике Бурятия, его больше всего.

Анализ компонентного состава суммы фенолкарбоновых кислот из надземной части исследуемых образцов проводили методом восходящей бумажной хроматографии (бумага «ленинградская – средняя» система растворителей кислота уксусная – вода (2:98)). Идентификацию веществ проводили по свечению пятен в УФ свете до и после обработки хроматограмм спиртовым раствором щелочи 5 г/100 мл по окраске пятен после реакции азосочетания, по величине R_f в сравнении со стандартными веществами. Как показали исследования, по качественному составу фенолкарбоновых кислот изучаемые образцы *O. secunda* не имеют различий, различия наблюдаются в соотношении компонентов в зависимости от места произрастания. По качественному составу фенолкарбоновых кислот *P. rotundifolia* и *O. secunda* очень близки. В каждом исследуемом образце обнаружено 8 фенолкарбоновых кислот, из которых идентифицированы хлорогеновая, кофейная и *n*-кумаровая кислоты.

Качественными реакциями в *P. rotundifolia* были обнаружены сапонины стероидной группы [12].

Таким образом, установлено, что содержание флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в исследуемых объектах зависит от места произрастания, но качественный состав компонентов постоянен. Присутствие сапонинов делает *P. rotundifolia* перспективной для дальнейших исследований в лечении бесплодия, связанного с гормональными нарушениями.

Библиографический список

1. Новые данные о фармакологической активности грушанки круглолистной / Я.Ф. Зверев [и др.] // 4 Рос. нац. конгр. Человек и лекарство: тез. докл. – 8-12 апр. 1997 г. – М., 1997. – С. 49.
2. Сравнительное изучение мочегонного и противомикробного действия растений семейства грушанковых и толкнянки в эксперименте / В.М. Брюханов [и др.] // Фармакол. вод.-солев. обмена и почек: материалы 5 Всерос. науч. конф. – Чебоксары, 1997. – С. 12.
3. Брюханов, В.М. Некоторые итоги изучения влияния лекарственных растений Алтая на функцию почек в эксперименте / В.М. Брюханов // Фармакол. вод.-солев. обмена и почек: материалы 5 Всерос. науч. конф. – Чебоксары, 1997. – С. 11.
4. Пат. 2180232 Российская Федерация. Средство, обладающее противоопухолевым действием / А.Н. Горшков (РФ). – № 2001115961/14; заявл. 15.06.01., опубл. 10.03.02.
5. Ботоева, Е.А. Экспериментальная фармакотерапия поврежденных матки и ее придатков сухим экстрактом ортилии однобокой : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Ботоева Е.А. – Улан-Удэ, 2003. – 23 с.
6. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. *Raeoniaseae-Thymelaeaceae*. – Л.: Наука, 1985. – С 160-161.
7. Фокина, Г.А. Тритерпеноиды и стероиды некоторых видов порядка *Ericales* / Г.А. Фокина, Н.Е. Зайцева, Н.Е. Фокина // Химия природ. соед. – 1988. – № 4. – С. 602-603.
8. Isolation and studies of the mutagenic activity in the Ames test of flavonoids naturally occurring in medical herbs / Czczot H. [et al.] // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test.* – 1990. – Vol. 240, № 3. – P. 209-216.
9. Содержание фенольных соединений в водных и спиртовых извлечениях из листьев растений семейства грушанковых / Е.А. Вичкуткина [и др.] // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. – Барнаул: Изд-во Алт. гос. ун-та, 2005. – Кн. 1. – С. 325-329.
10. Phenolic glycosides from *Pyrola japonica* / Kim J.S. [et al.] // *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. – Jun 2004. – Vol. 52(6). – 714 p.
11. Novel phenolic glycoside dimer and trimer from the whole herb of *Pyrola rotundifolia* // *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. – Aug. 2005. – Vol. 53(8). – 1051 p.
12. Химический анализ лекарственных растений / Е.Я. Ладыгина [и др.]. – М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.

УДК 547.258:542.613-547.458.88

Л.Т. Козаева, А.А. Лапин, В.Н. Зеленков

ООО Концерн «Отечественные инновационные технологии» г. Жердевка

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, г. Казань

Российская академия естественных наук, г. Москва

Определение содержания биологически активных веществ в растительном сырье лабазника вязолистного

Изучение минерального состава различных растений имеет важное значение в познании закономерностей накопления макро- и микроэлементов растениями, их распределения между различными частями, что связано с накоплением определённых химических веществ. Исследования подобного рода актуальны прежде всего для разрешённых к использованию лекарственных растений. К таким растениям относится лабазник вязолистный *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim [1]. Цветки лабазника обладают антиоксидантным, антигипоксантным, противовоспалительным, противовирусным, вяжущим, антигельминтным, диуретическим, гемостатическим, ранозаживляющими свойствами, оказывают седативное и разжижающее кровь действие. Это хорошее мочегонное и потогонное средство. Благодаря таким свойствам возможно ожидать профилактическое действие в отношении тромбоза и атеросклероза, канцерогенеза, а также эпителизируются язвы на коже и на слизистых желудочно-кишечного тракта [2]. В Санкт-Петербурге в НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова разработаны и запатентованы мазь из цветков лабазника на основе винилина для лечения дисплазии шейки матки и антиоксидантный комплексный препарат – напиток Соло, рекомендуемый для профилактики и лечения рака молочной железы. В Москве выпускается лечебно-косметическое масло «Остеол» из сбора с лабазником, рекомендуемое при болях в суставах, мышцах и позвоночнике, остеохондрозе, радикулите, артрите, артрозе, остеоартрозе, подагре, разрывах и растяжениях связок, посттравматических отёках и абсцессах. В Новокузнецке выпускается сироп «Таволга» с лабазником, который используется как адапционное, иммуностимулирующее средство. В последнее время обнаружен цитостатический эффект лабазника при наружном применении. Отвар в эксперименте проявляет антиканцерогенную активность: тормозит развитие аденокарциномы молочной железы, толстой и прямой кишки, обладает дипримирующим эффектом.

Препараты из листьев и цветков назначают при простудных заболеваниях, туберкулёзе, анемии, бронхиальной астме, гриже, дизентерии, хроническом холецистите и заболеваниях верхних дыхательных путей. Свежие и сушёные молодые листья используют в салатах и супах [3].

Целью данной работы было изучение дубильных веществ, антиоксидантной активности, определение водорастворимых пектинов в листьях и стеблях лабазника вязолистного, собранного в периоды начала и завершения цветения в различных местах произрастания.

В данной работе исследованы образцы лабазника вязолистного (листья, стебли), собранные в период начала цветения для образцов 3, 4 (с. Гизель, Республика Северная Осетия – Алания) и 5, 6 (с. Вязовое, Жердевский район Тамбовской области). Для образцов 1, 2 (с. Майрамадаг, Республика Северная Осетия – Алания) и 7, 8 (Токарёвский район Тамбовской области) – в период завершения цветения. Листья и стебли после сбора подвергались воздушно-теневого сушке. Исходные сухие образцы измельчали до максимального размера частиц 0,8 мм. Водные экстракты из сырья лабазника приготавливали настаиванием с кипящей водой (в соотношении 1:50 в пересчёте на сухой вес образца) по ГОСТ [4].

Дубильные вещества в сырье лабазника вязолистного определяли титрованием раствором калия перманганата [5]. Для определения антиоксидантных свойств образцов использовали кулонометр «Эксперт-006» НПФ ООО «Эконикс-Эксперт», г. Москва. Результаты анализов представлены в табл. 1 в мг резвератрола на 100 г абсолютно сухого образца лабазника (RAE₁) и в мг резвератрола на 100 мл водного экстракта (RAE₂). При статистической обработке результатов из 5 определений использовали значения среднего арифметического (\bar{X}), $\Delta\bar{X}$ и относительного стандартного отклонения Sr, которое не превышало значения 0,05. Для выбора доверительного интервала среднего значения полагали P=0,95.

Таблица 1 – Суммарная концентрация дубильных веществ, антиоксидантов и водорастворимых пектинов в растительном сырье водных извлечений лабазника вязолистного

№	Дубильные вещества, % масс.	RAE ₁ , мг на 100 г	RAE ₂ , мг на 100 мл	Sr	ВРП ₁ , г на 100 г	ВРП ₂ , г на 100 мл
1	7,5	2,35±0,10	0,047±0,002	0,01	5,60	0,11
2	6,6	0,65±0,05	0,013±0,001	0,03	3,60	0,07
3	7,6	3,15±0,10	0,063±0,002	0,01	4,60	0,09
4	6,6	0,80±0,10	0,016±0,002	0,04	5,00	0,10
5	7,3	3,95±0,15	0,079±0,003	0,02	2,80	0,06
6	5,9	2,65±0,25	0,053±0,005	0,04	3,80	0,08
7	7,8	3,95±0,15	0,079±0,003	0,02	1,00	0,02
8	6,8	2,10±0,05	0,042±0,001	0,01	3,20	0,06

Водорастворимые пектины (ВРП) определялись кальций-пектатным методом. Во всех пробах осаждали ВРП, добавляя к 25 мл водного экстракта 50 мл 2 М раствора кальция хлорида. Осадки фильтровали через фильтр – белая лента, кальция пектаты 2 раза промывали холодной водой, смачивая весь фильтр, затем 2 раза горячей водой (75°C), на каждую промывку расходовали по 25 мл воды. Результаты анализов приведены в табл. 1 в граммах на 100 г абсолютно сухого исходного образца (ВРП₁) и на 100 мл водного экстракта (ВРП₂).

По полученным данным, содержание дубильных веществ во всех образцах примерно одинаково и составляет в листьях 7,3-7,8% масс., в стеблях – 5,9-6,8% масс. Максимальное содержание антиоксидантов наблюдается в образцах 5 и 7 – 3,95 мг на 100 г абсолютно сухого образца (в пересчёте на резвератрол), минимальное содержание обнаружено в образцах 2 и 4 – 0,65 и 0,80 мг. Максимальное значение по содержанию ВРП наблюдается в образцах 1-4. Минимальное значение – в 7 образце и составляет 1,00 г ВРП на 100 г абсолютно сухого образца лабазника и 0,02 г – на 100 мл водного извлечения.

Полученные данные показывают большое содержание дубильных веществ и антиоксидантов в листьях лабазника вязолистного от которых зависит в основном цвет, вкус и аромат фиточаев. Проведённые исследования являются основой для целенаправленных работ по изучению биологической ценности лабазника вязолистного для решения вопроса его использования в качестве лекарственного растительного сырья.

Библиографический список

1. Некоторые морфометрические показатели и сырьевая фитомасса побегов и клонов *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim на Севере Карельского перешейка (Ленинградской области) / Растительные ресурсы. – 2003. – Т. 39, № 4. – С. 48-54.
2. Фадеев, Н.Б. Перспективы применения рода лабазник (*Filipendula* Mill.) / Н.Б. Фадеев // Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений: сб. науч. трудов. – М.: ВИЛАР, 2004. – Т. 1. – С. 328-331.
3. Атлас лекарственных растений России. – М.: ВИЛАР, 2006. – С. 159-163.
4. ГОСТ 1938-85. Чай. Правила приемки, методы анализа. – М.: ИПК Изд-во стандартов, 2001. – 9 с.
5. Гринкевич, Н.И. Химический анализ лекарственных растений / Н.И. Гринкевич, А.Н. Сафронич. – М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.

УДК 582.734.4:547.458

О.Н. Комина, Н.С. Фурса

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Получение и исследование полисахаридного комплекса листьев малины обыкновенной

Малина обыкновенная (*Rubus idaeus L.*) семейства розоцветных (*Rosaceae Juss.*) – широко распространённое растение. Как лекарственное и пищевое растение она известна с древнейших времен. С лечебной целью её плоды применяют при многих заболеваниях. Они улучшают аппетит и деятельность кишечника, проявляют анальгезирующее, гиполипидемическое, жаропонижающее, противорвотное действие, оказывают отхаркивающий и противовоспалительный эффекты, полезны при респираторных инфекциях, хроническом ревматизме и кори, наружно используют при экземе, угрях, конъюнктивите. Несмотря на то, что зарегистрированным сырьём малины как потогонного средства являются плоды, в настоящее время пристальный интерес вызывает возможность использования её листьев. Их употребляют в народной медицине при заболеваниях верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Они проявляют противогрибковую активность, обладают тонизирующими и спазмолитическими свойствами. В тибетской и корейской медицине листья используют при заболеваниях центральной нервной системы, острых и хронических инфекциях и др. [3].

Химический состав листьев малины недостаточно изучен, в частности их полисахаридный комплекс (ПСК).

Цель исследования – выявить и исследовать компонентный состав полисахаридного комплекса листьев малины обыкновенной, собранных в 2005 г. в окрестностях г. Ярославля в хвойном лесу в период плодоношения.

Для обнаружения свободных моносахаридов получали водное извлечение из листьев малины в соотношении 1:10, которое наносили на хроматографическую бумагу марки FN-4 производства Германии и хроматографировали в следующих системах растворителей: н-бутанол – кислота уксусная – вода 4:1:2 и н-бутанол – пиридин – вода 2:1:2 с достоверными образцами галактозы, глюкозы, фруктозы, рамнозы, ксилозы, арабинозы, галактуроновой и глюкуроновой кислот производства фирмы Sigma (США). В результате хроматографирования идентифицированы глюкоза, галактоза и глюкуроновая кислота.

Извлечение полисахаридов проводили последовательно по методике Н.К. Кочеткова. Сначала выделяли фракцию водорастворимых полисахаридов (ВРПС), затем – пектиновых веществ (ПВ) [2].

Для удаления веществ полифенольной природы предварительно листья подвергали исчерпывающему экстрагированию спиртом этиловым 70% [1]. Для получения ВРПС использовали воздушно-сухой шрот сырья после экстракции полифенольных соединений. Для этого 130 г воздушно-сухого шрота экстрагировали 6 л горячей воды при нагревании до 100°C в течение 18 часов, фильтровали и упаривали до 1/5 первоначального объёма. Полисахариды осаждали пятикратным (по отношению к извлечению) объёмом спирта этилового 96% при комнатной температуре. Выпавшие плотные осадки отфильтровывали, промывали спиртом, затем высушивали на воздухе и взвешивали. Из шрота, оставшегося после выделения ВРПС, извлекали пектиновые вещества. Экстракцию сырья осуществляли смесью 0,5% растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата (1:1) в соотношении 1:3 при 100°C на протяжении 12 часов. Извлечение концентрировали, осаждали трёхкратным объёмом спирта этилового 96% и образовавшиеся осадки отфильтровывали, промывали спиртом этиловым 96%, высушивали на воздухе и взвешивали.

Для установления моносахаридного состава ВРПС и ПВ проводили гидролиз серной кислотой при 100°C в течение 2 часов. В гидролизатах наличие моносахаридов выявляли одномерной восходящей хроматографией на бумаге марки FN-4. Наибольшей разделяющей способностью, обнаруженной в ходе эксперимента, обладали такие системы растворителей, как этилацетат – кислота уксусная – кислота муравьиная – вода (18:3:1:4) и н-бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:2). В качестве свидетелей служили образцы галактозы, глюкозы, фруктозы, рамнозы, ксилозы, арабинозы, галактуроновой и глюкуроновой кислоты (Sigma). Хроматограммы после высушивания на воздухе обрабатывали анилинфталатным реактивом и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C, при этом моносахариды проявлялись в виде красновато-коричневых пятен.

Содержание кислых и восстанавливающих сахаров в отдельных фракциях полисахаридного комплекса определяли спектрофотометрически: восстанавливающие сахара – по реакции с пикриновой кислотой в щелочной среде, кислые сахара – по реакции с карбазолом в среде кислоты серной концентрированной [1].

В результате предпринятых исследований из листьев малины обыкновенной выделены фракции ВРПС и ПВ. Первая из них представляла собой аморфный порошок светло-коричневого цвета, при растворении которого в воде образовывался опалесцирующий раствор (рН 1% водных растворов находилось в пределах 5-6). Он также растворялся в водных растворах кислот и щелочей и не растворялся в органических растворителях. ВРПС давали положительные реакции осаждения со спиртом, ацетоном, реакцию с реактивом Фелинга после кислотного расщепления полисахаридов [4].

Фракция пектиновых веществ представляла собой аморфный порошок светло-серого цвета, хорошо растворимый в воде с образованием вязких растворов (рН 1% водного раствора находился в пределах 3-4). Водные растворы пектиновых веществ осаждались раствором алюминия сульфата 1% с образованием пектатов.

Выход фракции ВРПС и фракции пектинов составил 10,98 и 9,29% соответственно.

При количественном определении установили, что содержание восстанавливающих сахаров в гидролизате водорастворимой фракции находилось в пределах 17,76%, в гидролизате фракции пектинов – 23%, а содержание кислых сахаров – 24,25 и 17,87% соответственно. Результаты определений отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание отдельных фракций полисахаридного комплекса в листьях малины обыкновенной

Полисахаридный комплекс	Выход из воздушно-сухого сырья, %	Восстанавливающие сахара, %	Кислые сахара, %
ВРПС	10,98	17,76	24,25
ПВ	9,29	23,00	17,87

Хроматографией на бумаге во фракциях ВРПС и ПВ обнаружили глюкозу и ксилозу.

Таким образом, в результате проведенных исследований выделен и разделён на фракции полисахаридный комплекс из листьев малины обыкновенной, представленный водорастворимыми полисахаридами и пектиновыми веществами, состоящими из глюкозы и ксилозы. При спектрофотометрическом количественном определении найдено высокое содержание восстанавливающих и кислых сахаров в отдельных фракциях.

Библиографический список

1. Горин, А.Г. Получение и фитохимическое исследование полисахаридов из лекарственных растений / А.Г. Горин // Тез. докл. Всероссийского съезда фармацевтов. – Свердловск, 1975. – С. 313-314.
2. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных природных соединений / Н.К. Кочетков. – М.: Химия, 1970. – 378 с.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства *Nyctaginaceae* – *Haloragaceae* / под ред. П.Д. Соколова. – Л.: Наука, 1987. – 328 с.
4. Степаненко, Б.Н. Химия и биохимия углеводов (Полисахариды) / Б.Н. Степаненко. – М.: Высшая школа, 1978. – 256 с.

УДК 615.322:546].074:543.42

Д.А. Коновалов, Д.С. Коновалова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Элементный состав надземной части пиретрума девичьего (*Pyrethrum parthenium*)

Pyrethrum parthenium (L.) Smith (пиретрум девичий), сем. *Asteraceae* – многолетнее травянистое растение высотой до 50 см. Произрастает естественно в Крыму, Закавказье и в России. Издавна применяется в народной медицине при артритах, мигрени и женских заболеваниях [1,2].

Известно, что немаловажную роль в лекарственных свойствах растений играет минеральный комплекс. Многие патологические процессы в организме сопровождаются нарушением ионного равновесия. В частности, это касается язвенных патологий желудочно-кишечного тракта, которые являются причиной или следствием нарушения процессов секреции. А последние в свою очередь прямо зависят от соотношения ионов Na^+ и K^+ в биологических средах организма и проницаемости клеточных мембран, которая регулируется ионами Ca^{++} и Mg^{++} . Кроме того, такие элементы, как Fe, Co, Cu, Zn, Mn, Mo, входят в состав коферментов и во многом определяют ход обменных процессов организма. Вместе с тем некоторые элементы являются токсичными (Rb, Sc, La, As, Sb, Cr и др.), попадая в организм, они могут включаться в состав коферментов по принципу замещения и блокировать те или иные биохимические процессы. Тяжёлые металлы (Pb, Cd, Au и др.) способны кумулироваться в тканях организма (костная ткань, зубы, волосы), при этом нарушается структура и функции последних [3]. Обнаружение тяжёлых и токсических элементов актуально с экологической точки зрения при решении вопросов по заготовке лекарственного растительного сырья и использованию его в медицинской практике.

Для изучения элементного состава *Pyrethrum parthenium* была взята его надземная часть, собранная в фазу цветения у подножья горы Бештау (г. Пятигорск) в июне 2006 г. Высушенное до воздушно-сухого состояния растительное сырьё (5 г) предварительно озоляли при температуре $525 \pm 25^\circ\text{C}$ в течение 2 часов в силитовой печи КО-14. Полуколичественный спектральный анализ проводили методом испарения в приборе ДФС-8-1. Результаты анализа приведены в табл. 1. Приблизительное содержание макроэлементов представлено в табл. 2.

В надземной части *Pyrethrum parthenium* обнаружено 22 элемента. Учитывая применение растения в народной медицине, анализировался состав токсичных элементов, таких как свинец, медь, олово, хром, содержание которых не выходит за пределы допустимых концентраций, установленных СанПиН [4].

Таблица 1 – Элементный состав надземной части *Pyrethrum parthenium*

№	Элемент	%*	№	Элемент	%*
1	Медь	0,003	25	Хром	0,0006
2	Цинк	0,01	26	Бериллий	—
3	Свинец	0,001	27	Иттрий	—
4	Серебро	0,00001	28	Иттербий	—
5	Висмут	—	29	Цирконий	—
6	Мышьяк	—	30	Ниобий	—
7	Сурьма	—	31	Скандий	—
8	Олово	—	32	Церий	—
9	Молибден	0,0005	33	Лантан	—
10	Вольфрам	—	34	Уран	—
11	Кадмий	—	35	Торий	—
12	Индий	—	36	Тантал	—
13	Таллий	—	37	Золото	—
14	Галлий	0,0001	38	Гафний	—
15	Германий	—	39	Гадолиний	—
16	Барий	0,05	40	Платина	—
17	Стронций	0,1	41	Железо	0,3
18	Фосфор	>1	42	Бор	0,01
19	Литий	—	43	Калий	>1
20	Марганец	0,08	44	Натрий	>1
21	Кобальт	—	45	Кальций	>1
22	Никель	0,001	46	Магний	>1
23	Титан	0,03	47	Алюминий	0,6
24	Ванадий	0,0005	48	Кремний	>1

Примечание: * – содержание элемента в золе *Pyrethrum parthenium*.

Таблица 2 – Макроэлементы надземной части *Pyrethrum parthenium*

№	Элемент	%*
1	Фосфор	≈3
2	Калий	≈30
3	Натрий	≈0,5
4	Кальций	≈10
5	Магний	≈2
6	Кремний	≈3

Примечание: * – содержание элемента в золе *Pyrethrum parthenium*.

На основании полученных данных можно сделать вывод о безопасности данного вида с точки зрения содержания токсичных элементов, в том числе и тяжёлых металлов.

Библиографический список

1. Abourjaily, P. Feverfew: A Practical Review / Paul Abourjaily // *Nutrition in Clinical Care*. – 1999. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 87-94.
2. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: учеб. пособие / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб.: Специальная Литература, 1999. – 407 с.
3. Слесарев, В.И. Химия. Основы химии живого: учебник для вузов / В.И. Слесарев. – СПб.: Химиздат, 2000. – 768 с.
4. СанПиН 2.3.2. 1078-01. 1078-01. Гигиенические требования безопасности пищевой ценности пищевых продуктов. – М.: ФГУП «ИнтерСЭН», 2002. – 168 с.

УДК 582.912:547.56

М.С. Коротаева, Н.С. Фурса

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Сезонная динамика накопления фенольных соединений в побегах багульника болотного

Влияние экологических факторов на биогенез природных соединений общеизвестно. На накопление действующих веществ влияет возраст растения, фаза вегетации, время года, различные часы суток и др. Все названные факторы имеют существенное значение при заготовке качественного растительного сырья и приготовлении из него эффективных лекарственных средств.

Лекарственные свойства растений неодинаковы в зависимости от времени их сбора, что главным образом обусловлено изменением на протяжении жизни растения содержания основных фармакологически активных веществ. Наряду с этим определенное значение в выраженности лечебных свойств растения имеет также их сезонная динамика накопления.

Таблица 1 – Содержание арбутина, флавоноидов, гидроксикоричных кислот и полифенольных окисляемых соединений в побегах багульника болотного в зависимости от фаз вегетации

Время сбора	Фаза вегетации	Среднесуточная температура, °С	Содержание, %				
			арбутина	гидроксикоричных кислот	флавоноидов	ПОС	
203	8 мая	Весенняя	+12,5	5,209±0,057	1,729±0,047	0,773±0,010	7,134±0,228
	10 июня	Бутонизация	+15,5	5,102±0,051	2,276±0,066	0,882±0,013	6,402±0,224
	26 июня	Цветение	+14,2	4,250±0,051	1,785±0,048	1,096±0,014	5,153±0,144
	10 июля	Начало плодоношения	+19,9	6,266±0,056	2,212±0,060	1,322±0,017	6,085±0,213
	27 июля	Плодоношение	+23,3	6,067±0,053	2,239±0,058	1,344±0,016	6,892±0,234
	12 августа	—//—	+17,7	5,676±0,043	1,984±0,052	1,065±0,015	6,008±0,210
	19 сентября	—//—	+8,4	5,637±0,038	2,032±0,058	0,939±0,011	6,746±0,229
	10 октября	Осенняя	+13,2	5,802±0,058	2,003±0,052	0,981±0,015	7,564±0,257
	11 ноября	—//—	0	4,806±0,036	1,834±0,053	0,754±0,009	7,566±0,235
204	21 декабря	Зимняя	-2,8	5,598±0,062	2,005±0,061	1,128±0,016	7,079±0,205
	9 января	—//—	-22,6	5,162±0,051	1,896±0,042	1,007±0,014	6,716±0,235
	7 февраля	—//—	-3,9	5,858±0,040	2,525±0,340	1,204±0,017	8,608±0,310
	23 февраля	—//—	-2,5	5,744±0,038	2,387±0,035	1,311±0,017	9,360±0,326
	15 марта	—//—	-0,5	5,156±0,045	2,441±0,033	1,185±0,015	9,748±0,345
	6 апреля	Весенняя	+1,4	5,347±0,048	1,861±0,027	0,696±0,008	8,876±0,284
	20 апреля	—//—	+8,1	5,178±0,050	2,119±0,032	0,779±0,010	8,532±0,290
	9 мая	—//—	+14,0	4,604±0,055	2,690±0,040	0,819±0,007	10,019±0,321
	23 мая	Бутонизация	+10,5	4,287±0,060	1,923±0,027	0,752±0,007	6,369±0,217
	13 июня	Цветение	+13,2	4,193±0,042	2,325±0,033	0,835±0,010	7,355±0,250
	3 июля	Начало плодоношения	+18,3	5,090±0,066	1,767±0,022	0,888±0,011	4,954±0,168
	17 июля	Плодоношение	+18,0	4,180±0,054	1,991±0,022	0,808±0,011	7,011±0,252
	27 августа	—//—	+14,9	4,561±0,058	1,634±0,020	0,676±0,009	5,419±0,184
	23 сентября	—//—	+12,1	5,029±0,070	2,788±0,028	1,031±0,013	9,199±0,313
	14 октября	Осенняя	+5,0	5,649±0,073	3,129±0,028	1,048±0,015	9,014±0,336
	7 ноября	—//—	+3,6	5,029±0,060	2,448±0,037	0,843±0,010	8,039±0,289
	5 декабря	Зимняя	-8,1	5,905±0,065	2,170±0,030	0,846±0,011	5,289±0,169
19 декабря	—//—	-0,7	5,488±0,082	2,087±0,027	0,822±0,010	6,598±0,214	
205	3 января	—//—	-3,4	6,092±0,073	2,809±0,034	1,076±0,015	8,447±0,296
	26 января	—//—	-9,3	5,791±0,087	2,346±0,030	0,993±0,014	8,155±0,277
	9 февраля	—//—	-4,8	5,610±0,078	2,593±0,031	0,947±0,011	7,592±0,273
	22 февраля	—//—	-13,1	5,121±0,077	2,604±0,034	1,242±0,016	7,964±0,279
	11 марта	—//—	-8,2	5,324±0,079	1,477±0,015	1,307±0,018	5,234±0,173
	23 марта	—//—	-8,9	5,486±0,081	1,735±0,021	1,022±0,012	5,433±0,184
	3 апреля	Весенняя	+2,6	5,112±0,074	1,925±0,023	0,706±0,007	5,684±0,177
	20 апреля	—//—	+0,8	4,723±0,070	2,154±0,019	0,698±0,008	6,621±0,219
9 мая	—//—	+17,3	5,327±0,081	2,261±0,028	1,010±0,014	6,561±0,210	

Некоторые исследователи предпринимали изучение сезонной динамики накопления фенольных соединений в некоторых видах семейства вересковых и при этом выявили специфические особенности для каждого из них. Так, В.М. Минович с соавт. [2] установлено, что наибольшее содержание флавоноидов в рододендроне Адамса приходилось на фазу плодоношения, дубильных веществ – на начало вегетации, простых фенолов в пересчете на арбутин – на фазу созревания плодов. По данным Т.Н. Пензиной [3], максимальное содержание арбутина, флавоноидов и полифенольных окисляемых соединений в зимлобке зонтичной происходило в фазу осыпания плодов и семян (октябрь-ноябрь). А.А. Нечаевым с соавторами [5] в бруснике обыкновенной отмечено увеличение количества арбутина в период созревания плодов и после плодоношения. Содержание танидов от бутонизации до завязывания плодов снижалось, но в фазу плодоношения и осенней вегетации оно достигало наибольших значений.

А.С. Лантратовой с соавт. [4] обнаружено, что в процессе сезонного развития багульника болотного происходило изменение содержания минеральных веществ, в частности калия и меди, концентрация которых резко увеличивалась до фазы цветения, а также железа и марганца, количество которых постепенно снижалось от фазы цветения до фазы созревания плодов.

Знание сезонной динамики накопления биологически активных соединений позволяет не только выяснить их физиологическую роль в жизни отдельных растений, но в какой-то мере объяснить широту и разнообразие их фармакологических эффектов. Климатические условия вегетационного периода оказывают существенное влияние на наступление фенологических фаз развития и их продолжительность. Так, в годы с ранней и тёплой весной развитие багульника начиналось заметно раньше среднесезонных данных, а в холодную затяжную весну – задерживалось. Кроме того, продолжительность цветения багульника в тёплые годы составляла 16-18 дней, в прохладные – 34-37 дней [4].

Объектом предпринятого нами исследования служили побеги багульника болотного, заготовленные в окрестностях г. Буй Костромской области на протяжении 2003-2005 гг.

Количественное содержание отдельных классов фенольных соединений, в частности, гликозидов, простых фенолов, флавоноидов, гидроксикоричных кислот и полифенольных окисляемых соединений (ПОС), определяли по методикам, модифицированным нами применительно к объекту исследования [1].

Результаты исследований приведены в табл. 1, из данных которой следует, что максимальное содержание арбутина и флавоноидов в 2003-2004 гг. в побегах багульника приходилось на фазу начала плодоношения и плодоношения (10-27 июля). Для гидроксикоричных кислот максимумы наблюдались зимой (7-23 февраля) и в начале весны (15 марта), ПОС – в начале весны (15 марта). В 2004-2005 гг. наибольшие концентрации арбутина обнаружены в середине зимы (3 января), гидроксикоричных кислот – в середине осени (14 октября) и зимы (3 января), флавоноидов – в начале весны (11 марта), ПОС – весной (9 мая) и осенью (23 сентября).

Таким образом, на основании изучения сезонной динамики накопления фенольных соединений в побегах багульника прослеживается, что в холодное время года их содержание возрастало, а в тёплое – снижалось. Вместе с тем, определённые различия между данными двух лет, возможно, связаны с особенностями погодных условий, а также с неодинаковым временем наступления фаз вегетации растения в разные годы.

Библиографический список

1. Коротаева, М.С. Фармакогностическое изучение четырех видов рода *Ledum* L.: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / Коротаева М.С. – Пермь, 2006. – 23 с.
2. Минович, В.М. Динамика накопления фенольных соединений в надземных органах рододендрона Адамса / В.М. Минович, Г.М. Федосеева, А.П. Федосеев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 38-39.
3. Пензина, Т.Н. Динамика содержания фенольных соединений в листьях зимолюбки зонтичной / Т.Н. Пензина // Здравоохранение Башкортостана. – 2002. – № 2. – С. 83-85.
4. Сезонное развитие сабельника болотного и багульника болотного в Южной Карелии и динамика содержания минеральных и органических веществ в их растительном сырье / А.С. Лантратова [и др.] // Сезонная ритмика и продуктивность дикорастущих лекарственных растений. – М., 1988. – С. 62-73.
5. Содержание арбутина и танидов в листьях *Vaccinium vitis-idaea* L. в зависимости от фазы развития и фитоценологических условий (нижнее Приамурье) / А.А. Нечаев [и др.] // Раст. ресурсы. – 1989. – Вып. 3. – С. 365-370.

УДК 615.243.3:615.322

Д.С. Круглов, А.С. Агапкина, О.П. Свечникова, С.А. Ключкова

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Спектрофотометрическое определение суммы фенолкарбоновых кислот некоторых растений семейства *Boraginaceae*

Фенолкарбоновые кислоты наряду с углеводами и белками являются самыми распространёнными веществами в растениях. Они принимают участие в дыхании растений, биосинтезе белков, жиров и других веществ вторичного метаболизма. Многие из фенолкарбоновых кислот являются фармакологически активными веществами и участвуют в суммарном эффекте препаратов из лекарственных растений.

Исследованиями [2] была установлена противоязвенная активность препаратов из медуницы мягчайшей, что, вероятно, связано с наличием в её составе микроэлементов кровяного комплекса. Исследования микроэлементного состава других представителей семейства *Boraginaceae* [3] позволяют рассматривать их как перспективные для фитотерапии анемий.

Целью данной работы являлось количественное определение суммы фенолкарбоновых кислот в некоторых представителях семейства *Boraginaceae*. В качестве объектов исследования были взяты 3 вида медуниц (мягчайшая – *Pulmonaria mollissima* A. Kerner, неясная – *P. obscura* Dumort и лекарственная – *P. officinalis* L.), а так-

же трава синяка обыкновенного – *Echium vulgare* L. и трава бруннеры сибирской – *Brunnera sibirica* Steven, собранные в 2006 г. (табл. 1)

Таблица 1 – Объекты исследования

Растение	Сырьё	Фаза	Место сбора
<i>P. mollissima</i>	листья	цветение	Новосибирская область. Кольванский район. Смешанный сосново-березовый лес
<i>P. obscura</i>	листья	цветение	Ярославская область. Смешанный елово-березовый лес
<i>P. officinalis</i>	листья	цветение	Германия. Окрестности г. Дюссельдорф. Лиственный лес
<i>E. vulgare</i>	трава	цветение	Новосибирская область. Тогучинский район. Березовый колос
<i>B. sibirica</i>	трава	цветение	Томская область. Томский район Смешанный сосново-осиновый лес

Для получения суммарного извлечения сырьё подвергали трёхкратной экстракции: 1 экстракция – аналитическую навеску измельчённого сырья заливали спиртом этиловым 90% в соотношении 1:30 и настаивали при комнатной температуре 24 часа. После фильтрации извлечения сырьё повторно экстрагировали спиртом этиловым 80% в соотношении 1:20 на водяной бане в течение 30 мин. Полученное извлечение отфильтровывали и сырьё снова экстрагировали спиртом этиловым 70% в соотношении 1:20 на водяной бане в течение 30 мин. Полученные фильтраты объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 5 мл спирта этилового 80%. Полученный экстракт количественно наносили на хроматографическую бумагу «Ленинградская средняя» в 4-х повторностях и хроматографировали в системе растворителей кислота уксусная ледяная – вода в соотношении 2:98. Параллельно хроматографировали растворы стандартных образцов фенолкарбоновых кислот (хлоргеновой, хелидоновой, хинной, кофейной, галловой, транскоричной, феруловой, м-оксикоричной). Из полученных хроматограмм, одно нанесение использовали для проведения качественных цветных реакций в сравнении с хроматограммами свидетелей. Определяли расположение и цвет пятен в УФ свете (366 нм) до и после обработки 2% спиртовым раствором натрия гидроксида, а также цвет пятен после обработки хроматограмм диазореактивом Паули.

Остальные нанесения вырезали, измельчали и исчерпывающе элюировали фиксированными объёмами спирта этилового 50%.

Для полученных элюатов регистрировали УФ спектр на спектрофотометре СФ-56 и сравнивали с УФ спектрами стандартных образцов. На основании проведённого анализа выбирали характерную фенолкарбоновую кислоту, в пересчёте на которую определяли количественное содержание суммы фенолкарбоновых кислот. Количественное определение проводили с использованием градуировочных графиков по стандартным фенолкарбоновым кислотам.

По характерным максимумам поглощения в диапазоне длин волн УФ света 200-400 нм для исследуемых элюатов были выбраны для расчётов следующие фенолкарбоновые кислоты и аналитические длины волн:

- для медуниц всех видов – хлоргеновая кислота (326 нм);
- для с. обыкновенного – транс-коричная кислота (267 нм);
- для б. сибирской – кофейная кислота (312 нм).

Наличие выбранных характерных кислот в суммарных извлечениях из соответствующих растений подтверждается и качественными цветными реакциями на хроматограммах. При этом полученные характеристические спектры стандартных образцов хорошо согласуются с данными, приводимыми в работе [1].

Расчет суммы фенолкарбоновых кислот производился по формуле:

$$X = \frac{A \times V_1 \times V_2 \times n \times 100}{k \times m \times V_a \times (100 - w)},$$

где X – содержание суммы фенолкарбоновых кислот, %; A – оптическая плотность элюата при выбранной длине волны; k – коэффициент зависимости оптической плотности от концентрации (определялся из калибровочного графика); V_1 – объём спирта, которым смывали сухой остаток, мл; V_2 – объём полученного элюата, мл; V_a – объём раствора, нанесённого на хроматограмму, мл; m – масса навески сырья, г; n – разведение элюата, примененное при измерении УФ спектра; w – потеря в массе сырья при высушивании, %.

УФ спектры элюатов из растений одного рода (виды медуниц) оказались весьма близки, и преобладающей в сумме фенолкарбоновых кислот оказалась хлоргеновая кислота. Растения других родов отличаются по спектральным характеристикам, и в сумме фенолкарбоновых кислот преобладают транс-коричная кислота (для *E. vulgare*) и кофейная (для *B. sibirica*). При этом растения разных родов также различаются и по абсолютному содержанию суммы кислот (табл. 2).

Таблица 2 – Сумма фенолкарбоновых кислот в сырье в пересчёте на характерную кислоту и абсолютно сухое сырьё

Растение	Характерная кислота	Аналитические волны, нм	Содержание фенолкарбоновых кислот, %
<i>P. mollissima</i>	хлорогеновая	326	1,53±0,07
<i>P. obscura</i>	хлорогеновая	326	2,02±0,08
<i>P. officinalis</i>	хлорогеновая	326	1,33±0,06
<i>E. vulgare</i>	транс-коричная	267	1,13±0,05
<i>B. sibirica</i>	кофейная	312	0,63±0,06

Выявленные различия в качественном составе и количественном содержании фенолкарбоновых кислот позволяют предполагать и отличия в фармакологической активности фитопрепаратов на основе исследуемых растений.

Библиографический список

1. Бандюкова, В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды / В.А. Бандюкова // Химия природных соединений. – 1983. – № 3. – С. 263-273
2. Круглов, Д.С. Оценка фармакологической активности экстракта из надземной части *Pulmonaria mollissima* / Д.С. Круглов, М.А. Ханина, О.В. Третьякова // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 1. – С. 28-29.
3. Круглов, Д.С. Параметрический подход к классификации лекарственных растений, применяемых в фитотерапии анемий / Д.С. Круглов, М.А. Ханина // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы X Междунар. съезда. – СПб., 2006. – С. 193-198.

УДК 615.243.3:615.322

Д.С. Круглов, А.В. Ильиных

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Исследование некоторых соединений фенольной природы в вегетативных и генеративных органах черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.)

Плоды черники рекомендуются в составе диет для больных железодефицитной анемией (ЖДА), что связано с наличием в плодах полифенольных соединений и микроэлементов, влияющих на кроветворение. Учитывая специфику синтеза биологически активных соединений (БАС) в растениях, можно ожидать, что в вегетативных органах концентрация БАС будет выше, чем в генеративных. В наших исследованиях [4] было показано, что содержание микроэлементов кроветворного комплекса – Fe, Mn, Cu существенно выше в вегетативных органах ч. обыкновенной, что делает их перспективным сырьём для создания фитопрепаратов с противоанемическим действием. В этой связи представляет интерес сравнительное исследование фенольных соединений в листьях и плодах черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), которые также способны влиять на процессы кроветворения.

В качестве объектов исследования были выбраны листья и плоды ч. обыкновенной, собранные в 2006 г. в республике Бурятия в окрестностях пос. Гоуджекит под пологом хвойного зеленомошного леса.

Для получения суммарного извлечения высушенное и измельчённое сырьё подвергали трёхкратной экстракции – 1 экстракция: аналитическую навеску измельчённого сырья заливали спиртом этиловым 90% и настаивали при комнатной температуре 24 часа. После фильтрации сырьё повторно экстрагировали спиртом этиловым 80% на водяной бане в течение 30 минут. Полученное извлечение отфильтровывали и сырьё снова экстрагировали спиртом этиловым 70% на водяной бане в течение 30 минут. Полученные фильтраты объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 5 мл спирта этилового 80%.

Полученный экстракт количественно наносили на хроматографическую бумагу «Ленинградская средняя» в 4-х повторностях и хроматографировали восходящим методом в системе растворителей кислота уксусная ледяная – вода в соотношении 2:98. Из полученных хроматограмм одно нанесение использовали для проведения качественных цветных реакций в сравнении с растворами свидетелей. Определяли расположение и цвет пятен в УФ свете при 366 нм до и после обработки 2% раствором гидроксида натрия в спирте этиловом 95%, а также цвет пятен после обработки хроматограмм диазореактивом Паули.

Остальные нанесения вырезали, измельчали и элюировали фиксированным объёмом спирта этилового 50%.

Для полученных элюатов регистрировали УФ спектр на спектрофотометре СФ-56 и сравнивали с УФ спектрами известных кислот (стандартных образцов). На основании проведённого анализа выбирали характерную фенолкарбоновую кислоту, в пересчёте на которую определяли количественное содержание суммы фенолкарбоновых кислот. Количественное определение проводили с использованием градуировочных графиков по стандартным фенолкарбоновым кислотам. Расчёт суммы фенолкарбоновых кислот производился по формуле:

$$X = \frac{A \times V_1 \times V_2 \times n \times 100}{k \times m \times V_a \times (100 - w)},$$

где X – содержание суммы фенолкарбоновых кислот, %; A – оптическая плотность элюата при выбранной длине волны; k – коэффициент зависимости оптической плотности от концентрации (определялся из калибровочного графика); V_1 – объём спирта, которым смывали сухой остаток, мл; V_2 – объём полученного элюата, мл; V_a – объём раствора, нанесённого на хроматограмму, мл; m – масса навески сырья, г; n – разведение элюата, примененное при измерении УФ спектра; w – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Для определения флавоноидов приготавливали суммарное извлечение спиртом этиловым 70% в соотношении сырьё – экстрагент 1:50. Затем в мерную колбу на 25 мл помещали 2 мл извлечения, добавляли 0,1 мл кислоты уксусной концентрированной и 5 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида и объём доводили до метки. Сумму флавоноидов в пересчёте на рутин определяли спектрофотометрически по методике [3] по поглощению 410 нм.

Фармакопейными методами [2] определяли сумму антоцианов в пересчёте на цианидин-2,3-гликозид спектрофотометрически по поглощению 510 нм. Для этого использовали извлечения, полученные с применением в качестве экстрагента кислоты хлороводородной 1%. Арбутин определяли титрометрически, по известной фармакопейной методике [2] титрованием 0,1 М раствором йода.

Для извлечения, полученного из листьев черники, характерных максимумов поглощения для рутина (410 нм) и антоцианов (510 нм) обнаружено не было, что свидетельствует об отсутствии указанных соединений в вегетативных органах растения.

В УФ спектрах элюатов, полученных из извлечений плодов и листьев, были выявлены следующие характерные отличия:

- УФ спектр элюата извлечения из плодов имеет существенно больше максимумов в областях 200-220, 230-240 и 260-270 нм, что характерно для свободных оксibenзойных и оксикоричных кислот [1]. Наиболее интенсивный максимум был выявлен при 267 нм, что позволило сделать вывод о преобладании транс-коричной кислоты;
- УФ спектр элюатов извлечения из листьев имеет существенно больше максимумов в области 300-340 нм, что характерно для ацилированных гликозидов флавонов и флавонолов [1], например, для 2''-кофеилизоорентина характерен максимум при 337 нм. Наибольший максимум был выявлен при 312 нм, при наличии плато в области 296-300 нм и дополнительных максимумов при 220 и 240 нм, что позволило сделать вывод о преобладании кофейной кислоты.

Анализ полученных результатов (табл. 1) показывает, что вегетативные органы ч. обыкновенной содержат существенно большее количество промежуточных продуктов вторичного метаболизма, причём большинство фенолкарбоновых кислот вероятнее всего находится в форме ацилированных гликозидов. Генеративные органы содержат значительно больше конечных продуктов вторичного метаболизма рутина и антоцианидина, что хорошо объясняется особенностями физиологических процессов, протекающих в растениях.

Таблица 1 – Содержание групп фенольных соединений в плодах и листьях ч. обыкновенной, % (в пересчёте на абсолютно сухое сырьё)

Сырьё \ Соединение	Флаваноиды	Антоцианы	Арбутин	Фенолкарбоновые кислоты
Листья	—	—	3,1±0,1	4,45±0,09* ³
Плоды	0,37±0,02* ¹	1,2±0,04* ²	1,2±0,08	1,48±0,05* ⁴

Примечание: *¹ – в пересчёте на рутин; *² – в пересчёте на цианидин-2,3-гликозид; *³ – в пересчёте на кофейную кислоту; *⁴ – в пересчёте на транс-коричную кислоту.

Выявленные различия в качественном составе и количественном содержании групп биологически активных соединений фенольной природы объясняют различия в специфической активности фитопрепаратов из листьев и плодов черники. Рассматривая ч. обыкновенную как перспективное лекарственное сырьё для фитотерапии ЖДА, можно ожидать различные механизмы фармакологического действия при применении фитопрепаратов из вегетативных и генеративных органов растения.

Библиографический список

1. Бандюкова, В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды / В.А. Бандюкова // Химия природных соединений. – 1983. – № 3. – С. 263-273.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

3. ФСП 42-0330168301. Донника трава ангро. – 11 с.
4. Технология и стандартизация хлорофиллита / И.Н. Зилфикаров [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы X Междунар. съезда «Фитофарм-2006». – СПб., 2006. – С. 109-111.
5. Круглов, Д.С. Параметрический подход к классификации лекарственных растений, применяемых в фитотерапии анемий / Д.С. Круглов, М.А. Ханина // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы X Междунар. съезда «Фитофарм-2006». – СПб., 2006. – С. 193-198.

УДК 615.322:582.61

М.Ю. Кудряшова, М.А. Ханина

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Перспективы исследования лабазника вязолистного

В последние десятилетия значительно возрос интерес врачей и широких слоёв населения к фитотерапии – использованию растительных лекарственных средств, преимущество которых заключается в низкой токсичности, относительно редком индуцировании аллергических реакций, возможности длительного и безопасного применения [1].

В этом плане особый интерес представляет лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria Maxim.*) – многолетнее травянистое растение, представитель семейства розоцветные, широко распространённое на территории Сибири [7].

В Восточной Сибири л. вязолистный заменяется л. дланевидным – *Filipendula palmata (Pall.) Maxim.*

Анализ данных народной медицины [4,5,6] показал, что данные растения издавна применяются в качестве антиоксидантного, иммуностимулирующего, противовоспалительного, вяжущего средства, а также при заболеваниях лёгких и органов пищеварения. Кроме того, растения используются в качестве пищевого продукта в виде чая и при приготовлении салатов и супов.

Целью нашей работы было проведение сравнительного фармакогностического анализа надземной части л. вязолистного и л. дланевидного.

Для выполнения поставленной цели необходимо было решить ряд задач: провести сравнительный диагностический и фитохимический анализы сырья, определить показатели доброкачественности сырья л. вязолистного и л. дланевидного, собранных в разных точках ареала в различные фазы развития (табл. 1).

В результате сравнительного микроскопического анализа л. вязолистного (образцы № 1, 2, 3, 5) было установлено, что лист гипостоматический, эпидерма верхней и нижней стороны листа извилистостенная, толщина боковых стенок эпидермы варьирует, устьичный аппарат аномоцитного типа, на нижней стороне листа – обилие волосков простых, одноклеточных, разной длины с узкой полостью, располагающихся преимущественно по жилкам. Некоторые волоски являются железистыми, так как содержат секрет, окрашенный в жёлто-коричневый цвет. В паренхиме листа – обилие друз, также встречаются идиобласты с эфирным маслом. Сравнительный микроскопический анализ исследуемых образцов показал, что влияние экологических условий приводит к изменению степени извилистости клеточных стенок эпидермы листа, количества и размеров простых волосков.

Товароведческий анализ сырья травы л. вязолистного проводился общепринятыми и фармакопейными методами [2,3] по таким показателям, как влажность; зола общая; зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлороводородной; содержание экстрактивных веществ.

Установлено, что влажность образцов сырья лабазника (образцы № 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9) не превышает 8%.

Лекарственное растительное сырьё содержит не только органические, но и минеральные вещества. Нормирование их уровня в сырье является условием получения качественного сырья. С этой целью определяли содержание общей золы, которое в зависимости от места произрастания (образцы № 1, 2, 4, 8) варьирует от 8,0 до 10,6%. Содержание золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлороводородной в зависимости от места произрастания (образцы № 1, 2, 4, 8) составило 1,9, 1,5, 1,3% соответственно.

Для выделения комплекса БАВ (образец № 1) проводили экстракцию с помощью воды, 20, 40 и 70% спирта этилового. Сумма экстрактивных веществ в пересчёте на абсолютно сухое сырьё составила: 28,2, 33,7, 48,0, 30,0% соответственно, из чего сделали вывод, что лучшим экстрагентом является спирт этиловый 40%.

Общий фитохимический анализ и обнаружение отдельных классов БАВ проводились по общепринятым методикам [2,3]. В результате анализа обнаружили наличие дубильных веществ (преимущественно гидролизуемой группы), флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, кумаринов, аскорбиновой кислоты, полисахаридов и отсутствие сапонинов, антраценпроизводных и алкалоидов.

Таблица 1 – Образцы сырья *Filipendula ulmaria* и *Filipendula palmate*

№ образца	Наименование сырья	Место сбора	Фаза развития, дата сбора
1	Л. вязолистный	Новосибирская область, Тогучинский район, вдоль ручья	Фаза цветения Июль 2005
2	Л. вязолистный	Ярославская область, п. Карабиха, заливной луг	Фаза цветения 09.07.2006
3	Л. вязолистный	Красноярский край, г. Иланский, заливной луг	Фаза цветения 25.07.2006
4	Л. дланевидный	Республика Бурятия, правый берег реки Верхняя Ангара, подножие горы Кирон	Фаза цветения 26.07.2006
5	Л. вязолистный	Алтайский край, г. Белокуриха, вдоль реки Белокуриха	Фаза плодоношения 10.09.2006
6	Л. вязолистный	Новосибирская область, Тогучинский район, вдоль ручья	Фаза бутонизации 25.06.2005
7	Л. вязолистный	Новосибирская область, Тогучинский район, вдоль ручья	Фаза плодоношения Август, 2005
8	Л. вязолистный	Новосибирская область, Тогучинский район, вдоль ручья	Фаза цветения 10.07.2006
9	Л. вязолистный	Иркутская область	Фаза цветения Июль 2005

Качественный состав фенолкарбоновых кислот (образцы № 2, 4, 8) проводили методом бумажной хроматографии (бумага «Ленинградская-средняя», система растворителей: кислота уксусная – вода (2:98) [8]. Идентификацию веществ проводили по свечению в УФ свете до и после обработки хроматограмм спиртовым раствором натрия гидроксида (10 г/100 мл), окраске пятен после реакции диазосочетания (раствор диазотированной сульфаниловой кислоты (1 г/100 мл)) и по величинам R_f в сравнении с известными веществами. Хроматографический анализ показал присутствие 9 веществ, из которых были идентифицированы галловая, хлорогеновая, глюкуроновая кислоты.

Количественное содержание дубильных веществ (образец № 1, 9; титриметрический метод) и полисахаридов (образец № 1; гравиметрический метод) [2] в траве л. вязолистного составило 21,0 и 3,6% соответственно в образце № 1, а в образце № 9 количество дубильных веществ составило 13,0%.

Определение содержания кислоты аскорбиновой по органам растения проводилось по фармакопейной методике [2] титриметрическим методом (образец № 1). Сравнительный анализ показал, что наибольшее количество кислоты аскорбиновой содержится в цветках – 0,04%, содержание в листьях и стеблях варьирует в пределах от 0,02 до 0,03%.

Сравнительное содержание кислоты аскорбиновой в траве *Filipendula ulmaria* в различные фазы развития (образец № 1) показало, что наибольшее накопление кислоты аскорбиновой происходит в фазу цветения (0,04%), затем в фазу плодоношения (0,03%) и фазу бутонизации (0,02%).

Фармакологическое действие растения зависит и от элементного состава, который был определен методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой в институте Катализа СО РАН. В траве лабазника вязолистного (образец № 1) были обнаружены следующие элементы (в мкг/г) – Mn (40), Fe (70), Ni (7), Mg (2900), Zn (20), Si (1100).

Выводы

1. Выявлены микродиагностические признаки листьев л. вязолистного; установлено, что условия местообитания растений незначительно влияют на микродиагностические признаки.

2. Определён элементный состав травы *Filipendula ulmaria* Maxim.

3. Определены показатели доброкачественности сырья *Filipendula ulmaria* Maxim.: зола общая – 8,0-10,6%; зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлороводородной – не более 2%; влажность – не более 8%; экстрактивные вещества (лучший экстрагент – спирт этиловый 40%).

Библиографический список

1. Саратиков, А.С. Родиола розовая / А.С. Саратиков, Е.А. Краснов // Томск: Издательство Томского Университета, 2004. – 292 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Химический анализ лекарственных растений / Е.Я. Ладыгина [и др.] // М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.
4. Крылов, Г.В. Трава жизни и их искатели / Г.В. Крылов // Новосибирск: Западно-Сибирское книжное издательство, 1972. – 447 с.

5. Лавренов, В.К. 500 важнейших лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова // М.: ООО «Издательство АСТ», 2003. – 510 с.
6. Минаева, В.Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г. Минаева // Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1991. – 431 с.
7. Определитель растений Новосибирской области / И.М. Красноборов [и др.] // Новосибирск: Наука, Сибирское предприятие РАН, 2000. – 492 с.
8. Бандюкова, В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды / В.А. Бандюкова // Химия природных соединений. – 1983. – № 3. – С. 263-273.

УДК 582.5/9:581.45' 82

Т.П. Куликова, М.А. Галкин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Микроморфологическое строение черешка и эпидермы листа пяти видов Магнолиофит

В работе приведены сведения о форме черешка, строении его проводящей системы, структуры эпидермы листьев девясила мечелистного (*Inula ensifolia* L.); серпухи лучистой (*Serratula radiata* Bieb.); василька восточного (*Centaurea orientalis* L.); синяка обыкновенного (*Echium vulgare* L.); душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.), видов часто встречающихся на территории Северного Кавказа [1].

Форма и строение проводящей системы черешка, структура эпидермы изучались у средних листьев. Тип устьичного аппарата приводится по М.А. Барановой [2]. Всего изучено по 30 экземпляров каждого вида, взятых из различных частей ареала.

Результаты исследования

Девясил мечелистный (рис. 1). Форма черешков на поперечном сечении крылатая (рис. 1, а). Проводящая система биколлатерального пучкового типа, представлена 9 открытыми коллатеральными пучками. Центральный проводящий пучок значительно крупнее боковых проводящих пучков. Все проводящие пучки со стороны флоэмы армированы склеренхимой. Листовые пластинки амфистоматического типа. Антиклинальные стенки основных эпидермальных клеток адаксиальной и абаксиальной эпидермы извилистые (рис. 1, б, в). Устьичные аппараты аномоцитного типа. Трихомы представлены одноклеточными и многоклеточными кроющими волосками.

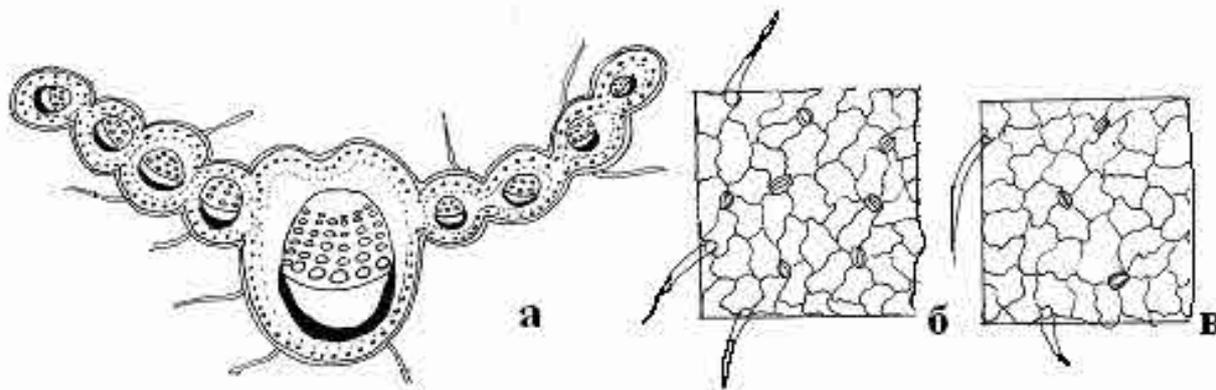


Рисунок 1 – Девясил мечелистный (*Inula ensifolia* L.): а – поперечный срез черешка, б – адаксиальная эпидерма, в – абаксиальная эпидерма

Серпуха лучистая (рис. 2). Форма черешков на поперечном сечении желобчатая (рис. 2, а). Проводящая система биколлатерального пучкового типа, представлена 15-17 коллатеральными проводящими пучками. Крупные проводящие пучки открытые, мелкие закрытые. Все проводящие пучки имеют склеренхимную обкладку. Листовые пластинки амфистоматического типа. Антиклинальные стенки основных эпидермальных клеток адаксиальной эпидермы прямые (рис. 2, б) и абаксиальной эпидермы извилистые (рис. 2, в). Устьичные аппараты аномоцитного типа. Трихомы представлены одноклеточными кроющими волосками.

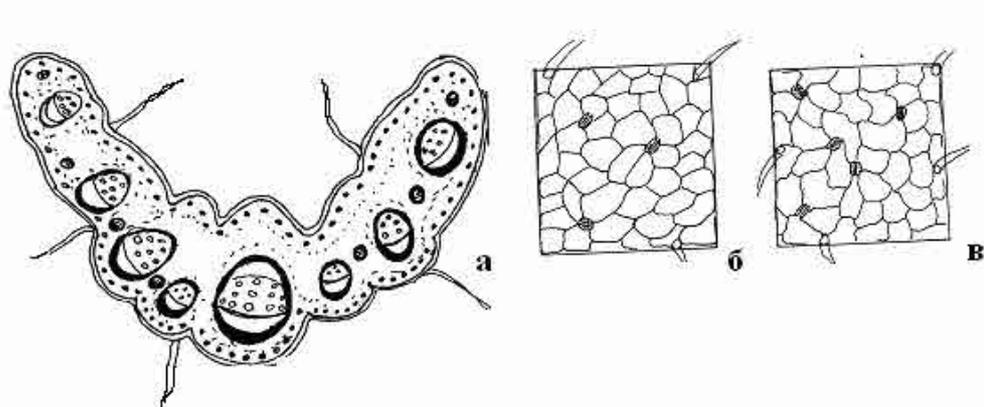


Рисунок 2 – Серпуха лучистая (*Serratula radiata* Bieb): а – поперечный срез черешка, б – адаксиальная эпидерма, в – абаксиальная эпидерма

Василек восточный (рис. 3). Форма черешков на поперечном сечении желобчатая (рис. 3, а). Проводящая система биколлатерального пучкового типа, представлена 15-17 коллатеральными проводящими пучками. Крупные проводящие пучки открытые, мелкие закрытые. Все проводящие пучки имеют склеренхимную обкладку. Листовые пластинки амфистоматического типа. Антиклинальные стенки основных эпидермальных клеток абаксиальной и адаксиальной эпидермы извилистые. Устьичные аппараты на абаксиальной эпидерме аномоцитного и анизокитного типов (рис. 3, в). Устьичные аппараты на адаксиальной эпидерме аномоцитного типа (рис. 3, б). Трихомы представлены одноклеточными кроющими волосками.

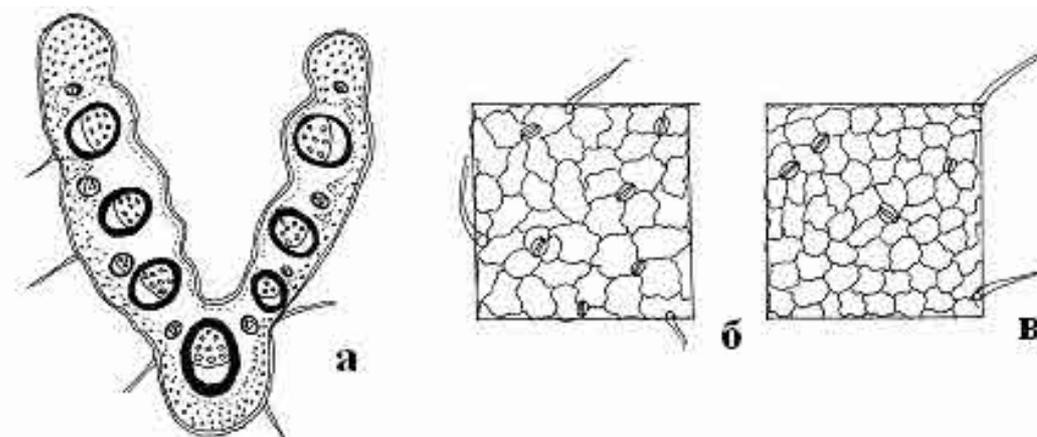


Рисунок 3 – Василек восточный (*Centaurea orientalis* L.): а – поперечный срез черешка, б – адаксиальная эпидерма, в – абаксиальная эпидерма

Синяк обыкновенный. Форма черешков на поперечном сечении желобчатая. Проводящая система биколлатерального пучкового типа, представлена 5 открытыми и 2-4 закрытыми коллатеральными пучками. Центральный проводящий пучок значительно крупнее боковых пучков. Все проводящие пучки армированы со стороны ксилемы и флоэмы тяжом склеренхимы. Листовые пластинки амфистоматического типа. Антиклинальные стенки основных эпидермальных клеток прямые. Устьичные аппараты на адаксиальной эпидерме аномоцитного типа, на абаксиальной эпидерме аномоцитного и анизокитного типов. Трихомы представлены одноклеточными кроющими волосками. В основании базальной части кроющие волоски окружены 8-12 клетками.

Душица обыкновенная. Форма черешков на поперечном сечении желобчатая. Проводящая система представлена открытым проводящим пучком, армированным со стороны флоэмы тяжом склеренхимы. Листовые пластинки амфистоматического типа. Антиклинальные стенки основных эпидермальных клеток прямые. Устьичные аппараты аномоцитного и диацитного типов. Трихомы представлены многоклеточными кроющими волосками и железками.

Библиографический список

1. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа. Определитель / А.И. Галушко. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1980. – Т. 3. – 327 с.

2. Баранова, М.А. Классификация морфологических типов устьиц / М.А. Баранова // Ботан. журн. – 1985. – Т. 20, № 12. – С. 1585-1595.
3. Галкин, М.А. Итоги микроморфологического исследования нодальной системы и эпидермы листа некоторых представителей семейства сложноцветных (*Asteraceae*) / М.А. Галкин, Л.М. Елисеева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 25-26.

УДК 615.322

Р.Дз. Кусова, А.Г. Сидakov, Т.М. Тохсырова

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

Влияние высокогорья на содержание дубильных веществ лещины обыкновенной

Горная часть Северной Осетии, занимающая ущелья, котловины, долины рек Центрального Кавказа, простирающиеся в широтном направлении от бассейна реки Терек до бассейна реки Урух, имеет очень много схожих природно-климатических черт. Это просматривается в рельефе, климате, высоте, местности, особенно в растительном покрове [1,2].

Как известно, химический состав растений зависит в основном от двух факторов:

1. Экологического (ландшафтно-геохимического), определяющего геохимическую обстановку произрастания растений, уровни содержания элементов, формы нахождения элементов (в том числе подвижные, доступные для растений);
2. Генетического, обуславливающего биогеохимическую специализацию отдельных семейств, родов и видов, а также формирование физиологических барьеров или порогов поглощения элементов в условиях повышенных концентраций их в среде в связи с систематическим положением видов и их физиологией.

Дифференциация почвенно-геохимических условий миграций на участках связана главным образом с различиями в увлажнении, засолении почв и литологии пород. От этих факторов зависят фармакогностические и фармакологические свойства лекарственных растений. В этой связи возникла необходимость в проведении ресурсного исследования химического состава наиболее распространённых лекарственных растений горной части Северной Осетии. Куртатинское ущелье богато своей лекарственной флорой. Это ущелье больше напоминает горную речную долину с широким спектром лекарственных растений. Границы фитозоны – от Дзивгис до Харисджин. С запада над зоной возвышается массив Кариу-хоха, с востока – Тбау-хох, с юга её обрамляют хребты, вершины и горные перемычки Бокового хребта.

Наиболее распространённым растением здесь является лещина обыкновенная (*Corylus avellana L.*), которая с давних пор широко используется в народной медицине как вяжущее, жаропонижающее, противодизентерийное средство, применяется при анемии, авитаминозах, гипертрофии предстательной железы, варикозном расширении вен, рахитах. Однако в химическом отношении это растение мало изучено, а тем более Фиагдонской фитозоны.

Следовательно, целью работы являлось качественное и количественное исследование дубильных веществ в листьях лещины обыкновенной (*Corylus avellana L.*).

Для определения дубильных веществ в исследуемом сырье брали 1,0 г предварительно измельчённых и высушенных листьев и заливали 100 мл воды, нагревали на водяной бане 30 мин, процеживая через вату, и с полученным извлечением проводили следующие качественные реакции:

1. К 1 мл извлечения добавляли раствор свинца ацетата 10%, осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли раствор квасцов железоаммониевых 5%. Наблюдалось появление чёрно-зелёного окрашивания, что характерно для наличия дубильных веществ конденсированной структуры.
2. К 1 мл извлечения добавили раствор желатина, приготовленный на 10% растворе натрия хлорида. При этом раствор мутнел.
3. К 1 мл извлечения добавляли несколько капель бромной воды. При этом сразу образовался осадок, который свидетельствовал о наличии конденсированных дубильных веществ.
4. Реакция с 40% раствором формальдегида. К 10 мл извлечения приливали 5 мл смеси (2 мл кислоты хлороводородной, разведённой в соотношении 1:1 и 3 мл 40% раствора формальдегида). Полученную смесь кипятили 30 минут в колбе с обратным холодильником. Выпадал красный творожистый осадок [3].

Для идентификации галловой кислоты в листьях лещины использовали хроматографический метод [4]. На бумажную хроматограмму наносили извлечение на 50% этиловом спирте и стандартный 1% раствор галловой кислоты. Хроматограмму помещали в 15% раствор уксусной кислоты, затем высушивали и обрабатывали молибдатом аммония. Пятна приобретали жёлтое окрашивание, которые наблюдали в УФ свете. Значение R_f пятен свидетеля в извлечении совпадают (рис. 1).

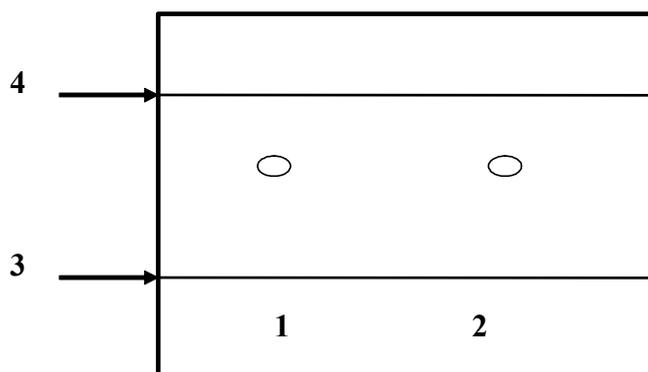


Рисунок 1 – Вид хроматограммы: 1 – Стандартный раствор галловой кислоты; 2 – извлечение; 3 – линия старта; 4 – линия финиша

В результате проведённых исследований установлено наличие в листьях лещины конденсированных дубильных веществ и галловой кислоты. Общепринятым методом определения количественного содержания дубильных веществ является перманганатометрический метод, описанный в ГФХI.

Параллельно проводили контрольный опыт. Содержание дубильных веществ (x , % табл. 1) в пересчёте на абсолютно сухое сырьё рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot T \cdot W \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot V_1(100 - B)},$$

где V , V_1 – соответственно объём раствора калия перманганата, пошедшего на титрование извлечений и контрольного опыта, мл; m – навеска сырья, г; T – Титр калия перманганата по определённым дубильным веществам (1 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата соответствует 0,004157 г концентрированных дубильных веществ, г/мл; W – соответственно объём извлечения и аликвотны, мл; B – влажность сырья, %.

Таблица 1 – Определение дубильных веществ в сырье

№	Навеска сырья	Найдено x , дубильных веществ, %	$ x_j - \bar{x} $	$(x_j - \bar{x})^2$	Метрологические характеристики
1	1,9997	9,70	0,01	0,0001	$\bar{x} = 9,69$
2	1,9900	9,65	0,04	0,0016	$S=0,0407$
3	2,0110	9,75	0,06	0,0036	$S\bar{x} = 0,0166$
4	1,9880	9,64	0,05	0,0025	$\Delta\bar{x} = \pm 0,04$
5	2,000	9,70	0,01	0,0001	$\bar{E} = 0,41\%$
6	2,0010	9,71	0,02	0,0004	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 9,69 \pm 0,04$

Следует отметить, что в листьях лещины обыкновенной, произрастающей на территории Фиагдонской фитоценозы Северной Осетии, содержится 9,69% дубильных веществ, и они могут быть рекомендованы в дальнейшем для использования в медицине как сырьё, содержащее дубильные вещества.

Библиографический список

1. Бероев, Б.М. Горы служат людям / Б.М. Бероев. – М.: Мысль, 1983. – 124 с.
2. Попов, К.П. О некоторых травянистых экосистемах Северной Осетии / К.П. Попов // Травянистые экосистемы Евразии: сб. материалов Международной конференции. – Краснодар, 1994. – С. 68.
3. Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.Н. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – М.: Высшая школа, 1983. – С. 29-191.
4. Количественное определение галловой кислоты / М.А. Мгебришвили [и др.] // Фармация. – 1992. – Т. 41, № 2. – С. 65-66.
5. Государственная фармакопея СССР. – X изд. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.

УДК 615.322:582.736.2:547.458.06(668.2)

Л.В. Лига́й, Б. Падону, М.М. Магонов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Химическое исследование полисахаридного комплекса растения *Caesalpinia bonduc* (*Caesalpinia*), произрастающего на африканском континенте (Республика Бенин), и изучение его токсичности

В народной медицине ряда стран Африки широкое применение находят корни *Caesalpinia bonduc* и знахарские препараты на её основе [1].

Известно, что препараты из корней, благодаря содержанию в них ряда природных веществ, используются как диуретические, противомикробные, противовирусные, антидиабетические, противораковые и отхаркивающие средства. При приеме наблюдается улучшение пищеварения, возбуждение аппетита [2]. В составе ряда пищевых добавок корни *Caesalpinia bonduc* применяют для лечения заболеваний печени и желчного пузыря, как отхаркивающее средство. Отвар из плодов и травы применяют при невралгии, поносе, наружно для промывания глаз, для полоскания рта при воспалительных процессах [3].

Однако наиболее широкое применение эти растения получили при коррекции патологий репродуктивной системы мужчин. Известно использование этих растений при лечении микробных и немикробных простатитов, аденомы предстательной железы. Данных о механизме действия природных веществ этих растений нет, в связи с чем представляется интересным изучить химический состав растений в целом и влияния на организм как суммарных извлечений, так и индивидуальных веществ [4].

Предварительными исследованиями на базе университета Абоме-Калави в Бенине установлено, что водные и спиртовые экстракты, полученные на спирте этиловом 40%, достоверно вызывают профилактическое и лечебное действие при гиперплазии предстательной железы белых крыс, что подтверждено гистологическими исследованиями [5].

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение полисахаридного комплекса из корней *Caesalpinia bonduc* и изучение его моносахаридного состава.

Из корней нами выделены следующие фракции водорастворимых полисахаридов (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозы (ГЦА и ГЦБ) по методике Кочеткова.

Для определения моносахаридного состава отдельных фракций полисахаридного комплекса полисахариды гидролизовали 2N серной кислотой при кипячении в течение 48 часов, с последующей нейтрализацией бария карбонатом. Идентифицировали моносахариды методом тонкослойной хроматографии. В качестве подвижной фазы применяли систему растворителей н-бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:5), проявляли хроматограмму раствором анилинфталатного реактива. Результаты проведённых исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Углеводные фракции	Выход, %	Моносахаридный состав после гидролиза				
		ксилоза	рамноза	арабиноза	галактоза	глюкоза
ВРПС	1,5	—	+	-	+	—
ПВ	1,25	—	—	+	+	+
ГЦ А	1,75	+	—	—	—	+
ГЦ Б	18,7	+	—	—	—	+

Количественное определение показало преобладание гемицеллюлозы – 18,7%, качественный состав последней указывает на преобладание полисахаридов типа ксилоглюканов.

При исследовании безопасности применения полисахаридного экстракта из корней *Caesalpinia bonduc* руководствовались методическими указаниями [6]. В экспериментах были использованы крысы линии «Вистар». При оценке острой токсичности использовали показатель ЛД₅₀, рассчитанный по методу Кербера [7].

Экспериментально установлено, что ЛД₅₀ экстракта *Caesalpinia bonduc* для самцов и самок крыс составила более 15 000 мг/кг, что позволяет его отнести согласно классификации опасности веществ по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1.007-76) к VI классу соединений.

Библиографический список

- Berhaut, J. Flore du Senegal / J. Berhaut. – Senegal, 1967. – 156 p.
- Okezie, Akobundu J. Guide des adventices d'Afrique de l'ouest / Okezie Akobundu J., Agyakwa C.W. / Senegal, 1989. – 352 p.
- Contribution aux etudes ethnobotaniques et floristiques en Republique Populaire du Benin/ Adjano-houn and al. Benin, 1989. – 358 p.
- Traditional medicine and Pharmacopeia. Contribution to Ethnobotanical and Floristic Studies in Western Nigeria / Adjano-houn and al. – Nigeria, 1991. – 79 p.

5. *Wahi, A. K. Phytochemical and Pharmacological studies on Caesalpinia bonduc Linn. (Purnarnava alkaloids) / Wahi A.K., Agrawal V.K., Gupta A.R.C. // National Academy Science Letters (India) . – 1997. – 20(9&10) . – 119-123.*
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. – М., 2000. – 398 с.
7. *Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.*

УДК 615.252.349.7'322.074:543.421

Е.Ф. Лозовицкая-Щербинина, И.В. Пшукова**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск****Минеральный состав лекарственного растительного сырья, обладающего противодиабетическим действием**

В последнее время всё большее внимание уделяется изучению содержания минерального состава лекарственного растительного сырья. Микроэлементы обладают высокой биологической активностью, участвуют во многих физиологических и биохимических реакциях и процессах, протекающих в организме, находятся в тесной взаимосвязи с другими биологически активными соединениями, являются составной частью ферментов, повышают неспецифическую резистентность к различным воздействиям [1]. Известно, что марганец обеспечивает снижение гипергликемии и утилизацию жира. Медь тормозит распад и способствует накоплению гликогена в печени, а также потенцирует гипогликемическое действие инсулина и использование глюкозы мышцами. Кадмий способствует гипогликемическому эффекту. Хром усиливает действие инсулина во всех метаболических процессах, регулируемых последним. Механизм действия хрома в этих процессах объясняется его активным присутствием в комплексе инсулин-инсулиновый рецептор [3]. Такие элементы, как Fe, Co, Cu, Zn, Mo входят в состав коферментов и во многом определяют ход обменных процессов организма. Вместе с тем некоторые элементы являются токсичными (Rb, Sc, La, As, Sb и др.), попадая в организм, они могут включаться в состав коферментов по принципу замещения и блокировать те или иные биохимические процессы. Тяжелые металлы (Pb, Cd, Au и др.) способны кумулироваться в некоторых тканях организма (костная ткань, зубы, волосы), при этом нарушается структура и функции последних [4]. Обнаружение тяжелых металлов и токсических элементов актуально с экологической точки зрения при решении вопросов по заготовке лекарственного растительного сырья и использования его в медицинской практике.

Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы явилось изучение минерального состава лекарственного растительного сырья, обладающего противодиабетическим действием.

Объектами наших исследований служили листья ореха грецкого и шелковицы белой, издавна применяемых в народной медицине для лечения сахарного диабета.

При изучении микроэлементного состава использовали метод, основанный на полном испарении аналитической навески из кратера угольного электрода в плазме электрической дуги переменного тока (ДГ-2). Содержание макро- и микроэлементов в золе листьев ореха грецкого и листьев шелковицы белой проводили на приборе ДФС-8-1. Методика: навеску зола 50 мг тщательно набивали в два угольных электрода, обрабатывали водой, затем просушивали. Каждая проба фотометрировалась однократно в две стадии. Фотографирование первой стадии начиналось при силе тока 10А, а через 10-15 секунд сила тока увеличивалась до 15А. По истечении 30 секунд от начала получения спектрограммы осуществляли перевод кассеты с последовательным доведением тока до 35 А. Окончание фотографирования соответствовало полному выгоранию навески.

Содержание макро- и микроэлементов рассчитывали на соответствующую навеску. Результаты определения представлены в табл. 1.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно богатом минеральном составе изученных видов сырья, в листьях ореха грецкого и шелковицы белой преобладают такие макроэлементы, как калий, кальций, магний, фосфор. Среди микроэлементов высоким содержанием отличаются: барий, марганец, железо, кремний. Содержание тяжелых металлов в сырье не превышает гигиенических требований [2].

Таблица 1 – Элементный состав листьев ореха грецкого и листьев шелковицы белой

Элементы	Ореха грецкого листья, %	Шелковицы белой листья, %
Медь	0,0015	0,0011
Цинк	0,00052	0,00038
Серебро	0,00001	0,00001
Никель	0,0002	0,0001
Марганец	0,0061	0,0043
Хром	0,0001	0,0003
Барий	0,01	0,02
Железо	0,031	0,03

Элементы	Ореха грецкого листья, %	Шелковицы белой листья, %
Фосфор	0,31	0,30
Калий	2,08	2,08
Кальций	2,08	2,05
Натрий	0,10	0,10
Магний	0,62	0,60
Алюминий	0,01	0,02
Кремний	0,31	0,30
Кобальт	0,00001	0,00003
Свинец	0,0003	0,0005
Молибден	0,00031	0,00033
Бор	0,005	0,0003
Стронций	0,0002	0,0001
Таллий	0,00002	0,00002

Значительные количества важнейших микроэлементов подчеркивают их терапевтическую значимость и позволяют использовать данные виды более полно и комплексно для лечения сахарного диабета.

Библиографический список

1. Ноздрюхина, Л.Р. Нарушение микроэлементного обмена и пути его коррекции / Л.Р. Ноздрюхина, Н.И. Гринкевич. – М.: Наука, 1980. – С. 3-7.
2. СанПин 2.3.2. 1078-01. Гигиенические требования безопасности пищевой ценности пищевых продуктов.
3. Саэт Ю.Е., Геохимия окружающей среды / Ю.Е. Саэт, Б.А. Ревич. – М.: Недра, 1990. – 335 с.
4. Слесарев, В.И. Химия: Основы химии живого: учебник для вузов / В.И. Слесарев. – СПб: Химиздат, 2000. – 768 с.

УДК 615.322(006.3)

Д.Л. Макарова, М.А. Ханина, В.П. Амельченко

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Сибирский ботанический сад при ТГУ, г. Томск

Фармакогностическое исследование полыни понтийской (*Artemisia pontica* L.)

Введение. Биологически активные вещества растений более родственны человеческому организму по своей структуре, чем их синтетические аналоги, и обладают большей биологической доступностью, а терапевтический эффект представляет собой суммарное воздействие всего комплекса веществ, содержащихся в растении. В связи с возрастанием в последние годы интереса к фитотерапии детальное изучение растений, издавна применяемых в народной медицине, является актуальным.

Одно из таких растений – *Artemisia pontica* L., с давних пор применяющаяся в народной медицине как возбуждающее аппетит, улучшающее пищеварение, отхаркивающее, антигельминтное, тонизирующее средство, при бронхиальной астме, опухолях [2,3]. Однако, несмотря на многовековое использование, детальный химический анализ данного растения не проводился. Поэтому целью исследования явилось проведение сравнительного фитохимического анализа надземной части *A. pontica* для установления оптимального места сбора сырья.

Материал исследования (надземная часть *A. pontica*) был собран в естественных местах произрастания (степная зона Барабинской лесостепи, Каргатский район; Алтайский край) и из мест культивирования (экспериментальные участки Сибирского ботанического сада при ТГУ, г. Томск; с. Репьево, Тогучинский район, Новосибирская область).

Таблица 1 – Характеристика места и времени сбора сырья *Artemisia pontica* L.

№ образца	Характеристика места сбора, время сбора, фаза развития растения
1	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 11.08.06, трава, фаза вегетации
2	Алтайский край, Алейский район, 20.08.06, трава, фаза вегетации
3	г. Томск, Сибирский ботанический сад при ТГУ, 22.08.06, трава, фаза вегетации
4	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 11.08.06, трава, фаза бутонизации
5	Алтайский край, Алейский район, 16.08.06, трава, фаза бутонизации
6	г. Томск, Сибирский ботанический сад при ТГУ, 22.08.06, трава, фаза бутонизации
7	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 11.08.06, трава, фаза цветения
8	Алтайский край, Алейский район, 20.08.06, трава, фаза цветения
9	г. Томск, Сибирский ботанический сад при ТГУ, 22.08.06, трава, фаза цветения
10	Новосибирская область, Тогучинский район, с. Репьево, 26.08.06, трава, фаза цветения

Методы исследования. Фракционный состав полисахаридов исследовали гравиметрическим методом [4]; содержание кислоты аскорбиновой определяли титрованием раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята. Содержание кислоты аскорбиновой определяли в зависимости от места произрастания растения, по фазам развития и по органам (листья, трава, корзинки, верхняя часть стеблей, нижняя часть стеблей) [1], анализ гидроксикоричных кислот выполняли хроматоспектрофотометрическим методом (бумага – «Ленинградская – средняя», система растворителей: кислота уксусная – вода (2:98).

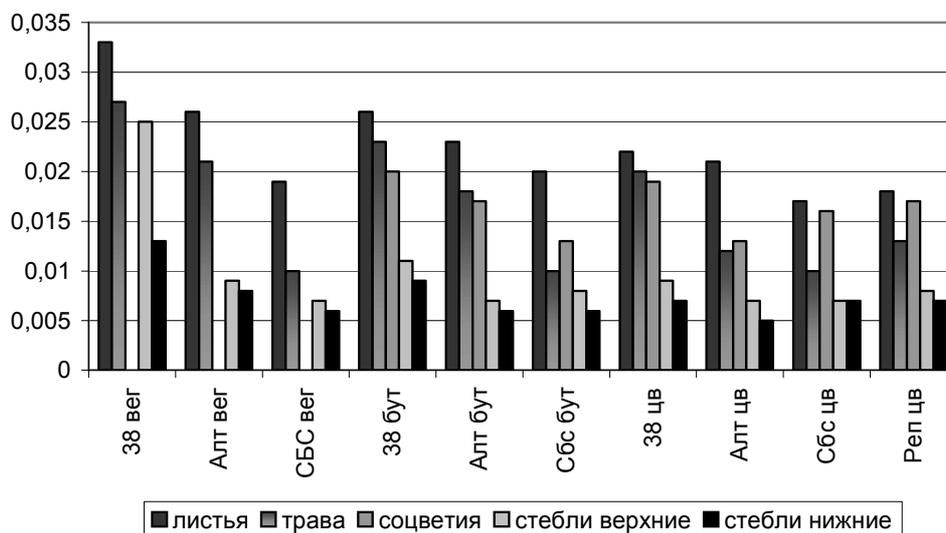


Рисунок 1 – Содержание аскорбиновой кислоты в надземной части *A. pontica*, % от воздушно-сухого сырья

Результаты. Полученные данные показали, что независимо от места произрастания наибольшее количество кислоты аскорбиновой (до 0,033%) накапливается в вегетативных органах (листья) в начале вегетационного периода, затем по мере развития растения её содержание снижается (фаза бутонизации) и достигает минимума в период цветения. Содержание данного вещества больше у растений солонцеватой степи (Новосибирская область, Каргатский район), что может быть связано с неблагоприятными условиями произрастания (недостаточное количество почвенной влаги, повышенная среднемесячная температура, засоленность почвы) и подтверждает адаптивную роль кислоты аскорбиновой в биохимических процессах.

Определение фракционного состава полисахаридов в сырье *A. pontica* показало наличие таких групп, как водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А, гемицеллюлоза В (табл. 2).

Таблица 2 – Содержание фракций полисахаридов, % от воздушно-сухого сырья

№ образца	Водорастворимая фракция	Пектиновые вещества	Гемицеллюлоза А	Гемицеллюлоза В
1	9,3±0,4	3,9±0,2	6,8±0,4	2,3±0,1
2	5,5±0,1	7,1±0,2	10,6±0,5	2,6±0,1
4	6,8±0,2	3,5±0,3	12,6±0,5	3,8±0,2
5	5,5±0,1	2,8±0,1	9,2±0,4	2,4±0,1
7	6,8±0,2	3,5±0,1	16,3±0,6	3,6±0,1
8	5,4±0,2	3,9±0,2	10,9±0,4	2,9±0,2
9	5,6±0,1	2,4±0,3	13,6±0,5	3,2±0,1
10	6,8±0,3	4,8±0,3	10,7±0,4	2,5±0,2

Среди групп полисахаридов наибольшее содержание (до 16,3%) характерно для гемицеллюлозы А, что связано с её структурной ролью в клетке растения. Для медицинской практики интерес может представлять водорастворимая фракция (до 9,3%) и пектиновые вещества (до 7,1%). Наибольшее содержание всех групп полисахаридов отмечается в растениях естественных мест произрастания (Новосибирская область, Каргатский район; Алтайский край), в растениях условий культуры содержание несколько ниже.

Хроматографический анализ качественного состава гидроксикоричных кислот показал наличие 8 веществ, из них были идентифицированы кофейная и хлорогеновая кислоты. Количественное содержание суммы гидроксикоричных кислот проводили в пересчёте на хлорогеновую кислоту. Установлено, что наибольшее количество этих веществ (до 6,2%) накапливается в растениях естественных мест произрастания (Новосибирская об-

ласть, Каргатский район) в фазу вегетации, по мере развития растения их количество снижается (4,8% в фазу цветения). Растения, выращенные в условиях культуры, характеризуются более низким содержанием гидроксикоричных кислот: 3,5% в фазу вегетации (СибБС, г. Томск), и 2,8 и 4,1% в фазу цветения (СибБС, г. Томск и Новосибирская область, с. Репьево соответственно).

Выводы. В результате проведённых сравнительных фитохимических исследований сырья полыни понтийской, установлено, что данное растение является ценным источником таких биологически активных веществ, как полисахариды, фенолокислоты, аскорбиновая кислота. Источниками сырья *A. pontica* могут служить как дикорастущие, так и выращенные в условиях культуры растения.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 290-293.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. Asteraceae. – СПб., 1993. – С. 7-13; 58.
3. Таран, Д.Д. Противовоспалительные и ранозаживляющие свойства эфирных масел некоторых видов полыней и тысячелистника: дис. ... канд. биол. наук / Таран Д.Д. – Томск, 1983. – С. 16-18; 103.
4. Исследование полисахаридов кульбабы осенней *Leotodon autumnalis* L. / М.А. Смирнова [и др.] / Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: сб. материалов X Междунар. съезда Фитофарм-2006. – СПб., 2006. – С. 292-293.

УДК 615.322(006.3)

Д.Л. Макарова, М.А. Ханина, А.В. Ткачев, В.П. Амелченко

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск

Сибирский ботанический сад при ТГУ, г. Томск

Эфирное масло полыни понтийской (*Artemisia pontica* L.)

Лекарственные средства на основе природных соединений обладают рядом преимуществ по сравнению с синтетическими препаратами, т.к. комплексное действие на организм и широкий терапевтический эффект сочетаются с низкими побочными эффектами, что особенно важно при лечении хронических заболеваний, а также при использовании в гериатрической практике.

Artemisia pontica L. – полынь понтийская, многолетнее длиннокорневищное растение, распространённое среди степных кустарников, в лесах, на полянах, опушках, сухих солонцеватых, солончаковых лугах, берегах рек. Чистых зарослей не образует. Издавна применяется в народной медицине как возбуждающее аппетит, улучшающее пищеварение, отхаркивающее, антигельминтное, тонизирующее средство [1,3,4,5]. В экспериментальных лабораторных исследованиях эфирное масло проявляет противовоспалительное, ранозаживляющее, анальгезирующее действие, в зависимости от концентрации – бактериостатическую, фунгицидную активность [4,6], что связано с наличием в составе эфирного масла хамазулена [1,9].

Однако, несмотря на перспективность данного вида полыни для практического использования в официальной медицине, с точки зрения химических исследований, популяции *A. pontica* изучены недостаточно. В связи с этим целью нашей работы было проведение сравнительного химического анализа образцов эфирного масла из надземной части *A. pontica*, собранной в естественных местах произрастания и выращенной в условиях интродукции.

Материал для химических исследований (надземная часть *A. pontica*) был собран в естественных местах произрастания в степной зоне Барабинской лесостепи (Каргатский район) и из мест культивирования (экспериментальные участки Сибирского ботанического сада при ТГУ, г. Томск; с. Репьево, Тогучинский район, Новосибирская область) в разные фазы развития растений (фазы вегетации, бутонизации, цветения). Сырьём служила измельчённая трава растений и отдельные органы (корзинки, листья, стебли) (табл. 1).

Эфирное масло получали методом гидродистилляции из воздушно-сухого сырья [2]. Время отгонки составляло 5 часов.

Полученные образцы исследовали методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 5890/II с квадрупольным масс-спектрометром (Agilent MSD 5973N) в качестве детектора и системой автоматического ввода Agilent 7673 [8].

Образцы эфирного масла, полученные из воздушно-сухого сырья, представляют собой лёгкие подвижные жидкости интенсивно синего цвета с ароматным запахом. По нашим данным, в траве п. понтийской содержится от 0,4 до 1,2% эфирного масла. Синтез эфирного масла начинается на самых ранних этапах развития растения и в фазу вегетации составляет 0,4-0,68% в зависимости от места произрастания растения. Наибольшее накопление эфирного масла отмечено в фазу конца бутонизации – начала цветения (1,2%).

Таблица 1 – Содержание эфирного масла в надземной части *A. pontica* L.

Номер образца	Места сбора, время сбора, фаза развития растения	Содержание масла, %
1	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 9.08.05, трава, фаза вегетации	0,7±0,02
2	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 11.08.04, трава, фаза вегетации	0,5±0,01
3	г. Томск, Сибирский ботанический сад при ТГУ, 13.08.05, трава, фаза вегетации	0,4±0,01
4	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 9.08.05, трава, фаза бутонизации	1,1±0,04
5	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 11.08.04, трава, фаза бутонизации	1,1±0,04
6	г. Томск, Сибирский ботанический сад при ТГУ, 13.08.05, трава, фаза бутонизации	0,8±0,03
7	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 9.08.05, трава, фаза цветения	1,2±0,05
8	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 11.08.04, трава, фаза цветения	0,8±0,03
9	г. Томск, Сибирский ботанический сад при ТГУ, 13.08.05, трава, фаза цветения	0,9±0,03
10	Новосибирская область, Тогучинский район, с. Репьево, 22.08.05, трава, фаза цветения	1,1±0,04
11	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 9.08.05, корзинки, фаза цветения	2,3±0,05
12	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 9.08.05, листья, фаза цветения	0,9±0,03
13	Новосибирская область, Каргатский район, 38 км от г. Каргат, 9.08.05, стебли, фаза цветения	0,06±0,01

Необходимо отметить, что содержание эфирного масла колеблется в зависимости от фазы и места произрастания растения. Наибольшее количество масла отмечено у образцов, собранных в естественных местах произрастания на остепнённом лугу (1,2%). Интродукция растений в условиях лесостепной зоны (п. Репьево, Новосибирская область) не приводит к снижению содержания масла (1,1%); однако увеличение влажности, более низкие температуры воздуха (СибБС при ТГУ, Томск) приводят к снижению содержания эфирного масла в траве полыни понтийской (0,8%). При определении содержания эфирного масла в отдельных органах растения установлено, что наибольшее количество масла содержится в корзинках растения (2,3%), наименьшее содержание отмечено в стеблях (0,06%).

При экстракции эфирного масла из исследуемых образцов сырья независимо от места сбора и фазы развития первые порции эфирного масла всегда получались окрашенными в светло-голубой цвет, последующие порции имели интенсивно синий цвет. Синяя окраска эфирного масла обусловлена присутствием в нём хамазулена, образующегося при высокотемпературной обработке растительного сырья из ряда проазуленовых предшественников в результате процессов дегидратации и декарбоксилирования.

При хромато-масс-спектрометрическом исследовании в исследуемых образцах эфирного масла обнаруживается до 240 компонентов. Основными компонентами эфирного масла *A. pontica* являются 1,8-цинеол (до 28,0%), камфора (до 20,8%), борнеол (до 11,8%), терпинеол-4 (до 3,5%), γ -терпинен (до 1,5%), борнилацетат (до 5,5%), вульгарон А (до 9,2%), вульгарон В (до 39,4%), хамазулен (до 12,0%). Другие компоненты являются минорными или обнаруживаются спорадически (табл. 2).

Качественный состав эфирного масла проанализированных образцов меняется незначительно, в зависимости от места произрастания и фазы развития растения, отмечается только изменение в количественном соотношении компонентов, визуальный рисунок хроматограмм практически не меняется. Наибольшее содержание хамазулена отмечено в фазу вегетации (11,1%), в фазу бутонизации его содержание снижается (7,7%), а к началу цветения снова несколько увеличивается (10,2%). Наибольшее содержание хамазулена отмечено у растений, собранных в естественных местах произрастания и при интродукции в Новосибирской области (12,0%). Содержание хамазулена варьирует в зависимости от вида органа растения: наибольшее содержание отмечено в стеблях – 9,3%, в листьях – 7,9%, в корзинках – 6,1%.

При определении соотношения различных органов растений в фазу цветения установлено преобладание стеблей (до 55% сухой массы растения), тогда как листья и корзинки составляют 27 и 18-22% соответственно (табл. 3). Стебли содержат 0,06% эфирного масла, однако, учитывая, что они составляют более 50% от сухой массы растения и что содержание хамазулена в них достигает 9,3%, целесообразно применять в качестве сырья всю траву растения, а не обмолоченное сырьё.

Таблица 2 – Содержание компонентов в образцах эфирного масла *A. pontica* L., % от цельного эфирного масла

Наименование компонентов	Индексы удерживания	Номер образца по таблице 1												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
камфен	946	1,4	2,1	1,7	0,8	1,5	3,0	2,9	2,0	2,7		1,7	2,2	1,6
α-терпинен	1016	0,6	0,4	0,5	0,5	0,4	0,6	0,7	0,9	0,5		0,9	0,7	0,6
п-цимол	1024	2,2	2,9	2,6	1,2	1,6	2,1	1,5	3,3	2,0	1,4	1,5	2,5	1,9
1,8-цинеол	1030	13,7	18,0	27,5	10,9	12,6	28,0	19,8	21,2	25,8	7,3	17,9	19,2	11,1
γ-терпинен	1058	1,0	0,5	0,6	0,9	0,6	0,9	1,0	1,5	0,8		1,4	1,0	0,9
терпинолен	1088	0,3			0,2	0,2		0,3						
α – туйон	1104	2,4	4,4	1,5	0,4	2,7	1,1	4,2	1,4	1,4	21,8	1,8	1,9	1,4
β – туйон	1116	0,4	0,5			0,4		0,5			2,2	0,4	0,4	
цис-сабинол	1139	0,5				0,5	1,3	0,5				1,6	0,9	0,7
камфора	1143	12,3	17,9	7,8	9,1	11,8	17,6	20,8	18,8	17,7	0,5	15,4	15,9	14,5
сабинакетон	1156	0,5	0,3		0,3	0,2		0,3	0,7			0,6	0,5	
пинокарвон	1161	0,6	0,5	1,1	0,3	0,3	1,5	0,7		1,2		1,1	0,9	0,9
Борнеол	1165	5,1	7,5	9,9	3,1	5,2	11,8	8,3	6,7	7,6		4,1	5,6	7,3
4-терпинеол	1176	2,6	1,4	1,5	2,5	1,4	2,3	2,4	3,5	1,9	1,0	3,3	2,6	2,3
аустролол	1226	0,6	0,6		0,4	0,3	0,5	0,4	0,8				0,7	0,9
куминовый альдегид	1238	0,5	0,4		0,3	0,2	0,3	0,3	0,6	0,3		0,5	0,6	0,7
борнилацетат	1285	0,7	1,8	2,8	1,0	1,2	5,5	2,9	1,5	2,9		0,9	0,6	0,8
кариофиллен	1421	0,2						0,2						
спатуленол	1579	2,7	1,6	1,9	1,9	1,6	0,9	0,9	0,9	0,9	0,7	0,9	2,0	4,9
окись карио-филлена	1585	1,1	0,8	1,5	0,5	0,5	0,8	0,6	0,7	1,8	0,5	0,7	1,0	4,3
вульгарон А	1601	6,9	5,6	6,6	5,2	5,6	2,3	1,4	2,2	2,8	4,0	1,5	6,1	9,2
вульгарон В	1654	24,3	16,4	15,4	39,4	32,3	6,6	9,8	17,7	13,5	32,6	25,5	18,7	16,8
хамазулен	1732	6,7	11,1	9,5	6,3	5,3	7,7	7,5	10,2	7,8	12,0	6,1	7,9	9,3

При хранении сырья п. понтийской (Новосибирская область, Каргатский район) в течение одного года содержание масла в нём изменяется незначительно, но в эфирном масле, полученном из данного сырья, обнаружено снижение содержания монотерпеновых углеводородов как наиболее лёгкой фракции, в результате чего увеличивается относительное содержание кислородсодержащих производных монотерпенов и сесквитерпеновой фракции [7], в т.ч. хамазулена (табл. 4).

Таблица 3 – Соотношение различных органов в траве полыни понтийской, %

Место сбора	Фаза вегетации, дата сбора	Орган растения	Содержание органов растения в сырье, %
НСО, 38 км от Каргата	11.08.2004 цветение	Листья	26,43±3,5
		Стебли	51,37±3,5
		Корзинки	22,20±6,7
СибБС при ТГУ, г. Томск	25.08.2002	Листья	27,02±3,2
		Стебли	55,03±4,4
		Корзинки	17,96±7,7

Таблица 4 – Содержание эфирного масла и хамазулена в его составе, % в зависимости от времени хранения сырья

Фаза развития растения	Свежесобранное сырьё		После хранения в течение 1 года	
	Эфирное масло	хамазулен	Эфирное масло	хамазулен
Вегетация	0,7±0,02	6,3±0,04	0,5±0,01	6,7±0,02
Бутонизация	1,1±0,04	5,3±0,03	1,1±0,04	11,1±0,05
Цветение	1,2±0,05	7,7±0,02	0,8±0,03	9,5±0,06

Выводы. Проведены сравнительные исследования количественного содержания и качественного состава эфирного масла п. понтийской, собранной в естественных местах произрастания и выращенной в условиях ин-

продукции. В результате проведенных исследований установлено, что в траве содержится от 0,4 до 1,2% эфирного масла, основными компонентами являются 1,8-цинеол (до 28,0%), камфора (до 20,8%), борнеол (до 11,8%), терпинеол-4 (до 3,5%), борнилацетат (до 5,5%), вульгарон А (до 9,2%), вульгарон В (до 39,4%), хамазулен (до 12,0%). На основе полученных данных сделан вывод, что оптимальными условиями для накопления эфирного масла и хамазулена в нём являются остепненные солонцеватые луга, однако возможно выращивание п. понтийской в условиях интродукции, при этом рекомендуем применять в качестве сырья верхние цветущие олиственные части растений.

Библиографический список

1. П. понтийская – новый источник азуленов / Т.П. Березовская [и др.] // Растительные ресурсы. – 1973. – Т. 9. – Вып. 2. – С. 225-234.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Т. 2. – С. 295-296.
3. Краснобородов, И.М. Род *Artemisia* L. Флора Сибири / И.М. Краснобородов. – Новосибирск, 1997. – Т. 13. – С. 90-141.
4. Коновалов, Д.А. Природные азулены / Д.А. Коновалов // Растительные ресурсы. – 1995. – Т. 31. – Вып. 1. – С. 123-125.
5. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. Asteraceae. – СПб., 1993. – С. 7-13; 58.
6. Таран, Д.Д. Противовоспалительные и ранозаживляющие свойства эфирных масел некоторых видов полыней и тысячелистника: дис. ... канд. биол. наук / Таран Д.Д. – Томск, 1983. – С. 16-18; 103.
7. Изменение состава эфирного масла при различных сроках хранения сырья / А.В. Ткачев [и др.] // Химия растительного сырья. – 2002. – № 1. – С. 19-30.
8. Adams, R.P. Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography / Mass Spectroscopy. Allured Publishing, Carol Stream, IL (2001).
9. Volatile components of the aerial parts of *Artemisia pontica* L. grown in Bulgaria / Bos R. [et al.] // Flavour and Fragrance Journal. – 2005. – P. 145-148.

УДК 616.322:582.711.712].074

Е.В. Малюк, О.Н. Денисенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Нормативные исследования сырья (травы) сабельника болотного

Сабельник болотный (*Comarum palustre* L.) широко применяется в народной медицине при заболеваниях опорно-двигательной системы. Кроме того, в настоящее время сабельник болотный часто используется при изготовлении БАД к пище этой же направленности. Поэтому представляется целесообразным разработать нормативную документацию на это растение.

В качестве сырья нами рекомендуется использовать надземную часть растения, так как при таком режиме сбора сырья ценопопуляция быстро восстанавливается [1] и в траве содержится достаточное для оказания фармакологического эффекта количество биологически активных соединений.

Диагностическими признаками сырья, позволяющими подтвердить его подлинность, являются для листа – устьица аномического типа, трихомы на верхней стороне листа представлены волосками простыми одноклеточными, на нижней стороне листа встречаются многочисленные простые волоски и, реже, головчатые с одноклеточной небольшой головкой на одно- или двухклеточной ножке; для эпидермы стебля – устьица расположены продольными полосами, простые волоски такого же строения, как и на листьях, головчатые – с одноклеточной шаровидной головкой на многоклеточной (3-10 клеток) ножке.

Для подтверждения подлинности рекомендовано использовать качественные реакции на флавоноиды, терпеновые сапонины и катехины и хроматографию. Хроматографические системы выбирали с учётом критерия разрешения (R_s) и относительной ошибки определения величины R_f .

Для подтверждения присутствия кверцетина и кемпферола спиртовое извлечение хроматографировали на пластинках “Sorbfil” в системе бензол – этилацетат (75:2,5) (при проявлении УФ лучами и парами аммиака наблюдали две зоны адсорбции с $R_f=0,4$ и $R_f=0,28$ соответствующие кемпферолу и кверцетину).

Расположение пятен на хроматографической бумаге при разделении дубильных веществ и катехинов сабельника болотного является постоянным и может использоваться для подтверждения подлинности. Хроматографирование вели в системе н-бутанол – кислота уксусная – вода (40:12:29) (под воздействием 1%-го раствора ванилина в кислоте хлороводородной концентрированной видны 3 зоны адсорбции со значениями R_f от 0,43 до 0,48; от 0,52 до 0,57 и от 0,74 до 0,78).

Предлагаемые хроматографические системы позволяют добиться хорошего разделения веществ (критерий разделения для ТСХ не менее 3, для БХ – не менее 4).

Товароведческие показатели определяют фармакопейными методами. Сырьё соответствовало следующим требованиям (табл. 1) [2,3].

Таблица 1 – Товароведческие показатели сырья

Показатель	Не более, %
1. Влажность	10,0
2. Зола общая	9,0
3. Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной 10%	3,0
4. Другие части растений (корни)	10,0
5. Органические примеси	1,0
6. Минеральные примеси	0,5

Оценивать качество сырья по содержанию экстрактивных веществ нецелесообразно, поэтому предлагается стандартизовать сырьё по содержанию флавоноидов, дубильных веществ и тритерпеновых сапонинов. Рекомендуются следующие показатели качества сырья: суммы флавоноидов в пересчёте на рутин – не менее 0,4%, дубильных веществ – не менее 8,5%, тритерпеновых сапонинов – не менее 1%.

Библиографический список

1. Восстановление ценопопуляций *Comarum palustre* после заготовки надземной части / В. Ф. Юдина [и др.] // *Раст. ресурсы*. – 1998. – № 3. – С. 51-56.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.322:582.681.26]: 615.074:557.114

А.М. Мартынов

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

Исследование полисахаридного комплекса фиалки одноцветковой – *Viola uniflora* L.

Известно, что полисахариды многих растений обладают широким спектром фармакологического действия и используются в качестве обволакивающих, противовоспалительных, смягчительных и других средств. У отдельных видов фиалок водорастворимые полисахариды проявляют, кроме того, и противоопухолевую активность [3]. Столь широкий спектр использования класса полисахаридов послужил основанием для выполнения данной работы.

Ранее проведёнными исследованиями надземной части фиалки одноцветковой нами установлено наличие флавоноидов, антоцианов, дубильных веществ и полисахаридов [1].

Целью данной работы явилось выделение полисахаридов из надземной части фиалки одноцветковой и определение их состава. Объектом исследования служила высушенная трава, заготовленная в период массового цветения 2004 г. в Качугском и Иркутском сельских районах Иркутской области. При исследовании полисахаридного комплекса травы фиалки одноцветковой выделены водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы А и Б.

Водорастворимые полисахариды (ВРПС) извлекали из растительного сырья водой при нагревании на водяной бане, затем осаждали трёхкратным количеством спирта этилового, выпавшие осадки промывали спиртом этиловым, ацетоном и затем высушивали [2].

Пектиновые вещества (ПВ) исчерпывающе извлекали из сырья, оставшегося после выделения (ВРПС), смесью 0,5% растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата (1:1) при 80-85°C, сгущали и осаждали пятикратным объёмом спирта этилового 96%. Осадок отфильтровывали и промывали спиртом этиловым той же концентрации.

Гемицеллюлозы А и Б (ГЦ А и ГЦ Б) экстрагировали из сырья, оставшегося после выделения (ПВ), раствором натрия гидроксида 10 г/100 мл при комнатной температуре. Выделяли (ГЦ А) путём добавления к извлечению ледяной уксусной кислоты. Осадок отфильтровывали, высушивали и взвешивали. К фильтрату, оставшемуся после выделения гемицеллюлозы А, добавляли двукратный объём спирта этилового 96%, в результате образовался осадок ГЦ Б. Этот осадок отфильтровывали, промывали спиртом этиловым, высушивали.

Количественное содержание отдельных фракций полисахаридов определяли после высушивания гравиметрическим методом. В результате проведённых исследований из травы фиалки одноцветковой выделены ВРПС, ПВ, ГЦ А и ГЦ Б. Содержание ВРПС составляло 11,1%, ПВ – 18%, ГЦ А – 9,8%, ГЦ Б – 4,5%.

Выделенный комплекс ВРПС представлял собой аморфный порошок желтовато-серого цвета, растворимый в воде, в водных растворах кислот и щелочей, но нерастворимый в органических растворителях, осаждается

спиртом и ацетоном из водных растворов. После кислотного гидролиза данный комплекс даёт положительную реакцию с реактивом Фелинга.

Пектиновые вещества, выделенные из исследуемого объекта, представляют собой аморфный порошок светло-серого цвета, растворимый в воде. Водные растворы ПВ осаждаются 1% раствором алюминия сульфата с образованием пектатов.

Гемицеллюлозы А и Б представляли собой аморфный порошок серовато-коричневого цвета.

Для изучения моносахаридного состава провели гидролиз 0,1 М раствором кислоты серной. Идентифицировали моносахариды методом бумажной хроматографии путём сравнения с достоверными образцами [4]. Хроматографирование осуществляли в системе растворителей: н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5). Проявляли хроматограммы анилинфталатным реактивом, активировали при температуре 100-110°C в сушильном шкафу в течение 10-15 минут. На хроматограммах моносахариды проявлялись в виде коричневых пятен, совпадавших по значению R_f с известными образцами сахаров. Таким образом, в гидролизатах были идентифицированы: глюкоза, галактоза, рамноза, арабиноза, ксилоза, а также уроновые кислоты: глюкуроновая и галактурононовая. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Углеводный состав травы фиалки одноцветковой

Полисахариды	Содержание в пересчёте на воздушно-сухое сырьё, %	Моносахариды						
		Арабиноза	Глюкоза	Галактоза	Рамноза	Ксилоза	Глюкуроновая кислота	Галактурононовая кислота
ВРПС	11,1	+	+	+	+	+	+	
ПВ	18,0	+		+	+	+		+
ГЦ А	9,8	+	+	+	+	+		
ГЦ Б	4,5	+	+	+	+	+		

Проведёнными исследованиями установлено наличие полисахаридов, определено их количественное содержание и установлен качественный состав. Полученные данные позволяют считать данный вид перспективным для дальнейшего изучения состава биологически активных веществ и фармакологических свойств.

Библиографический список

1. Мартынов, А.М. Фитохимическое исследование *Viola uniflora* L. / А.М. Мартынов // Материалы XI научной конференции ИГИУВа. – Иркутск, 2001. – С. 268-269.
2. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных природных соединений / Н.К. Кочетков. – М., 1970. – 486 с.
3. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. – СПб.: Мир и семья, 1996. – Ч. 1-2. – С. 157-158.
4. Хроматография на бумаге / под ред. И.М. Хайса, К. Мацека. – М., 1962. – 851 с.

УДК 615.322:582.681.26]:615.074:547.587

А.М. Мартынов

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

Фенолкарбоновые кислоты надземной части фиалки двухцветковой

Фиалка двухцветковая – *Viola bicolor* L. семейства фиалковых (*Violaceae*) представляет собой травянистое растение, достаточно широко распространённое во флоре России (Европейская часть, Сибирь, Дальний Восток). Этот вид издавна применяется в народной медицине в качестве потогонного, спазмолитического, мягчительного и слабительного средства, в Тибетской медицине – как гемостатическое и при параличах [3].

Химический состав фиалки двухцветковой мало изучен, а имеющиеся в литературных источниках сведения не дают сколько-нибудь полного представления о данном виде [2].

Объектом исследования служила высушенная надземная часть растения, заготовленная во время цветения, собранная в 2005-2006 гг. в районе Восточного Саяна (верхове р. Кынгарги). В результате проведённого общего фитохимического анализа установлено наличие различных групп природных соединений: флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, антоцианов и полисахаридов.

Целью данной работы явилось исследование фенолкарбоновых кислот, поскольку данная группа природных соединений обладает многогранным спектром фармакологического действия и может представлять практический интерес.

Методом бумажной хроматографии в траве фиалки двухцветковой обнаружено 6 веществ, имеющих голубую и голубовато-фиолетовую флюоресценцию в УФ свете [1,4]. Эти соединения были отнесены к фенолкарбоновым кислотам. Изучение состава фенолкарбоновых кислот, содержащихся в надземной части, проводили методом ВЭЖХ. Для исследования траву фиалки двухцветковой измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по ГОСТу 214-83. Экстрагирование сырья проводили спиртом этило-

вым 70% на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания смеси в колбе с обратным холодильником. Полученное извлечение охлаждали и затем фильтровали в мерную колбу ёмкостью 100 мл и доводили объём до метки спиртом этиловым 70%.

Одновременно готовили серию 0,05% растворов сравнения фенолкарбоновых кислот: кофейной, хлорогеновой, коричной, феруловой, изоферуловой, неохлорогеновой, цикориевой, эллаговой, салициловой и галловой.

Исследование состава кислот проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы "GILSTON", модель 305 (Франция) с ручным инжектором RHEODYNE 7125 USA с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «Мультихром для Windows».

В качестве неподвижной фазы использована металлическая колонка размером 4,6×250 мм PLATINUM EPS C 18 100 с размером частиц 5 мкм. Используемая подвижная фаза представляла собой смесь: метанол – вода – фосфорная кислота концентрированная в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин. Детектирование проводилось с помощью УФ детектора "GILSTON" UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм. Объём исследуемой пробы и растворов сравнения, вводимых в хроматограф, составлял 20 мкл. Продолжительность анализа – 130 мин.

Идентификацию исследуемых кислот осуществляли путём сопоставления времени удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, со временами удерживания стандартных образцов. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Фенолокислоты травы фиалки двухцветковой

Идентифицированное соединение	Время удержания, мин	Количественное соотношение в исследуемой смеси, %
Галловая кислота	6,212	5,63
Хлорогеновая кислота	7,702	9,88
Кофейная кислота	8,704	16,64
Цикориевая кислота	10,68	15,57
Неохлорогеновая кислота	12,45	28,99

В результате проведённых исследований установлено наличие различных групп природных соединений: флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, антоцианов и полисахаридов. Методом ВЭЖХ идентифицированы кислоты фенолкарбоновой структуры: хлорогеновая, кофейная, цикориевая, неохлорогеновая и галловая. Определено количественное соотношение этих кислот. Преобладающим компонентом является неохлорогеновая кислота. Состав фенолкарбоновых кислот травы фиалки двухцветковой исследован впервые.

Библиографический список

1. Бандюкова, В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды / В.А. Бандюкова // *Химия природных соединений*. – 1983. – № 3. – С. 263- 273.
2. *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав и использование* / под ред. А.А. Федорова. – Л.: Наука, 1985. – С. 20-29.
3. *Флора Сибири: Определитель* / под ред. Г.А. Пешковой. – Новосибирск: Наука, 1996. – Т. 10. – С. 82-101.
4. *Хроматография на бумаге* / под ред. И.М. Хайса, К. Мацека. – М., 1962. – 851 с.

УДК 615.322:543.544

В.М. Минович, Г.М. Федосеева, Н.Н. Головных, Г.И. Бочарова
Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Динамика накопления флавоноидов и дубильных веществ в душицы обыкновенной траве, культивируемой в Прибайкалье

Душица обыкновенная произрастает в Прибайкалье в сосново-березовых лесах, на вырубках, гарях, открытых каменистых склонах и не образует плотных зарослей [1]. Для сохранения природных зарослей рекомендуется введение душицы обыкновенной в культуру.

В медицине душицы трава применяется как отхаркивающее, противовоспалительное и успокаивающее средство. Она содержит эфирное масло, флавоноиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты [2]. Противовоспалительное, спазмолитическое действие душицы обыкновенной обусловлено не только эфирным маслом, но и суммой флавоноидов, что подтверждается экспериментальными данными [3].

Проведено изучение динамики накопления флавоноидов и дубильных веществ в душице обыкновенной, выращенной на суглинистых почвах питомника лекарственных растений Иркутского государственного медицинского университета и дикорастущей душицы из различных регионов России.

Образцы сырья душицы собирали в период вегетации, бутонизации, массового цветения и плодоношения, сушку проводили воздушно-теневым способом.

Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчёте на лютеолин определяли спектрофотометрическим методом (ГОСТ 21908-93 «Трава душицы»), содержание производных лютеолина и апигенина – хроматоспектрофотометрическим методом [4], а содержание дубильных веществ – перманганатометрическим методом по ГФХІ.

У культивируемой и дикорастущей душицы максимальное количество флавоноидов и дубильных веществ накапливается в листьях и цветках. Душица обыкновенная, культивируемая в условиях Прибайкалья, по содержанию флавоноидов и дубильных веществ не уступает душице дикорастущей, произрастающей в европейском и сибирском регионах России (рис. 1).

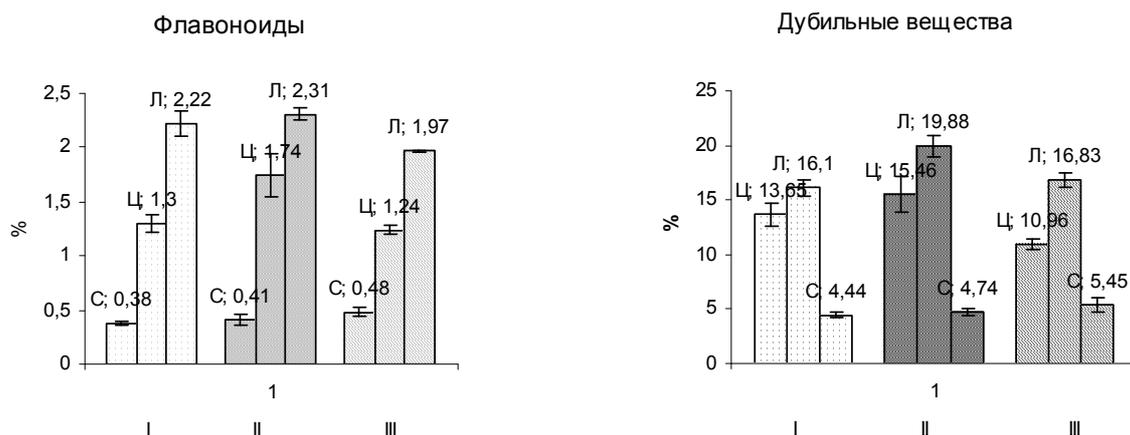


Рисунок 1 – Динамика накопления флавоноидов и дубильных веществ в душице: культивируемой (I), дикорастущей из Ставропольского края (II) и Иркутской области (III). Ц – цветки, Л – листья, С – стебли

При анализе душицы из различных географических мест Европейской части России, Западной и Восточной Сибири установлено, что место произрастания (климатические условия, местообитание) оказывает влияние на накопление флавоноидов, но соотношение производных лютеолина и апигенина в фазу цветения остается постоянным (табл.).

У душицы обыкновенной, культивируемой и дикорастущей в Сибири, а также у душицы из средней полосы европейской части России в сумме флавоноидов на долю производных лютеолина приходится от 72,4 до 78,7%, производных апигенина – от 21,3 до 25,6%.

У душицы обыкновенной травы, произрастающей на Кавказе и в южных районах России, это соотношение изменяется: доля производных лютеолина составляет 57,7-57,8%, а производных апигенина – 42,3-42,8%.

Таблица 1 – Количественное содержание флавоноидов, производных лютеолина и апигенина в надземных органах душицы обыкновенной в период цветения из различных географических мест

Место сбора	Содержание, %			Соотношение лютеолина и апигенина
	Производных лютеолина	Производных апигенина	Суммы агликонов	
Иркутская обл., с. Ново-Груднино, культивируемая	0,38±0,02	0,13±0,03	0,51	78,7:21,3
Иркутская обл., с. Каменка	0,58±0,03	0,21±0,02	0,79	73,4:26,6
Иркутская обл., п. Куйтун	0,71±0,06	0,26±0,02	0,97	74,2:25,8
Новосибирская обл., с. Карпысак	0,31±0,04	0,10±0,03	0,41	75,6:34,4
Московская обл.	0,37±0,02	0,14±0,01	0,51	72,4:27,6
Краснодарский край, г. Армавир	0,49±0,03	0,36±0,03	0,85	57,7:42,3
Азербайджан, окр. г. Баку	0,52±0,03	0,38±0,02	0,9	57,8:42,8

Изучение накопления флавоноидов и дубильных веществ по фазам вегетации в надземной части культивируемой душицы обыкновенной показало, что максимальное их содержание приходится на период бутонизации и массового цветения (рис. 2). Период вегетации у душицы характеризуется преобладанием в надземной части

листьев, чем обусловлено незначительное повышение содержания в этот период флавоноидов и дубильных веществ. В период плодоношения наблюдается снижение содержания в надземной части душицы изучаемых фенольных соединений.

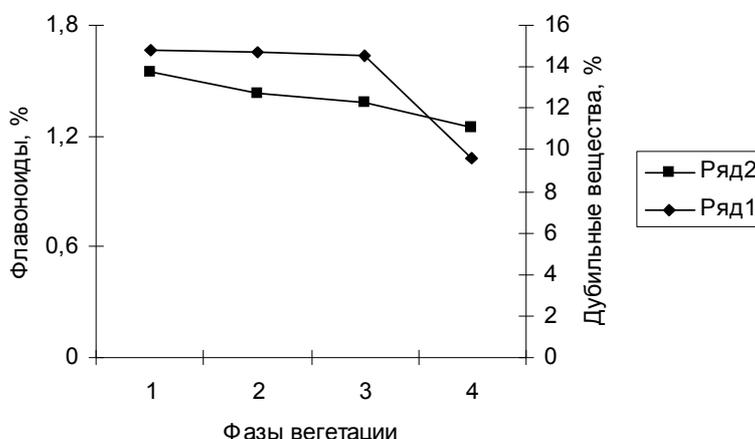


Рисунок 2 – Накопление флавоноидов и дубильных веществ в надземных органах культивируемой душицы обыкновенной в зависимости от фазы вегетации (1 – вегетация, 2 – бутонизация, 3 – массовое цветение, 4 – плодоношение). Ряд 1 – флавоноиды, ряд 2 – дубильные вещества

Таким образом, надземные органы душицы обыкновенной, культивируемой в Прибайкалье, равноценны дикорастущей душице по содержанию флавоноидов и дубильных веществ. Максимальное содержание полифенолов приходится на период бутонизации и массового цветения.

Библиографический список

1. Малышев, Л.И. Флора Центральной Сибири: в 2-х т./ Л.И. Малышев, Г.А. Пешкова. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1979. – Т. 2. – 1047 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – 540 с.
3. Патент 2095075. Российская Федерация. Способ получения суммы флавоноидов, обладающих противовоспалительным и спазмолитическим действием / В.А. Пешкова, А.П. Федосеев, В.М. Миревич (РФ). – № 93037860; заявл. 23.06.1993; опубл. 10.11.97.
4. Авт. свидетельство № 1213415. СССР. Способ определения флавоноидов / В.А. Пешкова, А.А. Шамырина, В.М. Миревич. – № 3466302; заявл. 08.07.82; опубл. 23.02.86.

УДК 615.322:547.814.06

З.М. Нерсесян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Кумарины травы кориандра посевного

Наряду с флавоноидами и фенолкарбоновыми кислотами кумарины являются распространенной группой фенольных соединений. Кумаринам присуща высокая биологическая активность. Широкое разнообразие биологических свойств производных бенз- α -пирона можно в определенной мере объяснить тем, что класс природных кумаринов чрезвычайно разнообразен и представлен многими классификационными группами веществ, значительно отличающихся структурой. Установлено, что на фармакологические свойства производных кумарина оказывают влияние как природа заместителей, так и их положение в молекуле.

Данная работа является продолжением комплексного исследования полифенольного состава травы кориандра посевного [3,4]. Цель работы – исследование качественного и количественного состава кумаринов, которые совместно с другими полифенолами данного растения могут определять фармакологическую активность сухих извлечений из надземной части растения. Объектом исследования являлась надземная часть кориандра посевного, собранная в июле-августе в фазу цветения растения. Сырьё высушивали в тени, измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 5 мм.

На предварительном этапе качественный анализ кумаринов проводили при помощи ТСХ на силикагеле в различных системах растворителей: I) бензол – этанол (8:2); II) хлороформ – спирт этиловый – кислота муравьиная (31:2:0,15); III) бензол – этилацетат (2:1); IV) толуол – этилацетат – кислота уксусная (5:4:1);

V) хлороформ – спирт этиловый – вода (7:3:0,5). Хроматограммы после высушивания рассматривали в УФ свете до и после обработки параамиаком (25% водный раствор), спиртовым раствором калия гидроксида (10 г/100 мл). При наличии кумаринов наблюдается углубление или изменение цвета флюоресценции [1,2,5].

По данным хроматографического анализа в присутствии образцов свидетелей, а также на основании качественных реакций в анализируемых фракциях обнаружены кумарины, которые предварительно охарактеризованы как эскулетин (6,7-дигидроксикумарин), эскулин (6-β-глюкозид эскулетина) [3], скополетин (6-метокси-7-гидроксикумарин), умбеллиферон (7-гидроксикумарин).

Для более детального изучения компонентного состава кумаринов травы кориандра использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), поскольку он позволяет совместить стадии разделения и последующей идентификации, что существенно сокращает продолжительность анализа.

Определение кумаринов методом ВЭЖХ проводили следующим образом. Для анализа использовали сухие фракции из травы кориандра, полученные экстракцией 40% и 96% спиртом этиловым. Около 0,1 г (точная навеска) сухого экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли экстрагент. Колбы помещали в ультразвуковую баню и перемешивали при температуре 50°C в течение 15 минут. Объём растворов доводили до метки соответствующим растворителем (раствор А). 1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки подвижной фазой (исследуемый раствор).

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы “GILSON” (Франция, модель 305) с ручным инжектором RHEODYNE-7125 (USA) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования, используя программу «МультиХром» для “Windows”.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения в спирте этиловом 70%. По 20 мкл исследуемого раствора и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали. Идентификацию разделённых веществ проводили путём сопоставления времён удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, со временами удерживания стандартных растворов (СО).

Количественное определение идентифицированных веществ в исследуемом образце проводили по площади пиков, используя метод внутренней нормализации. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Кумарины травы кориандра посевного

Идентифицированные соединения	Количественное соотношение, %	
	96% спиртовое извлечение	40% спиртовое извлечение
Эскулетин	1,94	1,9
Эскулин	1,96	2,7
Скополетин	1,79	2,03
4-оксикумарин	2,03	2,11
Умбеллиферон	1,4	1,4
Дикумарин	—	6,84

Как видно из данных таблицы, в траве кориандра присутствует 6 соединений кумариновой природы. Многие из них обладают Р-витаминной активностью и оказывают капилляроукрепляющее и вентонизирующее действие. Дикумарину и 4-оксикумарину свойственно антикоагулирующее действие.

Библиографический список

1. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Е.А. Краснов [и др.]. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. – 184 с.
2. Кузнецова, Г.А. Природные кумарины и фурукумарины / Г.А. Кузнецова. – Л.: Наука, 1967. – 248 с.
3. Нерсесян, З.М. Эскулин и эскулетин из надземной части кориандра посевного / З.М. Нерсесян, А.Ю. Пархоменко, Э.Т. Оганесян // Научное обозрение. – 2005. – № 6. – С. 29-32.
4. Нерсесян, З.М. Фенолкарбоновые кислоты травы кориандра посевного / З.М. Нерсесян // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Вып. 61. – Пятигорск, 2006. – С. 37-39.
5. Химический анализ лекарственных растений: учеб. пособие для фарм. вузов / Е.Я. Ладыгина [и др.]. – М.: Высш. шк., 1983. – 176 с.

УДК 615.322:582.794.2

И.И. Озими́на, О.Н. Олейникова, О.М. Маркова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Витамины и органические кислоты плюща обыкновенного

Плющ обыкновенный (*Hedera helix L.*) в качестве лекарственного растения включён в целый ряд фармакопей, и на его основе созданы эффективные лекарственные препараты [1]. Однако в России, несмотря на достаточно широкое распространение, его до сих пор нет в реестре лекарственных средств.

Фармакологическая активность как самого плюща, так и лекарственных средств на его основе обусловлена главным образом тритерпеновыми гликозидами [2]. Однако зачастую терапевтический эффект препаратов природного происхождения определяется совокупностью биологически активных веществ. Поэтому, исследовав аминокислотный и элементный состав плюща, собранного в Краснодарском крае, было проведено изучение содержания в нём витаминов и органических кислот. Это направление исследований объяснялось и тем, что данные литературы о содержащихся в объекте исследования витаминах скудны и имеют пятидесятилетнюю давность [3].

Используя хроматографические методы анализа (БХ, ТСХ) с применением различных систем растворителей и хромогенных реактивов, рекомендуемых для качественного анализа витаминов и органических кислот, подтвердили наличие в изучаемом сырье каротиноидов, витаминов В₁, С и Е, муравьиной и яблочной кислот, обнаружили лимонную и шавелевую кислоты.

Так как главное направление использования лекарственных препаратов плюща – лечение заболеваний органов верхних дыхательных путей, а кислота аскорбиновая регулирует иммунологические реакции, повышает сопротивляемость организма к инфекциям и не синтезируется в организме человека, представляло интерес определение содержания в сырье кислоты аскорбиновой.

Количественное определение проводили титриметрическим методом по ГФХІ [4].

Результаты определения кислоты аскорбиновой в разных сериях листьев плюща приведены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание, мг%	Метрологические характеристики
38,35	$S_{x_{cp}}=0,223979$ $\Delta x_{cp}=1,409991$ $x_{cp} \pm \Delta x_{cp}=38,55 \pm 1,41$ $E_{\%}=\pm 3,7\%$
39,5	
37,8	
$X_{cp}=38,55$	

Содержание кислоты аскорбиновой в исследуемых образцах листьев составило 38,55 мг%. Относительная погрешность не превышала $\pm 3,7\%$. Достаточно высокое содержание кислоты аскорбиновой (для сравнения, в цитрусовых и капусте его содержание 50 мг%) позволяет говорить об этом растении как о дополнительном источнике витамина С при лечении заболеваний верхних дыхательных путей.

Органические кислоты являются продуктами окисления углеводов в растениях и в то же время участвуют в синтезе аминокислот, алкалоидов, стероидов и тритерпеноидов. Поэтому абсолютно объяснимым является присутствие выявленных кислот в изучаемом сырье.

Результаты количественного определения органических кислот проводили титриметрическим анализом по методике ГФХІ [4] (табл. 2).

Таблица 2

№ серии	Содерж. орг. кислот, %	Метрологические характеристики
1	1,75	$S_{x_{cp}}=0,006831$; $\Delta x_{cp}=0,004304$; $x_{cp} \pm \Delta x_{cp}=1,75 \pm 0,004$; $E_{\%}=\pm 2,5\%$.
2	1,23	$S_{x_{cp}}=0,004472$; $\Delta x_{cp}=0,028153$; $x_{cp} \pm \Delta x_{cp}=1,23 \pm 0,03$; $E_{\%}=\pm 2,3\%$
3	1,06	$S_{x_{cp}}=0,003944$; $\Delta x_{cp}=0,024829$; $x_{cp} \pm \Delta x_{cp}=1,06 \pm 0,02$; $E_{\%}=\pm 2,3\%$.
4	1,60	$S_{x_{cp}}=0,005156$; $\Delta x_{cp}=0,032508$; $x_{cp} \pm \Delta x_{cp}=1,6 \pm 0,03$; $E_{\%}=\pm 2,0\%$
5	1,48	$S_{x_{cp}}=0,006498$; $\Delta x_{cp}=0,040905$; $x_{cp} \pm \Delta x_{cp}=1,48 \pm 0,04$; $E_{\%}=\pm 2,8\%$.

Содержание органических кислот в исследуемых образцах листьев плюща обыкновенного в пересчёте на яблочную кислоту составило около 1,42%. Относительная погрешность не превышает $\pm 2,8\%$.

Наличие выявленных кислот важно с точки зрения участия их в окислительно-восстановительных реакциях в организме, а также в качестве консервантов и вкусовых веществ при производстве лекарственных средств из изучаемого растения.

Полученные данные подтверждают целесообразность применения листьев плюща обыкновенного и лекарственных препаратов на его основе в отечественной медицине.

Библиографический список

1. Зузук, Б.М. Плющ вьющийся. *Hedera helix L.* / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик, Л.И. Зузик // Провизор. – 2003. – № 11. – С.120.
2. К вопросу о перспективности фармакологического изучения тритерпеновых сапонинов плюща обыкновенного / В. Е. Морозова [и др.] // Циклы природы и общества: сб. науч. трудов. – Ставрополь: Изд-во Ставропольского ин-та им. В. Д. Чурсина, 2001. – С. 104-106.
3. Cortesi, R. Research on some vitamins in climbing ivy (*Hedera helix L.*) / R. Cortesi, H.R. Weber // Boll. Chem. Farm. – 1958 (Mar.). – Vol. 97 (3). – P. 131-137.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 615.32:582.683.2:581.6

Т.В. Орловская

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка характеристик подлинности и доброкачественности клоповника посевного семян

В процессе эволюции установилась тесная связь между организмом человека и окружающей средой, поставляющей ему пищу. Современная наука о питании рассматривает пищу не только как источник пластического материала и энергии, но и как комплекс биологически активных веществ, регулирующих отдельные функции организма. Наиболее перспективным в этом смысле является использование лекарственных растений, употребляемых также в пищу, что лишь подтверждает их благоприятное воздействие на человеческий организм.

Клоповник посевной (водяной кресс, кресс-салат) – *Lepidium sativum* L. сем. капустные (*Brassicaceae*) – ценное пищевое и лекарственное растение. Кресс-салат – древнее культурное растение, о нём знали ещё в Древнем Египте, откуда он попал в Древнюю Грецию и Рим, а в Центральную Европу его завезли римские легионеры. Кресс-салат обладает тонизирующим, витаминным, противцинготным, антимикробным, гипотензивным, мочегонным действием, повышает аппетит, улучшает пищеварение. Применяют при заболеваниях верхних дыхательных путей, функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, отсутствии аппетита, гипотрофии, заболеваниях почек, для снижения артериального давления [1]. В народной медицине кресс применяется также при раке, опухолях матки, полипах и других новообразованиях [2]. В научной медицине применяется настойка спиртовая, которая обладает седативным и противосудорожным действием [3].

Целью настоящего исследования явилась разработка норм подлинности и качества семян клоповника посевного. Исследования проводили с использованием макроскопического, микроскопического, качественного химического и физико-химического, а также товароведческого анализов.

Основополагающим этапом стандартизации цельного сырья является определение подлинности по внешним и микроскопическим характеристикам. В связи с этим изучены и описаны внешние признаки, а также микроскопическое строение семян исследуемого сырья.

Семена мелкие яйцевидные или слегка сплюснутые, почти гладкие, без каймы, тёмно-рыжие, длиной 3-4 мм, шириной – 2 мм (в 1 г до 5000 шт.). Запах ощущается при жевании, вкус слизистый и остро-жгучий.

Семя снаружи покрыто оболочкой, эндосперм незначительный, зародыш состоит из двух семядолей с корешком. Семенное ядро содержит жирное масло и алейроновые зерна. Оболочка семян клоповника имеет четыре слоя клеток: эпидермис крупный, овально-вытянутой формы, покрытый слоем кутикулы; паренхимные клетки бесцветные; пигментный слой коричневого цвета, имеет утолщённые клетки не одревесневшие; четвёртый слой состоит из паренхимных клеток желтоватого цвета.

Основным показателем качества ЛРС служит содержание в нём биологически активных веществ, поэтому одной из важных задач стандартизации являются разработка и внедрение современных методов их количественного определения.

Семена содержат углеводы (29%), полисахариды (17,06%), тритерпеноиды, стероиды, жирное масло (от 14 до 25,5%) [4].

Методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) изучен жирнокислотный состав семян клоповника посевного. В составе общих липидов обнаружили до 14 жирных кислот. Основными по содержанию являются ненасыщенные кислоты C₁₈-ряда и моноеновые жирные кислоты.

В семенах клоповника посевного идентифицировано 15 аминокислот, в том числе 7 незаменимых аминокислот: треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, лизин. Основными по содержанию являются: аспарагиновая кислота (1,71%); глутаминовая кислота (1,91%); валин (1,27%); лейцин (1,53%); аргинин (1,31%); изолейцин (0,99%); фенилаланин (0,94%). Суммарное содержание свободных аминокислот в клоповнике посевного семенах составляет 13,77%.

Методом ВЭЖХ изучен качественный состав фенольных соединений. Всего выделено 12 веществ, из которых идентифицировано 7: галловая кислота (9,44%), хлорогеновая кислота (14,77%), феруловая кислота (5,63%), неохлорогеновая кислота (2,22%), лютеолин-7-гликозид (14,67%), дигидрокверцетин (4,37%), кверцетин (3,15%).

В результате кислотного гидролиза полисахаридных фракций семян получены моносахаридные остатки, состав которых исследован БХ и ГЖХ. В результате установлено, что моносахара ВРПС, ПС и ГМЦ представлены в основном рамнозой, ксилозой, арабинозой и галактозой.

Установлены общие числовые показатели сырья: влажность – не более 12%; золы общей – не более 10%; золы, нерастворимой в 10% растворе хлороводородной кислоты – не более 2%; органической примеси – не более 1%; минеральной примеси – не более 0,5%.

Возросшая опасность радиационного загрязнения сырья требует введения показателя радиационной чистоты. Сбор ЛРС, приведение его в стандартное состояние зачастую осуществляются в нестерильных условиях,

что может привести к проникновению в организм больного различных инфекционных агентов. В связи с чем установлены показатели на микробную (в соответствии с ГФХИ и изменением № 3, категория 4А и 4Б) и радиационную чистоту (в соответствии с требованиями ВДУ ГН 2.6.005-93) сырья.

Библиографический список

1. Биологически активные добавки к пище. Полная энциклопедия / сост. Н.А. Натарова. – СПб.: ИД «Весь», 2001. – 384 с.
2. Полная энциклопедия народной медицины / под ред. Г.А. Непокойчицкого. – М.: Олма-Пресс, 1999. – Т. III. – С. 79.
3. Результаты фармакологических исследований ряда растений, применяющихся в медицине / Е.А. Трутнева [и др.] // Труды ВНИИ лек. растений. – М., 1971. – Т. 14. – С. 140-159.
4. Орловская, Т.В. Клоповник посевной – перспективное растение для использования в качестве БАД / Т.В. Орловская // Материалы регион. науч.-практ. конф. 24-26 сент. 2003 г. – Пятигорск, 2004. – С. 45-46.

УДК 581.45'48:582.683.2.08

Т.В. Орловская, В.А. Челомбитько

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Морфолого-анатомическое изучение семян и листьев клоповника посевного

Клоповник посевной, кресс-салат (*Lepidium sativum* L.) из сем. капустных (*Brassicaceae*) – ценное овощное и лекарственное однолетнее растение, широко культивируемое во многих странах. С лечебной целью используют чаще молодую траву, семена и корни. Порошок из толчёных семян применяют вместо горчичников. Жирное масло семян пригодно для пищевых целей [1]. Растение используется при раке, опухолях матки, полипах носа и прочих новообразованиях, при атеромах и липомах, бородавках, паронихии, фурункулах, дерматомикозах, ранах, язвах, алопеции, ишиасе, бронхиальной астме, малярии, при цинге и как мочегонное [2].

Листья содержат флавоноиды, витамины В₁, В₂, С, Е, F, каротиноиды, изотиоцианаты, макро- и микроэлементы (калий, кальций, йод, железо, фосфаты и др.). В семенах обнаружены слизь, тритерпеноиды, стероиды, жирное масло, изотиоцианаты и полноценный белок [3].

С целью установления показателей подлинности сырья провели морфолого-анатомические исследования. Объектом изучения послужили свежие и высушенные листья и семена клоповника посевного, выращенного в культуре.

Изучение внешних признаков сырья проводилось в соответствии с указаниями ОФС «Методы анализа лекарственного растительного сырья». Сырье исследовали при дневном освещении невооруженным глазом и с помощью лупы (×10) или стереомикроскопа. Изучение гистохимических признаков сырья проводили в соответствии с указаниями статьи «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья» [4].

Морфология листа. Внешние признаки. Цельное сырьё (для свежего сырья – цельные листья вместе с черешком; для высушенного сырья – цельные или частично скрученные и измельчённые листья вместе с черешком).

Прикорневые листья черешковые, двоякоперисторазделенные или лопастные, верхние – сидячие, линейные, цельные, острые. Цвет свежих листьев – тёмно-зелёный, у высушенных – сине-зелёный с обеих сторон. Лист длиной 2-4 см и шириной 1-2 см; запах слабый, своеобразный, вкус острый. Черешок листа тонкий, упругий, длиной до 6 см.

Микроскопия. Препарат листа с поверхности. Клетки верхней эпидермы имеют слабоизвилистые боковые стенки и редкие устьица; на нижней стороне стенки клеток глубокоизвилистые. Количество устьиц больше. Устьичный аппарат аномоцитного типа. Трихомы редкие, простые, одно-двухклеточные. Некоторые клетки эпидермы являются секреторными и вырабатывают эфирное масло, состоящее на 75% из бензилгорчичного масла. При действии реактивом Судан III его капли окрашиваются в ярко-красный цвет (рис. 1). В проводящем пучке характерными являются узкие спиральные сосуды.

Морфология семян. Внешние признаки. Цельное сырьё. Семена мелкие яйцевидные, слегка сплюснутые, гладкие, снаружи покрыты оболочкой, длиной 3-4 мм, шириной 2 мм. Цвет темновато-бурый. Запах ощущается при жевании. Вкус слизистый, остро-жгучий.

Микроскопия. Поперечный срез. Эндосперм незначительный, зародыш состоит из двух семядолей с корешком. Семенное ядро содержит жирное масло и алейроновые зерна (рис. 2). Реакция с реактивом Судан III положительная, с раствором Люголя отрицательная.

При диагностике семян большое значение имеет характер строения его оболочки, так как семенное ядро у всех семян однообразно (рис. 3).

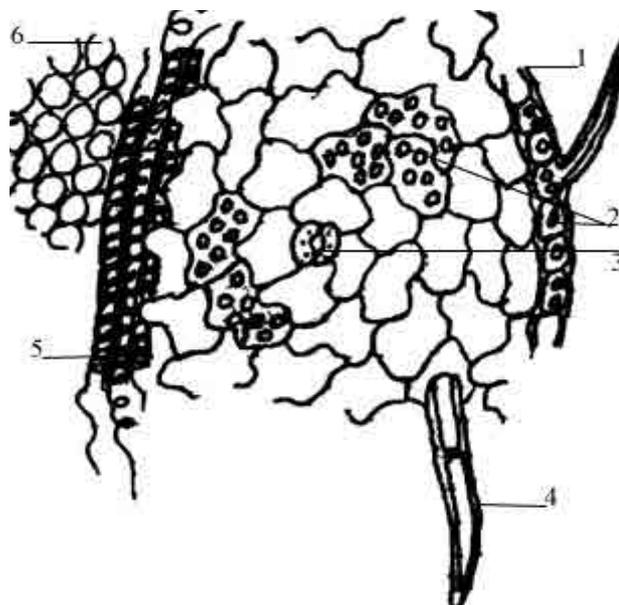


Рисунок 1 – Поверхностный препарат листа клоповника посевного: 1 – эпидерма, 2 – клетки с эфирным маслом, 3 – устьице, 4 – трихома, 5 – спиральный сосуд, 6 – мезофилл

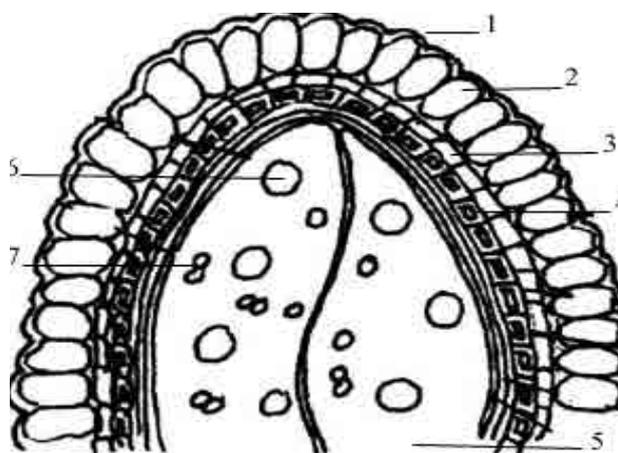


Рисунок 2 – Поперечный срез семени клоповника посевного: 1 – кутикула, 2 – эпидерма, 3 – паренхимный слой, б/цв., 4 – пигментный слой, 5 – семядоля, 6 – жирное масло, 7 – алейроновые зерна

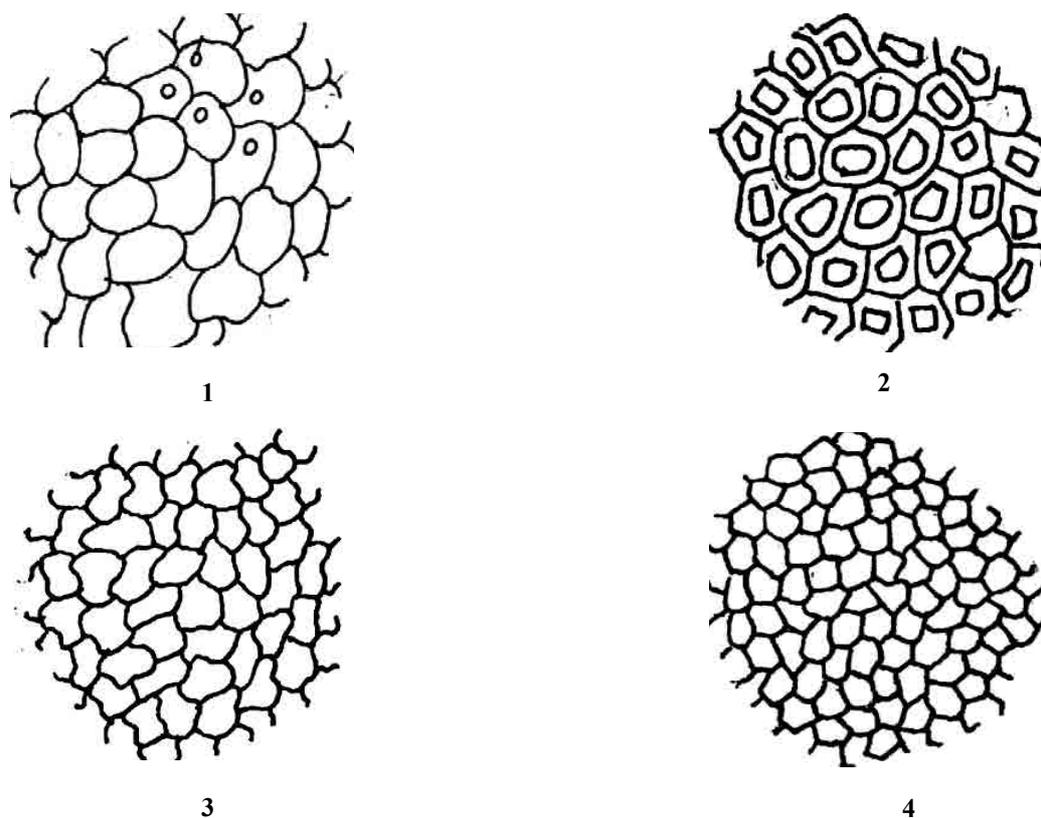


Рисунок 3 – Поверхностный препарат оболочки семени клоповника посевного:
1 – эпидерма, 2 – пигментный слой, 3-4 – паренхимные слои

Оболочка семян клоповника посевного имеет четыре слоя клеток. Первый крупный слой – эпидерма – является слизистым. Его клетки имеют овально-вытянутую форму, снаружи покрыты кутикулой. Локализация слизи в клетках установлена микрохимической реакцией, а также органолептически. Второй слой, расположенный под эпидермой, состоит из паренхимных бесцветных клеток. Третий слой – пигментный, коричневого цвета, т.к. содержит пигмент. Стенки его клеток утолщены и не содержат лигнин (реакция с флороглюцином и кислотой хлороводородной концентрированной – отрицательная). Четвёртый слой состоит из паренхимных клеток желтоватого цвета.

Библиографический список

1. Натарова, Н.А. Биологически активные добавки к пище. Полная энциклопедия / Н.А. Натарова. – СПб.: ИД «Весь», 2001. – 384 с.
2. Блейз, А. Энциклопедия лечебных овощей / А. Блейз. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 1999. – 320 с.
3. Пилат, Т.Л. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение) / Т.Л. Пилат, А.А. Иванов. – М.: Аввалон, 2002. – 710 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное сырье. – 11-изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 252-282.

УДК 582.949.2:547.965

А.А. Парфенов, Н.С. Фурса

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Изучение аминокислотного состава подземных и надземных органов пустырника пятилопастного

Одним из транквилизирующих средств при неврозах является пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) [1].

Цель исследования – изучить аминокислотный состав различных органов пустырника пятилопастного, что в частности необходимо для более полного представления о механизмах его седативного действия.

Объектами исследования служили подземные и надземные органы (корни, стебли, листья и цветки) пустырника пятилопастного, собранные в питомнике лекарственных растений Ярославской ГМА в 2004 г.

Качественный состав и количественное содержание аминокислот проводили на аминокислотном анализаторе ААА-339 (ЧССР) в стандартных условиях. В качестве внутреннего стабилизатора использовали смесь, состоящую из 12 аминокислот. Точную навеску сырья (около 10 г) исчерпывающе экстрагировали горячей водой, извлечение фильтровали, сгущали в вакууме до сухого остатка. Пробы сухого остатка растворяли в буфере цитратно-натриевом и использовали для анализа свободных аминокислот. По 50 мкл исследуемых образцов вводили в колонку анализатора. Колориметрическое измерение окрашенных комплексов, образующихся в результате реакции с нингидрином, проводили при длине волны 570 нм. Результаты определений отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание свободных аминокислот в различных органах пустырника, мг/%

Аминокислота	Корни	Стебли	Листья	Цветки
Аспарагиновая кислота	3,966	0,308	1,423	12,693
Треонин	2,974	1,047	1,164	5,133
Серин	9,204	+	2,004	11,392
Глютаминовая кислота	–	–	1,689	–
Глицин	2,892	0,632	1,836	3,079
Валин	0,922	0,529	1,180	2,317
Лейцин	1,828	–	–	2,289
Тирозин	–	0,337	–	–
Фенилаланин	–	0,258	0,243	–
Лизин	0,872	0,782	2,441	2,347
Гистидин	0,385	0,302	0,233	0,204
Аргинин	–	–	–	1,209
Всего компонентов	8	9	9	9

Для определения связанных аминокислот проводили кислотный гидролиз. Пробы сухого остатка по 30 мг помещали в ампулу, добавляли в 6 М кислоту хлороводородную, запаивали ампулу и выдерживали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение суток. Гидролизаты отфильтровывали, остатки промывали горячей водой до нейтральной реакции. Фильтраты упаривали на водяной бане до густой консистенции, растворяли в 20 мл воды и вновь упаривали до исчезновения паров кислоты хлороводородной. Остаток заливали 10 мл цитратно-натриевого буфера и использовали для анализа связанных аминокислот (табл. 2).

Как видно из приведённых данных, больше всего аминокислот в свободном состоянии содержалось в цветках. В их ряду преобладали аспарагиновая кислота и серин. Гораздо меньше аминокислот содержалось в листьях и стеблях, среди которых доминировали лизин, серин и треонин. В корнях превосходили в количественном отношении другие компоненты: серин и аспарагиновая кислота.

Таблица 2 – Содержание связанных аминокислот в различных органах пустырника, мг/%

Аминокислота	Корни	Стебли	Листья	Цветки
Аспарагиновая кислота	7,193	3,958	8,782	22,054
Треонин	5,077	3,715	6,489	51,105
Серин	11,363	2,758	12,471	+
Глицин	6,654	0,575	7,638	12,549
Валин	1,954	–	2,249	2,491
Лейцин	6,653	2,273	6,993	7,445
Фенилаланин	–	–	–	0,800
Лизин	–	3,504	1,236	–
Гистидин	7,942	7,185	10,901	1,431
Аргинин	–	–	–	0,684
Всего компонентов	7	7	8	9

Наиболее разнообразный набор связанных аминокислот обнаружен в цветках пустырника, среди которых доминировали треонин, аспарагиновая кислота и глицин. Несколько меньше аминокислот содержалось в листьях. В них отсутствовали аргинин и фенилаланин и больше всего накапливалось серина и гистидина. По содержанию связанных аминокислот корни и стебли беднее, чем соцветия и листья. В них идентифицировано по 7 аминокислот. В корнях преобладали серин, гистидин и аспарагиновая кислота; в стеблях – гистидин, аспарагиновая кислота и треонин.

Из изложенного следует, что качественный аминокислотный состав различных органов пустырника пятилопастного варьировал от 7 до 9 аминокислот, из которых 7 (аспарагиновая кислота, глютаминовая кислота,

глицин, тирозин, треонин, гистидин и аргинин) являются незаменимыми [2]. Больше всего их суммы содержатся в цветках. Из аминокислот в свободном состоянии преобладали аспарагиновая кислота и серин, а в связанном – треонин, аспарагиновая кислота, серин, гистидин, лейцин и глицин.

Библиографический список

1. Гиндикин, В.Я. Травы, нервы, возраст / В.Я. Гиндикин. – М.: Крон-Пресс, 1996. – 288 с.
2. Гудвин, Т. Введение в биохимию растений: в 2-х т. / Т. Гудвин, Э. Мерсер. – М.: Мир, 1986. – Т. 1. – 318 с.

УДК 615.322:582.711.71:581.6

И.В. Попов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Рациональное использование сырья кровохлёбки лекарственной

В настоящее время фитотерапия приобрела существенную роль среди различных методов лечения больных. Однако в новой для России геополитической обстановке остро ощущается недостаток многих видов лекарственного растительного сырья (ЛРС). ЛРС является одним из видов продукции медицинского назначения и используется непосредственно в качестве лекарственных препаратов или служит сырьём для получения фитопрепаратов. В связи с этим рациональное использование природных ресурсов лекарственных растений является актуальной проблемой.

Цель исследования – обоснование возможности комплексного использования кровохлёбки лекарственной (*Sanguisorba officinalis L.*), семейства розоцветные (*Rosaceae*). Кровохлёбка лекарственная – многолетнее травянистое растение, широко распространённое по всей лесостепной и южной части лесной зоны России, в среднем и горном поясе Кавказа. Зарегистрированным видом сырья являются корневища и корни кровохлёбки, оценочный спрос которых на рынке составляет более 20 т в год [1]. В научной и народной медицине России, а также в странах Европы и Востока накоплен богатый опыт по применению этого вида сырья при лечении острых энтеритов и энтероколитов (особенно в случае непереносимости сульфаниламидных препаратов), гастрогенных и токсических поносов, дизентерии, гепатита, внутренних кровотечений. Кровохлёбка традиционно используется в виде отваров и на фармацевтическом рынке представлена в основном в виде фасованного ЛРС. В связи с этим исследованиями, выполненными ранее, предложены составы скорректированных лекарственных сиропов и лингвальных таблеток на основе извлечений из корневищ и корней кровохлёбки, удовлетворяющие требованиям в отношении комфортности их приёма с позиций современных требований к органолептическим свойствам скорректированных лекарственных форм. Разработанные лекарственные формы отличаются не только удобством применения, но и эффективностью фармакологического действия, подтверждённого в эксперименте [2]. Их преимуществом также является не только более рациональное использование возможности воздействия на организм всем комплексом биологически активных веществ, содержащихся в растительном сырье, но и решение вопросов стандартизации, что является неотъемлемой частью в управлении инновационными процессами в сфере переработки лекарственных растений [3]. Фармакогностический анализ корневищ и корней кровохлёбки, заготовленных в местах массового её произрастания, пригодных для промышленных заготовок (Алтайский край), показал, что сырьё соответствует требованиям нормативной документации, содержание токсических металлов (Cd, Pb, Hg) в нём не превышает допустимых уровней [4].

При получении готовых лекарственных препаратов кровохлёбки разработаны показатели их качества: функциональные (фармакологическая активность, острая токсичность, отсутствие алергизирующих свойств, стабильность при хранении); ресурсосберегающие (совершенствование технологии производства – выбор экстрагента и способа экстракции, степень измельчения сырья, выход целевого продукта, материалоёмкость); природоохранные (нормы выброса в атмосферу токсических веществ, утилизация отходов производства, экологическая безопасность технологического процесса производства); конкурентоспособность на внутреннем и внешнем рынке.

Однако выкапывание подземных органов отрицательно сказывается на целых фитоценозах и сообществах, вызывает эрозию горных склонов, приводит к уничтожению растений. Отмеченные обстоятельства говорят об актуальности исследований, направленных на расширение сырьевой базы кровохлёбки лекарственной за счёт использования надземной части, являющейся отходом при заготовке официального вида сырья. Под руководством проф. Д.А. Муравьёвой были проведены фармакогностические исследования травы кровохлёбки лекарственной, заготовленной от дикорастущих (отроги Джинальского хребта) и культивируемых растений (в условиях ботанического сада Пятигорской ГФА). В результате фитохимического анализа травы кровохлёбки лекарственной установлено содержание дубильных веществ (6,8-8,2%), флавоноидов (0,68-0,93%), иридоидов (0,79-0,84%), полисахаридов (2,31-4,50%), тритерпеновых сапонинов (1,8-2,5%). Для обоснования возможности практического использования травы кровохлёбки лекарственной разработаны показатели и нормы качества этого вида сырья [5].

Таким образом, на основании проведённых исследований предложены конкретные пути реализации рационального использования сырья кровохлёбки лекарственной с учётом природоохранных и ресурсосберегающих технологий. Их решение даже на региональном уровне (на базе фармацевтической фабрики г. Пятигорска) будет способствовать улучшению обеспечения населения препаратами, применяемыми при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, которые имеют широкое распространение и рецидивирующее течение.

Библиографический список

1. *Лекарственные растения Государственной фармакопеи. Фармакогнозия / под ред. И.А. Самылиной, В.А. Северцева. – М., 2003. – 534 с.*
2. *Попов, И.В. Разработка и стандартизация лекарственных форм кровохлёбки лекарственной для лечения желудочно-кишечных заболеваний: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / И.В. Попов. – Пятигорск, 2003. – 24 с.*
3. *Пучин, В.М. Управление инновационными процессами в сфере переработки лекарственных растений / В.М. Пучин, В.В. Вандышев, С.Н. Тукачев // Генетические ресурсы лек. и ароматических растений: сб. науч. трудов ВИЛАР. – М., 2004. – Т. 2. – С. 152-154.*
4. *Гравель, И.В. Эколого-фармакогностический анализ корневищ и корней кровохлёбки / И.В. Гравель, И.А. Самылина, А.Ф. Алагончакова // Приоритеты фармацевтической науки и практики: материалы заочной Междунар. конф. 31 октября 2005 г. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – С. 305-306.*
5. *Муравьева, Д.А. Фармакогностическое исследование травы кровохлёбки лекарственной / Д.А. Муравьева, О.И. Попова, И.В. Попов // Современные проблемы фармац. науки и практики: науч. труды. – М., 1999. – Т. 38. – Ч. II. – С. 264-267.*

УДК 581.192:547.193

Д.Т. Садырбеков, О.Г. Рязанцев, Б.Т. Кенесов, Г.А. Атажанова, С.М. Адекенов
 АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан
 Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан

Компонентный состав эндемичных видов полыни флоры Казахстана

Род полынь (*Artemisia L.*) широко распространён во всех географических и экологических зонах и включает более 500 видов. В пределах СНГ наиболее распространены европейские, кавказские и центральноазиатские виды полыни. Из 82 видов полыни, произрастающих на территории Республики Казахстан, имеются ценные эфиромасличные. Это в основном, подроды *Artemisia Less* – 17 видов, *Dracunculus (Bess.)* – 9 и наиболее распространённый и разнообразный по химическому строению *Seriphidium (Bess.) Rouy* – 28 [1,2].

Полынь богата эфирными маслами, которые могут быть применены в медицине в качестве антибактериальных, противовоспалительных, противоязвенных, противовирусных, спазмолитических и других средств [3-5]. С целью поиска потенциальных источников эфирных масел продолжено химическое изучение компонентного состава рода *Artemisia* [6-9], объектами исследования выбраны 2 эндемичных вида: *Artemisia albicerata Krasch.* (полынь беловосковая), *Artemisia quinqueloba Trautv.* (полынь пятидольчатая).

Для получения эфирного масла использовано воздушно-сухое сырьё *Artemisia albicerata*, собранное в окрестностях посёлка Сары-Булак Актюбинской области в фазу бутонизации и *Artemisia quinqueloba*, собранное в окрестностях посёлка Шалкар Актюбинской области в фазу цветения. Эфирное масло получали путём гидродистилляции на аппарате Клевенджера в течение 2 часов. Оба образца оказались жёлтыми, неприятно пахнущими жидкостями подвижной консистенции со следующими константами: $n_D^{26}=1,4689$, $[\alpha]_D^{26}=-48,38$ (C=0,62, CHCl₃), $n_D^{26}=1,4696$, $[\alpha]_D^{26}=-72,72$ (C=0,275, CHCl₃) и с выходами 1,15 и 0,8% для *Artemisia albicerata* и *Artemisia quinqueloba* соответственно.

Химический состав исследовался методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Agilent 6890N с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5973N. Использовалась капиллярная кварцевая колонка DB-XLB FSC (30 м × 0,25 мм) с газом-носителем гелием. Скорость подачи – 1 мл/мин. Газохроматографическую колонку выдерживали при температуре 40°C в течение 10 мин; с программированием температуры до 240°C, со скоростью изменения температуры 2 °C/мин, и затем выдерживали в изотермическом режиме в течение 10 мин. Режим ввода пробы – без деления потока. Объём пробы – 1 мкл. Температура испарителя – 250°C. Масс-спектры записывались в диапазоне m/z 10-425. Процентный состав эфирного масла вычисляли по площадям пиков без использования корректирующих коэффициентов. Качественный анализ основан на сравнении времени удерживания и данных масс-спектров с таковыми компонент эталонных масел и индивидуальных соединений, если они имелись, и с данными библиотек масс-спектров (Wiley 7th edition (390 тыс. спектров), NIST 02 (175 тыс. соединений)). Сравнительный компонентный состав эфирных масел представлен в таблице.

Как видно из представленных данных, основными компонентами эфирного масла *Artemisia albicerata* (ПБ) являются (в %) β-пинен (19,8), α-бисаболол (15,2), α-пинен (7,5); а для *Artemisia quinqueloba* (ПП) – α-бисаболол (19,1), β-пинен (18,2).

Таблица 1 – Химический состав эфирных масел*

№ п/п	Наименование компонента	Виды полыни и содержание компонентов, %	
		ПБ	ПП
1	α-пинен	7,5	6,53
2	камфен	—	0,15
3	β-пинен	19,8	18,2
4	β-мирцен	3,1	2,01
5	6-метил-5-гептен-2-он	—	0,16
6	1,5-циклооктадиен	—	0,22
7	(+)-4-карен	0,5	0,32
8	n-цимол	3,3	2,02
9	лимонен	3,9	3,28
10	(E)-3,7-диметил-1,3,6-октатриен	9,2	5,58
11	(Z)-3,7-диметил-1,3,6-октатриен	7,4	5,63
12	1-метил-4-(1-метилэтил)-1,4-циклогексадиен	—	3,25
13	1-метил-4-(1-метилэтилиден)-циклогексен	0,6	0,37
14	3,7-диметил-1,6-октадиен-3-ол	1,6	0,66
15	3,4-диметил-2,4,6-октатриен	0,4	0,24
16	1-терпинеол	—	0,13
17	камфора	—	0,14
18	3,7-диметил-6-октеналь	—	0,1
19	n-мента-1,5-диен-8-ол	—	0,17
20	(R)-4-метил-1-(1-метилэтил)-3-циклогексен-1-ол	1,7	1,05
21	n-мент-1-ен-8-ол	0,7	0,87
22	n-аллил-анисол	0,7	0,46
23	гераниол	2,5	—
24	(R)-3,7-диметил-6-октен-1-ол	—	1,22
25	3,7-диметил-2,6-октадиеналь	0,4	—
26	2-метокси-4-метил-1-(1-метилэтил)-бензол	—	0,15
27	ацетат (Z)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола	1,3	—
28	ацетат (E)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола	5,0	—
29	(E)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ол	—	0,73
30	4-метил-1-(1-метилэтил)-бицикло[3.1.0]гексан-3-он	—	0,15
31	E-цитраль	—	0,15
32	капиллен	—	0,11
33	тимол	—	0,23
34	1,1'-(1,4-бутандиил)бис-циклогексан	—	0,29
35	2,6-диметил-2,6-октадиен	—	0,92
36	α-терпинил ацетат	—	0,33
37	ацетат (Z)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола	—	1,19
38	камфен	—	0,11
39	ацетат (E)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола	—	4,33
40	1-этинил-1-метил-2,4-бис(1-метилэтинил)-циклогексан	—	0,83
41	метилловый эфир 3-фенил-2-пропеновой кислоты	2,5	1,04
42	1,2-диметокси-4-(2-пропенил)-бензол	1,3	1,76
43	транс-β-фарнезен	—	0,24
44	транс-лимонен оксид	2,6	1,74
45	италицен	—	0,16
46	1-тридецен	—	0,12
47	5-гексилдигидро-2(3H)-фуранон	—	0,4
48	1,2-диметокси-4-(1-пропенил)-бензол	—	0,33
49	дигидронопол	—	0,1
50	(E)-3,7,11-триметил-1,6,10-додекатриен-3-ол	—	0,64
51	пропаноат 3,7-диметил-6-октен-1-ола	—	0,42
52	(-)-спатуленол	—	0,58
53	геранил изовалерьят	—	0,5
54	изоледен	—	0,12
55	1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,4-диметил-7-(1-метилэтилиден)-азулен	—	0,19
56	2,4,5,6,7,8-гексагидро-1,4,9,9-тетраметил-3H-3a,7-метаноазулен	—	0,15
57	окись бисаболола	—	0,34
58	α- бисаболол	15,2	19,11

Примечание: * – компоненты приведены в порядке увеличения времени удерживания.

Таким образом, в результате хромато-масс-спектрометрического анализа впервые охарактеризован компонентный состав 2-х эндемичных видов полыней флоры Казахстана. Основные компоненты эфирных масел данных видов сохраняются, что свидетельствует об устойчивых химических составах эфирных масел при изменении почвенно-климатических условий.

Библиографический список

1. Комаров, В.Л. Флора СССР / В. Л. Комаров. – М.-Л.: Издательство АН СССР, 1961. – Т. 26. – 650 с.
2. Демидовская, Л.Ф. Полыни Казахстана как сырье для получения эфирных масел / Л.Ф. Демидовская, Р.А. Егеубаева, В.Ю. Аверина / Труды Института ботаники АН Каз. ССР. – Алма-Ата, 1976. – Вып. 35. – С. 61-73.
3. Горяев, М.И. Химический состав полыней. / М.И. Горяев, В.Ф. Базалицкая, П.П. Поляков. – Алма-Ата, 1962. – 230 с.
4. Ханина, М.А. Полыни Сибири и Дальнего Востока (Фармакогностическое исследование и перспективы использования в медицине): автореф. ... дис. / М.А. Ханина. – Пермь, 1999.
5. Полыни Сибири (систематика, экология, химия, хемосистематика, перспективы использования). / Т.П. Березовская [и др.]. – Новосибирск: Наука, 1991. – 210 с.
6. Компоненты *Artemisia pontica* / Н.А. Талжанов [и др.] / Химия природ. соедин. – 2005. – Т. 41, № 2. – С. 143-145.
7. Компонентный состав эфирных масел полыней / Г.А. Атажанова [и др.] // Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений: сборник трудов Международной научной конференции. – Алматы, 2004. – С. 155-160.
8. Investigation of component composition of the essential oil from *Artemisia tomentella* / S.A. Ivasenko [et al.] // 6th International Symposium of the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). – Turkey, 2005. – P. 68.
9. Chemical research of *Artemisia alba*'s essential oil / S.A. Ivasenko [et al.] // 6th International Symposium of the Chemistry of Natural Compounds (SCNC). – Turkey, 2005. – P. 67.

УДК 615.015.32

К.М. Саканян, Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), г. Москва

Изучение анатомо-диагностических признаков лекарственного растительного сырья фукуса пузырчатого слоевищ (*Fucus vesiculosus* L.)

Исследование такого растительного сырья, как слоевища фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus* (L.)) сем. фукусовые (*Fucaceae* (L.)), связано с необходимостью создания нормативной документации на этот вид лекарственного сырья, широко применяемого в отечественной и зарубежной гомеопатической практике в качестве средства, нормализующего деятельность щитовидной железы, а также обменных процессов, сопровождающихся ожирением [1,2,3].

Целью данной работы явилось изучение особенностей анатомического строения слоевищ фукуса пузырчатого для определения их основных микродиагностических признаков. В качестве объекта исследования использовали слоевища фукуса пузырчатого, заготовленные в Чупинском заливе Белого моря, (близ посёлка Чупа). При проведении исследований руководствовались требованиями ГФХИ [4].

Талломы фукуса пузырчатого плоские, ремневидные, дихотомически разветвленные, зеленовато-бурого цвета, достигают 0,5 м в длину и 1-5 см в ширину. Вдоль лопастей таллома с гладкими краями проходит срединная жилка, в нижней части переходящая в «черешок», который прикрепляется к субстрату. На концах разветвлений таллома располагаются верхушечные клетки, благодаря которым происходит наращивание таллома. На рис. 1 представлен поперечный срез таллома, который характеризуется наличием корового слоя (рис. 2), состоящего из клеток почти квадратной формы с утолщёнными стенками. Далее следуют клетки – псевдоткани с многочисленными округлыми слизистыми вместилищами, а также полостями округлой формы, предназначенными для осуществления функции дыхания. Наличие этих отверстий фиксируется и на продольном срезе таллома (рис. 3).



Рисунок 1 – Поперечный срез таллома фукуса пузырчатого (×40)



Рисунок 2 – Коровый слой таллома фукуса пузырьчатого (x40)

При изучении анатомического строения органов размножения фукуса – рецептакул установлено, что они имеют коровый слой, по строению аналогичный таковому таллома (рис. 4). Анализ особенностей строения скаффидий (концептакул) (рис. 5) показал, что их внутренняя часть заполнена слизью (рис. 6), в которой хаотично распределены споры.

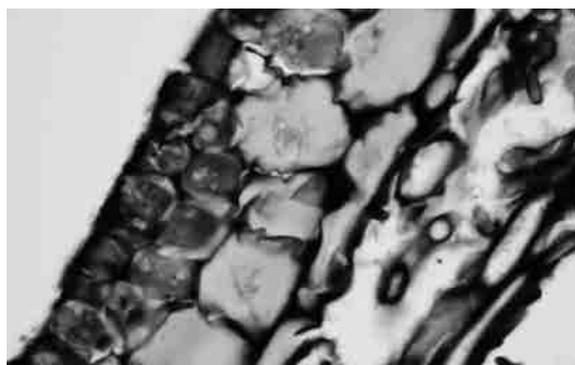


Рисунок 3 – Продольный срез таллома фукуса пузырьчатого (x40)



Рисунок 4 – Коровый слой рецептакулы фукуса пузырьчатого (x40)

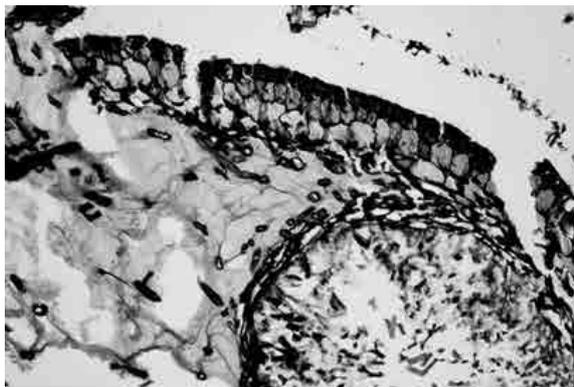


Рисунок 5 – Продольный срез концептакулы фукуса пузырчатого (×40)

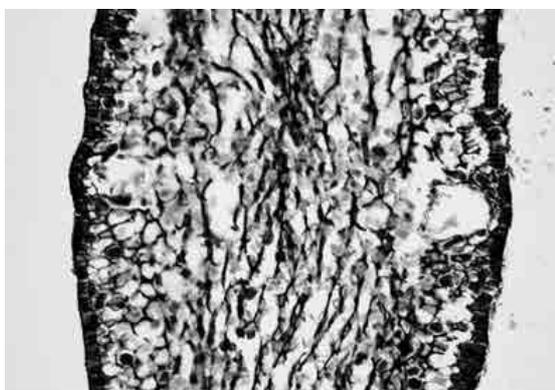


Рисунок 6 – Внутренняя часть концептакулы фукуса пузырчатого со спорами (×40)

Таким образом, в качестве основных анатомо-диагностических признаков сырья фукуса пузырчатого слоевищ может быть использовано характерное строение клеток корового слоя и псевдоткани таллома, наличие дыхательных отверстий и слизистых вместилищ, а также особенности строения рецептакул и скафидий.

Библиографический список

1. Берике, В. *Materia medica гомеопатических препаратов* / В. Берике. – М., 1998. – С. 290.
2. *Гомеопатическая фармакопея Германии*. – Берлин, 1958. – С. 219.
3. *Гомеопатическая фармакопея Франции*. – Париж, 1989. – С. 132-134.
4. *Государственная фармакопея*. – XI изд. – М., 1987. – С. 275.

УДК 582.675.5:581.44:57.012.3 (470.621)

Ф.К. Серебряная, О.Н. Денисенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Микроморфологические особенности строения стебля хохлатки коническкорневой (*Corydalis conorrhiza* Ledeb.)

Микроморфология нодальной системы, в том числе стебля, может быть использована при изучении филогенетических эволюционных связей между таксонами, а также в фармации – для идентификации и диагностики растительного сырья. Микроморфологические особенности северокавказских видов рода *Corydalis* DC. до сих пор недостаточно изучены. Целью исследования явилось микроморфологическое изучение стебля хохлатки коническкорневой (*Corydalis conorrhiza* Ledeb., секция *Dactylotuber* Rupr.), собранной в фазу цветения 15.07.2006 на территории Республики Адыгея (плато Лаганак, у подножья г. Оштен).

Срезы выполняли по известной методике. Проводящую систему изучали, зарисовывая положение проводящих пучков, а также проводя последовательную микросъёмку серийных поперечных срезов стебля. Фотографии выполнены с помощью микроскопа «БИОЛАМ» и цифрового фотоаппарата SONY CS 5,1.

В результате проведённых исследований установлено, что в зоне междоузлия стебель имеет цилиндрическую форму на поперечном сечении. Эпидерма представлена плотно расположенными клетками, покрытыми тонким слоем кутикулы. Трихомы не обнаружены. Колленхиматозная паренхима локализована в ребровидных выростах между участками хлоренхимы (рис. 1).

Центральный цилиндр представлен периклической паренхимой, открытыми коллатеральными проводящими пучками, межпучковой и сердцевинной паренхимой. Периклическая зона представлена слабо лигнифицированными паренхимными клетками.

Проводящие пучки открытого коллатерального типа, расположены по кругу. Количество проводящих пучков в зоне междоузлия – 5-6. Проводящие пучки окружены характерной паренхимной обкладкой (рис. 2).

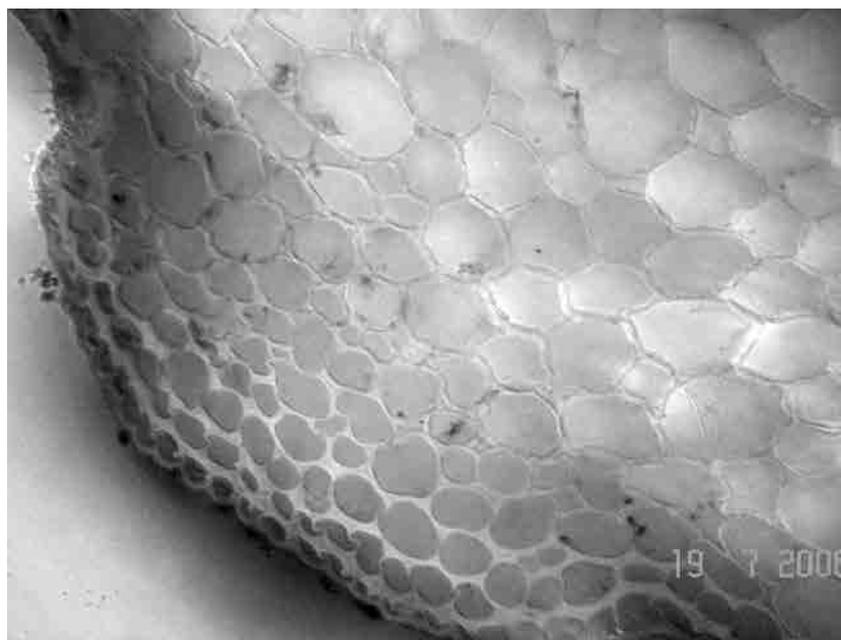


Рисунок 1 – Колленхима стебля *C. conorrhiza* в зоне междоузлия

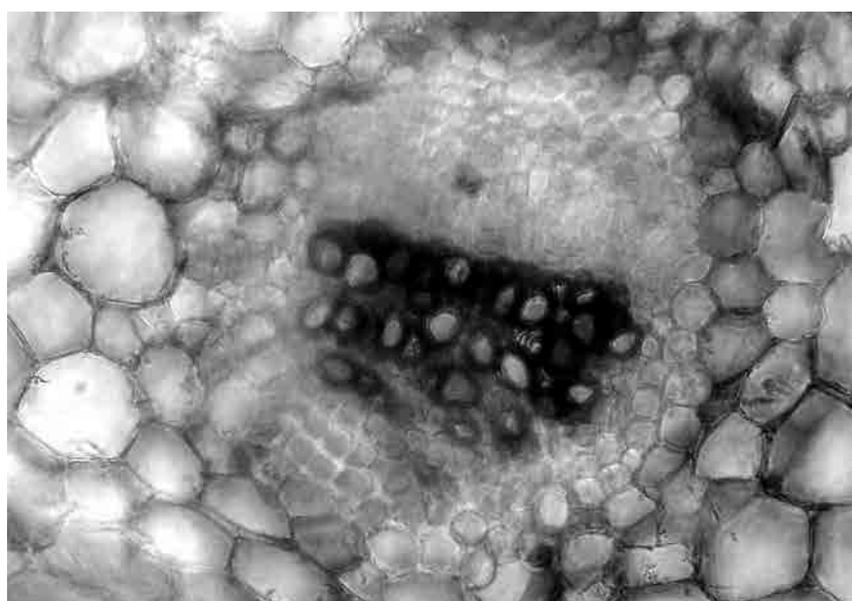


Рисунок 2 – Проводящий пучок с паренхимной обкладкой в стебле *C. conorrhiza*

В зоне узла от стелы стебля отходят листовые проводящие пучки. Проводящая система представлена 8-9 проводящими пучками, из которых 3 связаны с листовыми следами. Листовые следы по форме округлые, имеют большее количество элементов ксилемы по сравнению со стеблевыми пучками. Листовая лагуна представлена зоной паренхимных клеток, количество пучков в лакуне постоянно.

Библиографический список

1. Михайлова, М.А. *Под Corydalis Vent. во Флоре СССР: автореф. ... канд. биол. наук / Михайлова М.А. – Л., 1983 – 21 с.*
2. *Флора СССР – М.-Л.: АнСССР, 1937 – Т. 7 – С. 675-676.*
3. Эсау, К. *Анатомия семенных растений / К. Эсау – М.: Мир, 1980 – Т. 2 – 560 с.*
4. Гамалей, Ю.В. *Сравнительная анатомия и физиология терминальных пучков и околопучковой паренхимы в листьях двудольных растений / Ю.В.Гамалей // Ботан. журн., 2000 – Т. 85, № 7 – С. 34-49.*

УДК 615.322

А.Г. Сидиков, Р.Дз. Кусова, Т.М. Тохсырова

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

Ресурсное исследование тысячелистника обыкновенного в равнинно-горных районах республики Северная Осетия – Алания

Актуальность проблемы охраны окружающей среды, превратившейся в глобальную проблему, связана с растущим антропогенным воздействием. Это обусловлено демографическим взрывом, ускоряющейся урбанизацией, развитием горных разработок и коммуникаций, загрязнением окружающей среды отходами, чрезмерной нагрузкой на землю. При добыче руд загрязнение и разрушение окружающей среды достигает значительных масштабов. В районах деятельности рудников загрязнённости атмосферного воздуха, воды и почвы, превышает допустимые концентрации, а суммарный индекс загрязнения приближается к критическому уровню. Неиспользуемые и складированные на поверхности геоматериалы подвергаются активному природному выщелачиванию атмосферными осадками с извлечением в раствор более 20 только учитываемых ингредиентов, в т.ч. тяжёлых металлов. Вред, наносимый хранением отходов, не поддаётся оценке [1].

Учитывая вышеуказанные экологические проблемы в Унальском хвостохранилище, нами был исключён этот район и проведены ресурсные исследования в равнинно-предгорных территориях Республики Северная Осетия – Алания в экологически чистых районах.

В данной работе отражено определение общих запасов и возможных ежегодных заготовок травы тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium L.*) в равнинно-предгорных районах. Обследование вели пешком и на автомобилях, имея при себе данные картографических материалов.

Учёт запаса сырья проводили на конкретных зарослях с использованием метода определения урожайности на учётных площадках и модельных экземплярах (Крылова, Шретер, 1971) [2,3]. Полученные данные по ресурсному исследованию отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Общие запасы и возможные заготовки травы тысячелистника обыкновенного, произрастающего в равнинно-предгорных районах республики Северная Осетия – Алания

Районы, участки	Урожайность, г/м ²	Площадь зарослей, га	Биологич., запас, кг	Эксплуат. запас, кг	Объём возможных ежегодных заготовок, кг (сухой вес)
Ардонский участок № 1	22±0,9	1,0	222-238	200-214	25-30
Участок № 2	21±0,7	1,0	177-203	160-183	20-25
Моздокский участок № 1	22±0,6	1,0	280-318	252-287	30-35
Правобережный участок № 1	24±0,7	8,0	1800-2023	1600-1821	200-230

Из полученных результатов можно сделать вывод, что тысячелистник обыкновенный предгорно-горного региона можно рекомендовать для заготовки в аптечных учреждениях Республики Северная Осетия – Алания.

Библиографический список

1. Сидиков, А.Г. *Управление состоянием хвостохранилищ рудников РСО – Алания. Ресурсовоспроизводящие малоотходные и природоохранные технологии освоения недр / А.Г. Сидиков // Междунар. конф. – М.: РУДН, 2002. – С. 335-336.*
2. Крылова, И.Л. *Методические указания по определению запасов дикорастущих лекарственных растений / И.Л. Крылова, А.И. Шретер. – М., 1977. – 31 с.*
3. Кусова, Р.Д. *Исследование ресурсов лекарственных растений равнинно-предгорных районов республики Северная Осетия – Алания / Р.Д. Кусова // Фармация. – 2006. – № 4. – С.18-20.*

УДК 577.114.083:615.322

Н.В. Скляревская, Л.Ф. Стрелкова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Полисахариды сабельника болотного (*Comarum palustre* L.)

Сабельник болотный (*Comarum palustre* L.), сем. *Rosaceae* достаточно широко распространён на территории европейской части России, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. Подземная часть растения используется в народной медицине как гемостатическое, потогонное, жаропонижающее, ранозаживляющее, анальгезирующее средство, надземная часть – как средство, нормализующее обмен веществ. Водные извлечения из подземных органов и травы применяются при подагре, радикулите, ревматизме, желудочно-кишечных заболеваниях, туберкулёзе, наружно – для лечения язв, геморроя, опухолей [2].

В народной медицине растение чаще всего применяется в виде водных вытяжек, содержащих комплекс водорастворимых биологически активных веществ, в том числе и углеводов.

Целью данного исследования явилось выделение суммарных водорастворимых углеводных комплексов из надземной части и корневищ сабельника болотного, изучение их состава и содержания в сырье.

Образцы надземной части *C. palustre* заготавливали в фазу цветения растений в конце июня, корневищ – в начале сентября 2003 г. в фазу отмирания листьев в Ленинградской области (Карельский перешеек, окрестности ст. Лемболово).

Выделение суммарных углеводных комплексов проводили по методике Н.С. Кочеткова, основанной на водной экстракции сухого измельченного сырья с последующим осаждением водорастворимых полисахаридов 3-х кратным объемом спирта этилового 96% [5].

Компонентный состав моносахаридов изучали после кислотного гидролиза полисахаридов методами бумажной хроматографии (БХ) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ). БХ проводили на бумаге Filtrak FN-11 и Filtrak FN-14 нисходящим методом в системе *n*-бутанол – пиридин – вода (6:4:3). Идентификация моносахаридов на хроматограммах осуществлялась после обработки раствором кислого анилинфталата с последующим выдерживанием в сушильном шкафу при температуре 100-105°C. При проведении анализа моносахаридов методом ГЖХ их переводили в триметилсилильные производные и анализировали на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке HP-5 (0,25 мм × 30 м × 0,25 мкм) по методике, адаптированной для извлечений из ЛРС [1]. Газ-носитель – гелий, скорость потока – 1,2 мл/мин. Температура колонки – 185°C, инжектора – 250°C, детектора – 250°C.

Гидролиз полисахаридов проводили раствором кислоты трифторуксусной 10% (ТФУ) при нагревании в течение 5 час.

Общее содержание углеводов в полисахаридных фракциях определяли спектрофотометрическим методом после реакции с фенолом и кислотой серной концентрированной [4]. Для расчётов использовали калибровочный график, построенный с использованием водных растворов стандартного образца глюкозы с концентрациями от 20 до 100 мкг/мл.

Инфракрасные спектры образцов водорастворимых полисахаридных комплексов (ВПСК) снимали на ИК спектрометре «ФСМ 1201» (Россия) в интервале волновых чисел 4000-500 см⁻¹ в таблетках с KBr [3].

Выделенные из водных извлечений ВПСК представляют собой аморфные порошки бежевого цвета, без запаха, хорошо растворимы в воде, дают положительную реакцию осаждения со спиртом этиловым и реакцию с фенолом и кислотой серной концентрированной. Общее содержание углеводов в изучаемых комплексах составило около 31% для травы и 56% для корневищ.

Анализ гидролизатов полисахаридных комплексов методом БХ показал, что основными мономерными звеньями полисахаридных молекул сабельника болотного являются глюкоза, галактоза, арабиноза, ксилоза, галактуроновая и глюкуроновая кислоты.

Методом ГЖХ было определено содержание мономерных единиц в составе полисахаридных комплексов (табл. 1). Основным компонентом полисахаридов травы сабельника болотного является глюкоза (70,9%), а подземных органов – глюкоза (33,1%) и галактоза (32,4%), в меньших количествах содержатся арабиноза, рамноза и ксилоза. Полисахаридный комплекс надземной части, кроме того, содержит фруктозу.

В ИК спектрах ВПСК, выделенных из надземной части и корневищ сабельника болотного, наблюдается широкое поглощение в области 3400 см⁻¹, обусловленное поглощением валентных колебаний гидроксильных групп. Полоса поглощения при 2930 см⁻¹ возникает за счёт валентных колебаний CH₃-, -CH₂- групп. Интенсивные полосы поглощения при 1600±15 см⁻¹ и 1400±10 см⁻¹ следует отнести к валентным колебаниям карбоксилат-иона, которые, вероятно, обусловлены ионизированной формой уроновых кислот. Сильные полосы поглощения в области 1000-1300 см⁻¹ характерны для сахаров и обусловлены валентными колебаниями связей С – С и С – ОН-связей, в том числе и кольцевых структур, и валентными колебаниями С – О – С-эфирных мостиков. Поглощение в области 890±5 см⁻¹ свидетельствует о наличии β-гликозидной связи [3,6].

Таблица 1 – Характеристика суммарных полисахаридных комплексов *Comarum palustre*

Часть растения	Выход, % от воздушно-сухого сырья	Содержание моносахаридов					
		Glc	Gal	Ara	Rha	Xyl	Fru
Надземная часть	5,0	70,9	12,1	5,6	1,5	2,4	1,0
Корневища	1,7	33,1	32,4	14,7	5,4	2,3	—

Примечание: * – Glc – глюкоза, Gal – галактоза, Ara – арабиноза, Rha – рамноза, Xyl – ксилоза, Fru – фруктоза, прочерк означает отсутствие компонента. Содержание рассчитано в % от общего содержания компонентов в гидролизате.

Анализ этих данных позволяет предположить, что полисахариды сабельника болотного представляют собой линейные структуры, где моносахаридные остатки соединены между собой посредством β -1,4-гликозидных связей.

Изучение некоторых структурных особенностей водорастворимых полисахаридов *Comarum palustre* показало, что из надземной части они относятся к полиглюканам, из корневищ – к арабиногалактоглюканам.

Библиографический список

1. Содержание и состав суммарных водорастворимых полисахаридных комплексов в надземной части *Lactium album* L. и *Galeobdolon luteum* Huds. / В.С. Березина [и др.] // Раст. ресурсы. – 2003. – Т. 39. – Вып. 1. – С. 69-76.
2. Дикорастущие полезные растения России / под. ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб.: Издательство СПХФА, 2001. – 663 с.
3. Жбанков, Р.Г. Инфракрасные спектры и структура углеводов / Р.Г. Жбанков. – Минск: Наука, 1972. – 264 с.
4. Захарова, И.Я. Методы изучения микробных полисахаридов / И.Я. Захарова, Л.В. Косенко. – Киев: Наук. думка, 1982. – 327 с.
5. Химия углеводов / Н. К. Кочетков [и др.]. – М.: Химия, 1967. – 672 с.
6. Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси. – М.: Мир, 1965. – 216 с.

УДК 615.322:616-095/-098

Е.А. Сорокина, Д.Н. Шпанько

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

Изучение взаимосвязи между семейственной принадлежностью лекарственных растений и их склонностью или устойчивостью к поражениям внутренними паразитами

Среди многообразного класса нематод, живущих в растениях и почве, существуют и паразитические формы, называемые фитогельминтами. Они способны поселяться практически во всех органах и тканях растения, поражая и повреждая их. Нематоды-паразиты способствуют проникновению в растительный организм фитопатогенных вирусов, бактерий и грибов, поскольку при проникновении нарушают целостность клеточных стенок, а впоследствии подавляют активность иммунных реакций в организме растения-хозяина [1,2,6-8].

Нематоды поражают многие растения – культурные, дикие и сорные, травянистые, древесные и кустарники [2,7,8]. Передвигаясь внутри тканей растений и питаясь ими, паразиты вызывают различные повреждения, которые могут быть весьма значительными. Следствием этих повреждений становится появление характерных аномалий развития различных частей растения, особенно надземных [1,2,6].

Несмотря на разнообразие жизненных форм, семейственную и видовую принадлежность и другие специфические характеристики поражаемых растений, типы аномалий и повреждений в большинстве случаев очень схожи. На растениях обнаруживаются погيبшие и безжизненные почки, уродливые стебли, сморщенные, некротизированные, обесцвеченные листья, наблюдается галлообразование на семенах, подземных частях, стеблях и листьях [1,4,7-9]. Нематодные болезни растений опасны тем, что в настоящее время не разработаны универсальные методики «лечения» заражённых растений, не найдены эффективные препараты, обладающие нематоцидным действием. Значимы только профилактические меры, направленные на предупреждение заражения, тогда как больное растение в подавляющем большинстве случаев обречено на гибель [1,2,4,6,9]. Проведённый анализ научных литературных источников, затрагивающих тему самого класса нематод и нематодных поражений растений, свидетельствует о том, что достаточно подробно в этой области как объекты исследований изучены сельскохозяйственные культуры и декоративные, особенно комнатные, виды растений [1,2,6-8]. Лекарственные же растения, произрастающие в дикой природе, в таком аспекте не изучались. Поэтому работы в данном направлении в настоящее время достаточно актуальны.

На первом этапе наблюдений фиксировали незначительные, иногда едва различимые для крупной заросли, поражения, по всем признакам присущие фитогельминтам, которые через малый промежуток времени приобретали глобальные масштабы и, зачастую, в конечном итоге приводили к гибели целой заросли. Такие наблюдения позволили заключить, что нематодные поражения могут существенно повлиять на площади зарослей некоторых дикорастущих лекарственных видов, пригодных для заготовки лекарственного растительного сырья,

которых дикорастущих лекарственных видов, пригодных для заготовки лекарственного растительного сырья, численно снижая их. Также замечено, что не все виды лекарственных растений одинаково сильно подвержены нематодным болезням. Заросли некоторых из них страдают от этих паразитов довольно редко или не заражаются вообще. Поэтому интересно было бы установить какие-либо научно обоснованные закономерности относительно предпочтения паразита в выборе растения-хозяина, и, наоборот, выявить виды, устойчивые к нематодным болезням, что является одной из задач исследований.

В качестве объектов исследования были выбраны лекарственные виды, образующие значительные заросли, на которых выявлены явные поражения нематодами. Наиболее значимыми на данном этапе исследования оказались следующие семейства: розоцветные, внутри которых проанализировано 8 видов (боярышник кроваво-красный, земляника лесная, кровохлёбка лекарственная, лабазник шестилепестный, малина обыкновенная, рябина черноплодная, черёмуха обыкновенная, шиповник майский), астровые – 3 вида (лопух войлочный, мать-и-мачеха, полынь горькая), бобовые – 3 вида (астрагал шерстистоцветковый, донник лекарственный, клевер луговой), яснотковые – 3 вида (зопник клубненосный, душица обыкновенная, мелисса лекарственная) и лютиковые – 3 вида (аконит джунгарский, василистник малый, пион уклоняющийся). Также исследованы и представители других семейств (маковые, гречишные, березовые, крапивные, лилейные и другие), однако их число на данный момент недостаточно, чтобы сделать какие-либо, хотя и предварительные, выводы.

Заготовку образцов для анализа проводили на территории Алтайского края и Кемеровской области в летний период. Сбор осуществляли в фазу вегетации и во время цветения растений. Для этого в дикой природе выявляли заросли, и среди них выделяли и собирали образцы листьев, имеющие аномальные признаки внешнего вида. Растительные биообъекты фиксировали в спирте этиловом 40°. После фиксации материал обезвоживали в спирте этиловом восходящей концентрации (60°, 70°, 90°, 96°, 100°) в течение 1-2 суток. Затем проводили через смесь спирта этилового 100° с хлороформом (в соотношении 1:1) и чистый хлороформ в 2-х порциях по 10-15 минут, после чего пропитывали смесью хлороформ – парафин и чистым парафином в термостатах при температуре соответственно 37°С (12-13 часов) и 56°С (30-45 минут), согласно существующей методике [3,5]. Далее материал заливали в парафин с добавлением воска. Полученные блоки раскладывали на срезы толщиной 5-7 микрометров, что составляло по 22-25 срезов для каждого из анализируемых препаратов. Для проведения микроморфологических исследований депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха с докраской эозинном. Все изготовленные микропрепараты исследовались при помощи световых микроскопов. Для измерения клеточных элементов пользовались окуляром-микрометром. Проводили микрофото съемку каждого микропрепарата. При изучении микропрепаратов, было замечено, что в большинстве объектов характер повреждений очень схож: разрушение клеток наблюдается в тканях паренхимы, при этом характерно разрушение нижнего эпидермиса, а патологические изменения паренхимной ткани локализуются при проводящих пучках растения.

Обсуждая полученные результаты, пришли к заключению, что фитогельминтами наиболее часто и существенно поражаются лекарственные растения семейства бобовых (все без исключения исследованные объекты имеют сильные поражения), астровых и лютиковых (объекты поражаются значительно или имеют поражения средней степени тяжести). Анатомические изменения в них характеризуются значительными разрушениями клеток губчатого и столбчатого мезофилла. Среди растений семейства яснотковых, наоборот, не встречается сильно поражённых объектов. Виды, относящиеся к нему, характеризуются незначительными поражениями, что проявляется лишь в поверхностных повреждениях клеток эпидермиса, а повреждение клеток мезофилла носит лёгкий характер, или вообще не имеет анатомических аномалий. Причина таких результатов, возможно, заключается в том, что большинство растений этого семейства являются концентраторами эфирных масел, которые оказывают нематоцидное действие на фитогельминтов, а также существенно воздействуют на многие биохимические реакции, протекающие в растительном организме, включая потенцирование процессов декомпенсации и иммунитета [1,9].

Таким образом, полученные на первоначальном этапе анализа предварительные результаты нуждаются в дальнейшем, более детальном и углублённом исследовании, позволяющем научно обосновать и констатировать факты, касающиеся некоторых актуальных вопросов и конечных целей фитогельминтологии лекарственных растений, одна из которых – создание оптимального и эффективного средства защиты растений от паразитических форм нематод.

Библиографический список

1. Арутюнов, А.В. Галловые нематоды – паразиты декоративных растений и меры борьбы с ними / А.В. Арутюнов. – Ашхабад: Крым, 1986. – 64 с.
2. Барановская, И.А. Нематоды растений и почв (афеленхоидиды и сейнуриды) / И.А. Барановская. – М.: Наука, 1981. – 233 с.
3. Волкова, О.В. Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1971. – С. 136-143; 161-163; 175-177; 189-190; 192-193.
4. Матвеева, М.А. Защита растений от нематод / М.А. Матвеева. – М.: Наука, 1989. – 143 с.
5. Рыжиков, К.И. Фитогельминтологические исследования / К.И. Рыжиков. – М.: Наука, 1978. – 218 с.

6. Савотиков, Ю.Ф. *Справочник по вредителям растений и сорнякам* / Ю.Ф. Савотиков, А.И. Сметник. – М.: Наука, 1992. – 376 с.
7. Стегареску, О.П. *Нематоды-вирусоносители семейства Longidoridae* / О.П. Стегареску. – Кишинев: Штиница, 1980. – 236 с.
8. Шубина, Л.В. *Нематоды растений и почвы. Род Ditylenchus* / Л.В. Шубина. – М.: Наука, 1982. – С. 130-140.
9. Борисов, Б. А. *Экологически безопасная защита тепличных растений от галловых нематод: краткий очерк проблемы* / Б.А. Борисов / *Аграрная Россия: научно-производственный бюллетень РАЕН*. – 1999. – С. 39-42.

УДК 582.929.4:581.44'45

Ю.В. Соромытько

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Микроморфологическое исследование стебля и эпидермы листа дубровника белого (*Teucrium polium* L.) и дубровника обыкновенного (*Teucrium chamaedrys* L.)

На территории Ставропольского края произрастает 5 видов рода *Teucrium* L. Некоторые из них известны в качестве лекарственных и декоративных растений. Микроморфологическое исследование видов дубровника проведено с целью выявления новых диагностических признаков.

Изучение микроструктуры стебля проводилось на поперечных срезах центральной части стебля в центре междоузлия. Строение эпидермы исследовалось на фрагментах нижней и верхней эпидермы листьев центральной части стебля.

Teucrium polium L. – Дубровник белый

Стебель. Стебель округлый, густо опушённый: волоски многоклеточные ветвистые и головчатые. Покровная ткань представлена однослойной эпидермой. Клетки эпидермы на поперечном сечении округлые. Тяжи пластинчатой колленхимы под эпидермой служат намёком на четырёхгранность стебля. Кроме колленхимы, в состав коры входит паренхима. Эндодерма не выражена. Проводящая система непучкового типа имеет округлую форму. Флоэмную часть проводящей системы сопровождают тяжи склеренхимы, расположенной в несколько слоев. Сердцевина представлена клетками выполняющей паренхимы. В центре стебля расположена воздушная полость (рис. 1).

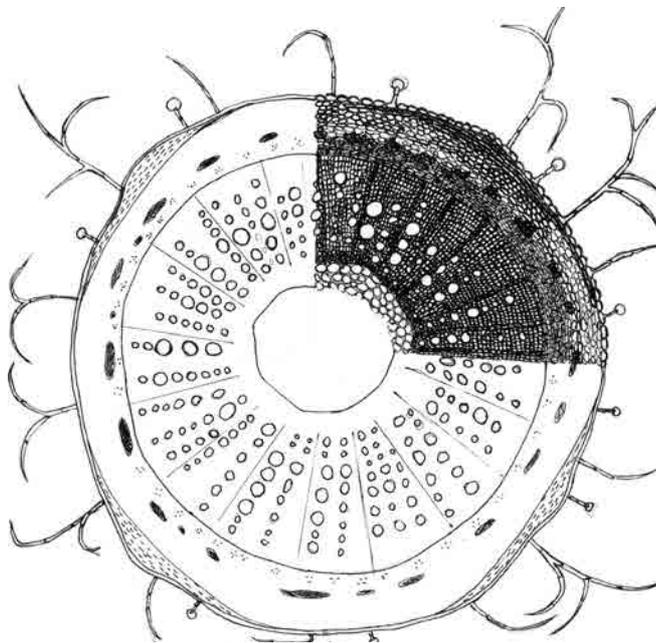


Рисунок 1 – Поперечный срез стебля *Teucrium polium* L.

Лист. Лист амфистоматический. Опушён ветвистыми многоклеточными и головчатыми волосками. Верхняя эпидерма представлена основными клетками со слабоизвилистыми антиклинальными стенками и редко расположенными устьицами аномоцитного и диацитного типа. Нижняя эпидерма состоит из основных клеток с сильноизвилистыми антиклинальными стенками. Часто расположенные устьица аномоцитного типа с 2-4 соседними клетками и диацитного типа (рис. 2-3).

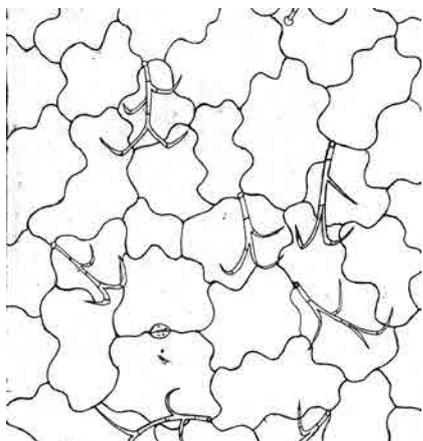


Рисунок 2 – Верхняя эпидерма *Teucrium polium* L.

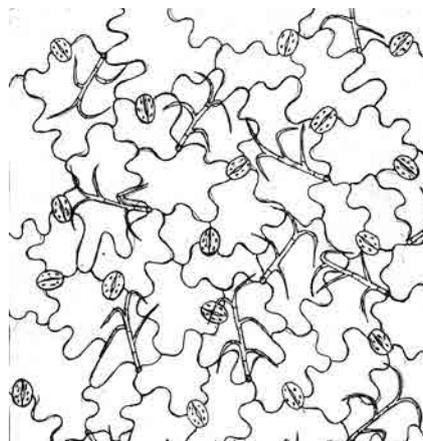


Рисунок 3 – Нижняя эпидерма *Teucrium polium* L.

Teucrium chamaedrys L. – Дубровник обыкновенный

Стебель. Стебель четырёхгранный, опушённый, покрыт однослойной эпидермой. Выросты эпидермы – простые трёхклеточные волоски и железки. Клетки эпидермы на поперечном сечении округлой формы. Кора состоит из колленхимы и паренхимы. Эндодерма не выражена. В паренхиме встречаются идиобласты. Колленхима углового типа в ребрах стебля образует тяжи. Проводящая система непучкового типа имеет вид кольца. Флоэмная часть сопровождается тяжами склеренхимы, расположенной в 1-2 слоя. Сердцевина представлена крупными шестигранными клетками выполняющей паренхимы. Воздушная полость отсутствует (рис. 4).

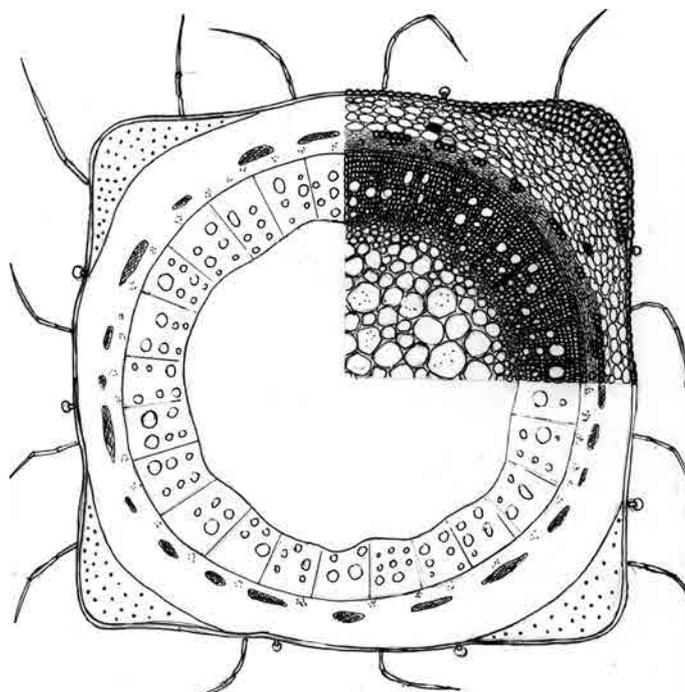
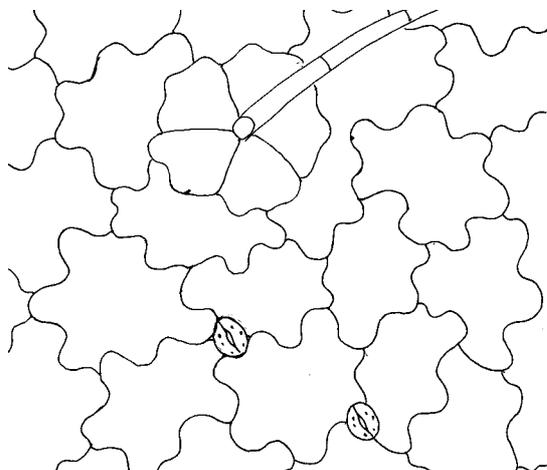
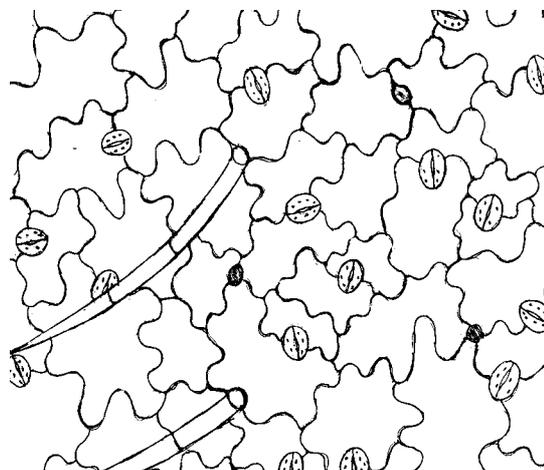


Рисунок 4 – Поперечный срез стебля *Teucrium chamaedrys* L.

Лист. Лист амфистоматический, опушён простыми многоклеточными волосками. В основании волоска 5-7 радиально расположенных клеток. Верхняя эпидерма представлена основными клетками с извилистыми антиклинальными стенками с редко расположенными устьицами аномоцитного типа (рис. 5-6).



**Рисунок 5 – Верхняя эпидерма
Teucrium polium L.**



**Рисунок 6 – Нижняя эпидерма
Teucrium polium L.**

Основные клетки нижней эпидермы более мелкие с сильноизвилистыми антиклинальными стенками. Часто расположенные устьица аномоцитного типа с 2-4 соседними клетками и диацитного типа. Встречаются мелкие железки с двуклеточной головкой.

Библиографический список

1. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа: Определитель / А.И. Галушко. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1980. – Т. 3. – С. 27-28.
2. Иванов, А.Л. Конспект Флоры Ставрополя / А.Л. Иванов. – Ставрополь: Изд-во СГУ, 2001. – С. 110-111.

УДК 615.322

Г.М. Федосеева, Г.И. Бочарова, Е.Г. Горячкина, Р.М. Хасанова
Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Фармакогностическое изучение представителей сем. Asteraceae, произрастающих в Восточной Сибири

Растения семейства *Asteraceae* (астровые) одни из наиболее распространённых на территории Восточной Сибири. В народной медицине наибольшей популярностью пользуются не менее 30 представителей данного семейства. В основном их применяют как эффективные противовоспалительные, кровоостанавливающие, желчегонные средства, а также регулирующие кровяное давление, отхаркивающие, улучшающие обмен веществ и др. [3]. Среди них не выявлено ядовитых растений. Некоторые из них являются примесями к зарегистрированным в РФ лекарственными растениями. В частности, нивяник обыкновенный и ромашка непахучая (или трёхрберник непахучий), которые рассматриваются как примеси к ромашке аптечной. Основные действующие вещества ромашки аптечной – эфирные масла. Однако, по последним исследованиям, в траве этой ромашки обнаружены флавоноиды, в частности агликоны – апигенин, лютеолин, кверцетин и их гликозиды (космосиин, апиин, цинарозид, рутин, гиперозид и др.) [2]. Таким образом, действие цветков ромашки может быть обусловлено и этими веществами. А так как растения, относящиеся к одному семейству, имеют и хемотаксономические признаки, то можно предположить наличие аналогичных соединений и в близких видах – нивянике обыкновенном и ромашке непахучей. Тем более что опыт народной медицины показал довольно успешное применение этих растений при простуде, кашле, заболеваниях мочевого пузыря, при головной и грудной болях, при кожных заболеваниях и др. [3].

Таким образом, изучение данных представителей может выявить новые перспективные лекарственные растения. В задачи исследований входило изучение основных микроскопических признаков, позволяющих проводить диагностику сырья нивяника обыкновенного и ромашки непахучей. А также качественный и количествен-

ный анализ основных групп биологически активных веществ, содержащихся в надземных и подземных органах данных растений.

Основные методы исследования, применяемые в представленной работе, являются общепринятыми [1]. Материал для исследования собирался в различных районах Иркутской области.

Проведенные исследования позволили получить следующие результаты микроскопического анализа сырья нивяника обыкновенного. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермы с извилистыми стенками, паренхимные в очертании. Устьица аномоцитного типа. Эпидермальные клетки, расположенные по краю дольки листа, имеют более вытянутую форму. Встречаются редкие волоски – простые, тонкостенные, гусеницеобразные, состоящие из 4-8 клеток. Основание таких волосков иногда расширенное. На поверхности листовой пластинки присутствуют эфирномасличные желёзки – четырёхклеточные (в 2 ряда и в 4 яруса), характерные для семейства астровых. Желёзки могут быть либо пустые, либо полностью или наполовину заполненные бурым содержимым.

Вдоль проводящих жилок проходят секреторные ходы с буроватым содержимым.

С нижней стороны листа клетки эпидермы также извилистостенные. Устьица встречаются чаще, чем на верхней стороне листа.

Микроскопический анализ цветков нивяника обыкновенного показал следующие диагностические признаки. Клетки эпидермы трубчатых цветков имеют паренхимную форму, извилистую с поверхности и несколько удлинённую к верхушке цветка. При основании трубчатого цветка присутствуют редкие эфирномасличные желёзки, типичные для представителей семейства астровых. Хорошо видны кристаллические включения в виде мелких друз. Секреторные ходы и волоски отсутствуют.

Эпидерма ложноязычковых цветков сосочковидная (снаружи) или сильно извилистостенная (на внутренней стороне). Проводящие пучки в жилках сопровождаются секреторными ходами с бурым содержимым. При основании ложноязычковых цветков найдены эфирномасличные желёзки.

Клетки эпидермы листочков обертки с наружной стороны удлинённой формы, центральная часть листочка занята многочисленными рядами проводящих сосудов с сетчатым утолщением. Членики сосудов хорошо выражены. Встречаются также сосуды со спиральным и кольчатым утолщениями. Такие сосуды чаще одиночные, сопровождаются секреторными ходами с бурым содержимым и локализуются в основании листочков обертки.

На внутренней стороне листочков клетки эпидермы удлинённые, устьица располагаются вдоль оси, волоски двух типов – тонкостенные, многоклеточные, гусеницеобразные и толстостенные, многоклеточные острокопечные. Эфирномасличные желёзки редкие и имеют строение, характерное для желёзок астровых.

Стебель нивяника обыкновенного на поперечном срезе имеет строение, типичное для стеблей травянистых растений: пучковый тип, переходное строение, на поверхности имеется кутикула, встречаются многоклеточные тонкостенные гусеницеобразные волоски, «ребрышки» стебля заполнены уголкой колленхимой, в центре стебля воздушная полость. С поверхности стебель состоит из удлинённых прямостенных клеток. Устьица расположены вдоль оси стебля. Имеются волоски и желёзки с бурым содержимым.

Предварительный химический анализ водных и спиртовых извлечений из нивяника обыкновенного показал наличие полифенольных соединений: флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, дубильных веществ с преобладанием конденсированной группы.

Хроматографическое изучение с применением систем кислота уксусная – вода (15:85) и бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:2) показало, что в водное извлечение (извлечение I) переходит не менее 4 веществ, в 50% спирт этиловый (извлечение II) – 5 веществ, в спирт этиловый 70% (извлечение III) – 7 веществ полифенольного характера.

Количественный анализ показал, что наибольшее накопление суммы полифенольных соединений происходит в сырье нивяника обыкновенного в период массового цветения. Причём в извлечении I содержание полифенолов достигает 6,20%. Извлечение II содержало около 6,90% полифенольных соединений, а извлечение III – около 9,60% суммы анализируемых соединений.

Следует отметить, что максимальное содержание суммы полифенолов отмечается в листьях – до 4,73%, при этом в стеблях – до 1,40%, а в цветках – до 3,50% (извлечение III).

Таким образом, в качестве объектов для дальнейшего исследования будут использованы именно эти части растений, а в качестве экстрагента – спирт этиловый 70%.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Печерская, Л.Г. Количественное определение флавоноидов в цветках ромашки / Л.Г. Печерская, Н.Л. Рогожкина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Петригорск, 2005. – Вып. 60. – С. 44-46.
3. Телятьев, В.В. Целебные клады / В.В. Телятьев. – Иркутск: «Восточно-Сибирская правда», 1990. – С. 232-255.

УДК 633.88:582.669.2:581.19:547.926:577.17

Г. Хабдолда, С.А. Бек, Ф.М. Смагулова, С.А. Ивасенко,
А.Б. Оспанова, Б.И. Тулеуов, У.А. Балтаев, С.М. Адекенов

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Возрастная динамика содержания экдистерона в разных органах серпухи венценосной, культивируемой в Центральном Казахстане

Фитоэкдистероиды – большая группа стероидных соединений, которые являются естественными гормонами членистоногих, регулирующими процессы линьки и метаморфоза [1]. Виды сем. *Asteraceae* в последнее время привлекают внимание исследователей, так как характеризуются высоким содержанием фитоэкдистероидов. Среди немногих видов флоры Центрального Казахстана, выявленных нами методом фитохимического скрининга, наиболее перспективным источником получения экдистероидов оказалась серпуха венценосная *Serratula coronata* L. [2]. Основным экдистероидом серпухи венценосной является экдистерон (20E). Экспериментальное исследование экстрактов из надземной части серпухи венценосной, произрастающей в Центральном и Восточном Казахстане, показало их эффективность при применении в качестве анаболических и адаптогенных средств [3,4].

На территории Карагандинской области заросли *Serratula coronata* L. отмечены в разреженных берёзовых лесах, на разнотравных лугах, вдоль ручьев, во влажных ивняковых зарослях. Однако в природе растение не имеет достаточной сырьевой базы. В связи с тем, что серпуха венценосная представляет интерес как перспективный источник экдистерона, растение интродуцировано на экспериментальном участке НПЦ «Фитохимия». Изучение сезонной динамики накопления экдистерона в условиях как сухостепной зоны Центрального Казахстана [5], так и в других регионах показало, что максимальное его накопление наблюдается в фазу бутонизации [6].

Целью данного исследования являлось изучение возрастной динамики накопления экдистерона в надземных органах 1-4-летних растений серпухи венценосной, культивируемых в Центральном Казахстане. Сбор сырья проводили в начале цветения растений, во второй декаде июля 2005 года.

Анализ экстрактов на основе спирта этилового (70%) проводили методом ВЭЖХ (хроматограф НРС, Laboratorni Pastroje Praha, Чехия, аналитическая колонка Zorbax SB C-8, 5 мкм, 150×4,6. d., подвижная фаза: изопропанол – вода (1:9), скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин).

Количественное определение экдистерона в изучаемых растениях проведено по следующей методике: около 5,0 г (точная навеска) мелко измельчённого воздушно-сухого сырья экстрагировали 100 мл спирта этилового 70% при кипении на водяной бане с обратным холодильником с четырёхкратной сменой экстрагента через 1-1,5 час. Объединённые экстракты упаривали на ротационном испарителе под вакуумом (при температуре не более 50°C) до сухого остатка. Полученный сухой остаток количественно переносили в мерную колбу на 100 мл, растворяя в спирте этиловом 20%. Полученный раствор вводили в хроматографическую колонку, снабжённую дозатором с петлей 20 мкл. Эксперимент выполнен в трёх повторностях.

Динамика содержания экдистерона в надземной части серпухи представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание экдистерона в разновозрастных растениях серпухи венценосной, культивируемой в Центральном Казахстане

Возраст растений, лет	Наземные органы	Количественное содержание экдистерона в пересчёте на воздушно-сухое сырьё, %
1	Розетка листьев	1,2
2	Соцветия	1,5
	Листья	0,9
	Стебли	0,05
3	Соцветия	1,3
	Листья	0,9
	Стебли	0,04
4	Соцветия	1,8
	Листья	1,1
	Стебли	0,2

Однолетние растения *Serratula coronata* L. в условиях культуры представлены розеткой, состоящей из 14-16 листьев. Сеянцы формируют небольшую надземную массу, содержание экдистерона в которой не превышает 1,2%. На второй год жизни растения вступают в генеративный период. Надземная масса двулетних особей в среднем в 8 раз больше, чем у однолетних, но значительно меньше, чем у трёх- четырёхлетних, так как в условиях Центрального Казахстана растения второго года жизни всегда формируют только по одному генеративно-

му побегу. Значительное повышение урожайности надземной массы одного растения *Serratula coronata* L. к четвёртому году жизни связано с увеличением количества годичных побегов до 12-13 штук.

Таким образом, четырёхлетние особи серпухи венценосной формируют наибольшую надземную массу и имеют максимальное, среди изученных разновозрастных растений, содержание экдистерона в надземных органах. Поэтому заготовку сырья культивируемой в условиях сухостепной зоны Центрального Казахстана *Serratula coronata* L. целесообразно проводить, начиная с четвёртого года жизни.

Библиографический список

1. Koolman, J. Ecdysteroids. Review / J. Koolman / Zool. Sci. – 1990. – V. 7. – P. 563-580.
2. Бердин, А.Г. Некоторые итоги исследования экдистероидсодержащих растений Казахстана / А.Г. Бердин // Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений: сборник материалов Международной научно-практической конференции. – Алматы, 2003. – С. 178.
3. Адаптогенные свойства экстракта серпухи венценосной / И. Карилхан [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. X Российского национального конгресса. – М., 2003. – С. 719-720.
4. Изучение анаболической активности экстракта серпухи венценосной / И. Карилхан [и др.] // Фармация Казахстана. – 2004. – Вып. 7 (38). – С. 20-21.
5. Бердин, А.Г. Перспективы использования видов *Rhaponticum* и *Serratula* в качестве источников оригинальных фитопрепаратов / А.Г. Бердин // Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов. – Алматы, 2004. – Книга 2. – С. 341-356.
6. Харина, Т.Г. Эколого-биологические особенности серпухи венценосной в связи с интродукцией в Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. хим. наук / Харина Т.Г. – Новосибирск, 1990. – 17 с.

УДК 615.322:582.071:616.36-002-092.9

М.Г. Ханина, М.А. Ханина

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Фармакогностическое исследование репейничка волосистого

Поиск перспективных источников фитопрепаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности, низкой токсичностью, отсутствием побочных эффектов является актуальным. В этом плане представляет интерес растение сибирской флоры *Agrimonia pilosa* Ledeb. – репейничек волосистый – многолетнее, широко распространённое травянистое растение. Растение очень популярно в народной медицине [1].

В Англии репейничек аптечный и р. высокий являются зарегистрированными растениями и включены в Британскую Травяную Фармакопею как производящие растения в статье “Agrimony”. Трава данных видов используется как вяжущее; стандартизацию сырья проводят по числовым показателям (экстрактивные вещества, извлекаемые водой; зола общая и нерастворимая в растворе кислоты хлороводородной 10%) [2].

Химический состав подземной и надземной части *A. pilosa* представлен фенольными соединениями, три-терпеноидами, стероидами, сапонинами [1]. Состав биологически активных веществ р. волосистого, произрастающего на территории Сибири и Дальнего Востока изучен не достаточно. В связи с этим целью исследования является фармакогностическое исследование данного вида репейничка.

Материалом для исследования служили образцы надземной части растений, собранных в фазу цветения в разных точках ареала (Новосибирская область, Новосибирский р-он, окр. п. Мочищи; Республика Бурятия, северо-восточное побережье оз. Байкал, 300 км от г. Северобайкальска, берег оз. Иркана; Алтайский край, окр. г. Белокуриха; Ярославская обл., в 30 км от г. Ярославль, окр. питомника лекарственных растений Ярославского ГМУ).

Проведены микроскопические исследования надземной части растений, общий фитохимический анализ проведён общепринятыми методиками, качественный анализ гидроксикоричных кислот проведён бумажной хроматографией (бумага «Ленинградская средняя», система растворителей: кислота уксусная – вода (2:98)), идентификацию веществ проводили в сравнении со стандартными образцами; анализ количественного содержания гидроксикоричных кислот проводили хроматоспектрофотометрическим методом в пересчёте на кофейную кислоту. Количественное содержание флавоноидов определяли хроматоспектрофотометрическим методом в пересчёте на рутин (бумага «Ленинградская медленная», система растворителей: кислота уксусная ледяная – вода (15:85)). Содержание фракций полисахаридов определяли гравиметрическим методом [3].

В результате микроскопических исследований надземной части р. волосистого были получены следующие результаты: лист амфистоматический. Клетки верхней и нижней эпидермы листа извилистостенные, степень извилистости стенок клеток нижней эпидермы выражена сильнее. Устьица аномоцитного типа, погруженные. Эпидерма листа покрыта толстым слоем складчатой кутикулы. На нижней и верхней эпидерме листа встречаются трихомы: простые одноклеточные с толстой стенкой и узкой полостью, многоклеточные головчатые волоски и железки. Эпидерма стебля прямостенная, прозенхимная, на ней также встречаются устьица и трихомы аналогичного строения, как и на листе. Трихомы, расположенные на листе и на стебле, железистые, содержат секрет, окрашенный в цвета от светло-жёлтого до коричневого (рис. 1).

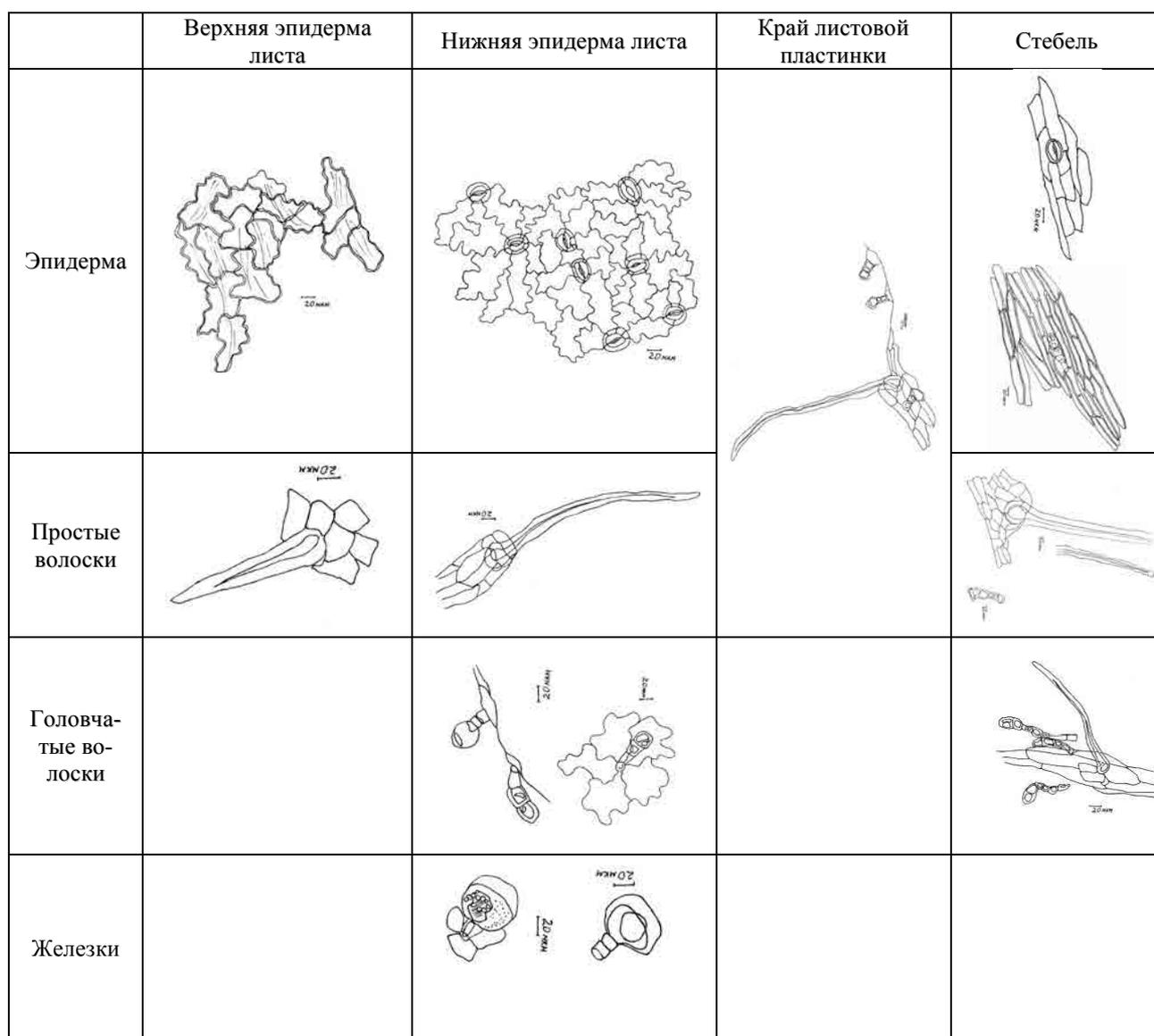


Рисунок 1 – Микроскопические признаки травы *Agrimonia pilosa* Ledeb., собранной в Новосибирской области

При сравнительном микроскопическом анализе образцов растений, собранных в разных точках ареала (рис. 2), было выявлено, что структура эпидермы листа не изменяется в зависимости от места произрастания растений, только у образца, собранного в республике Бурятия, отмечены более толстые боковые стенки клеток верхней эпидермы, и степень извилистости у них меньше.

Структура трихомов (простых и головчатых волосков, железок) сохраняется вне зависимости от места произрастания. Мезофилл листа представлен столбчатой и губчатой паренхимой, последняя может быть заполнена в виде аэренхимы. В паренхиме листа большое количество включений – одиночных призматических кристаллов и друз, различных по форме и размеру.

Большое внимание уделено изучению фенольного комплекса исследуемого растения. Хроматографическое исследование качественного состава гидроксикоричных кислот показало наличие не менее 7 веществ, из которых были идентифицированы кофейная, хлорогеновая кислоты. Сравнительный хроматографический анализ качественного состава гидроксикоричных кислот р. волосистого в зависимости от места произрастания показал, что в исследуемых образцах состав компонентов суммы гидроксикоричных кислот идентичен, изменениям подвержено лишь соотношение компонентов, что обнаруживается визуально на хроматограммах по интенсивности свечения веществ в УФ свете и по интенсивности окраски пятен веществ после реакции азосочетания. Результаты анализа количественного содержания гидроксикоричных кислот представлены в табл. 1.

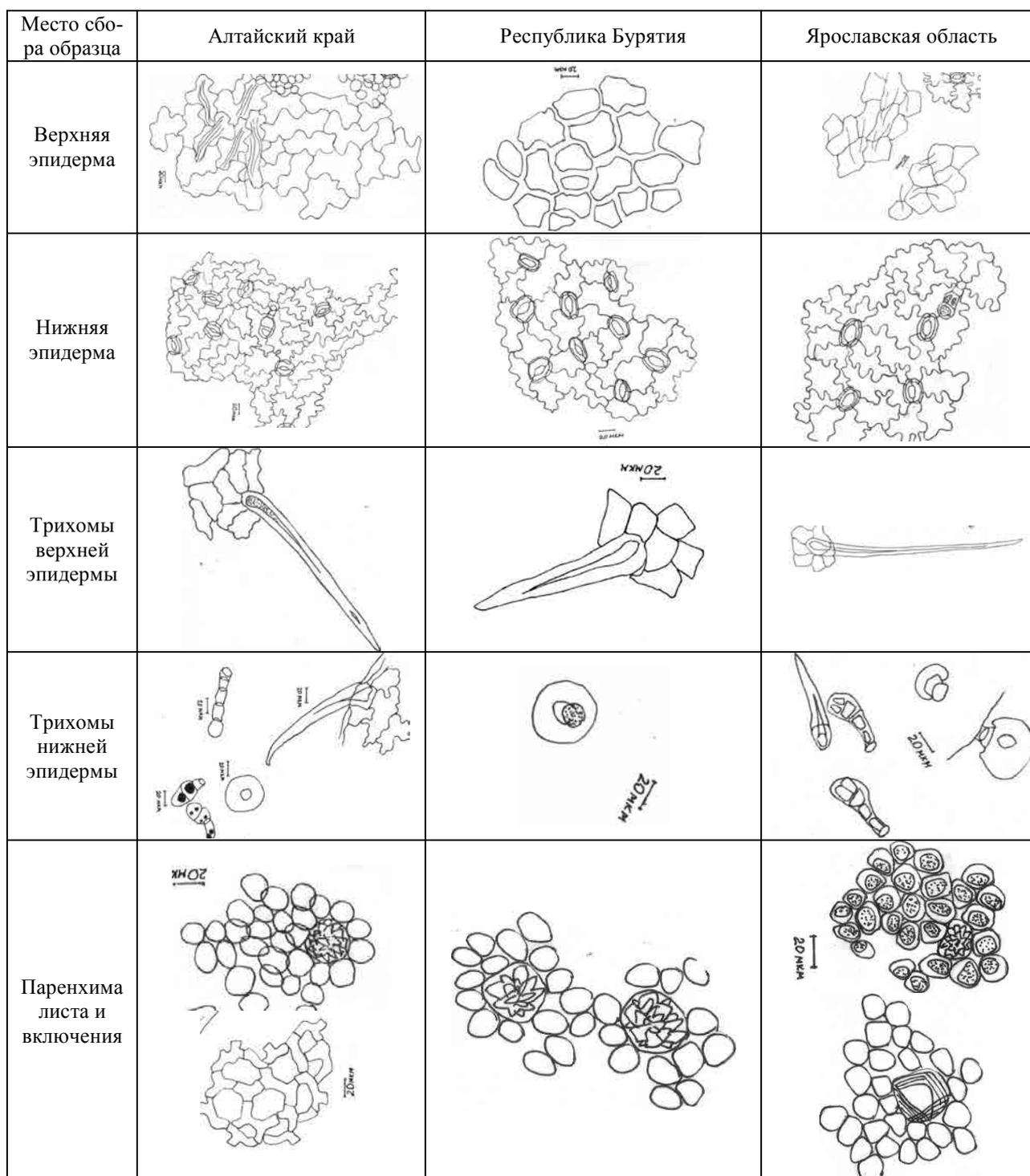


Рисунок 2 – Сравнительный анализ микроскопических признаков сырьевой части *Agrimonia pilosa* Ledeb., собранной из разных точек ареала

Хроматографический анализ суммы флавоноидов, выделенной из надземной части исследуемых растений в сравнении со стандартным веществом, показал присутствие рутина. Результаты анализа количественного содержания суммы флавоноидов представлены в табл. 1. Следует отметить, что наибольшее количество гидроксикоричных кислот и флавоноидов характерно для образцов растений, собранных в Республике Бурятия, наименьшее – для новосибирских образцов, образцы, собранные в Алтайском крае, занимают промежуточное положение.

Таблица 1 – Содержание гидроксикоричных кислот и флавоноидов в траве *Agrimonia pilosa Ledeb.* (в % в пересчёте на абсолютно сухое сырьё)

Определение БАВ	Место сбора сырья			
	Новосибирская область	Республика Бурятия	Алтайский край	Ярославская область
Гидроксикоричные кислоты	1,23±0,05	2,25±0,07	2,25±0,05	1,85±0,02
Флавоноиды	1,65±0,05	3,61±0,08	2,78±0,05	2,98±0,07

Проведён сравнительный анализ качественного состава и количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот и флавоноидов из образцов растений, собранных на территории Сибири и Европейской части России (Ярославская область). В результате было установлено, что по качественному составу компонентов гидроксикоричных кислот и флавоноидов исследуемые образцы не различаются, а по содержанию исследуемых веществ растения, произрастающие в Европейской части России, близки к растениям, произрастающим в Алтайском крае.

Поскольку полисахариды обладают биологической активностью и принимают участие в проявлении фармакологического эффекта суммарных извлечений из травы исследуемого вида, проведён анализ содержания данной группы биологически активных веществ по фракциям (табл. 2).

Таблица 2 – Содержание полисахаридов в траве *Agrimonia pilosa Ledeb.* (в % в пересчёте на абсолютно сухое сырьё)

Место сбора	Фракции полисахаридов			
	Водорастворимые полисахариды	Пектины	Гемицеллюлоза А	Гемицеллюлоза В
Новосибирская область	2,2±0,1	9,9±0,5	22,6±0,5	15,0±0,4
Республика Бурятия	2,4±0,1	12,5±0,4	25,1±0,4	20,6±0,2
Ярославская область	2,9±0,2	6,3±0,3	28,3±0,5	14,2±0,3

Содержание водорастворимой фракции полисахаридов в исследуемых образцах достигает 2,5% и в зависимости от места произрастания существенно не изменяется. Содержание пектиновых веществ больше и варьирует от 6,0 до 12,5%, наибольшее количество данной группы соединений установлено для образцов, собранных в Республике Бурятия. Во всех исследуемых образцах в сумме полисахаридов преобладают гемицеллюлозы А и Б (от 14,2 до 28,3%), которые являются основными структурными компонентами клеточных стенок и биологической активностью, вероятнее всего, не обладают.

Таким образом, в результате проведённого сравнительного фармакогностического исследования р. волосистого были выявлены микробиодиагностические признаки сырьевой части растения и отсутствие влияния экологических условий на них; содержание веществ фенольной природы (гидроксикоричных кислот и флавоноидов) варьирует в зависимости от места произрастания, при этом качественный состав не изменяется.

Библиографический список

1. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. Rosaceae. – Л.: Наука, 1987. – С. 19-21.
2. *British Herbal Pharmacopoeia*, 1996. – 212 p.
3. Исследование полисахаридов кульбабы осенней *Leotodon autumnalis L.* / М.А. Смирнова [и др.] / Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: сб. материалов X Междунар. съезда Фитофарм-2006. – СПб., 2006. – С. 292-293.

УДК 615.322:582.776.6:547.392.06

Е.В. Чернова, О.Н. Денисенко, С.Г. Юнусова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение некоторых показателей семян и масла *Oenothera biennis*

Масличность семян растений является одной из основных характеристик, так как главными компонентами семян, как известно, являются белки, жиры и углеводы. Количество масла в зрелых семенах различных растений варьирует в очень широких пределах и зависит прежде всего от места произрастания растения и климатических условий. В последнее время большую популярность приобретают растения, содержащие полиненасы-

ценные жирные кислоты, присутствие которых в значительной степени обуславливает их кардиозащитную и гиполипидемическую активность.

Известно, что энотера двулетняя, широко произрастающая на Северном Кавказе, содержит в своих семенах досточно высокий процент жирного масла.

Среди эссенциальных жирных кислот в настоящее время особый интерес вызывает γ -линоленовая кислота. Эссенциальные – это полиненасыщенные жирные кислоты, которые не синтезируются в организме человека, но крайне необходимы ему для нормальной жизнедеятельности. Этого типа кислоты занимают большую часть в составе защитной оболочки или мембраны, окружающей любую животную клетку. γ -линоленовая кислота является метаболитом линолевой кислоты и первым промежуточным продуктом в цепочке превращений линолевой кислоты в арахидоновую. Ценность этой кислоты в первую очередь заключается в том, что с её присутствием связывают антисклеротическое, противоопухолевое действие масел её содержащих.

Количество жирных масел в зрелых семенах различных растений варьирует в широких пределах и зависит, прежде всего от индивидуальных особенностей растения, места произрастания и климатических условий. Многие эксперты считают, что приблизительно 80% населения России потребляют недостаточное количество эссенциальных жирных кислот. Ежедневная потребность в них равна 10-20% от общего количества получаемых калорий. Известно, что растения, семена которых содержат от 10 до 30% и выше нейтральных липидов, называются масличными. Для оценки масличности семян был применён стандартный метод экстракции в аппарате Сокслета.

γ -линоленовая известна как омега-3 жирная кислота-6,9,12-октадикатриеновая кислота, в незначительных количествах содержится в грецких орехах, проростках пшеницы. Большое содержание этого ценного соединения характерно для видов рода энотера – *Oenothera*, семейства онагровые – *Onagraceae*. Поскольку при хранении семян они поглощают некоторое количество влаги, с целью уменьшения погрешности определения, масличность семян рассчитывалась на абсолютно сухое сырьё.

Как правило, липиды в своём составе содержат некоторое, обычно незначительное, количество свободных жирных кислот. Самой простой методикой, дающей оценку содержания свободных жирных кислот, является определение кислотного числа исследуемого масла (табл. 1).

Таблица 1 – Некоторые показатели семян и масла *Oenothera biennis*

Определенные показатели	Количественная оценка
Влажность, %	7,22±0,54
Содержание свободных липидов на абсолютно сухое вещество, %	19,44±0,85
Кислотное число нейтральных липидов, мл КОН	12,3

Количество свободных жирных кислот зависит от различных факторов: строения семян, степени их зрелости, условий хранения жирных масел, т.к. при длительном хранении липидов содержание свободных жирных кислот увеличивается. Конечно, этот показатель не является характерной константой, но может использоваться для оценки степени качества масла, пригодности его для тех или иных целей.

Экстракцией гексаном выделили фракцию нейтральных липидов. Предварительные сведения о составе нейтральных липидов масла энотеры двулетней получили из данных тонкослойной хроматографии на силуфол в различных системах растворителей при совместном хроматографировании с модельными образцами.

Методом колоночной хроматографии на силикагеле изолировали девять классов липидов: сложные эфиры тритерпеновых соединений (1,5%), метиловые эфиры жирных кислот (0,5%>), триацилглицериды (73,65%>), свободные жирные кислоты (13,7%), токоферолы (0,10%), стеринны (0,8%), диацилглицериды (0,7%), оксиглицериды (8,8%), моноацилглицериды (0,2%). Расчёты процентного содержания каждого класса определяли по отношению к общей сумме нейтральных липидов. Во всех классах нейтральных липидов идентифицировали лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, стеариновую, олеиновую, линолевою, α -линоленовую.

Проведённые исследования показали, что наибольшее содержание в сумме нейтральных липидов имеют триацилглицериды (73,65%).

Во всех классах нейтральных липидов идентифицирована в качестве главной ненасыщенная γ -линоленовая кислота, что может являться свидетельством перспективности данного вида сырья для практической медицины.

Библиографический список

1. Юнусова, С.Г. Введение в химию липидов / С.Г. Юнусова. – Уфа, 2000. – 42 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 582.975:541.43

П.Ю. Шкроботько, А.А. Парфенов, А.Л. Исаханов, В.А. Челомбитько, Н.С. Фурса

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Макро- и микроэлементы подземных и надземных органов
валерианы амурской и валерианы колхидской**

Фармакологическими свойствами, аналогичными валериане лекарственной (*Valeriana officinalis L.*), обладают валериана амурская (*V. amurensis P. Smirn. ex Kom.*), обитающая на прибрежных и заболоченных лугах, травянистых болотах, по берегам рек, в зарослях кустарников, сырых кедрово-лиственничных и лиственничных лесах, березовых и осиновых рощах на Дальнем Востоке, и в. колхидская (*V. colchica Utkin*), произрастающая на лесных полянах, опушках в берёзовых рощах, зарослях рододендрона, на субальпийских и альпийских лугах на Кавказе [1,2]. Валериана амурская – растение кисте корневое, с многочисленными тонкими придаточными корнями, высотой 75-90 см, с обычно цельными прикорневыми и грубозубчатыми стеблевыми листьями. Соцветие – плейотирс с нижними паракладиями. Плод 3,0 мм длины, с 14-17-лучевым хохолком и слабо выраженной каймой по краю, опушённый волосками. Валериана колхидская – растение с коротким горизонтальным или восходящим корневищем со столонами, высотой 55-150 см, с тройчатыми прикорневыми и непарноперистыми стеблевыми листьями. Соцветие – плейотирс с сильно разветвлёнными паракладиями. Плод 4,0 мм длины с 11-15-лучевым хохолком и узкой каймой по краю, голый [1]. Оба вида представляют определённый интерес в практическом отношении. Их подземные органы содержат значительное количество эфирного масла, разнообразный набор валепотриатов, а надземные органы – флавоноидов и гидроксикоричных кислот [2,3]. Вместе с тем элементный состав этих валериан не изучался.

Цель исследования – провести рентгенофлуоресцентный анализ элементного состава различных органов названных валериан [4]. Результаты исследования обобщены в табл. 1 и 2.

Таблица 1 – Элементный состав различных органов валерианы амурской*

Элемент	Корневища с корнями	Стебли	Листья	Соцветия
<i>Макроэлементы, %</i>				
Калий (K)	4,750	1,710	2,570	2,530
Кальций (Ca)	1,480	0,650	1,450	0,468
Сера (S)	0,574	0,267	0,197	0,164
Фосфор (P)	0,466	0,205	1,730	0,618
Хлор (Cl)	0,224	0,087	0,044	0,131
<i>Микроэлементы, мг/кг</i>				
Барий (Ba)	124,000	57,600	53,800	21,100
Бром (Br)	1,540	3,290	3,290	9,900
Ванадий (V)	0,412	0,630	0,600	0,800
Железо (Fe)	631,000	800,000	533,000	213,000
Йод (I)	0,077	0,164	0,123	0,041
Кадмий (Cd)	0,125	0,272	0,217	0,417
Кобальт (Co)	0,132	0,018	0,095	0,147
Марганец (Mn)	16,800	96,000	180,000	72,000
Медь (Cu)	0,448	5,250	3,300	4,940
Молибден (Mo)	0,318	2,180	4,000	2,630
Мышьяк (As)	0,040	0,323	0,090	1,120
Никель (Ni)	0,790	1,120	0,467	0,930
Олово (Sn)	0,039	—	0,022	0,110
Рубидий (Rb)	3,060	7,000	2,980	3,690
Селен (Se)	0,037	0,220	0,055	0,066
Свинец (Pb)	0,706	2,350	1,960	1,520
Стронций (Sr)	12,900	44,200	85,700	30,000
Сурьма (Sb)	0,120	—	0,074	0,196
Титан (Ti)	18,400	8,000	9,670	3,520
Хром (Cr)	0,213	0,710	0,719	0,960
Цинк (Zn)	5,720	15,300	42,000	14,000
Цирконий (Zr)	5,850	3,360	2,920	1,060

*Примечание: место сбора – Российская Федерация, Хабаровский край, Вяземский р-н окрестности пос. Дермидонтовка.

Таблица 2 – Элементный состав различных органов валерианы колхидской*

Элемент	Корневища с корнями	Стебли	Листья	Соцветия
Макроэлементы, %				
Калий (K)	3,880	1,190	3,854	4,540
Кальций (Ca)	1,620	0,620	0,942	1,120
Сера (S)	0,095	0,207	0,121	0,270
Фосфор (P)	0,550	0,250	0,390	0,510
Хлор (Cl)	0,082	0,194	0,085	0,133
Микроэлементы, мг/кг				
Барий (Ba)	139,000	42,000	33,000	28,000
Бром (Br)	4,310	3,100	2,400	0,890
Ванадий (V)	0,480	0,390	0,450	0,690
Железо (Fe)	573,000	669,000	420,000	570,000
Йод (I)	0,156	0,133	0,120	0,117
Кадмий (Cd)	0,093	0,240	0,330	0,375
Кобальт (Co)	0,211	0,090	0,105	0,120
Марганец (Mn)	148,000	63,000	87,000	63,000
Медь (Cu)	1,130	2,040	3,440	5,900
Молибден (Mo)	1,040	1,510	1,780	2,020
Мышьяк (As)	0,170	0,260	0,180	0,200
Никель (Ni)	0,520	0,870	0,700	1,100
Олово (Sn)	0,075	0,098	0,053	0,097
Рубидий (Rb)	9,600	10,200	8,700	7,690
Селен (Se)	0,072	0,091	0,067	0,089
Свинец (Pb)	0,814	1,680	1,229	0,530
Стронций (Sr)	17,200	63,000	76,000	49,700
Сурьма (Sb)	0,196	0,104	0,093	0,183
Титан (Ti)	17,300	1,200	13,400	6,520
Хром (Cr)	0,627	0,315	0,528	0,770
Цинк (Zn)	13,000	19,400	26,000	11,000
Цирконий (Zr)	2,480	1,970	3,040	2,150

*Примечание: место сбора – Российская Федерация, Краснодарский край, окрестности с. Красная поляна.

В подземных и надземных органах валерианы амурской и валерианы колхидской определено содержание 27 элементов. Принципиальных различий между анализируемыми образцами не выявлено. В них, так же как и у образцов валерианы лекарственной [6] и других кавказских видов валерианы [4,5], больше всего накапливалось железа, марганца, бария, стронция, цинка, титана, рубидия. Надземные органы более загрязнены токсикантами, чем подземные.

Таким образом, из рентгенофлуоресцентного анализа следует, что в различных органах валерианы амурской (*Valeriana amurensis* P.Smirn. ex Kom.) и валерианы колхидской (*V. colchica* Utkin) накапливалось 5 макро- (Ca, Cl, K, P, S) и 22 микроэлемента (As, Ba, Br, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Ni, Pb, Rb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V, Zn, Zr).

Библиографический список

1. Горбунов, Ю.Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств / Ю.Н. Горбунов. – М.: Наука, 2002. – 208 с.
2. Фурса, Н.С. Хемосистематическое изучение видов рода *Valeriana* флоры Кавказа / Н.С. Фурса, Ю.Н. Горбунов // Раст. ресурсы. – 1979. – Т. 15. – Вып. 4. – С. 500-506.
3. Валепотриаты трех дальневосточных видов валерианы / Н.С. Фурса [и др.] // Фармац. журн. – 1985. – № 3. – С. 75-76.
4. Рентгенофлуоресцентный анализ элементного состава надземных и подземных органов валерианы липолистной и валерианы чесночничколистной / П.Ю. Шкроботко [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып.60. – С. 72-74.
5. Изучение элементного состава подземных и надземных органов валерианы сердечниковой и валерианы шерстистолистной // П.Ю. Шкроботко [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 62-64.
6. Макро- и микроэлементы европейских и азиатских образцов валерианы лекарственной / П.Ю. Шкроботко [и др.] // Естествознание и гуманизм: сборник научных работ. – Томск: СибГМУ, 2004. – Т. 1, № 2. – С. 71-75.

УДК:615.322:[633.88:581.43]

В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый, О.В. Сошникова, В.С. Казакова
Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Органические кислоты травы мелколепестника острого (*Erigeron acer* L.)

Настоящий период развития медицины и фармации характеризуется отчётливой тенденцией к более интенсивному использованию лекарственных средств растительного происхождения. К перспективным растениям, образующим достаточные запасы на территории РФ, относятся растения рода мелколепестник. На территории Центрально-Черноземного региона произрастает 3 вида мелколепестника. В Курской области – мелколепестник острый и мелколепестник канадский.

По данным литературы, наиболее изучен мелколепестник канадский, действующими веществами которого являются эфирное масло, дубильные вещества, а также флавоноиды и холин. Используется он главным образом за рубежом как кровоостанавливающее средство, против ревматизма и подагры, а также поносов различной этиологии. В отечественной народной медицине мелколепестник используется редко, в основном как кровоостанавливающее и закрепляющее средство. В научной медицине сырьё мелколепестника не применяется, что обусловлено недостаточным изучением химического состава и фармакологических свойств.

Целью настоящих исследований являлось изучение качественного состава и количественного содержания суммы органических кислот в траве мелколепестника острого, заготовленной в 2005-2006 гг. на территории Курской области. Заготовку и сушку сырья проводили в соответствии с требованиями НД.

Обнаружение кислоты аскорбиновой проводили в водных извлечениях реакцией с раствором натрия фосфолибдата. Появление синего окрашивания свидетельствовало о её наличии [3]. Состав органических кислот определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol" путём сопоставления R_f стандартных образцов органических кислот с R_f веществ, окрашивающихся после проявления раствором бромкрезолового зелёного в жёлтый цвет [2]. На хроматограмме в соответствующих условиях проявлялось не менее 5 пятен сопоставимых с R_f достоверных образцов аскорбиновой ($R_f=0,25$), шавелевой ($R_f=0,56$), молочной ($R_f=0,3$), яблочной ($R_f=0,38$), янтарной ($R_f=0,87$) кислот.

Количественное определение суммы органических кислот и кислоты аскорбиновой проводили по методикам, приведённым в ГФХИ в статье «Плоды шиповника» [1]. Полученные результаты показывают, что содержание суммы органических кислот в пересчёте на яблочную кислоту составляет $4,7 \pm 0,1\%$; аскорбиновой кислоты – $0,16 \pm 0,02\%$.

Как известно, на содержание биологически активных веществ в растениях влияют самые различные факторы, из которых наиболее важным является период вегетации. Изучена динамика накопления суммы органических кислот и кислоты аскорбиновой по фазам вегетации: период бутонизации (I), обильного цветения начала плодоношения (II), обильного плодоношения (III).

Проведённые исследования показывают, что в период бутонизации в сырьё мелколепестника острого содержится наибольшее количество органических кислот и аскорбиновой кислоты (рис. 1, 2). В фазы обильного цветения – начала плодоношения и обильного плодоношения наблюдается неуклонное их снижение.

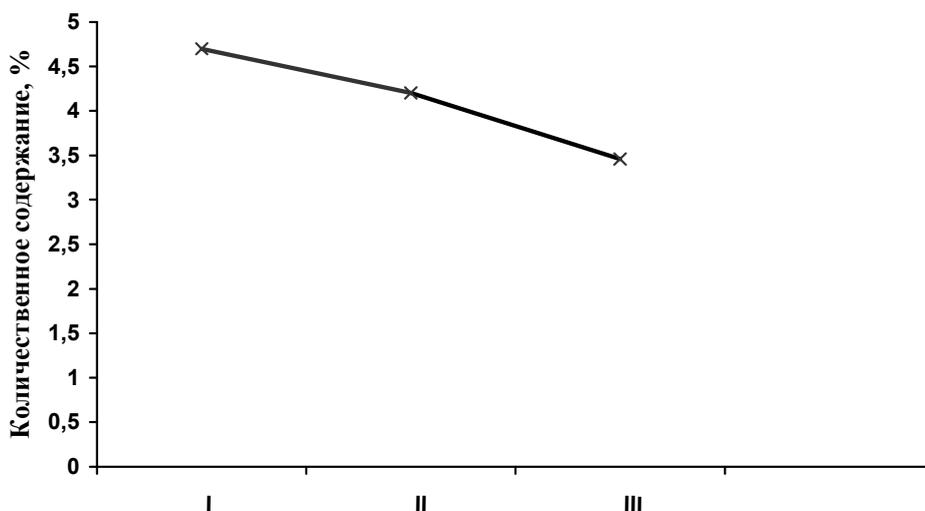


Рисунок 1 – Динамика накопления суммы органических кислот (среднее значение пяти определений)

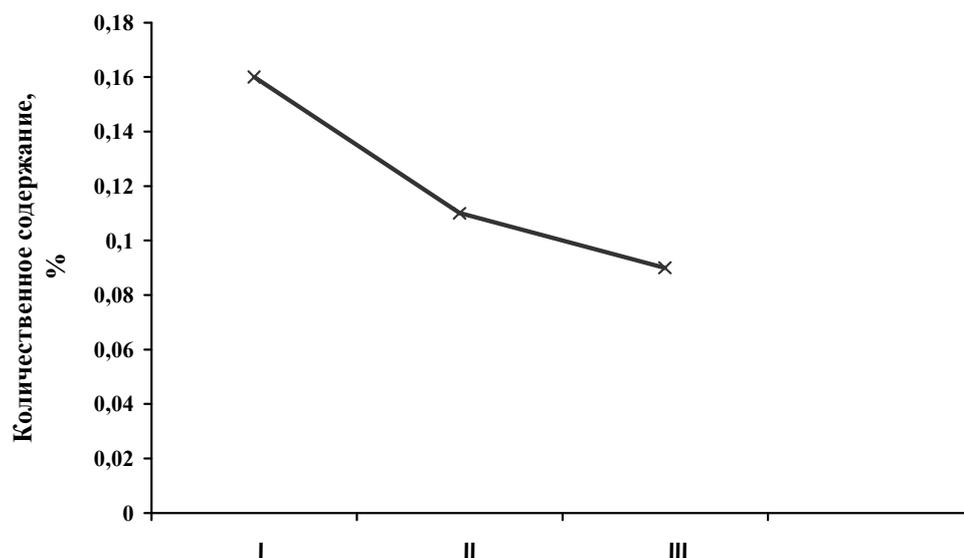


Рисунок 2 – Динамика накопления аскорбиновой кислоты (среднее значение пяти определений)

Полученные результаты показывают перспективность дальнейшего изучения химического состава веществ первичного и вторичного биосинтеза травы мелкопестника острого.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Копытько, Л.Ф. Использование метода хроматографии в тонком слое сорбента для количественного определения аскорбиновой и фенолкарбоновых кислот в настойках гомеопатических матричных мяты перечной, мелисы лекарственной, душицы обыкновенной и шалфея лекарственного / Л.Ф. Копытько, З.П. Костенникова // Науч. тр. НИИФ. – М., 1997. – Т. 36. – С. 151-153.
3. Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – М.: Высш. шк., 1984. – 75 с.

Технология лекарственных препаратов и БАД: поиски и решения

УДК 615.453

С.К. Алексеева, С.Н. Суслина, И.А. Зимица
Российский университет Дружбы Народов, г. Москва
ООО «АНКИТА-ФАРМ», г. Москва

Разработка состава и контроль качества таблетированной лекарственной формы лоратадина

Цель исследования заключалась в разработке состава и установлении норм качества разработанных нами таблеток лоратадина.

Изучены технологические свойства субстанции лоратадина, такие как сыпучесть, насыпная масса, форма и размер частиц, прессуемость, пористость, растворимость и другие. Лоратадин по внешнему виду представляет собой белый кристаллический порошок, практически не сыпучий, рыхлый, не прессующийся. Проведены исследования по подбору оптимальной рецептуры таблеток, исходя из физико-химических свойств субстанции лекарственного вещества и используемых вспомогательных веществ. Изучена возможность изготовления таблеток лоратадина с использованием вспомогательных веществ, предназначенных для прямого прессования: модифицированные лактозы – *Tabletose 70/80/100*, *FlowLak 100*, *Cellactosa 80*, *MicroceLak 100*, *StarLac*, *Ludipress*, сахара *Compri Sugar®*, кальция карбонат *Formaxx® 70*, маннит *Parteck® M*, сорбит *Parteck® SI*, ПИМЦ *Walocel®*, кроскармеллоза натрия *Explocel®*, модифицированный крахмал *Explosol*, МКЦ *Tabulose®*, *Tablo®*.

Смеси для прессования имели хорошую прессуемость, смешиваемость и высокую адгезивную активность, низкую чувствительность к лубрикантам. Сыпучесть гранулята уменьшалась с увеличением в нём количества лекарственного вещества. Полученные таблетки оценивали по показателям: средняя масса, время распадаемости, растворение, прочность на сжатие, истираемость [1,2]. Полученные таблетки по внешнему виду белого цвета, с гладкой блестящей поверхностью. Прочность таблеток на излом от 4 до 6 Н. Время распадаемости таблеток не превышает 15 мин, что соответствует требованиям общей фармакопейной статьи «Таблетки» ГФХІ.

Оценку подлинности лоратадина проводили методом ВЭЖХ и СФ методом. Подлинность методом ВЭЖХ устанавливали одновременно с количественным определением по сопоставлению времен удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемого раствора и раствора СО лоратадина. Спектрофотометрическое определение подлинности проводили одновременно с определением однородности дозирования. Спектры поглощения растворов препарата и СО лоратадина в области от 210 до 300 нм имели максимум и минимум при одних и тех же длинах волн. Отклонение содержания лоратадина в таблетках находилось в пределах $\pm 15\%$.

Определение посторонних примесей проводили методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением на приборе, оборудованном хроматографической колонкой из нержавеющей стали размером 250×4,6 мм, *Luna C18* с размером частиц 5 мкм. Скорость потока подвижной фазы составляла 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 210 нм. Для извлечения лоратадина из таблеток использовали подвижную фазу, состоящую из смеси спирта метилового и буферного раствора с рН 3 в соотношении 39:11. Для расчёта содержания посторонних примесей использовали метод внутренней нормализации. Содержание единичной примеси в таблетках не превышало 0,5%, суммы примесей – не более 2% по отношению к лоратадину. Содержание лоратадина находилось в пределах от 9,0 до 11,0 мг, считая на среднюю массу одной таблетки. Изучена стабильность таблеток при хранении. Установлен срок годности – 2 года.

В соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 определение растворения проводили на приборе, оснащённом «Вращающейся корзинкой». Среда растворения – 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, объём среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 мин⁻¹. Для растворения СО использовали 0,1 М раствор кислоты хлороводородной. Процентное содержание растворившегося лоратадина определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Проведенные исследования показали, что на растворение лоратадина существенное влияние оказывают технологические параметры (порядок смешивания компонентов, особенности процессов грануляции, влажность гранулята, время смешивания и сушки, давление прессования) и др.

С помощью метода «тест растворения» обоснована возможность получения таблеток препарата лоратадина методом прямого прессования, подобран оптимальный состав вспомогательных веществ, обеспечивающий переход в раствор через 45 мин не менее 75% лоратадина, что позволило ввести эту норму в проект ФСР на таблетки лоратадина.

На основании проведенных исследований обоснована возможность получения таблеток лоратадина методом прямого прессования, подобран оптимальный состав вспомогательных веществ, установлены нормы качества таблеток лоратадина, которые включены в проект ФСР.

Библиографический список

1. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Езерский, М.Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 8. – С. 98-114.

УДК 615.454.1:616.31].014.074

**Г.В. Алфимова, Т.Ф. Маринина, И.И. Клишина, Т.И. Максименко,
С.Г. Тираспольская, Л.Н. Савченко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка технологии и стандартизация стоматологической лекарственной пасты с метилурацилом и этакридина лактатом

Стоматологические лечебные пасты не утратили своего значения в настоящее время. Преимущество паст заключается в том, что они позволяют получить многопрофильное воздействие на ткани пародонта, сочетая терапевтическое действие основообразующих компонентов и лекарственных веществ, введенных в пасты [3].

Целью работы явилась разработка состава, технологии и способов стандартизации стоматологической пасты с метилурацилом и этакридина лактатом.

В качестве носителей лекарственных веществ изучали возможность использования гидрофильной (№ 1), дифильной (№ 2) и композиционной (№ 3) основ:

1. ПЭГ 1500	60,0	2. Эмульгатора Т-2	10,0
ПЭО 400	40,0	Вазелина	60,0
		Воды очищенной до	100,0
3. Кальция глицерофосфата	5,0		
Цинка оксида	40,0		
Глины белой	15,0		
Глицерина	20,0		
ПЭО 400	20,0		

На перечисленных выше основах были приготовлены образцы паст, содержащие 1% этакридина лактата и 5% метилурацила. Выбор оптимального носителя лекарственных веществ в пастах осуществляли методом диализа через полупроницаемую мембрану (целлофан) и на основе микробиологического теста. В диализатах метилурацил определяли спектрофотометрически при длине волны 260 нм, растворитель – вода очищенная. Этакридина лактат определяли фотоколориметрически на основе цветной реакции диазотирования. При изучении антимикробной активности стоматологической лекарственной пасты методом колодцев использовали следующие штаммы микроорганизмов: 1. *Staphylococcus aureus* (209); 2. *Staphylococcus aureus* (Макаров); 3. *Staphylococcus aureus* (Type); 4. *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 5. *Escherichia coli* 675; 6. *Shigella flexneri* 266; 7. *Bacillus anthracoides*-98; 8. *Bacillus anthracoides*-1; 9. *Bacillus anthracoides*-95. Оценку результатов проводили по диаметру зон задержки роста микроорганизмов.

Осмотическую активность паст определяли методом диализа [4]. Стандартизацию полученной пасты осуществляли по показателям – подлинность и количественное содержание ингредиентов химическими и физико-химическими методами.

Проведенные исследования показали, что наиболее полное и быстрое высвобождение изучаемых лекарственных веществ наблюдается из основ 1 и 3. При этом за 75 мин. диализа высвобождается соответственно 54,8 и 38,7% метилурацила и 41,4 и 21% этакридина лактата.

Полученные данные по изучению антимикробной активности паст показали, что они обладают выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных микроорганизмов рода *Staphylococcus*, энтеропатогенных бактерий родов *Salmonella* и *Shigella* и спорообразующих культур рода *Bacillus* и умеренным – в отношении *Escherichia coli*.

Проведенные исследования по изучению осмотической активности паст показали, что вид используемой основы оказывает существенное влияние на эту характеристику пасты. Установлено, что основа № 1 по осмотической активности превосходит гипертонический раствор (раствор натрия хлорида 10 г/100 мл). Основа № 3 практически не уступает гидрофильной основе как по осмотической активности, так и по продолжительности действия. Дифильная основа (№ 2) обладает слабой дренажной активностью, к тому же продолжительность действия снижается во времени.

Таким образом, проведенные исследования по обоснованию состава стоматологической пасты, содержащей метилурацил и этакридина лактат, свидетельствуют о том, что оптимальным носителем веществ является композиция ПЭГ 1500 + ПЭО 400 (60:40). Данная основа обеспечивает наибольший процент высвобождения

действующих веществ и обладает более выраженной осмотической активностью. Однако, принимая во внимание необходимость комплексного и пролонгированного воздействия лекарственных веществ на ткани пародонта, мы использовали композиционную основу. Кроме того, последняя является дополнительным источником кальция и фосфора, а цинка оксид стимулирует защитные свойства тканей зубов [2].

Для подтверждения подлинности метилурацила и этакридина лактата использовали реакции диазотирования (этакридина лактат) и солеобразования с кобальта нитратом в присутствии раствора аммония гидроксида (метилурацил). При этом продукты реакций окрашивались соответственно в фиолетово-красный и фиолетовый цвета. Для количественного определения этакридина лактата использовали метод фотоколориметрии [1]. Метилурацил определяли спектрофотометрически (аналитическая длина волны – 260 нм, растворитель – вода очищенная). Учитывая, что при указанной длине волны наблюдается суммарное поглощение обоих компонентов, использовали предварительное разделение метилурацила и этакридина лактата. Для нивелирования фонового поглощения, последний переводили в нерастворимое основание этакридина, которое отфильтровывали. В фильтрате определяли метилурацил. Расчет содержания этакридина лактата и метилурацила проводили путем сравнения с поглощением растворов СО последних.

Разработанные методики позволяют определить метилурацил и этакридина лактат в стоматологической пасте (модельный образец) с относительной погрешностью $\pm 1,1\%$ (метилурацил) и $\pm 1,4\%$ (этакридина лактат). Проведенная валидационная оценка методик определения метилурацила и этакридина лактата свидетельствует о воспроизводимости и правильности полученных результатов. Рассчитанный коэффициент Стьюдента не превышает табличный.

Выводы. Разработан оптимальный состав и технология стоматологической лекарственной пасты с метилурацилом и этакридина лактатом. В качестве носителя лекарственных веществ использована композиционная основа состава: кальция глициерофосфата – 5,0, цинка оксида – 40,0, глины белой – 15,0, глицерина – 20,0, ПЭО 400 – 20,0. Предложены методики количественного определения, позволяющие определять ингредиенты пасты с достаточной точностью.

Библиографический список

1. Разработка технологии и стандартизация стоматологической лекарственной пленки с этакридина лактатом и соком каланхоэ / Г.В. Алфимова [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 66-67.
2. Максимовская, Л.Н. Лекарственные средства в стоматологии / Л.Н. Максимовская, П.И. Роцина. – М.: Медицина, 2000. – С. 103-104.
3. Маринина, Т.Ф. Перспективы разработки и использования стоматологических лекарственных форм / Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Ю.Г. Пиуков // Химико-фармац. производство: обзор. информ. – М.: НИИЭМП, 1996. – Вып. 1. – 36 с.
4. Панкрушева, Т.А. Разработка и изучение стабильности нового стоматологического препарата местного действия / Т.А. Панкрушева, Н.В. Летина, А.А. Панкрушев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармац. продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 136-138.

УДК 615.453

М.Н. Анурова, Н.Б. Демина, В.А. Кеменова, Е.В. Великая
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва
НИЦ БМТ ВИЛАР, г. Москва

Изучение биофармацевтических аспектов технологии получения таблеток алпизарина ретард

Развитие биофармации показало, что технология получения лекарственных форм и природа вспомогательных веществ в значительной степени определяют фармакокинетические профили лекарственного препарата. Особенно заметно это в технологии таблеток, так как она предусматривает последовательное осуществление различных технологических стадий и операций (гранулирование, сушка, таблетирование и др.), зачастую сопровождающиеся агрессивными воздействиями на лекарственное вещество (температура, влажность, давление и др.). В зависимости от условий производства получение таблеток может осуществляться по различным технологическим схемам и на различном оборудовании.

Предварительные исследования влияния условий получения лекарственной формы на высвобождение лекарственного вещества из неё могут быть использованы для модификации высвобождения или достижения биоэквивалентности.

Целью работы является изучение влияния технологии получения таблеток ретард на профили высвобождения лекарственного вещества.

Объектом исследований является алпизарин – оригинальный отечественный препарат, разработанный во Всероссийском Научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР). Ал-

пизарин обладает противовирусной активностью в отношении ДНК-содержащих вирусов (простого герпеса, опоясывающего лишая, ветряной оспы, цитомегаловирусов), а также интерферониндуцирующими и иммуностимулирующими свойствами (стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет).

В настоящее время для перорального приёма выпускают алпизарин в таблетках в дозировке 100 мг. В связи с тем, что максимум концентрации препарата достигается уже через 1 час после приёма и в крови препарат определяется только в течение 0,5-5 часов после применения, больным необходимо принимать его 3-4 раза в сутки [1].

Создание лекарственной формы ретард позволит длительно поддерживать концентрацию действующего вещества в крови на терапевтическом уровне без существенных колебаний, уменьшит общее количество лекарственного вещества, достаточное для достижения терапевтического эффекта, и снизит частоту приема препарата, что улучшит выполнение больными режима лечения.

Для модификации высвобождения использовали отечественный полимер, разработанный в НИИ полимеров (г. Дзержинск) – интерполимерный комплекс (ИПК), образованный полиметакриловой кислотой и полиэтиленгликолем. ИПК биосовместим, стабилен, обладает рН-зависимой растворимостью. Физико-химические свойства полимера обусловлены кооперативным характером взаимодействия химически комплементарных макромолекул и позволяют использовать его в качестве корректора высвобождения лекарственных препаратов. На основе ИПК разработаны и выпускаются таблетки ретард противоастматического действия «Теопэк», находятся в стадии регистрации таблетки противоаритмического действия «Хинипэк», [2] «Этмопэк», «Этаципэк», антиангинального действия «Нитропэк» [3]. Показана возможность применения полимера в качестве кишечнорастворимого покрытия [4].

Объектами изучения являются экспериментальные образцы таблеток алпизарина ретард на основе ИПК и таблетки алпизарина производства «ВИЛАР» (контрольный образец).

Для изучения влияния доли полимера на высвобождение алпизарина из лекарственной формы получали таблетки с соотношениями лекарственного и вспомогательного веществ 1/0,5; 1/1; 1/1,5 одинакового диаметра и массы.

При исследовании влияния технологии на профили высвобождения лекарственного вещества получали таблетки с предварительным влажным гранулированием (гранулирующая жидкость – вода) (образец 1), сухим гранулированием (брикетированием) (образец 2) смеси порошков алпизарина и ИПК и отдельным гранулированием действующего и вспомогательных веществ (образец 3). В этом случае таблетированную смесь получали смешиванием гранулята ИПК и гранулята алпизарина одинакового фракционного состава.

Технологические характеристики гранулятов, полученных указанными методами, представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Технологические характеристики гранулятов

Показатель		Значение показателей					
		Гранулят (образец 1)	Гранулят (образец 2)	Гранулят (образец 3)			
Фракционный состав, %	Диаметр сита, мм	9,91	15,85	0			
	$d < 0,315$						
	$0,315 < d < 0,71$				18,85	18,64	21,90
	$0,71 < d < 1,25$				33,38	29,54	37,80
	$1,25 < d < 2$				34,30	33,61	40,30
	$d > 2$	3,56	2,36	0			
Угол естественного откоса, °		40	36	38			
Сыпучесть, г/с		5,74	3,16	4,5			
Насыпная плотность, г/см ³		0,479	0,22	0,33			
Уплотняемость		0,02	0,03	0,025			
Влагосодержание, %		4,9	3,6	4,6			

Высвобождение алпизарина из таблеток изучали на приборе типа «Вращающаяся корзинка» фирмы “Sotax AT6” (Швейцария) с использованием двух сред, моделирующих условия желудочно-кишечного тракта: 2 часа в растворе кислоты хлороводородной 0,1 М, затем 4 часа в фосфатном буферном растворе при рН 7,5. Объём среды 900 мл, скорость вращения корзинки 100 мин⁻¹.

Количество высвободившегося из таблеток алпизарина в отобранных пробах определяли по интенсивности поглощения растворов в УФ области спектра в растворе кислоты хлороводородной 0,1 М при 365±2 нм, в фосфатном буферном растворе с рН=7,5 при 382±2 нм в соответствии с построенными калибровочными кривыми. Определение проводили на спектрофотометре “UV-160” фирмы “Shimadzu” (Япония) в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве сравнения раствор кислоты хлороводородной и фосфатный буферный раствор соответственно. В интервале концентраций от 1·10⁻⁵ до 1·10⁻⁴ моль/л установлено подчинение зависимости оптической плотности от концентрации закону Бугера-Ламберта-Бера.

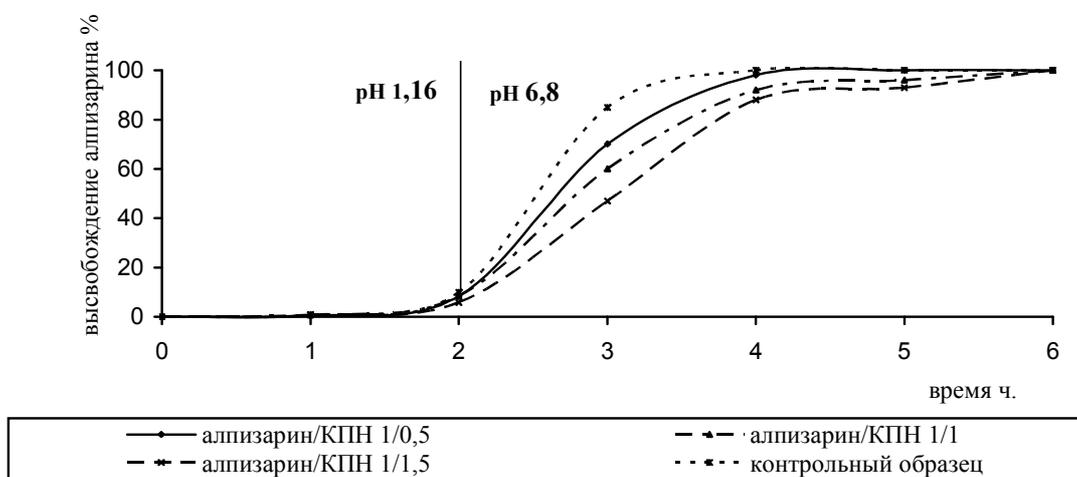


Рисунок 1 – Влияние доли полимера на высвобождение алпизарина из таблеток

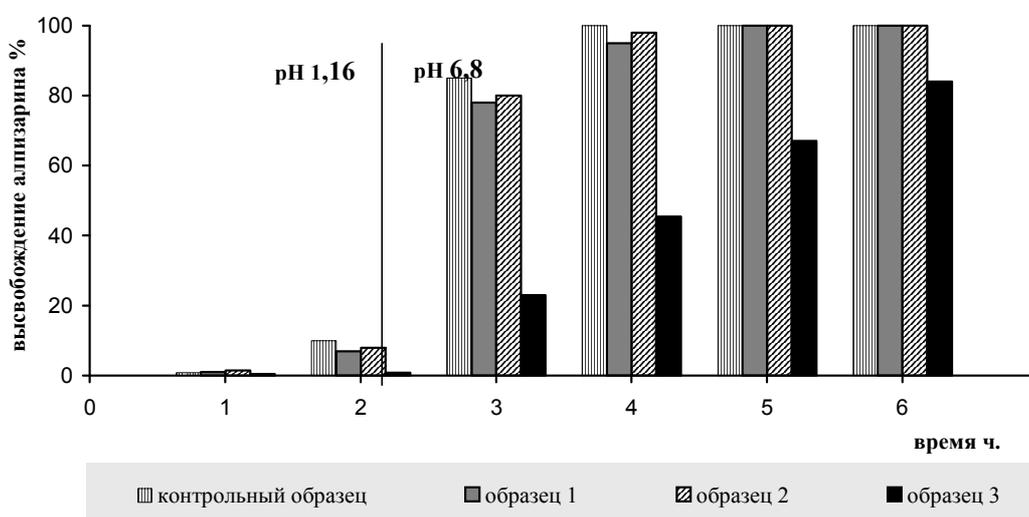


Рисунок 2 – Влияние технологии получения таблеток алпизарина ретард на высвобождение действующего вещества из лекарственной формы

Прежде всего было изучено влияние доли полимера на высвобождение алпизарина из таблеток. Как видно из рис. 1, в кислом буферном растворе высвобождение лекарственного вещества незначительно, поскольку с одной стороны алпизарин мало растворим в кислоте, с другой – при низких значениях pH – полимер медленно набухает и тем самым ограничивает выход лекарственного вещества в раствор. В результате высвобождение алпизарина происходит в основном с поверхности таблетки. В фосфатном буфере с увеличением доли полимера в таблетках возрастает количество высвободившегося алпизарина.

Из данных, представленных на рис. 1, видно, что заметного пролонгированного эффекта не обнаружено, несмотря на значительный диапазон содержания полимера в исследуемых образцах (30-60%).

Следующим этапом исследования стало изучение влияния технологии и способа введения полимера в лекарственную форму на высвобождение алпизарина из таблеток. Образцы, исследованные на этом этапе, были приготовлены из смеси лекарственного вещества и полимера в соотношении 1/1. Образец 1 и 2 получали по стандартной схеме с использованием сухого и влажного гранулирования. Как видно из рис. 2, таблетки, полученные этими способами, не имеют выраженного пролонгированного высвобождения. Образец 3 получен из смеси гранулята алпизарина, приготовленного методом влажного гранулирования (гранулирующая жидкость – 15% раствор ИПК) и гранулята ИПК, приготовленного брикетированием. Высвобождение алпизарина из образца 3 происходит значительно медленнее: за четыре часа высвобождается 45,5%, а за шесть часов – 84% лекарственного вещества.

Этот эффект можно объяснить тем, что при гранулировании мелкодисперсного порошка алпизарина 15% раствором ИПК его удельная поверхность уменьшается и уменьшается поверхность взаимодействия лекарственного вещества со средой растворения. В отличие от образцов 1 и 2 на поверхности гранул образца 3, кроме того, образуется плёнка полимера, которая значительно снижает скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы.

Экспериментально показано, что для получения таблеток алпизарина ретард на основе ИПК необходимо проводить раздельное гранулирование действующего и вспомогательного веществ.

Библиографический список

1. Вичканова, С.А. Методическое пособие для специалистов / С.А. Вичканова, Е.А. Замковая, Н.А. Крутикова. – М.: ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», 2005. – 16 с.
2. Кеменова, В.А. Интерполимерные комплексы как депо биологически активных соединений: дис. ... д-ра хим. наук / Кеменова В.А. – М., 1992. – 48 с.
3. Великая, Е.В. Создание и исследование пролонгированных лекарственных форм на основе интерполимерного комплекса для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... канд. фармацевт. наук / Великая Е.В. – М., 2004.
4. Демина, Н.Б. Разработка научных и экспериментальных основ получения препаратов с высокомолекулярных соединений: дис. ... д-ра фармацевт. наук / Демина Н.Б. – М., 2003.

УДК 665.5.06

Г.А. Атажанова

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Технология комплексной химической переработки эфирномасличного сырья

Дальнейшее развитие производства лекарственных препаратов на базе сырья растительного происхождения невозможно без перехода на более современные технологии получения, такие как: производство эфирных масел; углекислотных экстрактов; криопрепаратов и т.д. [1].

На территории Республики Казахстан выявлено свыше 450 видов эфирномасличных растений, из них 68 видов характеризуются высоким содержанием эфирных масел и богатым компонентным составом. На первом этапе создания производства эфирных масел выбраны следующие виды эфирномасличных культур с ценным химическим составом: душица обыкновенная, ромашка аптечная, полынь цитварная, полынь гладкая, мята перечная, аяния кустарничковая, тысячелистник обыкновенный и т.д. В дальнейшем существует реальная возможность производить в Казахстане эфирные масла общим количеством более 50 наименований.

Альтернативные пути рациональной переработки эфирномасличного сырья возможны при переходе от прежних классических технологий к современным разработкам, включающим ряд новых технологических схем, базирующихся на внедрении углекислотной экстракции; на паровой перегонке эфирного масла с измененными условиями протекания процесса (с насыщенным водяным паром под повышенным давлением; с насыщенным водяным паром под вакуумом; с перегретым водяным паром).

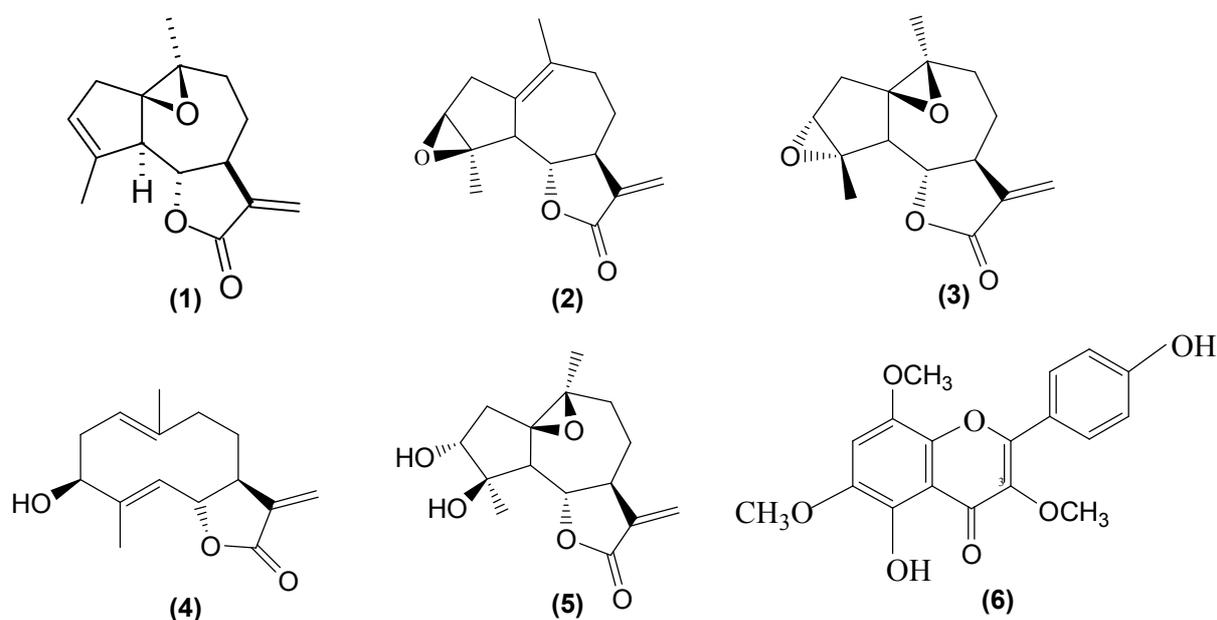
Систематизированы результаты многолетних исследований по комплексной переработке эфирномасличного сырья, позволяющие существенно повысить использование и рентабельность производства [2-3]. Перспективными объектами в плане изучения возможности рационального использования ценного лекарственного сырья являются полынь гладкая (*Artemisia glabella Kar. et Kir.*), аяния кустарничковая (*Ajanía fruticulosa (Ledeb.) Poljak*), полынь цитварная (*Artemisia cina Berg. ex Poljak*), полынь Сиверса (*Artemisia sieversiana Willd.*), полынь Филатовой (*Artemisia filatovae A. Kupr.*).

Эфирные масла получали на разработанной нами установке УЭМ-Э, которая позволяет проводить процесс дистилляции в нескольких режимах (нормальном, низко- и высокотемпературном). После извлечения эфирных масел экстракцией различными растворителями из высушенного шрота можно выделить биологически активные вещества (флавоноиды, сесквитерпеновые лактоны) [4].

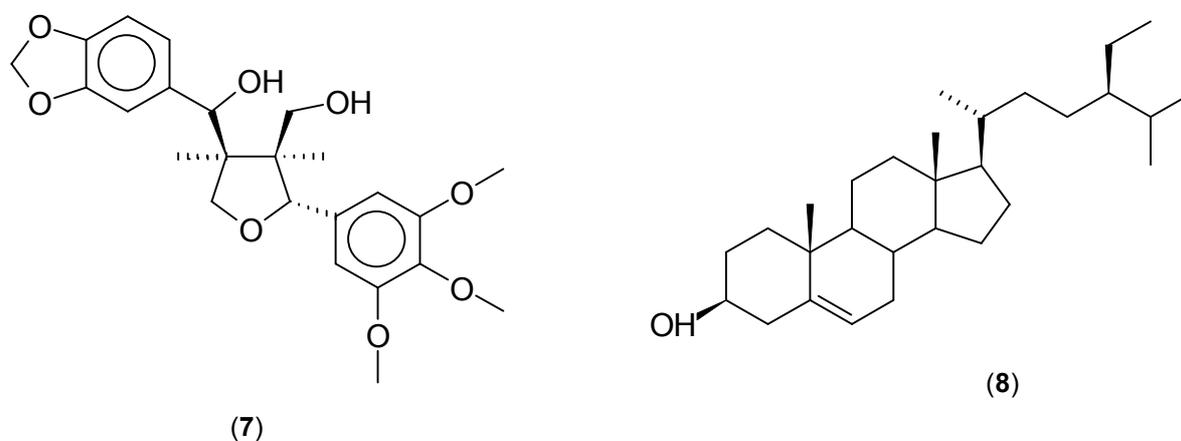
Так, при получении эфирного масла из полыни *Artemisia glabella* паром при температуре 100°C и выше основной извлекаемый из сырья продукт – сесквитерпеновый лактон, используемый для получения лекарственного препарата «Арглабин», разлагается. Это ведёт к снижению выхода целевого продукта вплоть до его полной потери.

При получении эфирного масла полыни гладкой на опытно-промышленной установке при понижении температуры (до 48°C) и давлении пара (до -0,9 кгс/см²) выход арглабина (1) из шрота повышается. Такой подход позволяет не только изменить технологию производства арглабина (1), но и осуществить получение эфирного масла, обладающего разнообразным физиологическим действием, которое при принятой прежде технологии безвозвратно терялось.

В процессе оптимизации комплексного использования сырья полыни Филатовой было выделено эфирное масло, обладающее антибактериальной и противотуберкулёзной активностью и сесквитерпеновые лактоны: арглабин (1), людартин (2), изоэпоксиэстафиатин (3), ханфиллин (4), артефин (5) и флавоноид – кандирон (6).

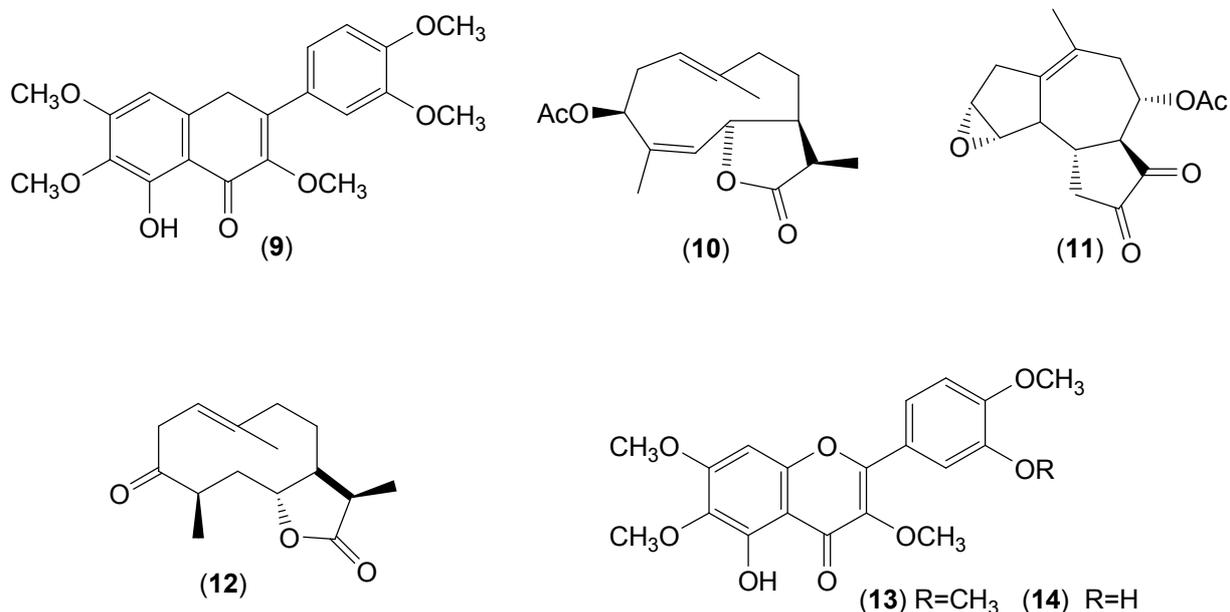


Впервые в результате комплексного подхода к химической переработке сырья полыни Сиверса выделено эфирное масло, обладающее выраженной антимикробной активностью, из шрота после выделения масла новый лигнан 2,6-диарилтетрагидрофуранового типа (7), β-ситостерин (8) и артемизитин (9), идентифицированные сравнением их физико-химических констант и спектральных данных с литературными.



Полученные результаты использованы для создания схемы комплексного использования сырья аянии кустарничковой. Выделено эфирное масло, обладающее выраженной антимикробной, антивирусной и противоту-

беркулезной активностью. Из шрота были выделены сесквитерпеновые лактоны: аянолид А (10), артеглазин А (11), кетопеленолид В (12); фенольные соединения артемизетин (13) и кастицин (14).



Таким образом, можно утверждать, что разработка методов выделения эфирного масла из растительного сырья является актуальной для последующего выделения и очистки биологически активных соединений – потенциальных источников оригинальных фармацевтических препаратов.

Библиографический список

1. Турумбетов, М.У. Применение сверхкритических технологий для выделения и идентификации соединений растительного происхождения / М.У. Турумбетов // *Химический журнал Казахстана*. – 2005. – № 3. – С. 62-78.
2. Пряников, Ю. Вита-Вент: курс на импортозамещение / Ю. Пряников // *Казахстанский фармацевтический вестник*. – 2001. – № 5. – С. 13.
3. Атажанова, Г.А. Перспективы использования в медицинской практике эфирных масел растений флоры Казахстана / Г.А. Атажанова // *Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений: материалы науч. конф.* – Алматы, 2004. – С. 151-154.
4. К безотходной технологии переработки сырья *Artemisia glabella* Kar. et Kir. / Г.А. Атажанова [и др.] // *Материалы II Беремж. съезда по химии и химическим технологиям*. – Алматы, 1999. – № 4. – С. 54-56.

УДК 615.454.1.014.22.03:616.31

Е.А. Белолова, С.А. Кулешова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Биофармацевтические исследования стоматологического геля «Дентолипт»

В комплексной терапии стоматологических заболеваний важное место занимают лекарственные средства, обладающие противовоспалительным, антимикробным, реминерализующим и обезболивающим действием. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к использованию биологически активных веществ лекарственных растений вместо синтетических лекарственных средств. Для этой цели в составе стоматологических препаратов применяются эфирные масла и экстракты эфирномасличных растений.

В качестве объектов исследования были выбраны эфирные масла и СО₂-экстракты гвоздики и эвкалипта. Известно, что они проявляют выраженный антимикробный эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, патогенных грибов, паразитических простейших. Эфирные масла широко используются в стоматологии, т.к. обладают регенерирующим, репаративным действием [2].

На основе СО₂-экстрактов и эфирных масел эвкалипта и гвоздики был получен стоматологический гель «Дентолипт». В качестве основы геля использовали редко сшитый полимер акриловой кислоты МАРС, разрешённый к применению в составе препаратов для полости рта.

Основа определяет способность лекарственного вещества к высвобождению из геля, от чего зависит биологическая доступность и терапевтический эффект.

Для оценки степени высвобождения использовали модельный опыт *in vitro* – диффузию при прямом контакте с агаровым гелем, в который предварительно вводили индикатор – железа хлорид, с которым фенольные соединения (эвгенол, цинеол) образуют окрашенные соединения. Зоны проникновения окрашивались в зелёный цвет.

Фармакологические исследования проводили в опытах на животных.

Определение «острой» токсичности осуществляли на мышах методом Кербера [3,4]. Установили, что LD₅₀ СО₂-экстракта гвоздики равна более 5000 мг/кг, LD₅₀ СО₂-экстракта эвкалипта 3700 мг/кг. По классификации опасности СО₂-экстракты гвоздики и эвкалипта относятся к малотоксичным веществам (5 класс опасности по классификации ОЕСД) [1].

Противовоспалительную активность СО₂-экстрактов гвоздики и эвкалипта определяли по влиянию на процессы пролиферации. Критерием оценки служила способность исследуемых объектов тормозить образование экспериментальных гранулем [3]. Влияние на фазу пролиферации воспалительного процесса изучали по способности СО₂-экстрактов уменьшать образование грануляционной ткани в месте имплантации под кожу животным стерильного ватного шарика весом 15 мг. Опыты проводили на крысах, соблюдая рекомендации по работе с животными [3]. СО₂-экстракты вводили внутрь в дозе 3 мл/кг. На раневую поверхность наносили гели с СО₂-экстрактами.

В качестве препарата сравнения использовали «Стоматофит». Контрольной группой служили нелеченые животные. Шарик извлекали на 8-ой день, взвешивали и сушили до постоянного веса. В каждой группе было по 6 крыс.

Таблица 1 – Результаты изучения противовоспалительного действия СО₂-экстрактов гвоздики и эвкалипта, M±m, мг*

Исследуемый объект	Вес гранулем до высушивания	Вес гранулем после высушивания	Экссудация	Пролиферация
Контроль	364,8±22,4	84,6±5,1	280,2±10,1	69,6±4,1
«Стоматофит»	333,8±60,4	71,1±5,3	262,5±11,8	56,1±11,7
СО ₂ -экстракт гвоздики	340,2±40,2	76,8±4,8	263,4±10,4	61,8±10,1
СО ₂ -экстракт эвкалипта	310,2±33,4	71,3±2,1 ^x	238,9±8,5 ^x	56,3±3,3 ^x

Примечание: $x - p < 0,05$ по отношению к контролю.

Применение СО₂-экстракта эвкалипта достоверно уменьшало все фазы воспаления в сравнении с контрольными опытами. По отношению к препарату сравнения «Стоматофит» изменения носили недостоверный характер, но близкий, особенно в фазу пролиферации.

СО₂-экстракт гвоздики оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие в меньшей степени, чем СО₂-экстракт эвкалипта. Изменения на фоне СО₂-экстракта гвоздики носили недостоверный характер по сравнению с контролем и результатами действия «Стоматофита».

Следовательно, в опытах на животных выявлено, что СО₂-экстракты гвоздики и эвкалипта оказывают мягкий противовоспалительный и антипролиферативный эффекты, сопоставимые с действием препарата сравнения «Стоматофит».

Дальнейшее исследование гелей проводили на базе стоматологической клиники на 38 больных (в возрасте 35-49 лет), страдающих хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжёлой степени. Гели применяли в комплексе с основными средствами, используемыми в клинике при данной патологии. В группе сравнения применялись только базисные средства. Лечение проводили в течение 15 дней.

Результаты исследования показали, что СО₂-экстракты гвоздики и эвкалипта ускоряют процесс и повышают качество заживления десен. Гели с СО₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта не вызывали заметных побочных реакций при сочетанном применении с традиционными средствами, что позволяет сделать вывод о возможности и необходимости использования этого препарата для заживления поврежденных тканей пародонта и лечения воспалительных процессов полости рта.

Библиографический список

1. Березовская, И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И.В. Березовская // Хим.-фармац. журнал. – 2003. – № 3. – С. 32-34.
2. Иванов, В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: Мединформгентство, 2001. – 304 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко [и др.]. – М.: ИАА «Ремедиум», 2000. – С. 220-224.
4. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.

УДК 636.087.23:547.458.88.05

Л.А. Бережная, Н.Ш. Кайшева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Выделение и фракционное разделение углеводов свекловичных выжимок

Целью исследования явилась разработка малоотходной технологии переработки свекловичных выжимок, образующихся при производстве сахара.

Одним из наиболее ценных веществ, выделяемых из свекловичных выжимок, является пектин. В России налажено промышленное производство свекловичного пектина для пищевых целей: студнеобразования, желирования. Американские и датские фирмы выпускают медицинский свекловичный пектин, отличающийся от пищевого высокой степенью чистоты [3].

Современная промышленная технология пектинов основана на кислотном-термическом гидролизе выжимок и состоит из четырёх основных групп процессов [3]. Первая из них включает подготовку сырья, гидролиз-экстрагирование пектинов с применением сильных неорганических кислот, очистку и концентрирование пектинового экстракта. Ко второй группе относятся процессы выделения пектинов из жидкой фазы в виде сухого экстракта (с помощью органических растворителей или солей алюминия) и стандартизация. Зарубежные технологии производства предусматривают получение пектина для различных медицинских целей, что обуславливает третью группу процессов: дополнительную очистку пектинового экстракта и коагулята. Четвёртую группу составляют процессы регенерации органических растворителей.

Существенными недостатками упомянутых технологий являются: относительно невысокий выход пектинов (до 13%) при использовании в качестве экстрагента воды; деструкция макромолекулярной цепи пектина (средняя молярная масса до 10000 г/моль) при экстракции неорганическими кислотами; невысокая степень чистоты пектинов при осаждении солями алюминия (содержание пектина до 75%, общей золы – 0,9-1,2%).

Устранение указанных недостатков возможно путём использования одного из интенсивных способов извлечения – вихревой экстракции (ВЭ) с применением аммония оксалата в качестве экстрагента и спирта этилового как осадителя. Процесс ВЭ осуществляли в приборе «Мельэкстрактор», позволяющем одновременно провести тонкое измельчение сырья (за счёт пары ножей, расположенных в разных плоскостях) и интенсивное извлечение пектинов, в т.ч. протопектинов, при частоте вращения смеси 10000 мин⁻¹. Применение для экстракции раствора аммония оксалата, связывающего катионы поливалентных металлов (примеси в пектиновых образцах) в прочные соединения и тем самым способствующего переводению протопектина в пектин [3], позволило не только повысить выход пектинов до 18%, но и увеличить его содержание до 94%, снизить содержание золы до 0,6%. Значение средней молярной массы пектинов – 32500 г/моль свидетельствует об отсутствии деструкции полимерной цепи. Кроме того, если учесть, что общая продолжительность первой группы процессов, осуществляемых одновременно (измельчение сырья, экстрагирование пектинов, удаление катионов поливалентных металлов) составляет 30 мин (в промышленных технологиях 6-8 час), то преимущества разработанной нами технологии очевидны.

Применение спирта этилового с концентрацией 85-96% для выделения целевого продукта из экстракта на втором этапе технологического цикла позволило не только практически полностью осадить пектины (высоко- и низкомолекулярные фракции [3]), но и предотвратить минерализацию пектинов (что происходит при осаждении солями алюминия).

Таким образом, очистка пектинового экстракта и коагулята на первых двух стадиях технологического цикла за счёт применения аммония оксалата и спирта этилового позволила исключить дополнительную третью группу процессов, упомянутых выше.

Следующая группа процессов в нашей технологии была связана не только с регенерацией спирта этилового, но и с дополнительным выделением углеводов (гемицеллюлоз (ГЦ), целлюлозы), а также лигнина [2]. С этой целью выжимки, оставшиеся после получения пектина, гидролизовали при 100°C растворами натрия гидроксида различной концентрации (5 и 10%) для получения соответственно фракций ГЦ А (выход 6%) и ГЦ Б (выход 4,5%). ГЦ А₁ и Б₁ выделяли из экстрактов с помощью кислоты хлороводородной, ГЦ А₂ и Б₂ – спиртом этиловым 96%. Затем оставшиеся выжимки гидролизовали (кислота хлороводородная, 100°C, 6 час) и получали гидролизат целлюлозы. Образовавшийся шрот представлял собой лигнин. Полученные фракции ГЦ, целлюлозы, лигнина представляют интерес для изучения технологических и фармакологических свойств.

Идентификацию и количественное определение пектинов проводили методом фотоколориметрии по реакции с карбазолом в серноокислой среде [1], количественное определение ГЦ (после 6-часового гидролиза при 100°C) и целлюлозы (в гидролизате) – по содержанию восстанавливающих сахаров методом фотоколориметрии по реакции с кислотой пикриновой [2]. Для определения средней молярной массы пектинов использовали метод вискозиметрии [2]. Содержание общей золы определяли в соответствии с ГФХI. Содержание гемицеллюлоз (в различных фракциях) составило 74-86%, содержание целлюлозы – 56%.

Таким образом, предложена малоотходная технология выделения пектинов, ГЦ (различные по растворимости фракции), целлюлозы, лигнина из свекловичных выжимок. Выбранные оптимальные условия экстракции и выделения пектина (способ ВЭ, экстрагент – аммония оксалат, осадитель – спирт этиловый) обеспечили увеличение выхода и содержания пектина, снижение содержания общей золы целевого продукта, уменьшение продолжительности технологического процесса.

Библиографический список

1. Анализ пектинов защитного действия / Н.Ш. Кайшева [и др.] // Журнал аналитической химии. – 1994. – Т. 49, № 11. – С. 1158-1162.
2. Арасимович, В.В. Методы анализа пектиновых веществ, гемицеллюлоз и пектолитических ферментов / В.В. Арасимович, С.В. Балтага, Н.П. Пономарева. – Кишинев: Ред.-изд. отдел АН Молд. ССР, 1970. – 84 с.
3. Компанцев, В.А. Методы получения, исследование и использование в лечебной профилактике карбоксиполисахаридов / В.А. Компанцев, Н.Ш. Кайшева // Химико-фармацевтическое производство: обзорная информация. – М.: НИИСЭНТИ, 1995. – Вып. 5. – 28 с.

УДК 615.45.16

О.А. Блинова, Н.А. Кондратьева

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Разработка технологической схемы получения экстракта из сбора противовоспалительного, ранозаживляющего и антимикробного действия

В настоящее время, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении вульвовагинального кандидоза (ВВК), заболевание продолжает занимать одно из первых мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Известно, что вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, составляют от 24 до 36% инфекционных поражений вульвы и влагалища.

Обращает на себя внимание и тот факт, что ВВК отличается хроническим, длительным, на протяжении многих лет рецидивирующим течением, возможностью распространения на другие органы и системы, вызывает глубокие изменения их функций с последующей генерализацией процесса [2,5,6].

Длительность применения антифунгальных средств, наличие сопутствующих микозам других заболеваний, нарастающие по частоте и тяжести проявления побочных эффектов, алергизации, идиосинкразии ко многим синтетическим препаратам и антибиотикам усиливают практическую значимость поиска эффективных средств из лекарственных растений. Установлено, что природные биологически активные вещества обладают выраженными антимикробными свойствами, а число их перспективных продуцентов, как в нашей стране, так и за рубежом, представлено десятками видов. Отечественная медицина располагает достаточно широким ассортиментом антибактериальных препаратов растительного происхождения (хлорофиллит, новоиманин, сальвин), группа же антимикозных средств представлена только сангвиритрином.

К препаратам, применяемым для лечения вагинального кандидоза у беременных, предъявляют особые требования. Наряду с высокой эффективностью и минимальной способностью индуцировать развитие резистентности у возбудителей они должны характеризоваться низкой эмбриотоксичностью и хорошей переносимостью для матери. Некоторые противогрибковые препараты противопоказаны при беременности в связи с наличием у них тератогенного эффекта. С целью снижения риска развития нежелательных системных эффектов у матери и плода наиболее безопасным в период беременности является интравагинальный путь введения антимикотиков. Кроме того, при таком способе введения быстрее наступает редукция клинической симптоматики и выздоровление.

Актуальность использования лекарственных растений неизмеримо возросла в последние десятилетия. Это обусловлено тем, что и сегодня мы являемся свидетелями терапевтических неудач и ятрогенных осложнений. В то же время в связи с возрастающей продолжительностью жизни людей увеличивается число лиц с сочетанной патологией, требующей одновременного назначения ряда лекарственных средств.

Для лечения воспалительных процессов в гинекологической практике широко используют лекарственные растения. Противовоспалительный, ранозаживляющий, обезболивающий и иммуномодулирующий эффекты оказываются благодаря содержащимся в растениях биологически активным веществам, таким как флавоноиды, полисахариды, дубильные вещества. Поэтому был составлен сбор из лекарственного растительного сырья с противовоспалительным, ранозаживляющим и обезболивающим действием [1].

Проведены исследования противогрибковой и противомикробной активности настоя, полученного из сбора по методике ГФХI, и сухого экстракта из сбора. Водное извлечение не показало активности. Дополнительные исследования высушенного извлечения доказали наличие противогрибковой и противомикробной активности, поэтому дальнейшие исследования проводились с экстрактом. Так как экстрагентом выбрана вода, изучали сухой экстракт [4].

Целью данного исследования является разработка оптимальных условий получения экстракта из сбора следующего состава: чистотела травы 10% от общей массы, манжетки и фиалки травы, ноготков и ромашки цветков в равных частях.

Начальной стадией получения препаратов растительного происхождения является экстрагирование. Изучено влияние на технологический процесс получения экстракта из сбора основных факторов (размер частиц сырья, тип экстрагента, соотношение сырьё – экстрагент, температура, время и кратность).

Оптимальными параметрами экстракции являются: экстрагент – вода очищенная, температура – 70°C, размер частиц сбора – 2 мм, соотношение сырья и экстрагента – 1:10. Экстракт получали методом дробной мацерации при постоянном перемешивании в трёхкратной последовательности по 30 мин.

При соблюдении данных параметров экстракции полученный экстракт отвечал требованиям и содержал наибольшее количество действующих веществ [3]. Полноту экстракции определяли по содержанию флавоноидов в пересчёте на рутин по методике, предложенной для сбора, и по сумме экстрактивных веществ – по методике ГФХI. При соблюдении данных параметров экстракции выход действующих веществ составил 96,3%, что доказывает правильность выбора условий экстракции.

Библиографический список

1. Разработка состава сбора для лечения вагинального кандидоза / О.А.Блинова [и др.]: под ред. В.В. Юшкова, Г.И. Олешко, М.Д. Решетниковой // Фармация и здоровье: материалы Междунар. научно-практической конференции 9-12 ноября 2005 года. – Пермь, 2005. – С. 153-154.
2. Володин, Н.Н. Бактериальные вагинозы / Н.Н. Володин, В.М. Коршунов // Женское здоровье. – 2000. – № 2. – С. 149-155.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 295.
4. Кондратьева, Н.А. Разработка технологии сухого экстракта из сбора противовоспалительного, ранозаживляющего и антимикробного действия / Н.А. Кондратьева, О.А. Блинова, С.Д. Марченко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 103-104.
5. Особенности клиники и лечения вагинального кандидоза у беременных в зависимости от вида грибов рода *Candida* / Ф. Куперт [др.] // Гинекология. – 2003. – № 5. – С. 29-34.
6. Тютюнник, В.Л. Вагинальный кандидоз у беременных: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В.Л. Тютюнник // Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 62-65.

УДК 615.454.1.014.42.07

О.В. Бобылёв, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение структурно-механических свойств мази с сухим экстрактом хамериона колхидского

Изучение структурно-механических свойств мягких лекарственных форм необходимо при разработке и совершенствовании технологических процессов производства, определения оптимальных условий их хранения. Реологические свойства мазей влияют на такие терапевтические и потребительские показатели мазей, как биодоступность лекарственных веществ, фасуемость и экструзия из туб, удобство и лёгкость нанесения на кожу [2].

Для оценки технологических и потребительских свойств изучали реологические характеристики исследуемого образца мази, проявившего наибольшую биодоступность [1].

Мазь состояла из 35 частей ПЭО-400, 60 частей ПЭО-1500 и 5 частей сухого экстракта хамериона колхидского. Изучение упруго-вязко-пластичных свойств мази проводилось на программируемом вискозиметре Брукфильда (модель RVDV II+Pro). Для измерения реологических параметров использовали дисковые шпиндели различных номеров (RV02-07). Измерения проводили при температуре образца 20°C по известной методике. Результаты приведены в табл. 1.

Для оценки консистентных свойств мазей строилась реограмма течения в диапазонах скоростей сдвига. Для этого строили график зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига соответственно для возрастающих и убывающих значений скоростей сдвига, представляющих собой «петли гистерезиса». Реограмма течения мази хамериона колхидского представлена на рис. 1.

Из рисунка следует, что исследованная композиция относится, как и большинство гелей, к квазипластичным системам с аномальной вязкостью. Мазь хамериона колхидского обладает тиксотропностью, так как в результате механического воздействия имеют место структурные изменения системы, после снятия которых система восстанавливает структуру, что наглядно представлено на рис. 1.

Таблица 1 – Реологические характеристики 5% мази хамериона колхидского на основе геля ПЭО-1500

№	Скорость Дс ⁻¹	% сдвига	мПа/с	Напряжение сдвига, н/м ²
1	3	13,1	1747	131
2	7,5	23,6	31733	236
3	12	31,5	26417	315
4	17	38,7	22706	387
5	25	47,2	18840	472
6	35	56,0	15971	560
7	45	63,2	13978	632
8	60	72,5	11917	725
9	70	76,6	10943	766
10	75	78,5	10467	785
11	90	86,3	9578	863
12	100	91,6	9090	916
12	100	66,4	265,2	664
11	90	62,1	276	621
10	75	55,5	295,5	555
9	70	52,9	302,3	529
8	60	47,9	319,3	479
7	45	39,8	353,8	398
6	35	33,6	385,1	336
5	25	26,9	432	269
4	17	20,7	487,1	207
3	12	16,2	540	162
2	7,5	11,6	624	116
1	3	5,7	760	57

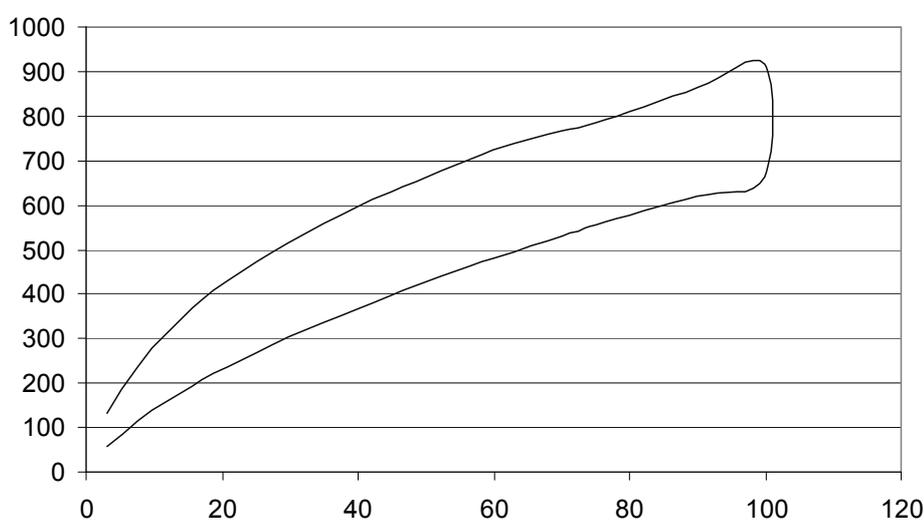


Рисунок 1 – Реограмма течения мази хамериона колхидского

На реограмме отчётливо виден участок полного разрушения системы при увеличении нагрузок. Однако при снятии нагрузок мазь восстанавливает структуру и приобретает пластическую вязкость, близкую к первоначальной, т.е. в определённой степени её можно считать структурированной системой.

Таким образом, проведённые исследования показали, что мазь хамериона колхидского обладает тиксотропностью и достаточно высокой стабильностью и её можно рекомендовать как оптимальную для создания указанной композиции.

Библиографический список

1. Бобылёв, О.В. Разработка технологии и исследования мазей на основе сухого экстракта хамериона колхидского / О.В. Бобылёв, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. – С. 73-75.

2. Мичник, О.В. Исследования реологических свойств мазей, содержащих различные фитокомплексы / О.В. Мичник, Э.Ф. Степанова, В.В. Гладышев // Фармация. – 1993. – № 1. – С. 21-24.

УДК 615.322.454.1

М.А. Буракова, М.И. Цыганкова, А.В. Михайлова, Е.П. Ананьева

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Разработка состава и технологии геля для лечения и профилактики хронической венозной недостаточности

В настоящее время хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний периферических сосудов, которое отмечается более чем у 1/3 россиян. В последнее время популярность приобретают препараты на основе натуральных компонентов, предназначенные для лечения и профилактики ранних стадий ХВН. Преимуществом фитопрепаратов является их малая токсичность и возможность длительного применения без существенных побочных явлений. Наиболее доступными и безопасными из них можно считать препараты местного применения, увеличивающие венозный тонус, снимающие отеки, обладающие охлаждающим, обезболивающим и ранозаживляющим действием.

Исходя из вышеуказанного, актуальной является разработка новых лечебно-профилактических средств на основе природных компонентов.

Источником необходимого комплекса БАВ выбраны каштана конского листья. Флавоноиды, содержащиеся в листьях, уменьшают проницаемость кровеносных капилляров, снижают вязкость крови и увеличивают кровенаполнение вен и их тонус, а также обладают ярко выраженной Р-витаминной активностью, то есть снижают хрупкость капилляров. В качестве экстрагента выбран 70% пропиленгликоль. Пропиленгликоль имеет следующие преимущества: не сушит кожу, не токсичен, не взрывоопасен, выступает как стабилизатор влажности для систем с высоким содержанием воды.

Для определения оптимальных условий процесса экстрагирования растительного сырья использовали метод планирования эксперимента по Боксу-Уилсону [1]. На основании литературных данных и результатов предварительных опытов выявили следующие основные факторы, в наибольшей степени влияющие на процесс экстрагирования растительного сырья методом перколяции: соотношение фаз «сырье – экстрагент», время настаивания, скорость вытеснения.

На основании проведенных исследований получили уравнение регрессии, описывающее зависимость выхода суммы флавоноидов от выбранных факторов:

$$Y = 0,192 + 0,012X_1 - 0,050X_2 - 0,017X_3$$

Интерпретация уравнения в соответствии с величинами коэффициентов и знаков перед ними показала, что суммарный выход флавоноидов увеличивается при следующих условиях: уменьшение соотношения фаз «сырье – экстрагент» и скорости вытеснения, увеличение времени настаивания. Для увеличения выхода экстрактивных веществ в условиях адекватности провели крутое восхождение. В результате проведенных исследований установлен рациональный режим экстрагирования, при котором выход суммы флавоноидов составил 91,3% от содержания в сырье: время настаивания – 4,0 часа; соотношение фаз «сырье – экстрагент» – 1:10; скорость вытеснения – 1,2 мл/мин.

В настоящее время в технологии мягких лекарственных форм в качестве основы всё чаще используют гели редкосшитых акриловых полимеров (РАП) – карбополы. Они способны образовывать вязкие прозрачные гели, обеспечивающие быстрое высвобождение лекарственных веществ и удобство применения. Карбополы не токсичны, не подвергаются гидролизу и окислению.

В качестве полимерной основы для гидрогеля были выбраны различные торговые марки РАП: карбополы фирмы “Noveon” – Carbopol ETD, Carbopol 980, Carbopol ULTREZ 21, а также Aristoflex AVC (фирма “Clariant”).

Получение гелей из кислых РАП достигается чаще всего нейтрализацией их основаниями. В связи с этим было изучено влияние различных нейтрализующих агентов: натрия гидроксида, триэтаноламина, натрия гидрокарбоната на реологические свойства гелей вышеуказанных РАП. Установлено, что нейтрализация РАП триэтаноламином приводит к получению гелей с более выраженным интервалом рН с постоянной величиной вязкости. РАП марки Aristoflex AVC (фирма “Clariant”) не требует нейтрализации.

Достаточная вязкость гидрогеля (от 30000 до 100000 мПа) достигалась при концентрации полимеров 0,9%. Данная концентрация была выбрана для дальнейших исследований.

При изучении тиксотропных свойств полимеров снимали реограммы их течения. Ширина петли гистерезиса свидетельствовала о величине тиксотропных свойств полимеров, то есть о способности восстанавливать свои свойства после механического воздействия на систему. Наименьшая ширина петли наблюдалась у РАП марки Aristoflex AVC (фирма “Clariant”).

Определение коэффициентов разжижения гелей на различных полимерных основах проводили путем измерения вязкости образцов при скоростях деформирования (сдвига) $3,0 \text{ с}^{-1}$ (соответствует 15 об/мин) и $5,4 \text{ с}^{-1}$ (соответствует 25 об/мин), так как данный диапазон соответствует реальной скорости движения ладони при нанесении геля. Для получения коэффициента динамического разжижения (K_d) измерение вязкости проводили при температуре 37°C , для коэффициента температурного разжижения (K_t) – при температуре 20 и 37°C .

Из всех представленных полимеров наилучшими показателями по равномерности нанесения имел РАП марки Aristoflex AVC (фирма “Clariant”), он и был выбран в качестве гелеобразователя для готового гидрогеля.

Общеизвестно, что гидрогели являются хорошей питательной средой для развития микроорганизмов. Поэтому в состав профилактического геля в качестве компонентов с антимикробным действием были введены эфирные масла. Из существующего разнообразия эфирных масел выбрали пять масел, обладающих наряду с ожидаемым антимикробным действием необходимым терапевтическим эффектом, это эфирные масла эвкалипта, мяты перечной, розмарина, чайного дерева, бергамота. Так как большинство эфирных масел нерастворимо в воде, а основа для готовой формы выбрана гидрофильная, то эфирные масла солюбилизировали с использованием гидрогенизированного касторового масла.

Для определения антимикробной активности исследуемых образцов эфирных масел использовали метод серийных двукратных разведений в жидкой питательной среде. Микробная нагрузка составляла 1000 КОЕ/мл. В качестве тест-микроорганизмов использовали следующие культуры: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Bacillus cereus* ATCC10702, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Escherichia coli* [2]. Исходные концентрации эфирных масел составляли 10 мг/мл.

Показано, что минимальные ингибирующие концентрации (МИК) данных образцов эфирных масел в отношении *Staphylococcus aureus* существенно не отличались и составляли 1,25-2,50 мг/мл; в отношении грамотрицательных бактерий колебались в интервале 1,25-10,0 мг/мл, а в отношении дрожжей рода *Candida albicans* – 0,6-10,0 мг/мл. Наиболее выраженным антимикробным действием обладали масла: мяты перечной, эвкалипта и розмарина. Исследовали антимикробную активность смеси данных эфирных масел в соотношении 1:1:1. Суммарная концентрация составляла 10 мг/мл.

Таблица 1 – Показатели и нормы качества гидрогеля

Наименование показателя	Характеристика нормативного показателя	Показатели гидрогеля
Внешний вид	Непрозрачная, гелеобразная текучая масса	Соответствует
Цвет	От светло-жёлтого до оранжевого	Светло-оранжевый
Вязкость, мПа	30000-50000	36000±250
Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, % масс	Не менее 1,7	2,1±0,4
РН 10% водного раствора гидрогеля	5,8-6,6	6,3±0,2

Установлено, что МИК смеси по сравнению с отдельными компонентами уменьшились в среднем в 2-4 раза. При этом в отношении *Escherichia coli* наблюдали бактериостатическое действие в концентрации 0,15 мг/мл. Концентрация данной смеси в готовой форме составляла 10 мг/мл.

Таким образом, на основании проведенных исследований был получен гидрогель следующего состава: гелеобразующий агент РАП марки Aristoflex AVC (фирма “Clariant”) – 0,9%; смесь эфирных масел – 1%; гидрогенизированное касторовое масло – 2%; экстракт каштана конского – 7% ; вода очищенная – до 100%.

Библиографический список

1. Адлер, Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю.П. Адлер, Н.В. Маркова, Ю.В. Грановский. – М.: Наука, 1976. – 276 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.322

Е.М. Валиева, Р.Ш. Хазиев

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Определение оптимальных соотношений сырья и воды при приготовлении настоев золотарника канадского

Золотарник канадский (*Solidago canadensis* L., сем. *Asteraceae*) – многолетнее травянистое растение, родиной которого является Северная Америка. В России широко культивируется как декоративное растение и встречается как одичавшее. В отечественной медицине используется в форме сухого экстракта, входящего в состав препарата «Марелин». В европейских странах водные настои и готовые препараты золотарника канадско-

го – популярные средства диуретического и гипотензивного действия. Основные действующие вещества золотарника канадского – флавоноиды, по содержанию которых осуществляется стандартизация сырья [1].

Целью работы было изучение перехода флавоноидов золотарника канадского в водные настои и определение оптимальных соотношений воды и сырья при его приготовлении.

Для исследования использовали золотарника канадского траву, выращенную и заготовленную в ботаническом саду Казанского ГМУ (Высокогорский район республики Татарстан) в фазе цветения (конец июля – начало августа) в 2006 г. Траву высушили в тени и отделили грубые части стеблей.

Содержание флавоноидов в сырье, определенное по [1], составило 7,7%.

Настои готовили по технологии ГФХІ [2] из сырья, измельченного до размера частиц не более 7 мм, при соотношении сырья и воды 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:100.

Содержание флавоноидов в настоях определяли по следующей методике. Аликвоту настоя (0,25-2,0 мл) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 30 мл раствора алюминия хлорида 0,05 М в спирте этиловом и через 20 мин. доводили этим же раствором до метки. Определяли оптическую плотность раствора при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор алюминия хлорида 0,05 М в спирте этиловом.

Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного образца (СО) рутина, приготовленного по [1].

Анализ результатов по содержанию флавоноидов в полученных настоях, представленных на рис. 1 и 2, показывает, что с увеличением соотношения сырья/экстрагент от 1:10 до 1:100 выход флавоноидов возрастает, при этом концентрация флавоноидов в настоях снижается, вследствие их разбавления.

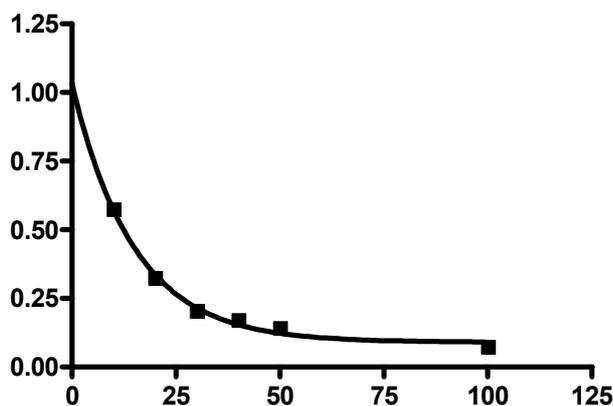


Рисунок 1 – Зависимость концентрации флавоноидов в настоях золотарника канадского от соотношения сырья/экстрагент. По оси абсцисс – количество объемных частей воды, взятое для экстракции 1 части сырья; по оси ординат – концентрация флавоноидов, %

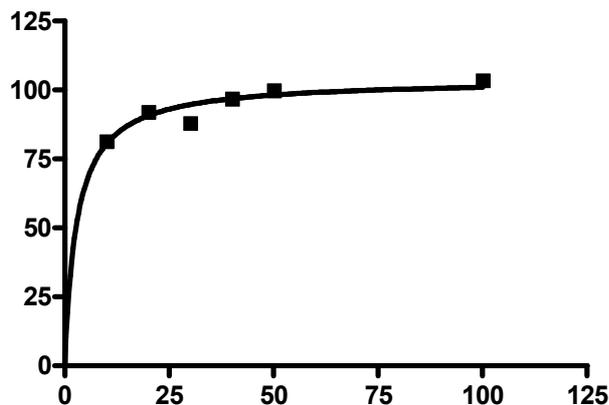


Рисунок 2 – Зависимость коэффициента экстракции флавоноидов в настоях золотарника канадского от соотношения сырья/экстрагент. По оси абсцисс – количество объемных частей воды, взятое для экстракции 1 части сырья; по оси ординат – коэффициент экстракции, %

Для установления оптимального соотношения сырья и воды как по выходу флавоноидов, так и по их конечной концентрации в настоях, экспериментальные данные были обработаны с помощью программы "GraphPad Prizm Version 4.00" и получены кривые зависимости концентрации флавоноидов в настоях и степени их экстракции от соотношения сырьё/экстрагент. Числовые значения этих кривых были перемножены друг на друга как равноценные для получения оптимизационной кривой. Полученная оптимизационная кривая имела чётко выраженный максимум при соотношении сырьё/экстрагент равном 1:6. Оптимальным считали такое соотношение сырья и воды, при котором значения произведения величин концентрации и степени экстракции флавоноидов составляло не менее 95% от максимального. Эти значения находились на кривой при соотношениях сырья и воды от 1:4 до 1:9 (рис. 3).

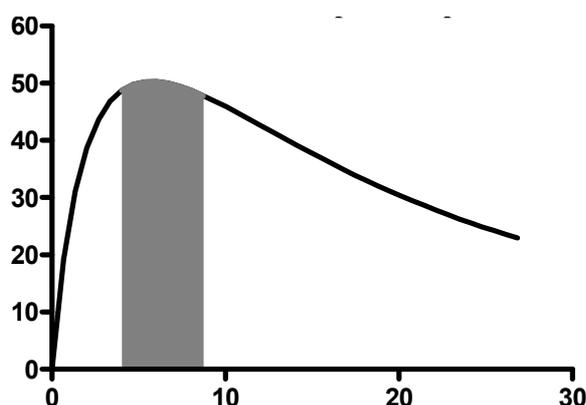


Рисунок 3 – Зависимость произведения содержания флавоноидов в настоях золотарника канадского на коэффициент их экстракции от соотношения сырьё/экстрагент. По оси абсцисс – количество объемных частей воды, взятое для экстракции 1 части сырья; по оси ординат – произведение содержания флавоноидов в настое на коэффициент экстракции, %

Приготовление настоя при соотношениях менее чем 1:10 затруднительно ввиду того, что значительная часть воды поглощается сырьём, не образуется «зеркала» растворителя на сырье, затруднён процесс перемешивания и т.д.

Поэтому можно констатировать, что наиболее оптимальным и технологичным соотношением сырья и воды при приготовлении настоев из золотарника канадского является соотношение 1:10, рекомендуемое Государственной фармакопеей.

Библиографический список

1. ФС 42-2777-91. «Трава золотарника канадского».
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.15.37

Е.В. Вихарева, Л.К. Бабиян, Н.А. Пулина, А.Г. Михайловский
Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

О выполнении комплексных выпускных работ интернов на кафедре фармацевтической технологии

В Пермской государственной фармацевтической академии интернатура как форма первичной последипломной специализации провизоров действует с 1994 г. В настоящее время подготовка интернов проводится по специальностям «Фармацевтическая технология», «Управление и экономика фармации», «Фармацевтическая химия и фармакогнозия». Образовательно-профессиональная программа интернатуры рассчитана на 11 месяцев.

В процессе обучения каждый интерн выполняет исследовательскую работу в соответствии со своей специализацией и оформляет её как выпускную работу. Тематика выпускных работ формируется руководителями – преподавателями профильных кафедр с учётом требований практической фармации, медицины и фармацевтической экологии [1]. Часть работ является продолжением выполненных ранее дипломных проектов. Результаты выпускных работ докладываются на научно-практических конференциях профильных кафедр.

На кафедре фармацевтической технологии ежегодно выполняется 14-15 экспериментальных работ интернов. В соответствии с тематикой НИР кафедры работы интернов планируются в рамках комплексных научных

исследований с кафедрами фармакологии, управления и экономики фармации, фармакогнозии, неорганической, фармацевтической, физической и коллоидной химии, микробиологии, ботаники, физики и математики и др. Комплексирование с другими кафедрами позволяет интернам выполнять выпускные работы на современном научном уровне, приобретать новые практические навыки и расширять теоретические знания. Экспериментальные исследования посвящены разработке как традиционных, так и инновационных технологий получения экстракционных препаратов из лекарственного растительного сырья, мягких лекарственных форм, глазных лекарственных пленок, препаратов для ветеринарии и др. Так, например, совместно с кафедрой ботаники изучаются технологические свойства экстракционных препаратов из растений семейства норичниковые (очанки, коровьяка, марьянника и др.) [2]. С кафедрой физической и коллоидной химии проводятся совместные исследования по изучению эмульгирующих свойств поверхностно-активных веществ, которые используются в производстве мягких лекарственных форм и лечебно-косметических препаратов.

В связи с расширением арсенала лекарственных средств и повышением требований к их качеству необходимы новые подходы как к технологиям получения, так и к технологиям утилизации непригодных к медицинскому использованию лекарственных средств (забракованных, фальсифицированных, с истекшим сроком годности). Применяемые в настоящее время способы уничтожения лекарственных препаратов (слив в промышленную канализацию, сжигание и захоронение на свалках) не обеспечивают полной экологической безопасности и требуют существенной доработки. В связи с этим перспективными являются исследования по разработке новых способов утилизации фармацевтических отходов, в частности, биотехнологических [3]. Интересны с позиций фармацевтической экологии комплексные работы с кафедрой управления и экономики фармации, посвященные определению классов опасности лекарственных средств для окружающей природной среды.

После окончания интернатуры большинство выпускников переходит на работу в аптечные учреждения. Наиболее успешно занимающиеся интерны продолжают обучение в аспирантуре. В таком случае при выполнении выпускной работы интерн, планирующий в последующем обучение в аспирантуре, приобретает необходимые навыки и получает информацию в специальной области знаний, не предусмотренной в рамках вузовской программы. Примером комплексирования кафедры фармацевтической технологии с химическими и медицинскими кафедрами являются работы, посвященные скринингу новых биологически активных соединений. При выполнении выпускных работ четко прослеживается преемственность исследований, выполняемых, соответственно, студентами, интернами и аспирантами. Так, например, при поиске новых лекарственных средств и разработке новых методик скрининга на животных необходимо изготовление лекарственных форм в лабораторных условиях. В этом случае возрастает роль «мелкосерийных» технологий. При скрининге нерастворимых в воде соединений удобной лекарственной формой вместо раствора для инъекций являются суппозитории. Этот факт был экспериментально подтвержден студентом в опытах на кошках при изучении гипо- и гипертензивной активности новых гидрированных производных изохинолина. По данной теме была защищена дипломная работа. Этот же студент, будучи интерном и готовясь к поступлению в аспирантуру, продолжил исследования по скринингу новых биологически активных соединений среди производных изохинолина.

Результаты выпускных работ интернов используются при составлении нормативной документации, инструкций, рекомендаций для практических работников, методических указаний для студентов и интернов.

Таким образом, комплексные выпускные работы интернов помогают закрепить имеющиеся практические навыки и приобрести новые, расширить теоретические знания в области фармацевтической технологии, химии, биологии и других фармацевтических и общеобразовательных наук.

Библиографический список

1. Вихарева, Е.В. Вопросы фармацевтической экологии в технологии лекарственных средств / Е.В. Вихарева, Н.А. Пулина, Л.К. Бабян // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов.* – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 429-430.
2. Химический состав и антиоксидантная активность биологически активных веществ очанки коротковолосистой / В.М. Петриченко [и др.] // *Хим.-фармац. журнал.* – 2006. – № 6. – С. 22-26.
3. Алканотрофные родококки как катализаторы процесса биодеструкции непригодных к медицинскому использованию лекарственных средств / И.Б. Ившина [и др.] // *Журнал прикладной биохимии и микробиологии.* – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 392-395.

УДК 615.2/.3:547.022:541.2].001.24

С.А. Власова, Э.Ф. Степанова, А.В. Погребняк, Л.В. Погребняк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Новый подход к изучению химической совместимости компонентов биологически активных добавок и лекарственных форм методами квантовой химии и молекулярной динамики

В процессе подбора рационального состава лекарственных форм и биологически активных добавок (БАД) большую роль играет интегральная оценка возможных химических и физико-химических реакций между ос-

новными компонентами и вспомогательными веществами. В течение многовековой истории создания лекарственных форм был получен ряд эмпирических правил, которые позволяли комбинировать их компоненты без ухудшения свойств. Последние два десятилетия в практических работах по разработке лекарственных форм (в фармации эта область достаточно консервативна) наметилась положительная тенденция использования теоретических технологий [1].

Надёжное прогнозирование возможных химических процессов при изготовлении и хранении БАД нуждается в развитой теоретической базе, особенно при создании БАД сложного состава, с включением неорганических веществ, полимеров и биологически активных веществ (БАВ).

В данной работе была поставлена цель – обосновать возможность совместного присутствия в одной смеси карбоната кальция, компонентов сиропа калины и вспомогательных веществ. В соответствии с данной целью была решена задача по выявлению вероятных зон химического взаимодействия между молекулами входящих в состав смеси веществ, а также между веществами и поверхностью кристаллов карбоната кальция.

Первым этапом работы было построение трёхмерных моделей основных молекул, входящих в состав сиропа, модели поверхности кристалла кальция карбоната и моделей высокомолекулярных веществ, применённых в качестве вспомогательных компонентов. Расчёты проведены при помощи разработанной в Пятигорской ГФА оригинальной компьютерной программы «MS» [2].

Перечисление объектов моделирования и численных значений важнейших физико-химических свойств приводится в табл. 1. Анализ данных показывает, что вещества химически совместимы друг с другом, за исключением олеаноловой кислоты. Однако концентрация последней в БАД невелика, и снижение общего биологического действия компонентов сиропа изменится незначительно.

Таблица 1 – Объекты моделирования и их свойства (S_m – площадь молекулы, E_{hydr} – энергия гидратации, $\log P$ – липофильность, μ – поляризуемость)

Молекула	S_m , E^2	E_{hydr} , ккал/М	$\log P$	μ , E^3
$CaCO_3^*$	н/д	н/д	н/д	н/д
Кислота салициловая	244	-13,4	1,46	13,6
Кислота аскорбиновая	287	-19,8	-1,79	14,3
Кислота олеаноловая	560	-3,6	7,32	53,1
Рутин	459	-42,5	-1,18	41,9
Кверцетин	369	-32,8	0,28	28,5
Апигенин	399	-20,9	1,93	29,1
Карбоксиметилцеллюлоза** и другие полимеры	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечания: * – в кристаллическом состоянии (обычные дескрипторы недоступны), элементарная ячейка см. рис. 3; ** – в виде полимера (обычные дескрипторы недоступны), модели на примере ПВС показаны на рис. 1.

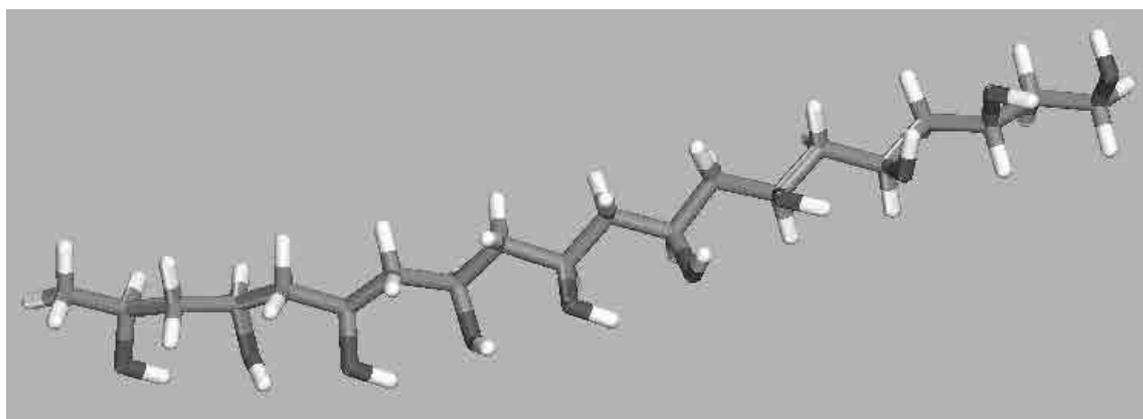


Рисунок 1 – Моделируемые фрагменты полимеров на примере ПВС

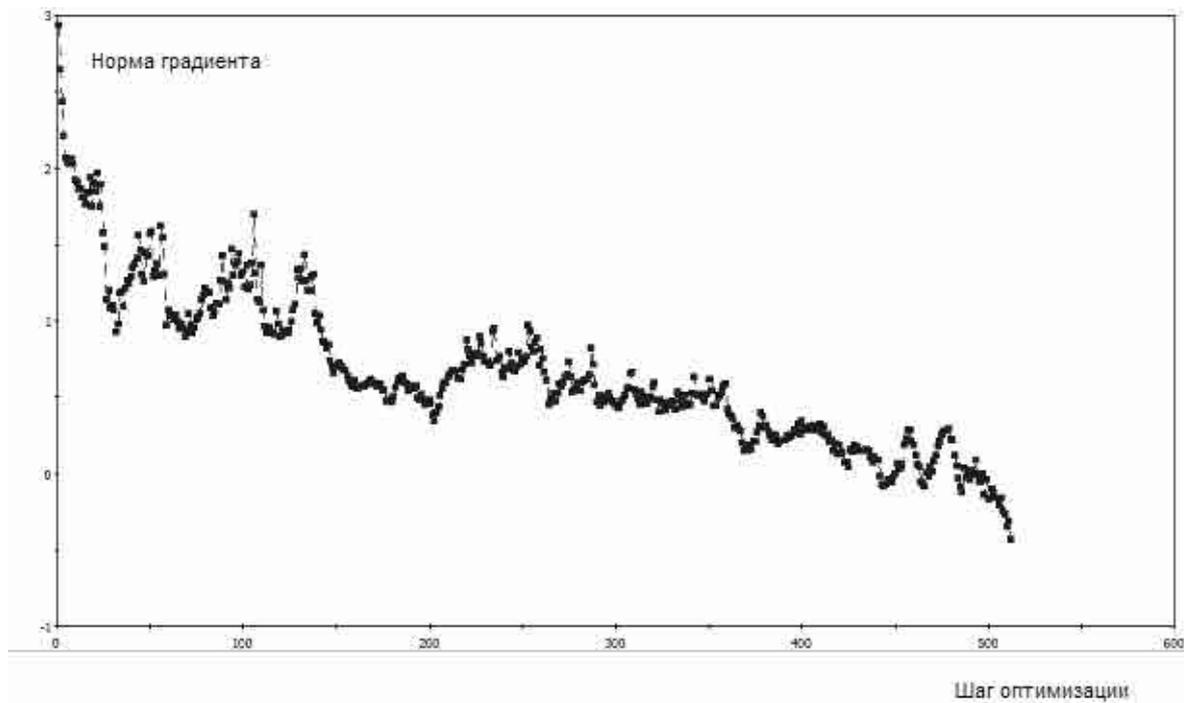


Рисунок 2 – Сходимость при оптимизации геометрии ПВС

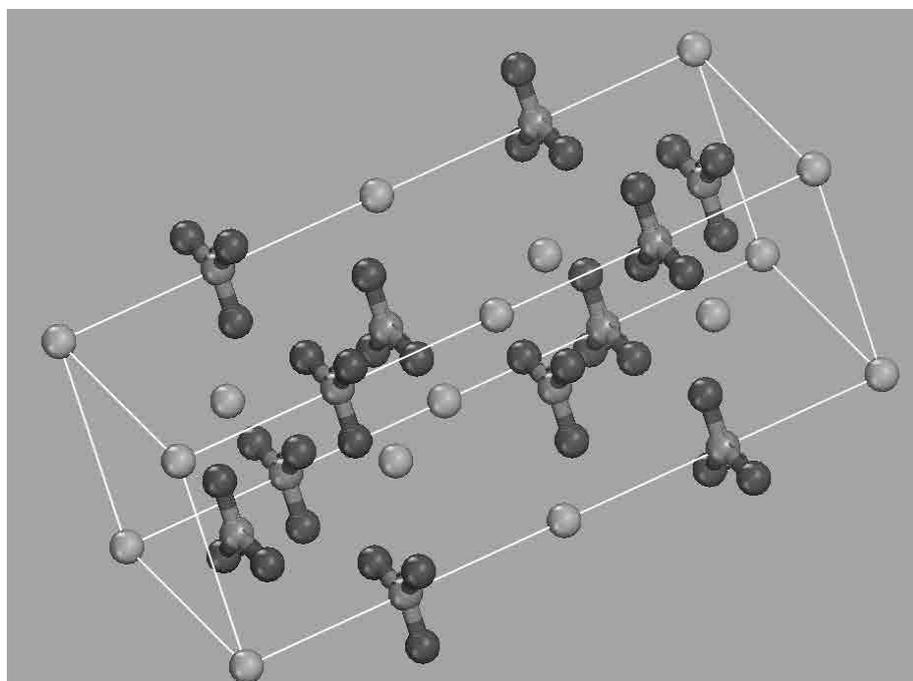


Рисунок 3 – Элементарная ячейка кристалла карбоната кальция

После создания моделей молекул, кристаллов и полимеров (график сходимости на примере ПВС показан на рис. 2) был проведён расчёт структуры и энергетических характеристик адсорбционных комплексов биологически активных веществ (БАВ) на поверхность кристалла карбоната кальция.

При расчёте главным образом учитывалась те изменения в структуре электронных оболочек молекул БАВ, которые могли привести к понижению стабильности и, как следствие, химической деструкции.

Соответственно, результаты расчётов представленные в табл. 2, состоят из двух частей – параметров молекул до взаимодействия с поверхностью кристалла карбоната кальция и молекулами полимеров (вспомогательных веществ) и тех же молекулярных параметров, но уже после адсорбции на поверхности кристалла или к молекуле ВМВ. Для оценки изменения реакционной способности важнейших БАВ сиропа калины выбраны энергия высшей занятой молекулярной орбитали (E_{HOMO}), характеризующая способность молекулы к окислению и энергия низшей вакантной орбитали (E_{LUMO}), описывающая устойчивость молекулы к восстановлению, в том числе в присутствии углеводов.

Таблица 2 – Электронные дескрипторы молекул БАВ до и после взаимодействия с поверхностью CaCO_3 и молекулами ВМВ

Молекула	E_{HOMO} , эВ	E_{LUMO} , эВ
Салициловая кислота (СК)	-9,46	-0,59
СК+ CaCO_3	-9,41	-0,62
СК+ПВС	-9,42	-0,57
СК+МЦ	-9,41	-0,53
СК+КМЦ	-9,45	-0,58
СК+лецитин	-9,32	-0,49
СК+пектин	-9,46	-0,57
Аскорбиновая кислота (АК)	-11,22	+0,75
АК+ CaCO_3	-11,25	+0,73
АК+ПВС	-11,22	+0,75
АК+МЦ	-11,22	+0,75
АК+КМЦ	-11,22	+0,76
АК+лецитин	-11,24	+0,75
АК+пектин	-11,21	+0,71
Олеаноловая кислота (ОК)	-9,19	+1,23
ОК+ CaCO_3	-9,15	+1,23
ОК+ПВС	-9,11	+1,28
ОК+МЦ	-9,17	+1,31
ОК+КМЦ	-9,19	+1,23
ОК+лецитин	-9,11	+1,23
ОК+пектин	-9,18	+1,25
Рутин (Р)	-8,82	-1,17
Р+ CaCO_3	-8,81	-1,13
Р+ПВС	-8,78	-1,11
Р+МЦ	-8,79	-1,11
Р+КМЦ	-8,82	-1,16
Р+лецитин	-8,87	-1,12
Р+пектин	-8,86	-1,17
Кверцетин (К)	-8,74	-1,09
К+ CaCO_3	-8,73	-0,99
К+ПВС	-8,73	-0,97
К+МЦ	-8,73	-0,98
К+КМЦ	-8,74	-1,03
К+лецитин	-8,71	-1,16
К+пектин	-8,72	-1,12
Апигенин (А)	-8,96	-0,89
А+ CaCO_3	-8,95	-0,81
А+ПВС	-8,92	-0,87
А+МЦ	-8,93	-0,88
А+КМЦ	-8,96	-0,89
А+лецитин	-8,89	-0,81
А+пектин	-8,87	-0,82

Расчёт параметров граничных молекулярных орбиталей проводился при помощи полуэмпирического квантово-химического метода AM1 в составе пакета программ MOPAC [3].

Расчётная локализация энергии низшей вакантной орбитали (E_{LUMO}) показана на рис. 4 на примере рутина.

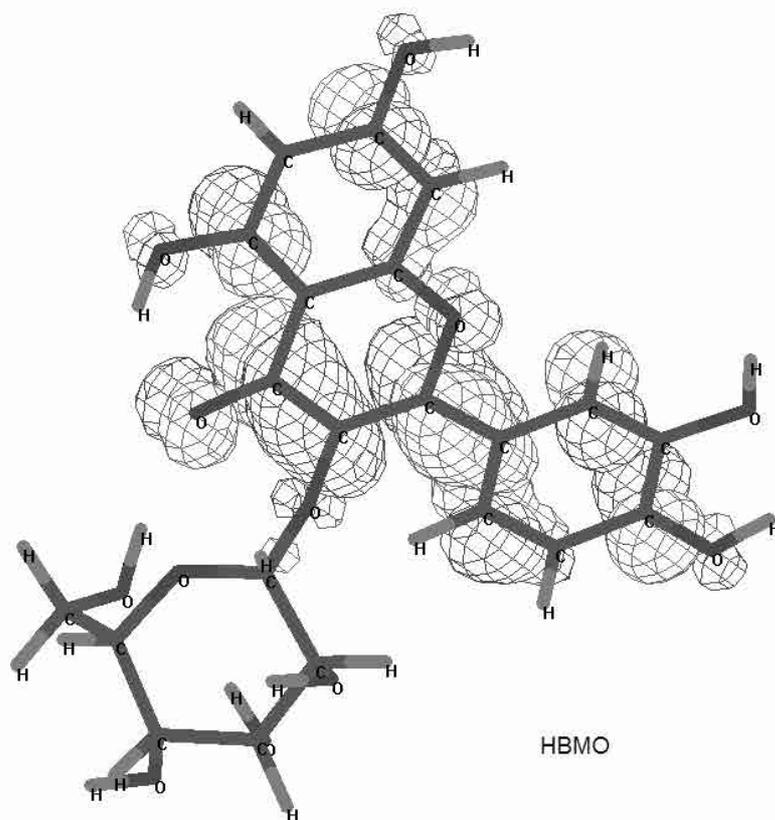


Рисунок 4 – HВМО молекулы рутина (пояснения в тексте)

Оценочное сравнение динамики изменения реакционной способности в зависимости от природы молекулы-адсорбента показывает (табл. 2), что склонность основных БАВ сиропа калины к окислению или восстановлению практически не изменяется, т.к. изменение энергий граничных орбиталей пренебрежимо мало. Это означает, что срок хранения препарата будет зависеть от других (не химических) условий. Из общей закономерности несколько выдается олеаноловая кислота, однако, в масштабе срока хранения данной БАД, её потери будут несущественны.

Таким образом, результаты теоретической оценки стабильности отдельных компонентов БАД с солями кальция с привлечением элементов квантовой механики демонстрируют высокую инвариантность основных БАВ сиропа калины по отношению к выбранным компонентам БАД. Наиболее оптимальной среди вспомогательных веществ является карбоксиметилцеллюлоза, а самым лабильным в данных условиях БАВ – олеаноловая кислота.

Библиографический список

1. Юдаев, А.В. Использование компьютеров в конструировании лекарственных форм / А.В. Юдаев // *Вестн. нов. мед. технол.* – 1994. – Т. 1, № 1. – С. 35-36.
2. Погребняк, А.В. Программа для ЭВМ “Molecular Space (Mspace)”. Свидетельство об официальной регистрации № 2003612547, 21.11.2003, РОСПАТЕНТ.
3. Dewar, M.J.S. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model / M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, J.J.P. Stewart // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – Vol. 107. – P. 3902-3909.

УДК 615.244 451.16.014.074

М.В. Гаерилин, В.А. Компанцев, Г.Н. Шестаков, Т.М. Васина, Н.С. Зяблицева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка технологии и норм качества препарата «Овесол®»

Препарат «Овесол®» представляет собой раствор для приёма внутрь, получаемый из смеси лекарственного растительного сырья (травы овса посевного, корней куркумы длинной, цветков бессмертника песчаного и листьев мяты перечной), применяемый в качестве желчегонного и гепатозащитного средства.

Предварительными опытами были проведены исследования по выбору оптимального экстрагента, определены товароведческие [1] и технологические показатели смеси сырья, а также разработана методика определения коэффициента съёма готовой продукции [2].

Для определения коэффициентов поглощения (K_n), образования внутреннего сока (K) и увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ (Z) использована методика их одновременного определения [2]. Определены условия, обеспечивающие максимальную эффективность экстрагирования. Для экстрагирования смеси сырья при получении препарата «Овесол®» коэффициент распределения веществ, по нашим данным, составляет $y \approx 5,0$. Были установлены значения K , y и на их основе η .

Расчёты эффективности реперколяции с завершённым циклом проводили по известному уравнению для батареи с числом диффузоров от 3 до 7 [2]. Таким образом, проведённый поиск условий, обеспечивающих максимальную эффективность экстрагирования, позволяет рекомендовать для производства препарата «Овесол®» батарею, состоящую из 3 диффузоров. При $K=2,33 \text{ см}^3/\text{г}$, $y=5 \text{ см}^3/\text{г}$ эффективность экстракции должна составить $S=89,40\%$. Итогом проведённых исследований является технология препарата «Овесол®», суть которой в том, что смесь сырья экстрагируют в батарее из $n=3$ диффузоров с числом ступеней экстракции $n_1=3$, т.е. при $n=n_1=3$ методом реперколяции при соотношении смеси сырья и готового экстракта 1:5, используя в качестве экстрагента спирт этиловый 40%.

Проведённые нами исследования по поиску условий, обеспечивающих высокую эффективность экстракции, нуждались в экспериментальной проверке. С этой целью по разработанной технологии проведена наработка 5 серий препарата. Качество сырья оценивали по содержанию экстрактивных веществ, качество настоек – по содержанию сухих веществ. По данным анализа сырья и препарата рассчитывали фактическую эффективность экстракции по известным формулам [2], которая составила 90,5%.

Нормы качества на препарат «Овесол®» устанавливали по показателям, оговорённым ГФХИ. Этими показателями являются: содержание сухих веществ и концентрация спирта этилового в препарате. Для нормирования качества препарата «Овесол®» по приведённым показателям воспользовались ранее разработанным методом [2]. Нормирование качества препарата проводится в два этапа. На первом этапе определяется экспериментально фактическая эффективность конкретного способа экстрагирования S_f , на втором – проводится теоретический расчёт норм качества продукции. Нормы качества на препарат по показателям, оговорённым ГФХИ, рассчитывали теоретически.

Исходными данными для вычисления нижнего предела норм качества препарата служили следующие данные: $X_n=15\%$; $X_n=23\%$; $B_n=14\%$; $y=5 \text{ см}^3/\text{г}$; $Z=0,56 \text{ см}^3/\text{г}$; $S_f=90,5\%$; $P=32,3\%$ по массе; $\rho=0,8856 \text{ г/см}^3$; $\rho_{100}=0,9353 \text{ г/см}^3$; $\rho_p=0,948 \text{ г/см}^3$.

Таким образом, теоретически «Овесол®» должен иметь следующие показатели качества:

- содержание сухих веществ – не менее 2,75%
- концентрация спирта этилового – не менее 30,0%.

Нормы качества на препарат устанавливались с таким расчётом, чтобы его можно было получить, применяя промышленную технологию даже из сырья с предельно низким качеством, то есть $X_n=15\%$; $B=14,0\%$.

Представляло интерес в связи с этим получить препарат, применяя разработанную технологию, оценить качество препарата по содержанию сухих веществ и спирта и сопоставить данные эксперимента с разработанными нами нормами качества. Полученные экстракты подвергали оценке качества на содержание сухих веществ и спирта этилового по методике ГФХИ (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты оценки качества препарата «Овесол®», полученного из сырья с предельно низкими показателями качества ($X_n=15\%$; $B=14,0\%$)

№ образца	Содержание сухих веществ (С), %	Содержание спирта этилового (Р), %
060206	2,86	30,16
070206	2,98	31,22
080206	2,95	31,07
090206	2,83	30,68
100206	2,91	30,56

Результаты опытов показали, что содержание сухих веществ, концентрация спирта этилового в полученных препаратах «Овесол®» из сырья с предельно низким содержанием экстрактивных веществ, во всех случаях укладываются в установленные нормы.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Пиуков, Ю.Г. Разработка ресурсосберегающей технологии и принципов нормирования качества жидких экстрактов и настоек: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. / Пиуков Ю.Г. – Харьков, 1987. – 36 с.

УДК 615.22451.16.012/014

М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев, Г.Н. Шестаков, Н.С. Зяблицева, Т.М. Васина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка технологии препарата «Атероклефит®»

В настоящее время среди возросшего числа сердечно-сосудистых заболеваний ведущее место занимает атеросклероз и его осложнения. Для лечения атеросклероза широко используются средства растительного происхождения, которые имеют малую токсичность и безвредны при длительном применении.

Препарат «Атероклефит®» представляет собой раствор для приёма внутрь, получаемый из травы клевера красного (*Herba Trifolii sativum L.*), и обладает антисклеротическим и гиполипидемическим действием.

Предварительно были проведены исследования по выбору оптимального экстрагента, определены товароведческие [1] и технологические показатели сырья, а также разработана методика определения коэффициента съема готовой продукции [2].

Для выбора оптимального экстрагента использовали воду и растворы спирта этилового различной концентрации. Установлено, что наибольшее количество экстрактивных веществ и флавоноидов извлекается из травы клевера красного при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 70%, однако различие в содержании флавоноидов и экстрактивных веществ для 40% и 70% не столь существенны. В связи с этим в дальнейшем для разработки технологии был использован спирт этиловый 40%. Отказ от 70% спирта связан с тем, что его использование приводит к возрастанию стоимости препарата и возрастанию пожароопасности производства.

Следующим этапом исследований было определение товароведческих и технологических показателей сырья. Для этого использовали несколько серий сырья с различными товароведческими показателями. Влажность сырья (В) и экстрактивные вещества (Х) определяли по методикам ГФХI [1]. Количественное определение суммы флавоноидов (β) проводили по разработанной нами методике. Результаты определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения товароведческих показателей сырья

№ образца	β, %	В, %	Х, %
1	1,82	12,6	14,01
2	1,59	11,3	13,92
3	1,47	13,0	14,10
4	1,61	12,4	13,83

Для определения коэффициентов поглощения (K_n), образования внутреннего сока (К) и увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ (Z) воспользовались методикой их одновременного определения [2]. Во всех опытах масса сырья $U=50$ г. В качестве экстрагента использовали раствор спирта этилового с концентрацией $P=40\%$ по объёму, или $h_1=32,3\%$ по массе и плотности $\rho=0,9481$ г/см³. Масса экстрагента в опытах составляла $f=330,0$ г, а его объём $V=373,7$ см³. Усреднённые данные определения составили: $K_n=3,0$ см³/г; $K=1,27$ см³/г; $Z=0,43$ см³/г.

В результате трёх параллельных опытов было установлено трёх среднее значение коэффициента съема готовой продукции: $y=2$ см³/г.

Главным показателем любого способа экстрагирования является его эффективность. Поиск условий, обеспечивающих максимальную эффективность экстрагирования способом реперколяции с завершённым циклом, проводили путём теоретических расчётов. В расчётах объём внутреннего сока выражали через коэффициент образования внутреннего сока К, а объём внешнего сока – через коэффициент съема готовой продукции у. Тогда отношение объёма внешнего сока к внутреннему или коэффициент распределения веществ можно выразить через соответствующие коэффициенты, т.е. $y=3,12/1,58=1,9746 \approx 2,0$. Для экстрагирования травы клевера посевного коэффициент распределения веществ, по полученным данным, составляет $y \approx 2,0$. Были установлены значения К, у и на их основе η . Эти условия на каждой ступени экстракции остаются постоянными. Расчёты эффективности реперколяции с завершённым циклом проводили по известному уравнению [2] для батареи с числом диффузоров от 3 до 7. Результаты расчётов показали, что эффективность экстракции не имеет значительного роста при увеличении числа диффузоров в батарее до 6. Дальнейшее увеличение числа диффузоров в батарее существенного увеличения эффективности экстракции не даёт.

Таким образом, проведённый поиск условий, обеспечивающих максимальную эффективность экстрагирования, позволяет рекомендовать для производства препарата «Атероклефит®» батарею, состоящую из 3 диффузоров. При $K=1,27$ см³/г, $y=2$ см³/г эффективность экстракции должна составить $S=89,40\%$.

Итогом проведённых исследований является технология препарата «Атероклефит®», суть которой в том, что сырьё экстрагируют в батарее из $n=3$ диффузоров с числом ступеней экстракции $n_1=3$, т.е. при $n=n_1=3$ при

соотношении лекарственного растительного сырья и готового экстракта 1:2, используя в качестве экстрагента спирт этиловый 40%.

Проведённые исследования по поиску условий, обеспечивающих высокую эффективность экстракции, нуждались в экспериментальной проверке. С этой целью по разработанной нами технологии проведена наработка 5 серий препарата. Качество сырья оценивали по содержанию экстрактивных веществ и суммы флавоноидов, качество экстрактов по содержанию сухих веществ и суммы флавоноидов. По данным анализа сырья и препарата рассчитывали фактическую эффективность экстракции по известным формулам [2]. Результаты проведённых опытов показали, что эффективность экстракции фактическая (S_f) близка к теоретически вычисленной и составляет 93,8%, что является основанием для рекомендации разработанной технологии в промышленном производстве препарата «Атероклефит®».

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
4. Пиуков, Ю.Г. Разработка ресурсосберегающей технологии и принципов нормирования качества жидких экстрактов и настоек: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Пиуков Ю.Г. – Харьков, 1987. – 36 с.

УДК 615.453.6-547.587.11

М.А. Гофенберг, А.Ю. Петров, В.В. Базарный

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Сравнительная оценка влияния различных таблетированных форм кислоты ацетилсалициловой на гемостаз

На сегодняшний день патология сердечно-сосудистой системы и нарушений мозгового кровообращения широко распространена и занимает ведущее место среди причин смертности и инвалидизации населения в России и за рубежом [1]. Эффективность антитромбоцитарной терапии доказана в хорошо спланированных клинических исследованиях, показавших, что длительный приём противотромботических средств снижает риск сосудистых эпизодов (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистая смерть) на 25% [2]. Наиболее изученным и широко применяемым средством среди антиагрегантов является кислота ацетилсалициловая.

В настоящее время в России не выпускаются препараты пролонгированного действия на основе кислоты ацетилсалициловой, содержащие низкие дозировки действующего вещества, которые могут целенаправленно использоваться для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и цереброваскулярных нарушений. В связи с этим представляет исследовательский и практический интерес разработка пролонгированной лекарственной формы с низким содержанием кислоты ацетилсалициловой и обоснование её эффективности.

Для проведения биологического эксперимента были изготовлены серии модельных таблеток кислоты ацетилсалициловой с содержанием действующего вещества 0,025 г (табл. 1) методом прямого прессования при давлении прессования 60 МПа пуансонами диаметром 5 мм, обеспечивающими разное время высвобождения действующего вещества из лекарственной формы.

Таблица 1 – Состав таблеток и содержание компонентов

№	Масса таблетки, г	Состав	Масса, г
1	0,05	Кислота ацетилсалициловая	0,025
		Микрокристаллическая целлюлоза	0,0245
		Кислота стеариновая	0,0005
		Аэросил	0,00025
		Кислота лимонная	0,0000425
2	0,05	Кислота ацетилсалициловая	0,025
		Сорбит	0,0245
		Кислота стеариновая	0,0005
		Аэросил	0,00025
		Кислота лимонная	0,0000425
3	0,03	Кислота ацетилсалициловая	0,025
		Композиционный полимерный носитель	0,004175
		Кислота стеариновая	0,0003
		Аэросил	0,00015
		Кислота лимонная	0,0000425

Определение биологической доступности разработанных лекарственных форм проводили на 23 крысах. Дозу кислоты ацетилсалициловой рассчитывали исходя из соотношения 100 мг/кг массы тела экспериментальных животных.

Контрольная группа животных не получала никаких препаратов.

Исследования системы свёртывания крови выполнялись на 3-е сутки с момента однократного введения таблеток крысам. Для исследования системы свёртывания кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Для оценки состояния коагуляционного звена гемостаза определяли протромбиновое время и концентрацию фибриногена. Исследование агрегационной функции тромбоцитов в плазме, богатой тромбоцитами, проводили на турбидиметрическом агрегометре. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации $4 \cdot 10^{-5}$ М [3]. Регистрировали величину светопропускания и средний радиус агрегатов.

Результаты определения протромбинового времени и концентрации фибриногена показали, что статистически достоверных отличий данных показателей в исследуемых группах под влиянием различных лекарственных препаратов получено не было. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что при отсутствии выраженных сдвигов лекарственный препарат, содержащий сорбит, сокращал протромбиновое время на 15%. Под влиянием лекарственного препарата, содержащего в своем составе композиционный полимерный носитель, протромбиновое время было больше на 16%, чем в контрольной группе. Введение лекарственной формы, содержащей микрокристаллическую целлюлозу, оказало незначительное влияние на протромбиновое время.

После однократного введения таблеток кислоты ацетилсалициловой статистически значимых изменений концентрации фибриногена по сравнению с контрольной группой не выявлено. Стоит отметить, что таблетки кислоты ацетилсалициловой, содержащие в своем составе микрокристаллическую целлюлозу, увеличивали концентрацию фибриногена на 38%. После введения таблеток кислоты ацетилсалициловой с композиционным полимерным носителем выявлено незначительное уменьшение содержания фибриногена в плазме. После введения таблеток с сорбитом отмечена тенденция к уменьшению содержания фибриногена в плазме по сравнению с контрольной группой животных.

На агрегатограммах после введения лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты с комплексным полимерным носителем в результате добавления индуктора наблюдалось значительное увеличение амплитуды кривой агрегации по сравнению со значениями, полученными на агрегатограммах после введения таблеток с микрокристаллической целлюлозой и таблеток с сорбитом. Сравнение величин средних радиусов свидетельствует о том, что антитромбоцитарный эффект оказался наиболее выраженным у лекарственной формы, содержащей полимер. Так, однократное введение таблеток кислоты ацетилсалициловой с сорбитом ослабляло агрегацию тромбоцитов значительно меньше по сравнению с таблетками, содержащими композиционный полимерный носитель. При сопоставлении выраженности влияния различных лекарственных форм кислоты ацетилсалициловой на величину среднего радиуса агрегатов было выявлено, что таблетки, содержащие микрокристаллическую целлюлозу, незначительно уменьшали агрегацию по сравнению с другими видами таблеток.

Показатель светопропускания оказался максимальным для таблеток, содержащих композиционный полимерный носитель. Несколько меньше дезагрегационная способность проявилась у препарата, содержащего микрокристаллическую целлюлозу. Лекарственная форма с сорбитом уступает по этому эффекту таблеткам, в состав которых входит микрокристаллическая целлюлоза.

Учитывая влияние препаратов на коагуляционный гемостаз, можно предположить, что предпочтительнее использовать лекарственную форму с полимерным носителем, поскольку при её использовании у лабораторных животных наблюдалась тенденция к гипокоагуляции.

Таким образом, в результате проведенных испытаний установлено, что апробированные лекарственные препараты кислоты ацетилсалициловой существенно не влияют на коагуляционный гемостаз и обладают умеренными дезагрегирующими свойствами. Среди исследованных лекарственных препаратов наибольшей дезагрегирующей активностью обладают таблетки, содержащие в своем составе композиционный полимерный носитель. Антитромбоцитарная активность в меньшей степени проявилась у препаратов, содержащих в своем составе микрокристаллическую целлюлозу и сорбит.

Проведённые фармакологические исследования таблеток ацетилсалициловой кислоты, приготовленных с различными вспомогательными веществами, позволили установить их оптимальный состав для использования в антитромбоцитарной терапии, включающий ацетилсалициловую кислоту, композиционный полимерный носитель, стеариновую кислоту, аэросил и лимонную кислоту. Выбранный состав таблеток целесообразно использовать для создания пролонгированной лекарственной формы с целью эффективной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений и минимизации побочных действий.

Библиографический список

1. Лагута, П.С. Роль аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / П.С. Лагута, Е.П. Панченко // *Кардиология*. – 2002. – № 3. – С. 6-12.
2. Руксин, В.В. Тромбозы в кардиологической практике / В.В. Руксин. – 2-е изд., доп. – СПб.: Невский диалект, 2001. – 125 с.
3. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 224 с.

УДК 615.451.16.012/014

И.В. Гранкина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение технологических характеристик цветков бархатцев

Общеизвестно, что фитопрепараты в современной медицине составляют более 1/3 от всех потребляемых лекарственных средств. Это определило рост потребности в растительном сырье для их производства как на российском, так и на мировом рынках. Поэтому актуальной задачей является поиск и мобилизация новых, ранее не используемых официальной медициной растений. В этом отношении изучение бархатцев распростертых (*Tagetes patula L.*), культивируемых на территории России, представляет большой интерес [1,2].

Первой стадией производства фитопрепаратов является экстрагирование растительного сырья.

Для теоретических расчетов и грамотного проведения процесса экстрагирования необходимо иметь данные о технологических параметрах сырья. При экстрагировании растительного сырья часть экстрагента поглощается сырьём. Для определения потребности в экстрагенте, обеспечивающим выход заданного количества извлечения, необходима информация об объёме поглощённого экстрагента. Мерой объёма экстрагента, поглощённого единицей массы сырья, является коэффициент поглощения Кп.

Для теоретических поисков оптимальных условий экстрагирования необходимо проводить расчёты по определению эффективности конкретного способа экстрагирования. Известные методы расчёта эффективности равновесных способов экстрагирования основаны на учёте жидкой фазы, образующей внутренний и внешний соки. Объём внутреннего сока принято выражать через коэффициент образования внутреннего сока, являющийся мерой объёма раствора, образующегося в единице массы сырья К. Объём внешнего сока принято выражать через коэффициент съёма готовой продукции, являющийся мерой объёма извлечения, отбираемого с единицы массы сырья в качестве готовой продукции У. Коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ служит мерой прироста объёма жидкости при растворении в ней единицы массы экстрактивных веществ Z [3]. Эта константа используется для прогнозирования качества извлечения.

Технологические параметры, установленные на 6 сериях сырья по методике, разработанной на кафедре технологии лекарств, приведены в табл. 1. Далее по полученным данным определили оптимальный способ экстрагирования. (табл. 2).

Таблица 1 – Результаты определения технологических характеристик сырья

Коэффициент	Размерность	Значение коэффициента
Кп	см ³ /г	2,47
К	см ³ /г	3,18
У	см ³ /г	0,11
Z	см ³ /г	1,40

Таблица 2 – Результаты расчёта эффективности экстракции сырья

Сырьё – экстрагент	Число диффузоров	Эффективность экстракции (S), %
1:1	3	22,74
	4	22,74
	5	22,74
	6	22,74
	7	22,74
1:2	3	54,82
	4	60,88
	5	65,58
	6	69,42
	7	72,66
1:5	3	84,45
	4	88,33
	5	91,35
	6	93,81
	7	95,89
1:10	3	99,29
	4	99,29
	5	99,29
	6	99,29
	7	99,29

Выбранный способ экстрагирования должен обладать высокой эффективностью экстракции сырья и обеспечивать выход извлечения с высокой концентрацией веществ. Одним из таких способов является реперколяция. Расчёт эффективности реперколяции для батареи с различным числом диффузоров, проведённый по методу, разработанному на кафедре технологии лекарств с помощью программы "Galen", показывает, что высокая эффективность экстракции обеспечивается в батарее из 4 диффузоров, в соотношении сырьё – экстрагент 1:5.

Библиографический список

1. Капелев, И.Г. Бархатцы – эфирномасличные растения / И.Г. Капелев // Раст. ресурсы. – 1971. – Т. 7, № 4. – С. 571-574.
2. Машанов, В.И. Пряно-ароматические растения / В.И. Машанов. – М.: Агропромиздат, 1991. – С. 249.
3. Пиуков, Ю.Г. Методика одновременного определения коэффициента поглощения, образования внутреннего сока и увеличения объема при растворении экстрактивных веществ / Ю.Г. Пиуков // Фармация. – 1990. – № 4. – С. 24.

УДК 677.11.021.151

А.А. Гурусова, Н.Н. Богдашев

Костромской государственной технологической университет, г. Кострома

Экстракция низкомолекулярных соединений из стебля льна

Волокна стебля льна содержат биологически активные вещества (БАВ) различной природы – фенольные соединения, углеводы, урсоловые кислоты и др. Их растворимость в воде, а значит и экстрагируемость из растительного сырья водой и водными растворами зависит главным образом от кислотности среды и температуры. Экстракция БАВ производилась водой, водным раствором натрия карбоната с рН 10,8, 11,2, 11,5 и кислоты серной с рН 3,0 и 4,0 при температурах 30, 60 и 95°C [1]. Экстракция БАВ из стебля льна является сложным процессом, скорость которого определяется диффузией веществ внутри стебля, переходом их в раствор, сопровождающимся сольватацией, а также ассоциацией молекул, которая тоже влияет на степень извлечения. Скорость экстракции фенольных соединений исследовали по накоплению в растворе флавонола. Содержание их в экстракте оценивали методом дифференциальной УФ спектроскопии при 400 нм. Кинетические кривые экстракции фенольных соединений водой показаны на рис. 1.

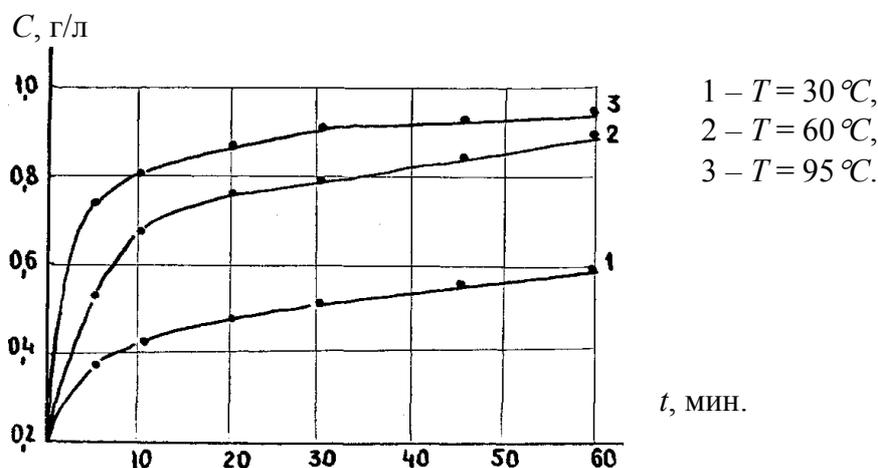


Рисунок 1 – Зависимость содержания флавонола в экстракте от времени

Было показано, что полученные кривые могут быть описаны уравнением Аврами – Колмогорова – Ерофеева [1]:

$$\alpha = 1 - e^{-kt^n},$$

где α – степень извлечения; t – время; k – константа скорости экстракции; n – константа, зависящая от механизма процесса.

Как следует из рис. 1, экстракция флавонола в нейтральной среде в наибольшей степени происходит при температуре 95°C, при которой за 20-30 минут достигается выход $\approx 90\%$.

При изучении влияния на экстракцию pH среды найдено, что достигаемая предельная степень экстракции проходит через локальные максимумы в слабокислой (pH 4,0) и в слабощелочной (pH 10,6) средах. Увеличение растворимости флавонолов в щелочной среде при 95°C обусловлено, по-видимому, их ионизацией, а в кислой среде – образованием водородных связей между молекулами растворителя и флавонолами. Снижение экстрагируемости при увеличении кислотности (pH < 4,0) и щелочности (pH > 10,8) среды связано с конденсацией части флавонолов внутри стебля с образованием нерастворимых лигниноподобных соединений. Скорость экстракции флавонолов в нейтральной и кислой средах характеризуется значением константы $n \approx 0,5$, что свидетельствует о диффузионном контроле процесса. Иными словами, в этих условиях скорость экстракции лимитируется диффузией флавонолсодержащих агрегатов внутри клеток стебля. В щелочной среде при высокой температуре константа n становится близкой к 1. Одной из наиболее вероятных причин этого является увеличение коэффициента диффузии при разрушении водородных связей в полимерных компонентах стебля льна и ионизации флавонолов. В результате скорость диффузии увеличивается, и общая скорость процесса экстракции определяется переходом флавонолов в растворимое состояние уже внутри стебля.

На рис. 2 представлена зависимость скорости экстракции от температуры в координатах Аррениуса.

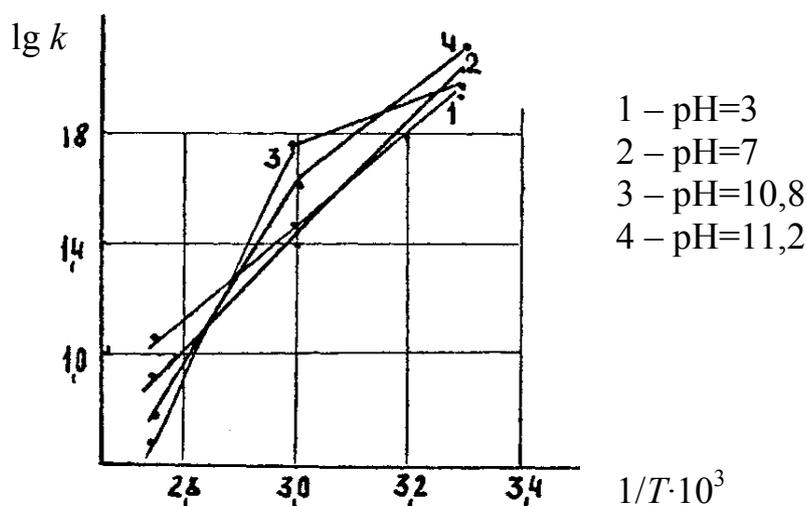


Рисунок 2 – Зависимость скорости экстракции флавонола от температуры

В нейтральной и слабокислой среде эта зависимость имеет линейный характер во всем диапазоне температуры от 30 до 95°C. Энергия активации $E_{\text{акт}}$ процесса экстракции при pH 7,0 равна 16,5 кДж/моль, а при pH 3,0 – 13,7 кДж/моль, что характерно для диффузионных процессов [1]. При $T > 60^\circ\text{C}$ $E_{\text{акт}}$ возрастает более чем вдвое, при pH 10,8 равна 35,2 кДж/моль. В более щелочной среде линейность зависимости $\lg k - 1/T$ нарушается. Резкое увеличение $E_{\text{акт}}$ подтверждает предположение о том, что ускорение экстракции флавонолов в этих условиях обусловлено разрушением водородных связей в полимерной системе и ионизацией.

Библиографический список

1. Фридлянд, Г.И. Справочник по химической технологии обработки льняных материалов / Г.И. Фридлянд. – М.: Легкая индустрия, 1973. – 406 с.

УДК 615.322

Д.В. Демченко, А.Б. Легостева

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Разработка гранул гипогликемического действия на основе черники и женьшеня листьев

В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости сахарным диабетом. Как причина смертности и инвалидизации населения диабет занял третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Сахарным диабетом болеют все возрастные группы населения [1].

В настоящее время арсенал противодиабетических препаратов достаточно ограничен. Применение синтетических химических лекарственных средств для лечения инсулиннезависимого диабета (диабет 2 типа) сопровождается побочными действиями на организм человека. Поэтому совместное использование химических синтезированных препаратов с фитопрепаратами либо одних фитопрепаратов позволит снизить побочные эффекты при лечении этого заболевания.

Существует целый ряд лекарственных растений, извлечения из которых оказывают гипогликемические лечебные свойства. Представителями таких лекарственных растений являются черника обыкновенная (*Vaccinium myrtillus L.*) и женьшень (*Panax ginseng C.A. Mey.*)

Цель работы – создание противодиабетического препарата на основе женьшеня и черники листьев в форме гранул и их предварительный анализ.

В качестве объектов исследования использовали черники листья, собранные в Ленинградской области, и женьшеня листья, собранные в Приморском крае.

В заводских условиях наиболее часто в технологии сухих экстрактов используется метод ремацерации. В связи с чем исследуем ремацерацию с делением экстрагента на части (1:8, 1:4, 1:3). Экстрагирование проводили в кипящем слое. В качестве экстрагента использовали воду.

После экстрагирования композиции черники и женьшеня листьев извлечения предварительно фильтровали через марлю (для удаления частичек сырья) и затем через бумажный фильтр. Сушку проводили в условиях вакуума при температуре 45°C. Затем сухой экстракт измельчали и проводили стандартизацию.

Подлинность сухого экстракта из черники и женьшеня листьев определяли по наличию в нём панаксозидов, дубильных веществ и флавоноидов. Наличие панаксозидов устанавливали с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках “Sorbfil”. В качестве контрольной пробы использовали настойку листьев женьшеня «Фолигин». Система: бутанол – спирт этиловый – аммиака раствор 25% в соотношении 9:2:5. Зону адсорбции детектировали обработкой пластинки раствором ванилина с кислотой серной. Проявляли пластину в сушильном шкафу 5 минут при 120°C.

Кроме того, устанавливали подлинность сухого экстракта по наличию в нём дубильных веществ. Присутствие последних подтверждали с помощью качественной реакции (окрашивание с растворами железоаммониевых квасцов). Количественное содержание дубильных веществ проводили титриметрическим методом.

Кроме того, подтверждали подлинность сухого экстракта по наличию в нём флавоноидов. Флавоноиды определяли с помощью ТСХ на пластинках “Sorbfil”. В качестве контрольной пробы использовали раствор кверцетина. Систему бутанол – кислота уксусная – вода в соотношении 60:20:20. Зоны адсорбции детектировали при помощи раствора алюминия хлорида в спирте (20 г/л). Количественное содержание флавоноидов устанавливали спектрофотометрическим методом по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом.

С целью стандартизации сухого экстракта из побегов черники и листьев женьшеня определяются потери в его массе при высушивании до постоянной массы при 100-105°C. Определение тяжёлых металлов осуществляли в соответствии с методикой, предлагаемой ГФХИ [2].

В ходе разработки технологии гранул на основе сухого экстракта побегов черники и женьшеня использована влажная грануляция продавливанием.

Следует отметить, что предварительное изучение свойств сухого экстракта из женьшеня и черники показывало его гигроскопичность, что оказывает влияние на выбор вспомогательных веществ. В качестве наполнителей апробированы лактоза, сорбит, фруктоза. Сорбит и фруктоза нами применены, так как они являются заменителями сахара в питании больных диабетом. В свою очередь, молочный сахар целесообразно использовать, поскольку сухой экстракт обладает гигроскопичностью.

В случае применения метода влажной грануляции изучены такие увлажнители, как вода очищенная и раствор метилцеллюлозы.

На первой ступени экстрагирования динамическое равновесие наблюдается через 5 часов, по истечению этого времени процесс настаивания целесообразно прекратить. На второй ступени равновесие достигается через 3 часа и на третьей – через 1 час. Выход по сумме биологически активных веществ (БАВ) в извлечении составляет 90%.

Показатели качества сухого экстракта из листьев черники и женьшеня: органолептические свойства – порошок коричневого цвета со своеобразным запахом, сладковато-горького вкуса; качественная реакция на ду-

бильные вещества с раствором железоаммониевых квасцов – образование чёрно-зелёного окрашивания; ТСХ, на флавоноиды – проявляются три флавоноида в виде пятен жёлтого цвета с R_f 0,6; 0,67; 0,79, пятно с R_f 0,79 соответствует пятну стандарта кверцетина; ТСХ, на панаксозиды – R_f от 0,2 до 0,7 обнаружено 8 пятен сиреневого цвета; содержание суммы флавоноидов в пересчёте на кверцетин – $0,98 \pm 0,06\%$; содержание суммы дубильных веществ в пересчёте на танин – $35,96 \pm 0,22\%$; влажность – не более 5%; тяжёлые металлы не более 0,01%.

В результате экспериментов и на основании анализа свойств получаемых гранул (табл. 1) предложена технология с использованием грануляции продавливанием влажных масс, при этом в качестве наполнителя рекомендуется смесь сахаров молочного и фруктозы (в соотношении 2:1), а в качестве увлажнителя – вода.

Осуществлена стандартизация гранул сухого экстракта из листьев черники и листьев женьшеня. Они однородны по окраске, размеру. Присутствие дубильных веществ обнаруживается посредством качественной реакции, наличие панаксозидов, флавоноидов проводится методом ТСХ. Гранулы распадались через 40 с., за 45 мин. растворялось не менее 75% БАВ, отклонение в содержании БАВ не превышало $\pm 10\%$.

Таблица 1 – Технологические свойства гранул, полученных грануляцией продавливанием влажной массы*

№ п/п	Фракционный состав, %					прочность на истирание	сыпучесть, г/с	насыпная масса, г/см ³
	>2,0	2,0-1,0	1,0-0,5	0,5-0,25	<0,25			
1 с.э.:лактоза 1:3	0	53,28	35,52	9,02	2,18	96,8	3,65	0,52
2 с.э.:лактоза 1:2	0	44,29	41,43	7,14	7,14	96,5	3,54	0,52
3 с.э.:лактоза 1:3	0	51,85	46,30	1,85	0	97,0	2,65	0,64
4 с.э.:лактоза 1:2	0,83	57,50	37,50	1,67	2,5	97,9	7,06	0,69
5 с.э.:сорбит 1:3	0	48,78	35,61	9,76	5,85	97,7	7,88	0,64
6 с.э.:сорбит 1:2	0	37,10	40,32	14,52	8,06	97,8	3,10	0,45
7 с.э.:сорбит 1:3	0	45,83	40,28	9,72	4,17	97,6	6,00	0,55
8 с.э.:сорбит 1:2	0	50,63	31,65	10,13	7,59	97,5	4,39	0,65
9 с.э.:фруктоза 1:3	0,90	68,33	13,88	10,90	5,99	97,1	5,54	0,63
10 с.э.:фруктоза 1:2	0,71	56,37	22,18	17,08	3,66	96,9	6,59	0,63
11 с.э.:фруктоза 1:3	0,75	70,13	16,52	9,38	3,22	97,8	5,44	0,54
12 с.э.:фруктоза 1:2	0,40	62,82	22,60	11,86	2,32	97,1	7,12	0,54
13 с.э.:лактоза:фруктоза 1:2:1	0,53	80,56	14,31	3,13	1,47	97,9	6,00	0,51
14 с.э.:лактоза:фруктоза 1:1:1	0,33	62,21	16,25	15,03	6,18	96,8	5,04	0,54
15 с.э.:лактоза:фруктоза 1:2:1	0,39	78,46	12,59	5,64	2,92	97,0	3,86	0,45
16 с.э.:лактоза:фруктоза 1:1:1	0,57	78,86	16,31	2,50	1,76	97,7	5,68	0,54

Примечания: с.э. – сухой экстракт листьев черники и женьшеня; 1, 2, 5, 6, 11, 12, 15, 16 – увлажнитель – 5% раствор метилцеллюлозы; 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 14 – увлажнитель – вода.

Библиографический список

1. Молоковский, Д.С. Сравнительная оценка противодиабетической активности различных адаптогенных препаратов и извлечений из сырья некоторых официальных лекарственных растений / Д.С. Молоковский, В.В. Давыдов, М.Д. Хегай // Растительные ресурсы. – 2002. – Т. 38, № 4. – С. 15-28.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 615.322⁷451.16.014.24.015

**О.Н. Денисенко, Н.В. Кобыльченко, Т.И. Блинова, С.А. Кулешова,
А.В. Харченко, Т.Ю. Денисенко, Н.И. Глухова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Фармакотехнологические исследования по разработке фитокомплекса из смеси трёх видов лекарственного растительного сырья

В номенклатуре лекарственных средств значительное место занимают препараты из лекарственного растительного сырья, так как они имеют целый ряд преимуществ в сравнении с синтетическими препаратами. Особую популярность в настоящее время приобрели фитокомплексы. С этим, вероятно, связано и появление такой парафармацевтической продукции, как биологически активные добавки к пище, полученные на основе лекарственных растений. В предыдущих исследованиях нами была изучена возможность получения фитокомплекса из

двух видов лекарственного растительного сырья, обладающих иммуностропным и регенерирующим действием, путём их совместного экстрагирования: цветки ноготков лекарственных и трава сушеницы топяной.

В результате исследований была подтверждена доброкачественность сырья, оптимальная дисперсность частиц, соотношение сырья и экстрагента, время наступления равновесия в системе твёрдое тело – жидкость [1].

Целью настоящего исследования явилось проведение технологических и фармакологических исследований по разработке и получению фитокомплекса из смеси сырья, состоящей из трёх компонентов, то есть с добавлением посконника коноплевидного, известного и широко применяемого в научной медицине.

Были сформулированы задачи исследований: определение товароведческих норм качества модели смеси в соотношении компонентов (1:1:1), проведение качественного и количественного определения содержания биологически активных веществ (флавоноидов, дубильных веществ, оксикоричных кислот, сапонинов и других соединений) в смеси растений, разработка технологии совместного экстрагирования модели, предварительное изучение фармакологической активности полученного фитокомплекса.

Фармакотовароведческие показатели определяли в моделях смеси, состоящей из 1 части каждого компонента по методикам ГФХI и ФС [2]. Результаты исследований показали, что числовые показатели влажности, зольности, сухого остатка соответствовали требованиям нормативных документов, что свидетельствовало о доброкачественности сырья. Так как предполагалось получение фитокомплекса без последующего удаления экстрагента, то в качестве такового использовали спирт этиловый различной концентрации.

Следующим этапом исследований явились предварительные фармакологические исследования извлечений: настойки (1:5) и экстракта жидкого (1:4). В качестве экстрагента для настойки использовали спирт этиловый 70%, для экстракта жидкого – спирт этиловый 40%. Кроме того, в эксперименте применяли масляное извлечение, полученное термической экстракцией шрота, оставшегося после спиртовых извлечений. Фитокомплексы исследовали на ранозаживляющую, противовоспалительную активность. Исследования проводили на белых беспородных крысах обоего пола, весом 225-270 г. Всем животным наносили рану диаметром 1,2-1,5 см на небольшом участке бедра. Раневую поверхность испытываемых групп животных обрабатывали полученными фитокомплексами. Кроме того, группе животных, леченых настойкой, вводили её внутрь (зондом). Контролем являлась группа нелеченых животных. О ходе заживления экспериментальных ран судили по следующим показателям: времени появления грануляции на дне раны, наличию гнойного отделяемого, ходу эпителизации, состоянию тканей вокруг раны, определению площади изменения раны. В эксперименте выявлено, что на 5-6 день у группы животных, пролеченных настойкой отмечалось появление сухой розовой ткани без следов кровотечения и на 7-10 день – заживление раны. Состояние и поведение животных этой группы было более активным. Лечение масляным экстрактом не дало положительных результатов.

Положительные данные по фармакологической активности спиртовых извлечений позволили продолжить исследование по разработке оптимального фитокомплекса. Для проведения совместной экстракции смеси сырья, состоящей из трёх компонентов, согласно известным методикам [3,4] определяли следующие технологические константы: размер частиц, обеспечивающий одновременное истощение смеси трёх видов сырья, коэффициент поглощения смеси, соотношение фаз, время наступления равновесия в системе твёрдое тело – жидкость, количество диффузоров в батарее. В качестве экстрагента использовали спирто-водные смеси трёх концентраций – 70, 40, 20%. Выявлено, что для смеси $K_n=3,3$ получены экстракты жидкие 1:2 способом многоступенчатого противоточного равновесного экстрагирования с постоянным соотношением фаз (1:2), с законченным циклом (реперколяция по Н.Д. Чулкову) в батарее из четырёх диффузоров.

Выводы

1. Выявлены нормы качества модели смеси трёх видов лекарственного растительного сырья, качественно и количественно определены флавоноиды, дубильные вещества, оксикоричные кислоты, сапонины и др.
2. Выявлена ранозаживляющая, противовоспалительная активность настойки и жидкого экстракта.
3. Разработана технологическая схема получения фитокомплекса из смеси трёх видов лекарственного растительного сырья в батарее диффузоров.

Библиографический список

1. Разработка технологии совместного экстрагирования двух видов лекарственного растительного сырья с целью получения фитокомплекса / Н.В. Кобыльченко [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 117-118.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Кобыльченко, Н.В. Получение фитокомплекса из суммы нескольких лекарственных растений / Н.В. Кобыльченко, Т.И. Блинова, О.Н. Денисенко // Университетская наука: взгляд в будущее: сб. трудов юбилейной науч. конф. КГМУ. – Курск, 2005. – С. 230-231.
4. Пищуков, Ю.Г. К выводу уравнения расчета периодического многоступенчатого противоточного равновесного способа экстрагирования с постоянным соотношением фаз с законченным циклом (реперколяция по Н.Д. Чулкову). Жидкие экстракты 1:2 / Ю.Г. Пищуков // Фармация. – 1985. – № 1. – С. 32-35.

УДК 615.453

А.Г. Дитковская, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, И.А. Зимица
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва
ООО «АНКИТА-ФАРМ», г. Москва

Биофармацевтическое исследование таблетированной лекарственной формы триметазида

Целью данного исследования явилось биофармацевтическое исследование таблетированной лекарственной формы триметазида (ТЗ). Эксперимент проводили, используя разработанные таблетки ТЗ 20 мг и «Предуктал» (Сервье, Франция) с аналогичной дозировкой лекарственного вещества, на 6 беспородных собаках-самцах.

Зависимости содержания триметазида в образцах плазмы крови от времени анализировались двумя независимыми методами. В первом случае экспериментальные данные были аппроксимированы, исходя из компартментной модели специального вида, на основании чего были выполнены расчёты основных фармакокинетических параметров [1]. Во втором случае для расчёта фармакокинетических параметров использовали модельно-независимый метод интегральных моментов. Оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов выполняется на основании расчёта отношений.

Работа выполнена на жидкостном хроматографе «Series 200» фирмы Perkin-Elmer (США), состоящем из градиентного насоса, спектрофотометрического детектора и компьютера Pentium 4 с программным обеспечением TotalChrom, с помощью него же проводили обработку результатов.

При пероральном введении препаратов отечественного и импортного производства препарат поступает из желудочно-кишечного тракта в кровоток не одновременно, а в течение длительного времени, скорость поступления в первом приближении можно считать постоянной, индивидуальные зависимости различаются довольно существенно, однако усреднённые в значительной степени совпадают. Максимальная концентрация препарата в кровотоке достигалась через 3 часа после приема препарата. Затем концентрация быстро снижается и через 3 часа составляет половину от максимальной. Общее среднее время присутствия препарата в организме (MRT) составляет порядка 15 час. Среднее время пребывания препарата в ЖКТ составляет 1,6-1,7 ч ($t_0 + t_d/2$). Кажущийся стационарный объём распределения (V_{ss}) составляет 3 л/кг.

Согласно «Правилам проведения исследований биоэквивалентности...», сравнению подлежат разности времен T_{max} и $T_{эфф} = AUC / C_{max}$, а также отношения показателей C_{max} (f') и AUC (f'') для препарата ТЗ и препарата сравнения Предуктал. Гипотеза биоэквивалентности принимается, если средние значения f' находятся в пределах 0,90-1,10, средняя величина f'' – в пределах 0,85-1,15, а различия между $T_{эфф}$, а также между T_{max} у сравниваемых препаратов статистически недостоверны при $P > 0,05$. При этом средние значения отношения $f' = AUC_{от} / AUC_{ос}$ равны 1,00 (по двум методам оценки) и попадают в требуемый интервал 0,90-1,10. Отношение средних значений $f'' = C_{maxT} / C_{maxC}$ равны 1,05 и 1,07 и находятся в интервале 0,85-1,15; разница между $T_{эфф}$ составляет 7% и не является достоверной. Индивидуальные различия для других показателей не превышали 10% и не были статистически значимыми. Таким образом критерий удовлетворён и гипотеза о фармакокинетической биоэквивалентности препаратов ТЗ и Предуктал принимается.

Результаты исследования фармакокинетики триметазида при пероральном применении препарата ТЗ и зарубежного препарата-аналога «Предуктал» позволяют заключить, что зависимость концентрации препарата в плазме крови от времени имеет характерный для перорального введения вид. Препарат поступает в кровоток не сразу, а через интервал времени около 15-20 мин; кривая имеет характерный резкий спад после относительного сглаженного пика. При пероральном применении обоих препаратов концентрации триметазида, близкие к максимальным, достигаются через 2 ч и сохраняются на протяжении ещё 2 ч, после чего следует относительно быстрый спад. Среднее время присутствия триметазида в организме составляет около 15 часов, при этом среднее время нахождения в ЖКТ составляет 1,5-2 ч. Сравнение фармакокинетики отечественного и зарубежного препаратов показало, что фармакокинетические показатели обоих препаратов существенно не различаются, таким образом, препараты можно считать биоэквивалентными.

Библиографический список

1. Мирошниченко, И.И. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 19 с.

УДК 615.453

А.Г. Дитковская, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, И.А. Зимица
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва
ООО «АНКИТА-ФАРМ», г. Москва

Получение пролонгированных таблеток противоишемического действия

Триметазида дигидрохлорид (ТЗ) – эффективный лекарственный препарат, обладающий цитопротективными свойствами, нормализующий метаболизм миокарда, уменьшающий внутриклеточный ацидоз,

сохраняющий образование энергии и способствующий ускорению восстановления энергетического метаболизма миокарда [1]. Опыт его применения в различных лекарственных формах указывает на преимущества пролонгированных препаратов, позволяющих поддерживать концентрацию лекарственного вещества в организме без пиковых концентраций. Актуальность создания отечественной таблетированной лекарственной формы очевидна в связи с наличием на рынке только импортных препаратов.

Целью настоящих исследований является разработка состава и технологии, а также оценка качества полученных таблеток. При создании таблетированных лекарственных препаратов пролонгированного действия для обеспечения надлежащего времени пролонгации обычно применяют комбинации веществ, препятствующих быстрому высвобождению действующих компонентов лекарственных препаратов, среди которых наиболее употребимы индифферентные для организма человека сополимеры акриловой кислоты [2]. В качестве матрицеобразователя остановились на кишечнорастворимой форме Eudragit L100-55 фирмы Degussa, который представляет собой сополимер эфиров акриловой и метакриловой кислот. Для выбора оптимального соотношения матрицеобразователя и лекарственного вещества были изготовлены модельные ядра с соотношениями 1:0,5; 1:1; 1:2; 1:3; 1:4. Оценку ядер проводили по результатам теста растворения, наименьшее количество высвободившегося вещества было у составов с соотношениями 1:2; 1:3; 1:4, но так как различие было незначительным, решено остановиться на составе с соотношением 1:2. Так как матрица не давала должной защиты от воздействия кислой среды, было принято решение о покрытии их кишечнорастворимой оболочкой. Для подбора оптимальной технологии изучены технологические характеристики смеси для таблетирования, состоящей из ТЗ и Eudragit L 100-55, взятых в соотношении 1:2. Технологические характеристики смеси для таблетирования: насыпная масса – $0,34 \pm 0,05$ г/см³; прессируемость – $94,73 \pm 15,32$ Н; сыпучесть – 0 г/с; пористость – 70,5%; влажность – 1%. Вследствие того, что смесь для таблетирования, приготовленная смешением ТЗ с полимерной матрицей, в которой распределялось ЛВ, обладала неудовлетворительными показателями технологических характеристик (малой насыпной плотностью, низкой сыпучестью) сочли целесообразным использовать предварительную грануляцию. Из таблеточной массы изготовили брикеты на эксцентриковом прессе "Korsch" (Германия), затем из них получен гранулят, обладающий хорошими технологическими характеристиками: сыпучесть – $10 \pm 0,05$ г/с; пористость – 70,5%; влажность – 1%. Затем получены ядра, которые для оценки возможности нанесения покрытия в псевдооживленном слое оценивались по следующим параметрам: прочность на сжатие и на истирание. Покрытие наносили в лабораторной установке псевдооживленного слоя "Uni-glatt", Германия. Режимы нанесения кишечнорастворимого покрытия подбирались экспериментально. В процессе нанесения покрытия контролировался прирост средней массы таблеток, а также визуально оценивалась равномерность покрытия. Оптимальным является следующий режим: температура входящего воздуха – 60°C, температура выходящего воздуха – 44°C, давление – $1,6 \times 10^5$ Па, скорость подачи раствора покрытия – 4,4 мл/мин, время нанесения покрытия – 30 мин.

Качество полученных таблеток оценивалось по следующим показателям: подлинность, средняя масса, растворение, посторонние примеси, однородность дозирования, микробиологическая чистота, количественное определение. Качественное и количественное определение, однородность дозирования проводилось методом ВЭЖХ. Изучена стабильность таблеток при хранении методом ускоренного и естественного старения. Установлен срок годности – 2 года. При оценке фармацевтической доступности препаратом сравнения являлся «Предуктал МВ» (Сервье, Франция) с аналогичной дозировкой лекарственного компонента. На основании проведенных исследований была доказана фармацевтическая эквивалентность препаратов, исходя из этого можно предположить, что они окажутся биоэквивалентны при дальнейшем исследовании.

Таким образом, на основании проведенных исследований обоснован состав и технология таблеток ТЗ пролонгированного действия. Оценка качества таблеток показала их соответствие фармакопейным требованиям. Исследование фармацевтической доступности доказало, что препарат обладает пролонгированным действием.

Библиографический список

1. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в РФ (Международные исследования АТР) / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 9-15.
2. Новые лекарственные формы направленного действия и с регулируемым высвобождением лекарственных веществ / К.В. Алексеев [и др.] // Фармакология и фармация: обзорная информация ВНИИМИ. – 1987. – Вып. 1. – 67 с.

УДК 615.07:615.322

Н.А. Дудецкая, Т.В. Астахова, Н.П. Харитонова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Изучение возможности получения шлемника байкальского настойки из травы культивируемого растения

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi) издавна применяется в китайской и тибетской медицине [1]. Настойка из корней указанного растения используется в медицинской практике в качестве гипотен-

живного и седативного средства [2], причём фармакологический эффект препарата обусловлен присутствием в нем флавоноидов [3]. Заготовка сырья дикорастущего растения в Восточной Сибири (в Забайкалье) связана с определёнными трудностями из-за малой населённости территории и труднодоступности зарослей [1]. Представляет интерес расширение сырьевой базы шлемника байкальского путём культивирования растения в условиях северо-запада России, а также использование в качестве сырья не только корней, но и надземной части растения.

Проведены опыты по культивированию шлемника байкальского в Псковской области, изучен качественный и количественный состав флавоноидов корней, а также надземной части растения, разработана технология и методы стандартизации настойки из травы шлемника байкальского.

Растение выращивали в открытом грунте с использованием общепринятых агротехнических приёмов [4], предварительно установив лабораторную и полевую всхожесть семян. Качественный состав флавоноидов сырья и настойки определяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Сорбфил» в системе спирт н-бутиловый – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:2), проявляли в УФ свете и спиртовым раствором алюминия хлорида 5%. Поскольку одним из основных флавоноидов шлемника является лютеолин, разработан метод дифференциального спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в сырье, вытяжке и настойке в пересчёте на рабочий стандартный образец (СО) лютеолина. Метод основан на образовании фенольными гидроксильными флавоноидов устойчивых комплексов с алюминия хлоридом, поглощающих свет при длине волны 200-500 нм. Технологические показатели травы определяли известными методами [5], при разработке технологии настойки извлечения получали методами перколяции и вихревой экстракции (скорость вращения мешалки 5 тыс. мин⁻¹). Содержание спирта этилового и тяжёлых металлов в настойке контролировали фармакопейными методами [6].

Установили, что растения шлемника в культуре переходят в генеративную фазу на первом году жизни с образованием полноценных плодов. Высота растений составляет 20,4±2 см, число побегов у одного растения – 6±1, урожайность воздушно-сухого сырья – 220±20 г/м². Начало вегетации в культуре совпадает с таковой в пределах естественного ареала. Как и в природных условиях, продолжительность периода цветения составляет от 21 до 50 дней, первые зрелые плоды появляются через 41-52 дня, а вегетационный период длится в среднем 160 дней. Для дальнейших исследований использовали траву, заготовленную в 2004 г. в период цветения – начала плодоношения от растений второго года жизни.

Методом ТСХ установлена идентичность качественного состава флавоноидов подземной и надземной части культивируемого растения, а также корней растения культивируемого и дикорастущего [3,7]. На хроматограмме присутствует не менее 6 пятен, причём пятно с R_f около 0,84 соответствует лютеолину.

Исследование УФ спектров комплексов суммы флавоноидов в извлечении из травы шлемника байкальского и лютеолина с алюминия хлоридом показало, что в этих спектрах совпадают максимумы поглощения при длине волны 315 нм. Данный максимум поглощения был выбран в качестве аналитического. При разработке метода количественного определения флавоноидов в сырье установлен оптимальный размер частиц сырья (1 мм), условия экстракции растительного материала (двукратная экстракция спиртом этиловым 70% при нагревании на кипящей водяной бане в течение 30 мин.), время взаимодействия алюминия хлорида с флавоноидами (25 мин.). Метрологическая характеристика с использованием коэффициента Стьюдента метода дифференциальной спектрофотометрии для количественного анализа суммы флавоноидов в траве шлемника байкальского с P=95%; t (P,f)=2,78; N=5; x=11,03%; S=0,39; S_x=0,176; ε=1,60.

С помощью указанного метода установили, что максимальное количество флавоноидов в сырье накапливается в фазу цветения – начала плодоношения (11,2-12,9%), минимальное – в фазу бутонизации (8,3-9,3%).

При разработке технологии настойки использовали траву шлемника байкальского, измельчённую до размера частиц 0,5-2 мм. Растительное сырьё имеет неудовлетворительную сыпучесть, коэффициент поглощения – 1,3, насыпную массу – 0,214 г/см³. В качестве экстрагента выбрали спирт этиловый 70%, поскольку он извлекает из сырья большее количество флавоноидов (11,2-11,6%), чем спирт этиловый 40% (8,4-8,6%), и не уступает по экстрагирующей способности спирту этиловому 95%.

Изучение экстракции сырья методом перколяции показало, что наступление равновесия достигается за 4 часа, а вытеснение следует проводить до получения десятикратного объёма вытяжки по отношению к массе сырья. Общее время экстракции – 8 часов, выход флавоноидов – 72,4-72,9%.

Вихревую экстракцию проводили также при соотношении твёрдой и жидкой фазы 1:10, при этом равновесие в системе и максимальный выход флавоноидов (72,1-72,8%) были достигнуты за 20 мин.

С целью очистки от балластных веществ полученные извлечения отстаивали при 8-10°C в течение нескольких суток и фильтровали. Анализ настойки показал, что по качественному составу флавоноидов она идентична растительному сырью, а количественное содержание флавоноидов в пересчёте на лютеолин составляет 2-3%. По содержанию спирта этилового и тяжёлых металлов полученная настойка соответствует фармакопейным требованиям [6].

Фенологические наблюдения при культивировании шлемника байкальского, его высокая урожайность, количественное содержание флавоноидов, сопоставимое с содержанием флавоноидов дикорастущего растения

[3], свидетельствуют о возможности и целесообразности культивирования шлемника байкальского в условиях северо-западного региона. При этом заготавливать сырьё следует в фазу цветения – начала плодоношения.

Разработан спектрофотометрический метод количественного определения суммы флавоноидов в сырье и настойке в пересчёте на лютеолин при относительной погрешности 1,5%.

Для травы шлемника байкальского определены технологические показатели сырья и установлены рациональные условия получения настойки методами перколяции (продолжительность 8 часов) и вихревой экстракции (продолжительность 20 мин.) с выходом флавоноидов около 72%.

Подлинность настойки рекомендуется определять методом ТСХ, на хроматограмме должно обнаружиться не менее 6 пятен, в том числе пятно с R_f около 0,84, соответствующее лютеолину. Содержание суммы флавоноидов в препарате в пересчёте на лютеолин должно быть не менее 2%.

Библиографический список

1. Шлемник байкальский. Фитохимия и фармакологические свойства / Е.Д. Гольдберг [и др.]. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994. – 223 с.
2. Машиковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машиковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 2. – 540 с.
3. Попова, Т.П. Флавоны корней *Scutellaria baicalensis* Georgi / Т.П. Попова, В.И. Литвиненко, И.П. Ковалев // Химия природных соединений. – 1973. – № 6. – С. 729-736.
4. Интродукция лекарственных ароматических и технических растений. – М. – СПб.: Наука, 1965. – 320 с.
5. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под. ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб.: СпецЛит., 2001. – 223 с.
6. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
7. Спектрометрическое определение суммы флавоноидов и флавоноидных гликозидов в корневищах и корнях шлемника байкальского / А.В. Куцык [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – № 4. – С. 45-47.

УДК 615.454.1.014.22:547.94.061/062

Б.Н. Житарь, Е.П. Федорова, Л.П. Овчаренко, Н.В. Постникова, О.В. Гавриленкова
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка технологии и условий анализа мази на основе суммы алкалоидов чистотела большого

В последние годы Всемирная организация здравоохранения отмечает рост числа кожных заболеваний населения. Одним из наиболее распространённых и тяжёлых дерматозов, имеющих тенденцию не только роста заболеваемости, но и увеличения числа резистентных к лечению форм, является псориаз. По статистике примерно 1,5-2,0% населения земного шара страдает этим заболеванием.

Наиболее часто для лечения различных дерматозов в целом, и псориаза в частности, в традиционной медицине используется трава чистотела большого, изохинолиновые алкалоиды которого являются одной из основных групп биологически активных веществ, обеспечивающих фармакологическую активность [1].

Целью работы являются разработка условий выделения, очистки и стандартизации суммы алкалоидов травы чистотела большого, изучение возможности создания мази на их основе.

Для исследований использовали сырьё, собранное в фазу цветения в окрестностях г. Пятигорска и соответствующее по показателям качества требованиям ГФХИ [2].

Для получения слабокислого максимально очищенного раствора суммы алкалоидов травы ч. большого, используемого для введения в состав мазей, из спиртового экстракта, полученного на аппарате Сокслета и упаренного на ротормном испарителе, алкалоиды исчерпывающе извлекали раствором кислоты серной 3%. Переведя соли алкалоидов в основания путём добавления раствора аммиака 25% до pH=9-10, водно-щелочное извлечение подвергали исчерпывающей реэкстракции хлороформом, а сумму алкалоидов из хлороформного раствора извлекали раствором кислоты уксусной 3% несколькими порциями до отрицательной реакции на алкалоиды. В ходе технологического процесса полноту экстракции постоянно контролировали с помощью реактива Драгендорфа или раствора кислоты кремневольфрамовой; очистку полученных растворов проводили путём фильтрования и промыванием водно-кислых растворов органическими растворителями, в частности эфиром диэтиловым [3].

Полученное очищенное извлечение суммы алкалоидов чистотела большого подвергали стандартизации по качественному и количественному содержанию алкалоидов.

Для идентификации алкалоидов проводили хроматографическое изучение полученного извлечения методом тонкослойной хроматографии с закреплённым слоем сорбента, в качестве которого использовали силикагель марки КСК в системе растворителей хлороформ – метанол (9:1). В результате было обнаружено 12 пятен алкалоидов, с со значениями R_f 0,08; 0,14; 0,18; 0,28; 0,40; 0,46; 0,50; 0,57; 0,62; 0,71; 0,80; 0,88. При совместном

хроматографировании со стандартными образцами свидетелей алкалоидов и по значениям R_f были идентифицированы берберин, аллокриптопин, протопин, сангвинарин, хелеритрин, хелидонин, гомохелидонин.

Количественное определение суммы алкалоидов в извлечении проводили методом неводного титрования. Содержание алкалоидов в извлечении составило 1,67%, относительная погрешность количественного определения – $\pm 2,3\%$.

Обычно для лечения псориаза используют мази, основой для которых являются вазелин, ланолин, жировые или эмульсионные солидолы, очищенное свиное сало, иногда – растительные жиры, масла, а также нафталан и дёготь берёзовый. Весьма популярно применение мазей на солидоловой основе, так как очищенные солидолы удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к основам, и обладают одновременно самостоятельным терапевтическим действием (выраженное кератопластическое и эпителизирующее влияние на эрозированные и язвенные поверхности кожи).

Был осуществлён выбор оптимальной основы, обеспечивающей максимальный терапевтический эффект мази: местное воздействие на очаг поражения, и резорбтивное действие [4].

Составы использованных мазевых основ приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Составы основ, используемых для приготовления мази

Ингредиенты основы, г	№ основы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Воск	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Вазелин	50,0	50,0	50,0				50,0	50,0
Солидол				50,0	50,0	50,0		
Рыбий жир	40,0			40,0				
Масло льняное		40,0			40,0		20,0	35,0
Масло касторовое			40,0			40,0	20,0	
Масло облепиховое								5,0
Лецитин	5,0	5,0	8,0	5,0	5,0	8,0	8,0	5,0

Мази готовили в соответствии с физико-химическими свойствами компонентов основ, вводя уксуснокислое извлечение по типу эмульсии. Роль эмульгатора выполнял лецитин.

С целью прогнозирования биологической доступности суммы алкалоидов из различных мазевых основ определяли кинетику их высвобождения [5].

Для определения скорости высвобождения лекарственных веществ из мази использовали метод диффузии в агар. В качестве индикатора использовали реактив Драгендорфа. Количество высвободившейся суммы алкалоидов из мази определяли по диаметру зоны окраски с реактивом Драгендорфа.

Степень высвобождения суммы алкалоидов из образцов мази представлена на рис. 1.

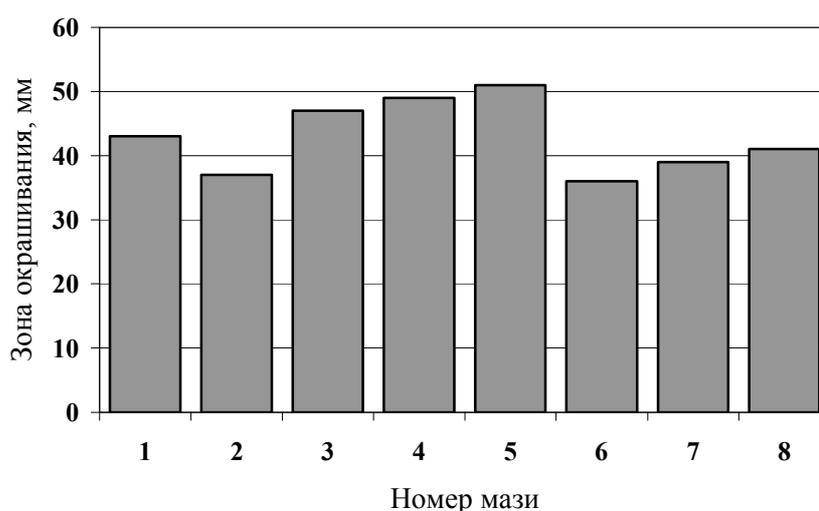


Рисунок 1 – Диаграмма степени высвобождения суммы алкалоидов из мазей

Установлено, что максимальное высвобождение суммы алкалоидов ч. большого в модельных опытах *in vitro* обеспечивает мазевая основа № 5, представляющая собой сплав воска, солидола, льняного масла и лецитина. Исследования по выбору оптимального носителя были продолжены по определению антимикробной активности и реологических характеристик мази.

Определение антимикробной активности мазей, основ и уксуснокислого извлечения проводили методом диффузии в агар, заражённый тест-микроорганизмами. Через 18 часов измеряли диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов в мм. Полученные результаты свидетельствовали о наличии антибактериальной активности у уксуснокислого извлечения суммы алкалоидов ко всем группам тест-культур (диаметр зоны задержки роста варьировал от 10 до 17 мм), зона задержки роста тест-культур отмечена также у основ на вазелине и солидоле, № 3, 6, 7, содержащих касторовое масло. Что касается самих мазей, то антибактериальную активность проявляли мази, приготовленные на основах № 3, 4, 5. На этом основании можно сделать вывод о том, что эти основы дают наибольшее высвобождение алкалоидов.

Упруго-вязко-пластичные свойства мази изучали на ротационном вискозиметре РВ-8. Кинетику структурообразования исследуемой системы изучали в области изменения градиента скорости течения от малых к большим и от больших к малым скоростям. Построив по этим данным графики зависимости вращения от нагрузки, получили «восходящую» кривую, которая в совокупности с «нисходящей» кривой, построенной при снятии нагрузки, образует петлю гистерезиса.

На основании проведённых исследований были построены реограммы течения мазей на изучаемых основах. Мазь на основе № 7, в состав которой наряду с маслом касторовым входит и масло льняное, обладает более лучшей намазывающей способностью. Реограмма мази, приготовленной на основе № 5, характеризуется небольшой площадью под кривой петли, сама по себе петля узкая, что говорит о её хорошей намазывающей способности. На основании проведённых исследований было решено модифицировать мазь на основе № 5 путём увеличения количества льняного масла и уменьшения количества воска и солидола. Реограмма её течения представлена на рис. 2. Мазь характеризуется меньшей площадью под кривой петли и лучшей намазывающей способностью.

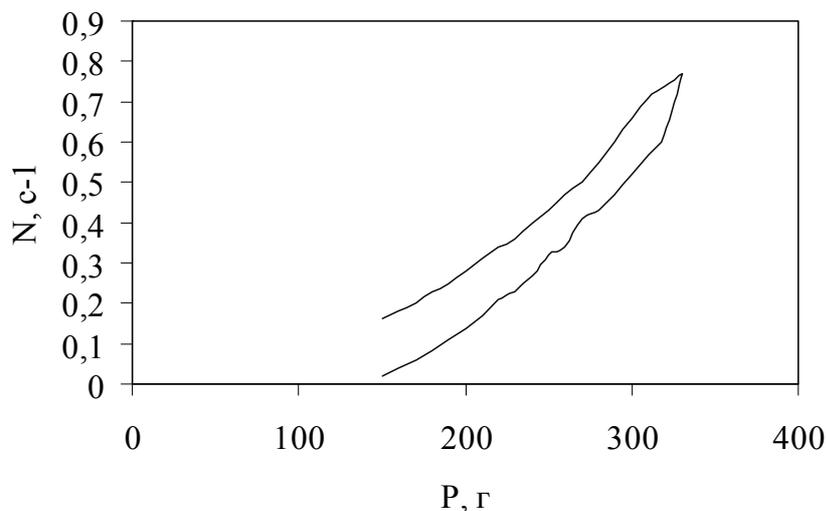


Рисунок 2 – Реограмма течения модифицированной мази

Таким образом, в период возрастания нагрузки происходит разрушение структуры мази, а в период вновь убывающего напряжения сдвига структура восстанавливается, что говорит о наличии у исследуемой мази тиксотропных свойств, которые обеспечивают удобство и лёгкость нанесения мази и в то же время хорошую стабильность и фасуемость. В целом данные реологических исследований показали, что мазь относится к дисперсным системам с коагуляционным (тиксотропным) типом структуры, для которых характерны упруго-вязкие свойства.

Результаты 6 параллельных определений показали, что мазь, приготовленная на модифицированной основе № 5, обладает хорошей намазывающей способностью (3,2 мм) и прилипаемостью (23 шт.).

На основании проведённых исследований была составлена технологическая схема производства мази, содержащей сумму алкалоидов.

При разработке методики качественного анализа в извлечении установили, что наиболее чувствительна реакция с реактивом Драгендорфа, поэтому идентификацию алкалоидов в мази проводили с помощью этой реак-

ции. В эксперименте было показано, что достоверно провести идентификацию алкалоидов в мази без выделения их из основы невозможно. Поэтому предварительно проводили извлечение алкалоидов из мази.

Количественное содержание суммы алкалоидов в мази проводили методом неводного титрования, используя в качестве титранта раствор кислоты хлорной 0,01 М, а в качестве индикатора – кристаллический фиолетовый. Методику количественного определения разрабатывали на модельных смесях. Разработанная методика позволяет определить содержание суммы алкалоидов в мази независимо от состава мазевой основы. Результаты определения представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Количественное определение суммы алкалоидов в мази на основе № 5

№ п/п	Масса мази, взятой на анализ, г	Объём 0,01 М р-ра хлорной кислоты, мл (опыт)	Объём 0,01 М р-ра хлорной кислоты, мл (контроль)	Найдено, %	Метрологические характеристики
1	2,7564	0,27	0,02	0,32	$\bar{X}=0,32$ $\Sigma=0,0007$ $S=0,0118$ $Sx=0,0048$ $\Delta x=0,0124$ $\varepsilon=\pm 3,88\%$
2	2,2964	0,24		0,34	
3	2,0208	0,21		0,33	
4	2,1257	0,21		0,31	
5	2,1471	0,22		0,33	
6	2,4288	0,24		0,32	

Полученные данные свидетельствуют о том, что в проанализированной мази содержание алкалоидов 0,32%, что укладывается в допустимые нормы отклонений. Относительная погрешность не превышает $\pm 3,88\%$.

Библиографический список

1. Соболева, В.А. Сравнительный анализ применения чистотела большого в научной, народной и гомеопатической медицине / В.А.Соболева, Л.Ю. Клименко // Провизор. – 2001. – № 17. – С. 24-26.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Алкалоиды. Классификация. Физико-химические свойства. Методы выделения. Качественное определение и идентификация. Количественное определение. Химический анализ лек. раст. – М., 1983. – С. 122-162.
4. Багирова, В.Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова // Фармация. – 2002. – Т. 51, № 2. – С. 24-26.
5. Чуешов, В.И. Промышленная технология лекарств: учебник: в 2-х т. / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова. – Харьков: МТК-Книга. Изд-во НФАУ, 2002. – Т. 2. – С. 428-440.

УДК 615.31.012:546.41:637.412

А.А. Забозлаев, Э.Т. Оганесян, В.И. Погорелов, М.М. Магонов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка способа получения комплекса макро- и микроэлементов яичной скорлупы в виде сукцинатов

Кальций, существующий в организме в ионизированном и связанном с другими молекулами состоянии, принимает участие в регуляции важнейших физиологических процессов. Соли кальция обеспечивают прочность костной ткани. В настоящее время на рынке имеется большое количество кальцийсодержащих лекарственных препаратов и БАД к пище, в составе которых данный катион представлен в виде солей с анионами неорганических и органических кислот. Соли кальция могут комбинироваться с другими макро- и микроэлементами, витаминами, аминокислотами и др. Перспективным является использование скорлупы куриных яиц в качестве источника кальция. Кальций из яичной скорлупы имеет более высокую биодоступность, чем чистый кальций карбонат [3].

Яичная скорлупа, помимо кальция, содержит более 20 различных микроэлементов. Кальций, магний и другие микроэлементы присутствуют в основном в виде карбонатов и фосфатов. Органические вещества яичной скорлупы представлены растворимыми и нерастворимыми в воде белками (из аминокислот преобладают глицин и аргинин), коллагеном, гликозаминогликанами и очень небольшим количеством гормонов (кальцитонин и прогестерон) [4].

В яичной скорлупе содержится также стронций, который в небольших количествах обладает способностью стимулировать увеличение костной массы. Наличие магния, цинка, меди, марганца, кремния и бора обуславливают высокую эффективность скорлупы яиц в профилактике и лечении остеопороза, т.к. эти элементы совместно с кальцием участвуют в формировании костной и соединительной ткани.

Представленные на рынке БАД к пище на основе яичной скорлупы содержат в качестве основного вещества её порошок, полученный прямым измельчением скорлупы в различных условиях [2]. Поскольку кальций и

другие микроэлементы в скорлупе представлены преимущественно в виде карбонатов, то для их растворения требуется кислота хлороводородная желудочного сока, что не способствует увеличению биодоступности, особенно у больных гипо- и анацидным гастритом.

Основным местом абсорбции кальция являются 12-перстная и тощая кишки. Всасывание ионов кальция в кишечнике осуществляется за счёт активного транспорта против градиента концентрации, а также за счёт пассивной диффузии (в случае высоких концентраций в просвете кишки). Усвоению кальция способствуют витамины группы D, хлороводородная и лимонная кислоты, лактоза, фосфор, магний, а также фрукто-олигосахариды. Как показали исследования, кальций усваивается лучше в виде соли с органическими кислотами, чем в виде неорганических солей. Установлено, что в виде цитрата, глюконата, fumarата, цитрат-малата, аспартата и др. кальций адсорбируется лучше, чем из других солей.

Помимо данных кислот перспективно применение кальция в виде соли с кислотой янтарной (КЯ), которая, как известно, является биологически активным веществом комплексного действия и оказывает благоприятное влияние на метаболические процессы [1]. Кроме того, такое сочетание практически не приводит к анионному дисбалансу, который имеет место, например, при введении в организм хлоридов, сульфатов или фосфатов.

Целью данной работы является разработка способа получения водорастворимого комплекса макро- и микроэлементов яичной скорлупы в виде сукцинатов. Предлагаемый способ получения минерального комплекса основывается на реакции нейтрализации порошка яичной скорлупы с КЯ в водной среде при температуре 90°C.

Промытую водой скорлупу куриных яиц высушивали при комнатной температуре (влажность $\approx 0,5\%$), измельчали до размера частиц около 2 мм и просеивали через сито. Затем проводили тонкое измельчение и просеивали порошок через сито с диаметром отверстий 0,09 мм. Белковая плёнка внутренней стенки скорлупы легко удаляется на стадии фильтрации. Порошок использовали для дальнейших исследований.

Выбор оптимального соотношения КЯ: скорлупа осуществляли следующим образом. 2,0 г КЯ и соответствующую навеску порошка яичной скорлупы смешивали в колбе вместимостью 500 мл с 30 мл воды очищенной. Реакционную смесь нагревали 30 мин. при 90°C, периодически перемешивая. Затем к раствору добавляли 200 мл воды при температуре 20°C и перемешивали в течение 1 часа для растворения образовавшегося кальция сукцината (КС). Полученный раствор очищали фильтрованием, фильтрат выпаривали досуха, остаток сушили при 100°C до постоянной массы и измельчали. В полученном минеральном комплексе содержание катионов в пересчёте на кальций устанавливали комплексонометрическим титрованием. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Определение оптимального соотношения КЯ: скорлупа

Соотношение КЯ : скорлупа (по массе)	Содержание катионов в пересчёте на кальций, %	Соотношение КЯ – скорлупа (по массе)	Содержание катионов в пересчёте на кальций, %
1 : 1	18,55	1 : 1,55	22,21
1 : 1,05	19,05	1 : 1,6	22,26
1 : 1,1	19,23	1 : 1,65	22,45
1 : 1,15	19,60	1 : 1,7	22,52
1 : 1,2	20,15	1 : 1,75	22,65
1 : 1,25	20,58	1 : 1,8	22,70
1 : 1,3	20,84	1 : 1,85	22,53
1 : 1,35	21,22	1 : 1,9	22,71
1 : 1,4	21,36	1 : 1,95	22,60
1 : 1,45	21,75	1 : 2	22,69
1 : 1,5	22,03		

Из данных табл. 1 видно, что оптимальным соотношением КЯ – скорлупа следует считать 1 : 1,8, т.к. дальнейшее увеличение доли порошка скорлупы в реакционной смеси не приводит к повышению концентрации катионов в целевом продукте.

Для выбора оптимального времени продолжительности процесса 3,6 г порошка яичной скорлупы смешивали в колбе вместимостью 500 мл с 30 мл воды очищенной температурой $\approx 90^\circ\text{C}$ и в течение 5 мин. к смеси небольшими порциями добавляли 2,0 г КЯ, продолжая нагревание при постоянном перемешивании в течение 5-25 мин. Далее к раствору добавляли 200 мл воды температурой 20°C и перемешивали в течение 1 часа для растворения образовавшегося КС. Полученный раствор фильтровали, фильтрат выпаривали досуха, сухой остаток сушили при 100°C до постоянной массы и измельчали. В полученном минеральном комплексе содержание катионов в пересчёте на кальций устанавливали комплексонометрическим титрованием. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Определение оптимального времени нагревания смеси

Время нагревания смеси, мин	Содержание катионов в пересчете на кальций, %
5	22,18
10	22,39
15	22,58
20	22,71
25	22,72

Таким образом, оптимальной является продолжительность нагревания смеси в течение 20 мин., т.к. дальнейшее нагревание не приводит к увеличению содержания катионов в целевом продукте.

С учётом проведённых исследований технологическая схема получения минерального комплекса выглядит следующим образом. Измельчённую яичную скорлупу (размер частиц – не более 0,09 мм, влажность – не более 0,5%) смешивают с водой (9-10 кратный избыток по отношению к массе скорлупы), нагретой до 90°C. Поддерживая этот режим температуры далее, в течение 5 мин. к смеси добавляют рассчитанное количество КЯ (соотношение КЯ – скорлупа – 1 : 1,8). Во избежание потерь целевого продукта образующуюся пену не следует удалять. При дальнейшем перемешивании она вновь переходит в раствор. Реакционную смесь продолжают нагревать при 90°C 20 мин. Необходимо строго соблюдать последовательность добавления реагентов. Для проведения реакции используется ёмкость вместимостью в 6-7 раз больше объёма реакционной смеси. К раствору добавляют избыток воды, необходимый для растворения образовавшегося КС (≈ 70 мл на 1,0 г вступившей в реакцию КЯ с учётом первоначально добавленного объёма). Полученный раствор фильтруют для отделения механических примесей, фильтрат выпаривают досуха, а полученный сухой остаток высушивают до постоянной массы при 100°C, затем измельчают и получают целевой продукт, в котором содержание катионов в пересчёте на кальций составляет 22,51% (табл. 3). Следует отметить, что элементный состав полученного минерального комплекса может изменяться в небольших пределах в зависимости от состава исходной яичной скорлупы.

Таблица 3 – Содержание элементов в полученном минеральном комплексе

Элемент	Содержание в яичной скорлупе, %	Содержание в полученном комплексе, %	Предел обнаружения, %
Алюминий	0,006	0,01	0,001
Барий	0,03	0,03	0,02
Бор	—	0,006	0,003
Железо	0,006	0,006	0,001
Кальций	≈ 30	≈ 21	0,01
Кремний	0,03	0,1	0,001
Литий	0,003	0,003	0,003
Магний	1,0	1,0	0,001
Марганец	0,0005	0,001	0,0003
Медь	0,0003	0,0006	0,00003
Молибден	0,0001	0,0002	0,00003
Натрий	0,1	0,2	0,01
Никель	0,0001	—	0,0001
Свинец	—	следы	0,0006
Серебро	—	0,00001	0,00001
Стронций	0,06	0,1	0,01
Фосфор	0,6	0,3	0,03
Цинк	0,002	0,003	0,002

Проведённые исследования позволили разработать способ получения комплекса макро- и микроэлементов яичной скорлупы в виде сукцинатов, отличающийся повышенной биологической ценностью и биодоступностью, что создает предпосылки его использования в фармацевтике, пищевой промышленности, ветеринарии и др.

Библиографический список

1. Коваленко, А.Л. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А.Л. Коваленко, Н.В. Белякова // Фармация. – 2000. – № 5-6. – С. 40-43.
2. Пат. 2124851. Российская Федерация, А23L1/30. Способ получения пищевой добавки из яичной скорлупы / А.Е. Груздева, Е.В. Потемкина, Н.В. Гришатовна (РФ). – № 97121070/13; заявлено 26.12.1997; опубл. 20.01.1999.
3. Schaafsma, A. Effect of a chicken egg shell powder enriched dairy product on bone mineral density in persons with osteoporosis or osteopenia / A. Schaafsma, I. Pakan // Nutrition. – 1999. – Vol. 15 (2). – P. 157.
4. Mineral, Amino Acid, and Hormonal Composition of Chicken Eggshell Powder and the Evaluation of its Use in Human Nutrition / A. Schaafsma [et al.] // Poultry Science. – 2000. – Vol. 79. – P. 1833-1838.

УДК 648.783.426.382.4

Т.П. Зюбр, К.В. Беспятых

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Разработка технологии и норм качества сухого экстракта берёзы листьев

Листья двух видов берёз (б. повислая – *Betula Pendula* и б. пушистая – *Betula Pubescens*) являются ценным сырьём для получения различных фитопрепаратов, в основном настоев с мочегонным, желчегонным и противовоспалительным действием. Это действие обусловлено наличием биологически активных веществ, преимущественно принадлежащих к группе фенольных соединений (преобладают флавоноиды – гиперозид, авикулярин и т.д.) [1,3]. Вместе с тем до настоящего времени не было предложено оптимальной технологии производства сухого водорастворимого экстракта, заменяющего традиционные водные извлечения и создания на их основе эффективного лекарственного средства [1,6]. Для этого была разработана ресурсосберегающая технология сухого экстракта берёзы листьев и определены нормы качества целевого продукта с учётом основной группы биологически активных веществ.

Для получения экстрактов в качестве сырья использовались берёзы листья, заготовленные в Иркутской области в 2005 г., измельчённые до 3 мм, прошедшие анализ товароведческих показателей, таких как влажность, сумма флавоноидов в пересчёте на рутин, и экстрактивных веществ. Для расчёта процесса экстракции определены его технологические параметры.

При разработке технологии получения сухого экстракта за основу был взят метод трёхступенчатой ремаркации в динамических условиях, широко используемый в промышленности, в том числе на предприятии ООО «Травы Байкала», которое является заказчиком. Учитывалось влияние на процесс экстракции таких факторов, как природа экстрагента, время процесса, температурный режим, соотношение фаз. Эффективность процесса экстракции оценивалась по показателям: сумма экстрактивных веществ, содержание суммы фенольных соединений в пересчёте на рутин [2]. В результате установлено, что оптимальным экстрагентом является спирт этиловый 40% и вода (заменитель водных извлечений).

По оптимизированной технологии были получены водный и спиртовой экстракты. Данные эксперимента представлены в табл. 1.

Таблица 1

Способ получения	Показатели качества		Показатели процесса экстракции	
	Содержание влаги, %	Содержание флавоноидов, %	Выход сухого экстракта, %	Эффективность процесса, %
Экстракция водой	8,2	18,3±0,75	25,51	87,99
Экстракция спиртом этиловым 40%	12,2	25,7±0,78	25,63	77,18

Полученные результаты подтверждают, что оптимальным экстрагентом при производстве сухого экстракта является спирт этиловый 40% и может быть использована вода очищенная в случае замены экстракта настоем берёзы листьев. Для качественной оценки сухих экстрактов использовали метод тонкослойной хроматографии, подтверждающий качественный состав флавоноидов.

Для экстрактов разработаны проекты нормативной документации и технологический регламент на субстанцию для производства биологически активных добавок и установлены нормы качества продуктов – содержание суммы флавоноидов – не менее 5%, влажность – не более 10%. Технические условия и технологическая инструкция переданы производителю – ООО «Травы Байкала». Получены промышленные образцы экстрактов.

Библиографический список

1. Куцик, Р.В. Береза бородавчатая (береза повислая): аналитический обзор / Р.В. Куцик, Б.М. Зюзук // Провизор. – 2001. – № 10.
2. ВФС 42-2487-95. «Листья Березы». – М., 1996.
3. Кількісне визначення вмісту дубильних речовин і флавоноїдів у листках, бруньках берези бородавчастої та отриманих з них фітозасобах / Борисенко [и др.] // Фізіол. актив. речовини. – 2000. – № 2. – С. 96-100.

УДК 615.412.5

Х.И. Итжанова

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Разработка технологии гранулированной формы препарата «Салсоколлин»

Одним из перспективных источников биологически активных веществ является солянка холмовая (*Salsola collina Pall*), используемая в производстве нового гепатопротекторного и антиоксидантного препарата «Салсо-

коллин». Солянки холмовой сухой экстракт содержит комплекс биологически активных соединений: флавоноиды, аминокислоты, стероидные гликозиды, алкалоиды и др. [1].

В последнее время гранулы как лекарственная форма находят широкое применение в медицине. Гранулы желчегонного средства фламина используют для получения суспензии в экстемпоральных условиях, в качестве желчегонного средства также применяют гранулы холефлавина, содержащие комплекс флавоноидов и полисахаридов. Кверцетин входит в состав гранул «Флавотин», оказывающих радиозащитное и стимулирующие кровяное действие. Для гранулирования материалов в практике применяют различные методы и аппаратуру [3,4,5].

Разработка гранулированной формы салсоколлина представляет несомненный интерес как для расширения ассортимента выпускаемой продукции, так и для создания детской лекарственной формы препарата.

Целью настоящего исследования является подбор модельных смесей для получения гранул салсоколлина и выбор оптимального состава вспомогательных веществ гранул салсоколлина, а также обоснование технологии их получения.

Наиболее распространены технологические схемы получения гранул: с применением влажного или сухого гранулирования. Получение гранул основано на укреплении частиц порошка посредством их связывания связующими веществами с последующей сушкой.

С этой целью была проведена работа по подбору оптимального состава вспомогательных веществ для получения гранул салсоколлина.

Определены показатели качества субстанции, при этом установлена потеря в массе при высушивании сухого экстракта салсоколлина, которая составила 0,7% при температуре сушки 70°C и продолжительности 30 мин.

В первом случае в качестве связующего компонента использовали поливинилпирролидон (ПВП), растворенный в спирте изопропиловом, во втором опыте использовали сахар и крахмал в виде сахарного сиропа и крахмального клейстера, а третьем – раствор метилцеллюлозы.

Таблица 1 – Модельные смеси для получения гранул салсоколлина

№ п/п	Наименование ингредиентов	Количество ингредиентов в модели, мг		
		200	200	200
1	Салсоколин	200	200	200
2	Лактоза	680	604	600
3	Глюкоза	—	100	100
4	ПВП	20	—	—
5	Сахароза	40	—	100
6	Сироп сахарный	—	22,2	—
7	Клейстер крахмальный	—	14	—
8	Крахмал	60	60	—
9	Спирт этиловый	—	—	q.s.
10	Раствор МЦ	—	—	q.s.
11	Спирт изопропиловый	100	—	—
12	Вода очищенная	—	100	—

Экстракт салсоколлина добавляли в последнюю очередь и увлажняли с соответствующими связующими растворами до получения влажной массы. Недостаточное увлажнение массы даёт менее прочные гранулы. Переувлажнённая масса затрудняет процесс гранулирования. Вследствие длительной сушки влажного гранулята может происходить деструкция действующих веществ. Значение первичного гранулирования состоит в том, чтобы сушка влажной массы происходила более равномерно и не образовывались большие крепкие комки, затрудняющие процесс сушки. Сушка влажных материалов является очень важным технологическим процессом. Так, сушка гранулируемой массы в шкафных сушилках может приводить к её спеканию, изменению цвета, неравномерному влагосодержанию и ухудшению свойства сыпучести, разложению действующих веществ. Выбор рационального режима сушки и способа его проведения может определяться только свойствами конкретного материала. При высушивании гранулированной массы были использованы шкафные воздушно-циркуляционные сушилки. Материал, поступающий на сушку, загружали на противни. Сушка протекала под действием кондукционного нагрева неподвижного слоя материала в условиях вакуума. Пары влаги испарялись в процессе сушки, и воздух отсасывался из шкафа вакуум насосом. В нашем случае гранулированная масса являлась гигроскопичной, при температуре высушивания 50°C в течение 1 часа она становится рассыпчатой. Поэтому для получения гранул необходимого диаметра был использован метод прямого прессования. Полученную при высушивании рассыпчатую гранулированную массу подвергли таблетированию. Получили таблетки с прочностью 99,2%, распадаемостью 8 мин., затем их протирали на грануляторе «Фривит» с металлической решеткой 2,5 мм.

Таким образом, был получен гранулят с различным фракционным составом. При использовании этого способа был получен гранулят с различным фракционным составом. Путём просеивания через сито с диаметром

отверстий 0,33 мм была получена фракция, не содержащая частиц с диаметром менее чем 0,33 мм. Изучение распадаемости полученных гранул позволило установить существенное влияние вспомогательных веществ на качество гранул.

Современная технология гранул как лекарственных средств располагает значительным ассортиментом вспомогательных веществ, которые выполняют двойную функцию: с одной стороны, они улучшают физико-механические свойства гранулируемой массы, с другой – обеспечивают высвобождение лекарственного вещества из гранул с необходимой скоростью. Результаты исследований гранул, приготовленных с различными вспомогательными веществами, и выбор способа гранулирования указывают на активную роль этих веществ в обеспечении заданных свойств.

Библиографический список

1. Кульмагамбетова, Э.А. Флавоноиды *Artemisia, Populus, Salsola*. Их химическая модификация и биологическая активность: дис. ... канд. хим. наук / Кульмагамбетова Э.А. – Караганда, 2001. – 157 с.
2. Заявка 2790668 Франция, МПК⁷ А 61 К 9/16, А 61 К 35/78. Способ получения гранул, содержащих растительные вещества. *Granules contenant une substance vegetale et leur procede de preparation / DBF SA, Debrequeas Patrice Leduc, Gerard Bernabe Domingo*. – № 9903075; заявл. 12.03.1998; опубл. 15.09.2000.
3. Сейтембетова, А.Ж. Природные фенольные соединения – перспективный источник антиоксидантов / А.Ж. Сейтембетова, С.М. Адекенов. – Алматы, 2001. – 165 с.
4. Классен, П.В. Основы техники гранулирования / П.В. Классен, И.Г. Гришаев. – М.: Химия, 1982. – С. 7-10.
5. Кочетков, П.В. Гранулирование минеральных удобрений / П.В. Кочетков. – М.: Химия, 1976. – С. 11-13.

УДК 615.07:615.322

А.А. Кашина, М.Н. Пovyдыш, Т.В. Астахова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Выбор рациональных условий экстрагирования иридоидных гликозидов из надземной части зеленчука жёлтого

Зеленчук жёлтый – *Galeobdolon luteum Huds.* – многолетнее травянистое растение из семейства яснотковые (*Lamiaceae*) – широко распространён в европейской части России. Извлечения из надземной части растения издавна используются в народной медицине в качестве противовоспалительного средства при заболеваниях почек, мочевыводящих путей и острых респираторных заболеваниях [1]. Химический состав растения представлен соединениями фенольной и терпеноидной природы, полисахаридами и аминокислотами. Анализ химического состава зеленчука жёлтого, а также обзор данных литературы позволяет предположить связь противовоспалительной активности с наличием в надземной части растения иридоидных гликозидов [2]. Исходя из этого, стандартизацию сырья предложено осуществлять по содержанию данного класса соединений. Спектрофотометрическим методом [3] было установлено, что содержание иридоидов в надземной части зеленчука жёлтого составляет 1,2%.

Фармакологическое изучение высушенных извлечений из надземной части зеленчука жёлтого, полученных при экстрагировании сырья водой, спиртом этиловым 40 и 70%, показало, что они обладают противовоспалительной и анальгезирующей активностью, причём наиболее выраженное действие отмечено в том случае, когда экстрагентом являлся спирт этиловый 70% [4]. Таким образом, целесообразно проведение исследований по разработке технологии сухого экстракта из надземной части зеленчука жёлтого. Первым этапом таких исследований явился выбор рациональных условий экстрагирования биологически активных соединений из указанного сырья.

С целью выбора оптимального экстрагента определили количество экстрактивных веществ, извлекаемое из сырья различными извлекателями по фармакопейной методике [5]. Для выяснения количества иридоидных гликозидов, извлекаемых различными экстрагентами, сырьё экстрагировали методом двукратной мацерации в течение 3 часов с нагреванием на кипящей водяной бане (гидромодуль 1:50). Технологические показатели сырья определяли известными методами [6]. При изучении условий экстрагирования надземной части растения применили метод перколяции, а также мацерации с перемешиванием и нагреванием. Оптимизацию процесса перколяции осуществляли методом математико-статистического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону с использованием четверть-реплики полного факторного эксперимента (план 2³⁻²) [7]. Определение суммы иридоидных гликозидов в вытяжках осуществляли спектрофотометрическим методом [3] в пересчёте на гарпагида ацетат.

Изучение выхода экстрактивных веществ и иридоидных гликозидов при экстрагировании их водой и спирто-водными смесями показало, что наибольшее количество как экстрактивных веществ (40,7% от сырья), так и иридоидов (1,01% от сырья или 84,2% от их содержания в сырье) извлекается спиртом этиловым 70%. Именно спирт этиловый 70%, который обеспечивает как более полное, так и более избирательное извлечение иридоидных гликозидов из растительного сырья, а в результате этого наиболее выраженное фармакологическое дейст-

вие извлечения, был выбран в качестве экстрагента при разработке технологии сухого экстракта. Определение технологических показателей измельчённого растительного сырья показало, что трава зеленчука жёлтого имеет неудовлетворительную сыпучесть (0,086 г/с) и насыпную массу (0,10 г/см³), достаточно сильно набухает (коэффициент поглощения сырья 2,4; степень набухания 1,4).

При исследовании кинетики экстрагирования надземной части растения методом перколяции спиртом этиловым 70% установили, что в процессе настаивания равновесие между твёрдой и жидкой фазами устанавливается через 5 часов, а в процессе вытеснения достаточно высокий выход иридоидных гликозидов (83,4%) достигается при гидромодуле 1:30. Для того, чтобы определить, можно ли уменьшить продолжительность процесса экстрагирования сырья и значение гидромодуля за счёт влияния других факторов, провели оптимизацию процесса перколяции методом математико-статистического планирования эксперимента [7]. Изучали влияние на выход иридоидов длительности настаивания (x_1), скорости вытеснения (x_2), измельчённости сырья (x_3), плотности загрузки сырья в перколяторе (x_4) и значения гидромодуля (x_5). В результате проведения эксперимента было составлено следующее уравнение регрессии:

$$Y=66,25+9,48x_1-0,17x_2-0,18x_3+0,20x_4+15,18x_5.$$

Статистический анализ уравнения показал, что оно адекватно результатам эксперимента: $F_{расч} (0,25) < F_{табл} (4,07)$. Оценка статистической значимости коэффициентов показала, что наиболее значимыми факторами являются гидромодуль и время настаивания, прочие факторы значительного влияния на степень извлечения иридоидных гликозидов не оказывают. По-видимому, это связано с тем, что растительные ткани зеленчука жёлтого имеют тонкие, легко проницаемые клеточные стенки, не оказывающие значительного сопротивления диффузионному процессу. Таким образом, установили, что сокращение времени экстракции и расхода экстрагента за счёт варьирования других факторов невозможно. Крутое восхождение не проводили, поскольку достаточно высокий выход иридоидов (85,7%) был достигнут в лучшем опыте, осуществлённом в соответствии с матрицей планирования (время настаивания – 5,5 часов, гидромодуль – 1:40 при скорости вытеснения 0,4 объёма перколятора в час, измельчённости сырья – 0,5 мм и плотности загрузки сырья в перколяторе – 0,16 г/см³). Общее время процесса экстрагирования методом перколяции составляет 8 часов.

С целью сокращения времени экстрагирования разработали метод получения вытяжки настаиванием с перемешиванием и нагреванием до 40°C. Значение гидромодуля (1:40) выбрали на основании данных, полученных при оптимизации процесса перколяции. Настаивание проводили в течение 25 мин. Установили, что если при комнатной температуре и скорости вращения мешалки 100 мин⁻¹ выход иридоидных гликозидов составляет 29,2±0,9%, то при нагревании и перемешивании с той же скоростью он увеличивается до 50,1±1,2%, а при скорости вращения мешалки 600 мин⁻¹ возрастает до 75,2±1,3%. Таким образом, как повышение температуры процесса, так и увеличение его динамики существенно влияют на скорость установления равновесия. Для того, чтобы увеличить выход иридоидных гликозидов, в подобранных оптимальных условиях провели двукратное настаивание. Время наступления равновесия при первом настаивании составило 15 мин. (выход иридоидов – 63,0±1,0%), при втором – 10 минут (выход – 24,6±1,8%). Общий выход иридоидных гликозидов (87,6%) по сравнению с однократным настаиванием повысился на 12,4%, а время процесса осталось прежним – 25 мин.

В результате проведённых исследований обоснован выбор в качестве экстрагента для получения сухого экстракта из надземной части зеленчука жёлтого спирта этилового 70%, установлены технологические показатели растительного сырья, а также выяснены оптимальные условия, позволяющие получить вытяжку из исследуемого сырья методом перколяции за 8 часов с выходом иридоидных гликозидов 85,7% и методом двукратной мацерации с перемешиванием и нагреванием за 25 мин. с выходом иридоидов 87,6%.

Библиографический список

1. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. – Киев, 1992. – 544 с.
2. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / под ред. Е.Е. Сироткиной. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987. – 184 с.
3. Пovyдыш, М.Н. Количественное определение иридоидных гликозидов в надземной части зеленчука желтого / М.Н. Пovyдыш, А.А. Кашина, Л.С. Теслов // Сборник научных трудов юбилейной конференции, посвященной 60-летию факультета промышленной технологии лекарств СПХФА. – СПб., 2005. – С. 148-150.
4. Пovyдыш, М.Н. Определение фармакологической активности экстрактов из травы зеленчука желтого / М.Н. Пovyдыш, Л.С. Теслов, А.А. Кашина // «Фитофарм-2005»: материалы IX Международного съезда. – СПб., 2005. – С. 123-126.
5. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
6. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 223 с.
7. Адлер, Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю.П. Адлер, Е.В. Маркова, Ю.В. Грановский. – М.: Наука, 1970. – 283 с.

УДК 615.322(001)(571.5)

А.А. Клепинин, Т.П. Зюбр

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Разработка технологии сухого экстракта черники обыкновенной побегов

В Российской Федерации разрешено к применению в медицинской практике более 600 лекарственных препаратов растительного происхождения, т.е. примерно 40% номенклатуры лекарственных средств. Согласно Государственному реестру лекарственных средств экстракционные препараты составляют 11,3%, из них 4,3% приходится на экстракты. Перспективным направлением в производстве сухих экстрактов является использование современных, прогрессивных ресурсосберегающих технологий, позволяющих максимально использовать лекарственное растительное сырьё и получать стандартизованные по биологически активным веществам лекарственные средства [5].

Как правило, черники побеги используются для получения многокомпонентных препаратов (сборы, смеси сухих экстрактов) [1,2]. Кроме того, из побегов черники в домашних условиях изготавливают водные извлечения (настои).

Основными действующими веществами побегов черники обыкновенной являются дубильные, по которым стандартизируют сырьё (ФС-42-2948-93), а также флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты, в основном хлорогеновая кислота [6]. Последние и определяют гипогликемические свойства побегов черники их препаратов [4,7]. В связи с этим была разработана ресурсосберегающая технология сухого экстракта черники побегов, заменяющего водное извлечение, а также как самостоятельного препарата.

В промышленности широко используется метод 3-х ступенчатой ремацерации, который и взяли за основу. При разработке оптимального процесса экстракции учитывали следующие факторы: экстрагент, время процесса, температурный режим, соотношение сырья и экстрагента. Оценку эффективности процесса проводили по сумме экстрактивных веществ, количественному содержанию флавоноидов и сумме фенолкарбоновых кислот в пересчёте на кислоту хлорогеновую.

В качестве экстрагента использовали воду очищенную, которая используется в технологии настоев, учитывали свойства биологически активных веществ, водноспиртовые смеси различной концентрации. Оптимальным экстрагентом выбран спирт этиловый 40% (дубильные вещества 28,2%, флавоноиды 4,46%, сумма фенолкарбоновых кислот 4,48%, эффективность экстракции по экстрактивным веществам 84,6%). Соответственно при использовании в качестве экстрагента воды очищенной содержание дубильных веществ 21,18%, флавоноидов 3,72% и суммы фенолкарбоновых кислот в пересчёте на кислоту хлорогеновую 4,21%, эффективность экстракции по экстрактивным веществам составила 66,4%.

Таким образом, определены оптимальные варианты экстракции побегов черники обыкновенной с использованием в качестве экстрагента воды очищенной и спирта этилового 40% (табл. 1).

Таблица 1 – Оптимальный вариант экстракций побегов черники обыкновенной

Степень экстракции	Время экстракции, ч	Температурный режим экстракции (°С)	Соотношение сырьё и экстрагент
1	1,5	60±5	1:14
2	1,0		1:10
3	0,5		1:14

По разработанной технологии на предприятии ООО «Травы Байкала» получены промышленные образцы разработанных экстрактов, проведён их анализ, составлены технологические условия и технологическая инструкция на них для использования экстрактов в качестве субстанции для производства БАДов. Предложена схема стандартизации препаратов по содержанию дубильных веществ, флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в пересчёте на кислоту хлорогеновую.

Библиографический список

1. А.с. № 2002103853/14 от 2003.10.10. Средство для профилактики и поддерживающей терапии при диабете и способ его получения / В.Н. Давыдова (РФ).
2. Разработка гипогликемического средства растительного происхождения / С.М. Николаев [и др.] // Науч. тр. НИИФ МЗ РФ. – М., 1995. – С. 55-58.
3. Клепинин, А.А. Разработка дополнительных показателей качества побегов и сухого экстракта черники обыкновенной / А.А. Клепинин, Т.П. Зюбр // Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2003. – Вып. 59. – С. 176-178.
4. Петров, Е.В. Разработка и стандартизация противодиабетического средства растительного происхождения: автореф. ... канд. мед. наук / Петров Е.В. – Улан-Удэ, 1999. – 18 с.
5. Перспективы создания сухих экстрактов / И.А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2006. – № 3. – С. 43-46.
6. ФС-42-2948-93. «Побеги черники обыкновенной».
7. Способ определения хлорогеновой кислоты в растительных объектах./ Л.Н. Храмов, В.И. Комарова // Санитария и гигиена. – 1999. – № 4. – С. 51.

УДК 615.454.1.091

Ж.М. Козлова, А.П. Девяткина, И.А. Девяткина, Т.А. Сокольская

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Разработка оптимального состава ректальной мази с сухим экстрактом арники

Несмотря на широкое применения арники, анализ существующих лекарственных форм на её основе показывает их ограниченность, что является предпосылкой для создания современных стандартизированных готовых лекарственных средств, основными действующими веществами которых являются БАВ сухого экстракта этого растения. При производстве стандартизованных, стабильных при хранении различных экстракционных препаратов (настоёк, жидких, сухих и густых экстрактов), содержащих весь комплекс биологически активных веществ растения и обладающих широким спектром действия, создание готового лекарственного средства на их основе в форме мази можно рассматривать как весьма перспективный проект.

Для лечения геморроя, воспалительных заболеваний прямой кишки и др. среди различных лекарственных форм для ректального введения весьма перспективной является мазь, обладающая рядом преимуществ по сравнению с суппозиториями.

При разработке состава мази учитывали не только свойства компонентов основ, которые должны обеспечить комфортность, а также наиболее полное и быстрое высвобождение комплекса биологически активных веществ, но и особенности введения сухого экстракта арники в основу.

Среди водорастворимых носителей активных веществ в мазах общепринятыми являются полиэтиленгликоли (ПЭГ) с различной степенью полимеризации и относительной молекулярной массой. При создании мазевых композиций рекомендуют использовать сплавы ПЭГ с различной молекулярной массой. Как правило, ПЭГ не токсичны, стабильны, легко высвобождают лекарственные вещества, обладают антибактериальным действием, высокой осмотической активностью, что при нанесении на кожу и слизистые оболочки может вызывать раздражение. Этот эффект можно устранить путём введения липофильных компонентов в такие композиции, преобразуя их в дифильные системы.

При разработке технологии получения ректальной мази с сухим экстрактом арники учитывали все факторы, влияющие на достижение однородности распределения экстракта в основе, параметры процесса эмульгирования (природа и количество эмульгатора, температура, скорость и способ гомогенизации, условия структурирования).

Технология получения мазей с сухим экстрактом арники состояла из следующих стадий: подготовка основы (эмульсионной системы), приготовление и введение раствора сухого экстракта в основу, гомогенизация, структурирование с повторной гомогенизацией, фасовка и упаковка.

Полученные образцы мазей представляли собой однородную массу светло-жёлтого цвета, разделения фаз не наблюдалось.

С целью обоснования оптимального состава мази с сухим экстрактом арники изучили осмотическую активность различных экспериментальных мазевых композиций, представленных в табл. 1.

Таблица 1 – Составы экспериментальных образцов ректальной мази с сухим экстрактом арники

Компоненты, %	Экспериментальные составы мазевой композиции								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Оливковое масло	30	30	30	30	30	30	30	30	30
ПЭГ-1500	58	40	40	45	45	50	50	55	55
ПЭГ-400	6,6	4,6	4,6	4,6	4,6	5,6	5,6	6,6	6,6
Твёрдый жир типа А	—	20	20	15	15	10	10	5	5
Эмульгатор Т-2	5	—	5	5	—	4	—	3	—
ОС-20	—	5	—	—	5	—	4	—	3
Сухой экстракт арники	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Нипагин	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Осмотические свойства мазей изучали на упрощённой модели диализа (по Кривчинскому) в приборе, состоящем из стеклянной трубки диаметром 30 мм, оба конца которой затянуты целлофановой плёнкой для гемодиализа толщиной 0,45 мм с величиной пор 0,025 мм. Навеску мази массой 2,0 г наносили на внутреннюю поверхность одной из плёнок и помещали этот конец трубки с препаратом в сосуд с водой очищенной на глубину 2-3 мм и термостатировали в течение 24 часов при температуре 37°C.

Величину осмотической активности оценивали гравиметрически при взвешивании диализного блока через каждый час после начала эксперимента. Количество абсорбированной воды рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{(M_n - M_o) - (M_n^k - M_o^k)}{M} \times 100\%,$$

где P – величина осмотической активности, %; M_n – масса диализного блока с образцом лекарственной формы в данный момент времени, г; M_o – масса диализного блока с образцом лекарственной формы до начала эксперимента, г; M_n^k – масса диализного блока в контрольном опыте в данный момент времени, г; M_o^k – масса диализного блока в контрольном опыте до начала эксперимента, г; M – масса навески образца лекарственной формы, г.

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Осмотическая активность исследуемых мазевых композиций

Время абсорбции, час	Количество абсорбированной жидкости, %								
	Экспериментальные композиции мазей								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	18,9±2,6	5,5±2,5	5,4±2,4	11,5±2,6	12,5±2,3	17,9±2,5	12,4±2,5	16,2±2,1	23,6±2,3
2	26,8±2,7	6,6±1,9	8,7±2,9	13,7±2,8	23,8±2,8	23,0±3,2	25,7±2,7	27,4±2,5	28,4±2,2
3	28,5±3,7	7,8±2,9	8,9±2,1	18,9±3,2	25,6±2,8	27,7±2,5	37,8±2,9	32,7±2,8	31,9±2,9
4	31,8±3,1	11,5±2,9	10,3±2,6	25,3±2,6	36,5±3,2	38,7±3,3	38,8±2,9	45,6±2,3	45,3±3,2
5	47,4±2,9	15,7±2,8	16,6±2,7	36,5±3,6	37,2±2,5	39,3±2,9	49,3±2,3	57,7±3,3	58,3±2,7
6	65,2±4,6	19,8±2,6	21,8±2,7	37,5±2,1	38,1±3,2	41,9±2,8	49,9±3,1	59,9±2,1	62,1±1,1

Как видно из результатов исследования, представленных в табл. 2, от состава вспомогательных веществ в мазевой композиции зависит осмотическая активность мазей. В мазях на гидрофильной основе установлена наиболее высокая осмотическая активность, а с введением в состав основы твёрдого жира типа А осмотическая активность мазей значительно снижается, причём при изменении количества твёрдого жира в интервале от 15 до 20% осмотическая активность снижается в большей степени.

В то же время проведёнными исследованиями не установлено влияние вида и количества поверхностно-активных веществ (ПАВ) на изменение осмотической активности мази с сухим экстрактом арники.

Исходя из вышеизложенного, для дальнейших исследований были отобраны мазевые композиции составов № 2 и 3.

Как видно из табл. 1, составы 2 и 3 можно характеризовать как дифильные системы, которые представляют собой переходную форму между масловодными и водомасляными эмульсиями. В тоже время известно, что по своей микроструктуре дифильная система имеет бислойную структуру, в которой гидрофильная и липофильная фазы связаны и чередуются друг с другом в зависимости от типа эмульгатора, входящего в систему. Как правило, они могут быть получены на основе сочетания эмульгаторов различного рода, а ПЭГи, входящие в состав мазевой комбинации, обладая солюбилизующей и эмульгирующей активностью, также способствуют образованию стабильных псевдоэмульсий обоих типов.

Так как основным критерием оценки стабильности дисперсионной системы является устойчивость её как в процессе производства, так и при хранении, следующим этапом исследований было изучение влияния типа ПАВ на повышение стабильности мазевой композиции.

Исследуемые образцы ректальных мазей с сухим экстрактом арники составов 2 и 3 готовили по разработанной и ранее описанной технологической схеме.

Качество полученных образцов мазей оценивали по показателю агрегативной устойчивости путём центрифугирования при 3000 мин⁻¹ в течение 5 мин. сразу после приготовления, а также после хранения при различных температурах (20, 45 и 5°C) в течение 24 часов. Агрегативную устойчивость оценивали по соотношению липофильной и гидрофильной фаз при расслоении (табл. 3).

Таблица 3 – Агрегативная устойчивость дифильных систем в зависимости от ПАВ*

№ состава	Агрегативная устойчивость			
	После приготовления	После 24 часов хранения при температуре		
		+20°C	+5°C	+45°C
2	—	—	—	—
3	—	+	+	+

Примечания: «—» – расслоение не произошло; «+» – наблюдалось расслоение.

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что мазевая композиция с эмульгатором ОС-20 является стабильной как в процессе приготовления, так и при хранении. Использование в качестве ПАВ

эмульгатора Т-2 даёт системы, устойчивые в процессе приготовления, но расслаивающиеся в процессе хранения при повышенной температуре.

Следовательно, использование эмульгатора первого типа (ОС-20) в количестве 5% позволяет получить высокостабильную дифильную систему для ректальной мази с сухим экстрактом арники.

На основании проведённого комплексного исследования был установлен оптимальный состав и технология получения ректальной мази с сухим экстрактом арники.

Библиографический список

1. Абрамзона, А.А. Эмульсии / А.А. Абрамзона. – Л.: Химия, 1972. – 448 с.
2. Изучение состава химических веществ сухого экстракта арники облиственной (*Arnica foliosa nutt.*) / А.Ф. Азаркова [и др.] // Химия, технология, медицина: труды Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений. – 2000. – № 13. – С. 50-53.
3. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комисаренко, С.Е. Дмитрук. – Новосибирск: Наука, 1990. – 294 с.
4. Кутиц, Г. Косметические кремы и эмульсии: состав, получение, методы испытаний / Г. Кутиц. – М.: Косметика и медицина, 2004. – 272 с.

УДК 615.453.6.014.471

А.В. Кузнецов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Корректирующие вспомогательные вещества в производстве таблетированных лекарственных препаратов

В процессе конкурентной борьбы между фармацевтическими компаниями за создание «идеального» лекарственного препарата (ЛП) постоянно появляются новые варианты цвета, формы, состава и его вкусовых свойств.

Крупные западноевропейские и американские фармацевтические фирмы, изучая спрос населения, анализируя товарооборот уже поступивших в продажу ЛП, в том числе и конкурирующих фирм, определяют потенциальные предпочтения. В итоге, стараясь угодить всем потребителям, они производят один и тот же ЛП с различным вкусом, что значительно влияет на увеличение его продаж. Так, фирмой “Smith Kline Beechman” (Испания) с целью расширения контингента потребителей ЛП «Колдрекс» представлен как разными лекарственными формами – таблетками с витамином С, микстурой («Колдрекс night»), сиропом («Колдрекс Бронхо»), порошками в пакетах № 5, 10 и 50, так и различными вкусами – лимон, мёд-лимон и чёрная смородина. Фирма “UPSA +Bristol – Maers Squib” поставляет в нашу страну ЛП «Фервекс» – с сахаром и без; “Terapiya” (Румыния) – «Фарингосепт» как без корригента вкуса, так и обладающий вкусом лимона, а “Roche – Nichol’sa” (Франция) – жевательные таблетки «Ренни» с мятой и без сахара [1].

Фармацевтические фирмы Азии, Египта и Восточной Европы в первую очередь оценивают свои финансовые возможности, хотя спрос потребителей также изучают, оценивая продажи как собственные, так и конкурирующих фирм. Так, “Ranbaxy” (Индия) при производстве ферментного ЛП для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта руководствуется мнением о том, что наиболее предпочтительными для российских потребителей являются вкусы апельсина и лимона, тогда как в Индии пациенты предпочитают тот же препарат со вкусом манго и ананаса.

Всё вышеизложенное явилось обоснованием для расширения исследований, посвящённых вкусовым характеристикам как уже выпускаемых, так и оригинальных ЛП.

Для смягчения горького и маскировки неприятного вкуса лекарственных средств (ЛС) используют следующие пути:

- добавление корригентов – ароматизаторов, заменителей сахара, кислых аминокислот, липидов или поверхностно-активных веществ;
- процессом обработки ЛС – микроинкапсулированием горьких веществ с помощью смол и белков, камеди, крахмала, хитозана, липосом, а также извлечением горьких составляющих путём ионного обмена.

С целью улучшения или изменения вкуса ЛС используют натуральные, полусинтетические и синтетические корригенты вкуса. Наиболее часто в фармпроизводстве применяют полусинтетические корригенты вкуса (КВ), являющиеся копиями натуральных продуктов. Они стабильны, сохраняют свой запах и вкус при длительном воздействии высоких температур и кислот, экономичны. Например, ароматизация продукта с использованием 25 г ванилина стоит 50 центов, то же самое воздействие оказывает 1 кг настоящей ванили стоимостью 100-150 долл. Подсчитано, что если вместо ванилина использовать натуральную ваниль, то всё мировое производство «ванильных стручков» смогло бы обеспечить потребность одной лишь Германии.

Таблица 1 – Корригенты для маскировки неприятного вкуса

Корригент	Привкусы, которые можно замаскировать					
	Горький	Кислый	Соленый	Сладкий	Щелочной	Металлический
Абрикос	х	х		х	Х	
Банан	х	х		х	Х	Х
Черная смородина	х		х	х		
Ежевика	х		х	х		
Карамель	х		х	х		Х
Вишня	х		х	х		Х
Шоколад	х		х			Х
Грейпфрут	х	х	х	х		Х
Фундук			х	х		
Лимон		х	х	х		Х
Молоко				х	Х	
Апельсин	х		х			
Мята				х	Х	
Ананас		х	х	х		Х
Малина		х		х		
Земляника						Х
Ваниль	х		х	х		

В настоящее время синтезировано большое количество органических соединений интенсивного сладкого вкуса, представляющих собой низкоэнергетические сенсорные добавки, не содержащих углеводородного фрагмента. Среди них наибольшее распространение получили индивидуальные подсластители – аспартам и калия ацесульфам, обладающие высоким коэффициентом сладости и приближенным к сахару профилем вкуса, а также смесевые подсластители, приготовленные на их основе, например «Twinsweet», «Мультимикс» и др.

Вкусовые ощущения ЛС, в том числе в форме таблеток, в ряде случаев играют принципиальное значение. Так, сочетание солёного вкуса натрия хлорида (вспомогательного вещества) и сладкого действующего вещества послужило причиной отказа от экспорта таблеток «глицирама», поскольку у некоторых потребителей оно вызвало неприятные ощущения. Особенно важен выбор корригентов для таблеток, предназначенных для растворения в полости рта или шипучих таблеток [2].

Для таблеток бротизолама, обладающих седативным действием и применяемых в виде водного раствора, при коррегировании вкуса использовали ментол; для таблеток ибупрофена – лимон и сливки. Патентуется способ получения таблеток антидепрессантов, быстро (менее 10 сек) распадающихся в полости рта, в качестве КВ использована кислота лимонная. В состав таблеток, содержащих в качестве активных ингредиентов комбинации ибупрофена с парацетамолом или кислотой ацетилсалициловой, предназначенных для растворения в полости рта, в качестве КВ введены аспартам, ацесульфам и сахаринат.

Для антибиотиков, кофеина, ряда ферментов показана целесообразность использования матрицы комприата в форме жевательных и сосательных таблеток. Основу комприата составляют: 6-О-α-В-глюкопиранозил-D-сорбит-50; (1-О-Q-D-глюкопиранозил-В-сорбит, 2-20; 1-О-о-D-глюкопиранозил-О-маннит, 30-70).

В таблетлируемые ЛП корригенты вкуса, как правило, вводят в увлажняемую смесь лекарственных и других вспомогательных веществ, после чего массу гранулируют, сушат и передают на стадию прессования.

Исходя из вышеизложенного, следует, что фармацевтические производители как важную составляющую бизнеса рассматривают исследования, посвящённые корригирующим вспомогательным веществам, позволяющим улучшить вкусовые характеристики, внешний вид и запах таблетированных ЛП.

Библиографический список

1. Внедрение новых видов продукции и развитие структуры ассортимента фармацевтической продукции российских производителей. – *Remedium*. – 1997. – № 10. – С. 10-13.
2. Об оценке степени корригирования лингвальных таблеток, содержащих морской кальций и витамин Д₃. / Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко, И.А. Атласова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов*. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 152-154.

УДК 615.453.3.014.477.074

Л.С. Кузнецова, Л.П. Овчаренко, Г.Г. Израилова, Е.С. Ващенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка оптимального состава гранул рифампицина и изониазида

Туберкулёз – давняя проблема человечества. Тысячелетиями это кровавое заболевание приносило и приносит в настоящее время страдания и смерть миллионам людей. В России постоянно работает «Рабочая группа

высокого уровня по туберкулёзу в Российской Федерации (РГВУ)», утвердившая глобальный план борьбы с туберкулёзом на 2006-2015 гг. В рамках этого плана предусматривается развитие программы обеспечения доступа к качественным противотуберкулёзным препаратам и разработка отечественных противотуберкулёзных лекарственных средств [1]. С учётом этого нами проведены исследования по разработке комбинированного лекарственного препарата – гранул, содержащих изониазид и рифампицин. Композиция лекарственных веществ (ЛВ) выбрана на основании изучения современных терапевтических схем лечения полирезистентного туберкулёза [2].

Целью исследований являлся выбор оптимального состава гранул и способ гранулирования.

Лечение туберкулёза длительно, что обуславливает проявление побочных эффектов ЛВ в полном объёме, поэтому при выборе вспомогательных веществ (ВВ) руководствовались возможностью понижения гепатотоксичности как изониазида, так и рифампицина за счёт ВВ. Известно, что пектин позволяет понизить гепатотоксичность изониазида, а также обеспечить пролонгированное действия ЛВ [3]. Поэтому в качестве вспомогательного вещества выбрали пектин яблочный.

Для обоснования количества пектина в гранулах изучили динамику степени высвобождения изониазида и рифампицина из модельных смесей с различным содержанием пектина. Модельные смеси готовили сорастиранием ингредиентов в ступке в течение 2-3 мин. до получения гомогенной массы.

О степени высвобождения ЛВ из модельных смесей судили по результатам диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве полупроницаемой мембраны использовался отмытый от лака целлофан толщиной 30 мкм. В качестве акцепторной фазы служила вода. Пробы диализата отбирали через 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120 мин. В них определяли содержание изониазида и рифампицина спектрофотометрическим методом. Определение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-56 в кварцевых кюветках с толщиной слоя 10 мм относительно воды при 262 и 340 нм [4]. По полученным данным строили графики, отражающие динамику высвобождения ЛВ из модельных смесей в зависимости от времени. О степени высвобождения изониазида и рифампицина судили по отношению количества ЛВ в диализате к их массе смесей, помещенной на мембрану. В табл. 1 приведены заключительные результаты эксперимента.

Наибольшее высвобождение изониазида обеспечивает состав № 2, а рифампицина – № 4, однако при этом значительно уменьшается высвобождение изониазида. Поэтому посчитали оптимальным следующее соотношение рифампицин – изониазид – пектин (1:0,67:1,2).

Таблица 1 – Составы модельных смесей и степень высвобождения изониазида и рифампицина из них

№ смеси	Состав смеси, г	Соотношение компонентов рифампицин – изониазид – пектин	Степень высвобождения изониазида и рифампицина через 2 часа, %	
			изониазид	рифампицин
1	рифампицин 0,075 изониазид 0,05 пектин 0,05	1:0,67:0,4	28,3±2,0	25,0±2,2
2	рифампицин 0,075 изониазид 0,05 пектин 0,15	1:0,67:1,2	95,5±2,0	83,5±1,3
3	рифампицин 0,075 изониазид 0,05 пектин 0,30	1:0,67:2,4	33,0±1,1	83,8±0,5
4	рифампицин 0,075 изониазид 0,05 пектин 0,4	1:0,67:3,2	30,0±2,1	87,2±2,0

Из известных методов гранулирования был выбран метод влажного гранулирования продавливанием как наиболее простой и не требующий специального оборудования.

В качестве связывающего вещества был использован спирт этиловый 70%. Ранее в работах Л.А. Саджая было доказано, что он является оптимальным при увлажнении изониазида [3]. Количество увлажнителя рассчитывали, исходя из значений критической влажности смеси рифампицина, изониазида и пектина. Полученный результат оценили экспериментально. Установлено, что оптимальное количество связывающего вещества для увлажнения гранулируемых порошков составляет 86-90%, а в среднем – 88% от критического влагосодержания. На 10 г гранулируемой смеси необходимо 4,5 мл спирта этилового 70%, что составляет оптимальное количество увлажнителя.

Таким образом, проведённые исследования позволили обосновать оптимальный состав гранул рифампицина и изониазида.

Библиографический список

1. Бюллетень программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. – М., 2006. – Вып. 2. – 39 с.

2. Соколова, Г.Б. Методические рекомендации по режимному лечению туберкулеза / Г.Б. Соколова. – М.: Высш. шк., 2000. – 34 с.
3. Саджая, Л.А. Биохимическое обоснование путей снижения гепатотоксичности изониазида на основе сочетания с полисахаридами: дис. ... канд. фармац. наук / Саджая Л.А. – Пятигорск, 1999. – 152 с.
4. Израилова, Г.Г. Количественное определение изониазида и рифампицина в модельных смесях методом спектрофотометрии / Г.Г. Израилова, Л.П. Овчаренко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 217-218.

УДК 615.453

Н.В. Лапшина, К.В. Алексеев, И.А. Зимина, С.Н. Суслина

Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

ООО «АНКИТА-ФАРМ», г. Москва

Разработка состава, технологии и стандартизация капсул бемитила

Целью исследования является подбор вспомогательных веществ, выбор технологии для создания капсулированной лекарственной формы бемитила и разработка норм качества полученных капсул для стандартизации препарата.

Бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромида моногидрат) является представителем группы препаратов актопротекторного действия. В медицинской практике это лекарственное вещество может применяться для лечения самых разнообразных заболеваний различной этиологии. Бемитил оказывает антигипоксическое, психостимулирующее, анксиолитическое, антиастеническое действие, повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии, стимулирует функции головного мозга, психическую и физическую активность, работоспособность при физических нагрузках, процессы физической выносливости, повышает уровень побуждений, нормализует внимание, а также проявляет психотропную активность, которая выражается, в зависимости от дозы, в психостимулирующем и транквилизирующем действии. Наибольший исследовательский интерес вызывает бемитил как средство, повышающее работоспособность здорового человека в экстремальных условиях.

Для получения капсул невозможно использовать непосредственно бемитил, т.к. данная субстанция обладает рядом технологических свойств, затрудняющих его применение в чистом виде. В частности, у бемитила крайне низкое значение сыпучести. Величина этого показателя играет важную роль при заполнении капсул, т.к. если используемый материал плохо сыпется, то это приведёт к неоднородному заполнению капсул и, как следствие, к неоднородному дозированию лекарственного вещества. Поэтому подбор вспомогательных веществ осуществлялся таким образом, чтобы добиться требуемых значений данной характеристики.

Рассматривались два способа получения массы для наполнения капсул: смешение бемитила с веществами, обладающими удовлетворительными значениями технологических характеристик и получение гранулятов с использованием растворов склеивающих веществ (5% крахмальный клейстер, 1-2% раствор метилцеллюлозы и 10% раствор поливинилпирролидона) [1]. Согласно первому из них, капсулы заполнялись порошком, полученным прямым смешиванием бемитила и вспомогательных веществ. Бемитил соединяли с веществами, широко применяемыми для улучшения текучести, например таблетоза, сашелак, капсулак, лудипресс (эти вещества представляют собой гранулированную смесь лактозы и высокомолекулярных соединений), МКЦ и др. Поскольку выбранные вещества – это уже готовые грануляты, они обладают оптимальными значениями технологических и реологических характеристик. При смешении этих вспомогательных веществ и бемитила можно добиться требуемых значений технологических показателей готового продукта. Изучены технологические характеристики полученных смесей и гранулятов: сыпучесть, насыпная масса, форма и размер частиц, пористость, прессуемость [2,3].

При выборе способа наполнения капсул рассматривались два подхода: заполнение желатиновой капсулы методом свободной засыпки и наполнение капсулы с использованием метода подпрессовки.

Полученную лекарственную форму стандартизировали по показателям: подлинность, посторонние примеси, количественное определение, растворение. Подлинность препарата и количественное содержание бемитила определяли методом спектрофотометрии. УФ спектр поглощения раствора препарата в области от 250 до 320 нм имеет максимумы (284 ± 2 нм и 291 ± 2 нм) и минимумы (257 ± 2 нм и 287 ± 2 нм) поглощения. Для обнаружения посторонних примесей в препарате и установления его подлинности применяли метод тонкослойной хроматографии. Образец препарата растворяли в смеси растворителей хлороформ – диэтиламин (9:1). В работе использовали хроматографические пластинки Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merk). Хроматографирование проводили восходящим методом в системе хлороформ – ацетон – диэтиламин (20:2:0,2). Высушенную на воздухе пластину просматривали в УФ свете. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению R_f, величине и интенсивности окраски должно соответствовать пятну СО бемитила. На пластинке допускается наличие дополнительных пятен, но не более 0,5% в сумме. Содержание бемитила в одной капсуле должно составлять от 0,119 до 0,131 г или от 0,238 до 0,263 г соответственно для капсул с дозировкой 0,125 и 0,250 г.

Испытание по тесту «Растворение» проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 «Растворение», прибор типа «вращающаяся корзинка». Установлено, что после полного распада оболочки капсулы в среде растворения высвобождается до 100% лекарственного вещества.

Таким образом, получена капсулированная лекарственная форма бемитила, отвечающая всем требованиям, предъявляемым к капсулам ГФХІ. Разработаны условия проведения теста «Растворение» на основании изучения кинетики высвобождения бемитила из капсул; установлено, что за время проведения испытания бемитил полностью высвобождается из лекарственной формы. Разработаны методики определения и допустимые нормы отклонений для капсул бемитила по показателям: подлинность, посторонние примеси, количественное определение, которые включены в проект ФСП.

Библиографический список

1. *Технология и стандартизация лекарств: сборник научных трудов / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.*
2. *Езерский, М.Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 8. – С. 98-114.*
3. *Бюлер, Ф. Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности: пер. с англ. / Ф. Бюлер. – Калининград: Янтарный сказ, 2001. – 310 с.*

УДК 615.454.1.014.22.015.14

Т.Ю. Манджигаладзе

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Выбор вспомогательных веществ для мази с густым экстрактом солодкового корня и этакридина лактатом

В фармацевтической технологии мягких лекарственных форм вспомогательные вещества составляют значительную часть массы лекарства. Выбор вида вспомогательных веществ и их композиций при разработке мазей становится определяющим для качества и терапевтической эффективности последних.

Целью настоящего исследования явился выбор оптимальных композиций основ при разработке противовоспалительной, антиаллергической и антимикробной мази с густым экстрактом солодкового корня (ГЭСК) и этакридина лактатом, применяемой при различных дерматологических заболеваниях.

В задачи исследований входило проведение сравнительного изучения некоторых прописей мазей и выбор вспомогательных веществ, которые позволили бы изолировать очаг поражения от внешних воздействий, потенцировать действие основных биологически активных веществ, а также в зависимости от фазы воспалительного процесса обладали бы осмотической активностью.

В качестве объектов исследования были использованы как широко применяемый химиотерапевтический препарат, так и фитокомплекс из лекарственного растительного сырья.

Этакридина лактат – профилактическое и лечебное антисептическое средство, используется в хирургии и дерматологии в виде 0,05, 0,1 и 0,2% водных растворов. Препарат обладает антимикробным действием, главным образом, при инфекциях, вызванных стрептококками, кокками, малотоксичен и не вызывает раздражения кожи [2].

ГЭСК обладает кортикоподобным, антибактериальным, отхаркивающим действием. Особый интерес вызывает противовоспалительное, противозудное и антиаллергическое свойство препарата и открывает широкую возможность для терапии аллергических и зудящих дерматозов [1].

В качестве вспомогательных веществ были изучены следующие основы: эмульсионная (эмульгатор Т-2 – 10,0, вазелин – 60,0, вода очищенная – 30,0); адсорбционная (вазелин-ланолин); гидрофильные (ПЭО-400 и ПЭО-1500, гели метилцеллюлозы (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлозы (натрий-КМЦ) и др.) [3].

Критерием оценки композиций основ служили скорость и степень высвобождения изучаемых препаратов из различных мазевых основ. Скорость и степень высвобождения глицирризиновой кислоты из ГЭСК и этакридина лактата из мазей определяли методом равновесного диализа через целлофановую мембрану толщиной 40 мкм, площадь диализной поверхности – 9 см. В качестве диализной среды использовали воду очищенную. Количественное определение глицирризиновой кислоты в ГЭСК и этакридина лактата в пробах диализата через определённый интервал времени проводили спектрофотометрически при длинах волн 256 и 422 нм соответственно.

Определение содержания глицирризиновой кислоты в ГЭСК в пробах диализата показало, что из композиции ПЭО-основы высвобождается за 60 мин. диализа около 67%, из гелей МЦ и натрий-КМЦ – 52 и 48% соответственно, из эмульсионной основы – 40%, а из адсорбционной основы – около 12% действующего вещества.

Определение содержания этакридина лактата в пробах диализата показало, что из композиции ПЭО-основы высвобождается за 60 мин. диализа около 58%, из гелей МЦ и натрий-КМЦ – 43 и 37% соответственно, из эмульсионной основы – 34%, а из адсорбционной основы – около 8% действующего вещества.

Приведённые результаты свидетельствуют, что оптимальной мазевой основой для ГЭСК и этакридина лактата является композиционная основа ПЭО-400 и ПЭО-1500.

Результаты количественного определения глицерризиновой кислоты в ГЭСК и этакридина лактата в диализатах представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание глицерризиновой кислоты в ГЭСК и этакридина лактата в диализате*

Композиция мази	Экспозиция, мин.			
	15	30	45	60
Мазь на эмульсионной основе	16/11,7	21,8/19,2	32,5/27	40/34
Мазь на адсорбционной основе	0,8/0,4	5,3/4,6	9,5/6	12/8
Мазь на ПЭО основе	28,1/26	57/43,3	61,2/49	67/58
Мазь на геле МЦ	23,5/20	34/27,7	44,2/39	52/43
Мазь на геле натрий-КМЦ	3,7/10,2	26,3/21,4	34/30	48/37

Примечания: в числителе – процент высвободившейся глицерризиновой кислоты из ГЭСК; в знаменателе – процент высвободившегося этакридина лактата.

Из данных, представленных в таблице, следует, что композиционная основа ПЭО-400 и ПЭО-1500 способствует более полному высвобождению лекарственных веществ из мази.

Библиографический список

1. Манджиголодзе, Т.Ю. Новые лекарственные средства в виде мазей и гелей из препаратов корня солодки / Т.Ю. Манджиголодзе, И.А. Муравьев // *Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы Междунар. съезда.* – СПб., 1999. – С. 236-238.
2. Подбор оптимального состава основ при создании мазей защитного и лечебного действия / Т.Ф. Маринина [и др.] // *Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: науч. тр.* – М., 1997. – Т. 36. – Ч. 1. – С. 166-171.
3. Поиск новых лекарственных форм на основе фитокомплексов / Н.В. Никитина [и др.] // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.* – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 122-123.

УДК 615.214.2'453.4.014.21.074

О.В. Мичник, Т.И. Максименко, С.Г. Тираспольская, Г.В. Алфимова, Л.И. Иванова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка технологии и способов анализа капсул с фенитоином

Фенитоин относится к числу наиболее часто применяемых в медицинской практике лекарственных препаратов для терапии противосудорожных состояний, эпилепсии, а также для снятия аритмии. В настоящее время фенитоин выпускается отечественной промышленностью в форме пероральных таблеток [2].

С целью создания новой лекарственной формы были разработаны состав, технология и методики стандартизации капсул с фенитоином.

Известно, что при производстве капсул можно избежать влажного гранулирования, давления и других негативных факторов, как это имеет место в производстве таблеток.

Капсулы заполняли вручную субстанцией фенитоина методом «свободной засыпки», то есть без уплотнения вещества и подпрессовки, используя в качестве наполнителя лактозу. По плотности, а также по физико-химическим характеристикам лактоза соответствует аналогичным показателям для большинства синтетических и природных лекарственных веществ [4].

Заполненные капсулы заклеивали раствором поливинилового спирта (20 мг/мл) и высушивали при комнатной температуре. Готовые капсулы с фенитоином подвергали анализу в соответствии с требованиями ГФХИ [1] по следующим показателям: определение средней массы и отклонения от неё, распадаемость капсул, растворение, механическая прочность.

Кинетику высвобождения фенитоина из модельных капсул изучали на приборе «вращающаяся корзинка». В качестве растворителя использовали универсальный буферный раствор pH 8. Пробы извлечений отбирали в течение 18 мин. через каждые 3 мин. Количество фенитоина в пробах определяли методом УФ спектрофотометрии ($\lambda=217$ нм).

На основании проведённых исследований разработана технологическая схема производства фенитоина в капсулах и показана более высокая их биологическая доступность по сравнению с таблетками в опытах *in vitro*.

Установлено, что константа скорости растворения капсул на 9,7% выше, чем таблеток, а период полурасстворения капсул на 13,5% меньше, чем для таблеток.

Подлинность фенитоина в капсулах подтверждали по реакции с аммиачным раствором сульфата меди, в результате чего образовывался кристаллический розово-лиловый осадок. Для испытания фенитоина на подлинность использовали также УФ спектр поглощения раствора лекарственного вещества в 0,1 М растворе натрия гидроксида, который имеет максимум поглощения при длине волны 217 нм [3].

Содержание фенитоина в модельной смеси и в капсулах определяли методом нейтрализации. Методика анализа заключается в следующем: к 0,5 г содержимого капсул (точная навеска) прибавляют 10 мл воды, 0,05 г безводного натрия карбоната, взбалтывают 2 мин. и фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой 5 раз по 5 мл. Фильтр с осадком переносят в колбу, прибавляют 10 мл ацетона, 5 мл воды, перемешивают до растворения осадка и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до голубого окрашивания (индикатор – тимолфталеин).

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,02528 г 5,5-дифенилгидантоина.

Коэффициент пересчёта 5,5-дифенилгидантоина на фенитоин соответствует 1,177 (при содержании 5,5-дифенилгидантоина в фенитоине 84-86%). Относительная погрешность определения фенитоина в капсулах (модельная смесь) составляет $\pm 1,4\%$. Результаты шести параллельных определений фенитоина в капсулах представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения фенитоина в капсулах

№ п/п	Навеска содержимого капсул, взятая на анализ, г	Содержание фенитоина в капсулах, г	Допустимые отклонения, г
1	0,5009	0,119	0,105-0,129
2	0,4959	0,110	
3	0,4990	0,117	
4	0,5023	0,126	
5	0,5000	0,117	
6	0,5015	0,120	

Содержание фенитоина в капсулах укладывается в нормы отклонения, допустимые при приготовлении лекарственных средств (табл. 1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что предложены оптимальный состав, технологическая схема производства фенитоина в капсулах, а также методики их стандартизации. Проведённая валидационная оценка методик определения фенитоина свидетельствуют о воспроизводимости и правильности полученных результатов. Рассчитанный коэффициент Стьюдента не превышает табличный.

Проведённые исследования по обоснованию состава, технологии капсул с фенитоином свидетельствуют о том, что они обладают выраженной биологической доступностью, а разработанные методики позволяют анализировать капсулы в соответствии с требованиями ГФХИ и по количественному содержанию фенитоина не превышает допустимые нормы отклонений.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд., перераб. доп. – М.: ООО «Новая волна», 2000. – Т. 1.
3. ФС 42-2045-99 Фенитоин.
4. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. – М.: Универсум, 1993. – 400 с.

УДК 615.214'281'454.2.014.22.015.14

Л.А. Мичник, Н.В. Постникова, О.В. Мичник, И.Н. Попова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка технологии суппозитория с амоксиклавом и дротаверина гидрохлоридом

Используемые в фармакотерапии антибактериальные и спазмолитические лекарственные средства не в полной мере удовлетворяют потребности современной медицины [3]. Это свидетельствует о потенциально высоком спросе на новые лекарственные формы, особенно суппозитории, включающие современные, достаточно изученные лекарственные средства, такие как амоксилав и дротаверина гидрохлорид. В связи с этим целью настоящего исследования явилась разработка новой комбинированной лекарственной формы, обладающей антибактериальным и спазмолитическим действием.

При изготовлении двухслойных суппозитория и выборе носителей для лекарственных веществ исследовали следующие основы: «Новата», твердый жир кондитерский (типа А), жировую основу для суппозитория и полиэтиленоксидную основу (ПЭО-1500 – 95%, ПЭО-400 – 5%) [2].

Выбор носителя лекарственных веществ осуществлялся путем определения полноты и скорости растворения методом диффузии через полупроницаемую мембрану (метод равновесного диализа). В пробах диализата проводили количественное определение амоксициллина клавуланата методом обратного йодиметрического титрования и дротаверина гидрохлорида методом нейтрализации в водно-спиртовой среде.

На основании полученных данных построены графики зависимости количества высвободившегося амоксицикла и дротаверина гидрохлорида из исследуемых основ от времени диализа (рис. 1 и 2).

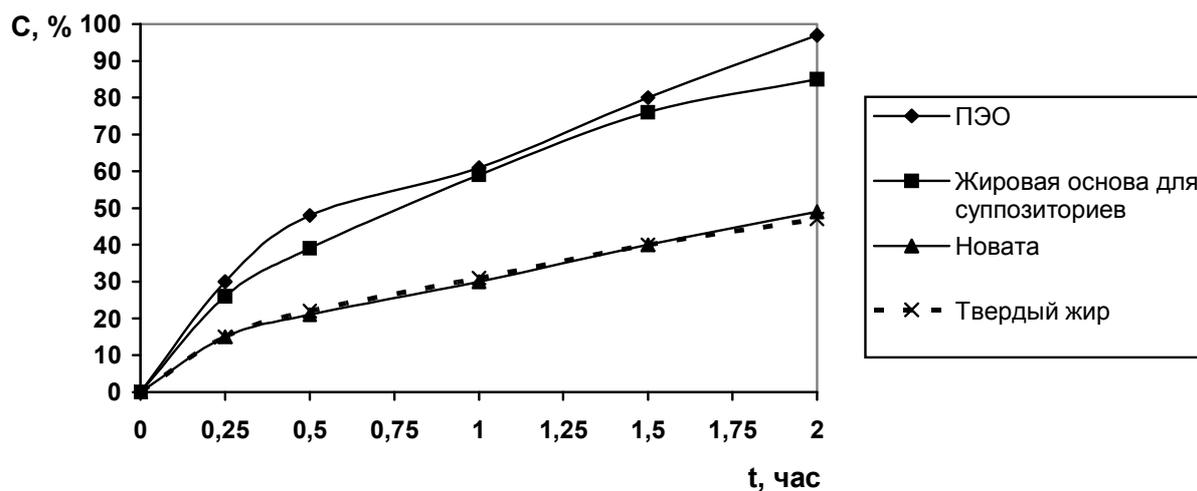


Рисунок 1 – Зависимость высвобождения амоксицикла из исследуемых основ от продолжительности процесса

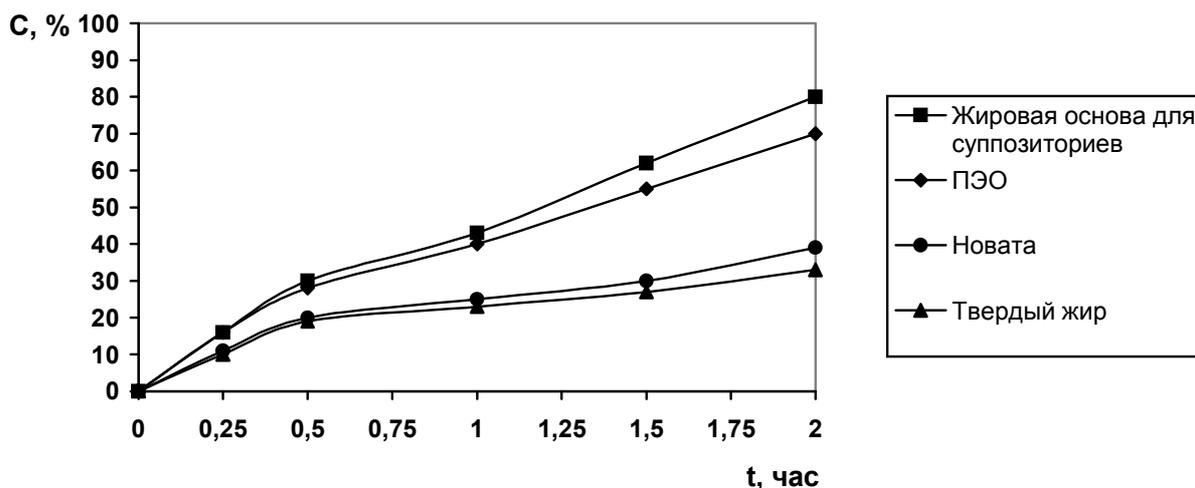


Рисунок 2 – Зависимость высвобождения дротаверина гидрохлорида из исследуемых основ от продолжительности процесса

В результате проведенного исследования установлено, что полнота высвобождения амоксиклава и дротаверина гидрохлорида зависит от вида основы. Для амоксиклава наибольшая полнота наблюдается при использовании полиэтиленоксидной основы, для дротаверина гидрохлорида – при использовании жировой основы для суппозитория.

На основании проведенных исследований нами предлагаются двухслойные суппозитории, содержащие в наружном слое 0,375 г амоксиклава, а во внутреннем – 0,04 г дротаверина гидрохлорида, что по нашему мнению, обеспечит последовательное фармакологическое действие этих веществ. В качестве основы для внутреннего слоя суппозитория использовали жировую основу для суппозитория, для наружного – полиэтиленоксидную основу. Суппозитории готовили методом выливания. Оба вещества в основу вводили по типу суспензии.

Антибактериальное действие разработанной лекарственной формы изучали методом диффузии в агар [1], по отношению к 9 тест-культурам:

1. Staphylococcus aureus 209-P
2. Staphylococcus aureus (Макаров)
3. Staphylococcus aureus (Тупе)
4. Staphylococcus epidermidis Wood-46
5. Escherichia coli 675
6. Salmonella typhimurium
7. Shigella sonne 635
8. Bacillus subtilis Z₂
9. Bacillus anthracoides 1

Контролем служила суппозиторная основа и чистый амоксилав. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты анализа антимикробной активности двухслойных суппозитория с амоксиклавом и дротаверина гидрохлоридом

№ опыта	Диаметр зон угнетения роста тест-культур, мм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Суппозитории с амоксиклавом и дротаверина гидрохлоридом	38	50	38	36	28	38	40	26	26
2. Суппозитории с добавлением ДМСО	50	52	40	40	30	40	42	28	26
3. ДМСО	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4. Суппозиторная основа	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5. Суппозиторная основа с ДМСО	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6. Суспензия амоксиклава в воде	42	52	40	40	32	46	42	32	29

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном антибактериальном действии изучаемых суппозитория ко всем тест-культурам (диаметр зон задержки роста варьирует от 26 до 50 мм) почти не уступая выраженности антибактериального действия чистого амоксиклава.

Таким образом, полученные результаты могут служить обоснованием для рекомендации этой лекарственной формы в практику здравоохранения.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Цагарешвили, Г.В. Биофармацевтические аспекты создания мягких лекарственных форм / Г.В. Цагарешвили, В.А. Головкин, Г.А. Грошовый. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 284 с.
3. Видаль: справочник. – X изд. – М.: Астра Фарм Сервис, 2004. – С. 238-240.

УДК 542.22:661.12+615.015

Б.Л. Молдавер

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

О специфике исследования микронизации лекарственных веществ

В последние десятилетия микронизация лекарственных веществ широко используется как при создании новых, так и при оптимизации качества и технологии применяемых лекарственных препаратов.

Это обусловлено тем, что из различных фармацевтических факторов дисперсность мало и медленно растворимых лекарственных веществ является одним из основных, определяющих скорость их истинной и кажущейся растворимости. Величина последних, в свою очередь, обуславливает скорость абсорбции (всасывания), биологическую доступность лекарственного вещества из лекарственного препарата и, в конечном итоге, тера-

пептический эффект последнего. Данное фундаментальное положение биофармации было впервые экспериментально установлено и сформулировано создателем гомеопатии С. Ганеманом более чем за 150 лет до оформления биофармации как нового научного направления, изучающего влияние фармацевтических факторов, в том числе дисперсности субстанций, на эффективность лекарственных средств.

Изменяя размеры частиц лекарственного вещества, можно таким образом управлять скоростью их растворения и абсорбции, что позволяет создавать препараты с заданной биологической доступностью. Одновременно можно достичь значительного (в 2 и более раза) уменьшения эффективной дозы и заметного снижения токсичности препарата.

При исследовании микронизации лекарственных веществ следует учитывать, что уменьшение размеров их частиц имеет значение лишь тогда, когда скорость растворения вещества и его растворимость лимитируют процесс абсорбции, т.е. при их растворимости менее 0,3%.

Измельчение лекарственных веществ, в особенности органических соединений, имеет свои особенности и проблемы, обусловленные их структурой, свойствами и значительной лабильностью, а также высокой требовательностью к качеству лекарственных субстанций.

Одним из главных требований при механическом измельчении является необходимость сохранения химической индивидуальности лекарственного вещества, отсутствие продуктов его превращения и деструкции после измельчения, а также примесей материала измельчающих элементов.

Появление на измельчённом материале электростатического заряда приводит к его комкованию, потере сыпучести, плохой смачиваемости, понижению химической стабильности, уменьшению сроков годности и др. Поэтому величину частиц измельчённых лекарственных веществ имеет смысл доводить лишь до той степени, при которой ещё наблюдается возрастание скорости их абсорбции в экспериментах *in vivo*.

При исследовании измельчения лекарственных веществ следует оценивать изменение их физических, физико-химических, технологических, фармакологических и биофармацевтических свойств.

Дисперсность, распределение частиц по размерам обычно контролируют с применением современных высокоэффективных приборов, например, систем анализа изображений, включающих бинокулярный микроскоп и компьютер с программным обеспечением. Для получения микрофотографий полезно использовать электронный растровый микроскоп. Очень важно охарактеризовать также изменение под воздействием измельчения величины удельной поверхности вещества и ряд других показателей качества.

Необходимо проверить свойства изучаемых веществ с применением различных методов термического анализа (ДТА, ТГ и др.), рассмотреть их спектральные характеристики (электронные спектры поглощения, инфракрасные спектры, спектры ЯМР, масс-спектры и др.). Эти методы дают информацию о сохранении или изменении полиморфного состава, химической структуры вещества и появлении продуктов превращений или разложения. Большую информацию об изменении свойств измельчаемого вещества можно получить, применяя хроматографические методы анализа: ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ и другие.

Исследуемые вещества следует также подвергнуть фармакопейному анализу на наличие органических примесей, кислотность и провести другие испытания, специфические для них.

Определение количественного содержания действующего вещества в измельчаемых объектах требует применения различных методов: химических, физико-химических, биологических и др.

Чрезвычайно важным, порой определяющим возможность использования измельчённого лекарственного вещества является исследование в нём наличия примесей материала измельчающих элементов, в частности металлов, с помощью, например, эмиссионного спектрального анализа. Это связано с тем, что даже следовые количества тяжёлых металлов могут резко снизить устойчивость веществ к окислению.

Технологические свойства исходного и измельчённых веществ характеризуются также величинами их сыпучести, насыпной массы и др., которые также целесообразно исследовать, используя известные методики.

Сравнительное определение истинной скорости растворения исходного и измельчённого вещества в условиях, обеспечивающих постоянство коэффициента диффузии, толщину диффузионного слоя и поверхности растворяемого вещества, позволяет предсказать возможность повышения его биологической доступности.

Окончательное заключение о возможности и целесообразности использования микронизированного лекарственного вещества может быть сделано после сравнительного исследования специфической активности, острой и хронической токсичности, получения фармакокинетических характеристик, а также установления срока годности методом «Ускоренного старения».

Поскольку лекарственные вещества используются в виде той или иной лекарственной формы, а часто – и нескольких, то следующим этапом работы в случае положительных результатов исследования является биофармацевтическое, биологическое и технологическое исследование одного или нескольких препаратов в той или иной лекарственной форме, приготовленных из микронизированного и исходного веществ. Эти исследования включают определение биологической доступности с применением фармакокинетических констант, проверку скорости растворения, желательного, в различные среды.

На завершающем этапе проводится сравнительное изучение острой и хронической токсичности препарата и его специфической активности, а также сроков годности методом «Ускоренного старения».

Таким образом, даже краткое рассмотрение особенностей изучения микронизации лекарственных веществ показывает, что оно требует использования широкого комплекса знаний и методов различных отраслей химии, физикохимии, технологии, биофармации, фармакокинетики, фармакологии и ряда других дисциплин.

УДК 577.352.24:615.1

Р.А. Мухамадияров, А.В. Веремеев

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

ГУ Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов, г. Кемерово

Характеристика липосом, полученных методами ультразвуковой сонификации и экструзии

В настоящее время многочисленные научные исследования показали перспективность применения липосомальных препаратов в разных областях медицины. Современный этап липосомальных исследований характеризуется тем, что уже созданные липосомальные препараты внедряются в медицинскую практику [6]. Вместе с тем в большинстве исследований липосомы рассматриваются прежде всего как средство доставки БАВ к очагам поражения [3]. Однако показано, что даже пустые липосомы обладают выраженным терапевтическим эффектом [8]. При создании липосомальных препаратов необходимо учитывать этот эффект и, если требуется, модифицировать и усиливать. На фармакологические характеристики липосом оказывает влияние их липидный состав, включенные вещества, размер липосом, поверхностный заряд, изменение свойств липидного бислоя за счёт включения холестерина, полиэтиленгликоля и некоторых белков. Ряд свойств липосом напрямую зависит от способа их получения. В нашей работе изучалась возможность унификации липосомальных препаратов, полученных методами ультразвуковой сонификации и экструзии, по их размерам, содержанию в них продуктов ПОЛ, с учётом их липидного состава и включаемых веществ.

Материалы и методы. Для приготовления «стандартных» липосом использовали фосфатидилхолин и холестерин в молярном соотношении 7:5, соответственно. Для приготовления липосом с α -токоферолом (« α -ТФ» липосомы) соотношение фосфатидилхолин – холестерин – α -токоферол составило 6:3:1. Липосомы готовили методом экструзии («экструдерные липосомы») через поликарбонатные фильтры (экструдер Lirax Biomembranes Inc., Канада) и методом ультразвуковой сонификации («ультразвуковые липосомы») (ультразвуковой дезинтегратор «туре UD-20», TECHPAN, Польша). Процессы перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в препаратах диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [1]. Размер липосом определяли спектрофотометрическим методом по оптической плотности [5]. Концентрацию общих липидов определяли стандартными наборами фирмы Lachema (Венгрия).

Экспериментальная часть. Диаметр липосом, полученных методом экструзии, задаётся размером пор фильтра, обычно диаметр липосом на 10-15% меньше диаметра пор. Согласно нашим и литературным данным [7], при изменении состава липосом средний диаметр липосом в препарате остаётся постоянным, но изменяется распределение по размерам. Размер липосом, полученных методом УЗС, определяется временем озвучивания (рис. 1), однако полученные препараты нуждаются в дальнейшей стандартизации по диаметрам, так как имеют большой разброс по этому показателю.

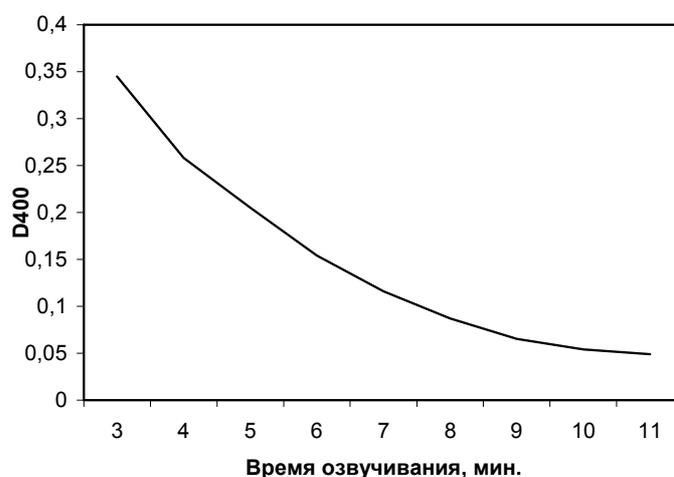


Рисунок 1 – Зависимость оптической плотности липосомальной суспензии от времени озвучивания. Объем – 6 мл, концентрация липидов – 25 мг/мл

Разделение липосом по диаметру возможно проводить методом гель-фильтрации на молекулярных ситах Sefaroz 6B, Тоерерl 45. В полученных фракциях липидов, кроме диаметра липосом, определялось общее содержание липидов (рис. 2). При гель-фильтрации происходит отделение от невключённых веществ (рис. 3). Использование гель-фильтрации для этих целей предпочтительнее, чем диализ, т.к. занимает меньше времени, однако требует соблюдения стерильности.

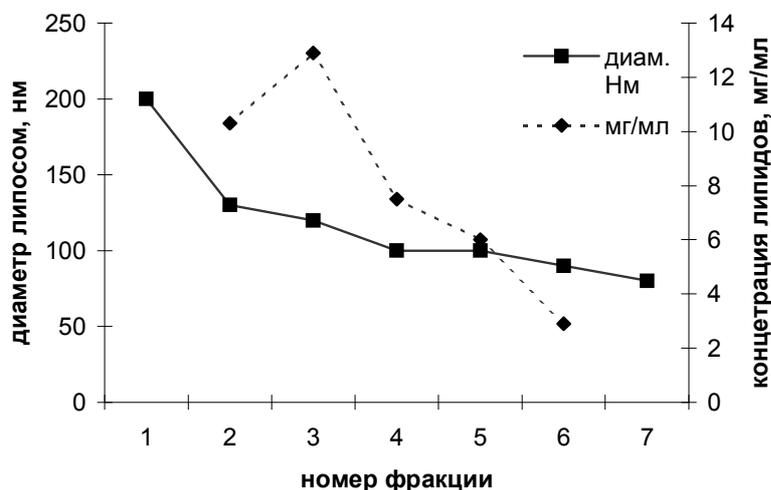


Рисунок 2 – Диаметр липосом и концентрация общих липидов во фракциях при гель-фильтрации на Тоурерl 45. Объем колонки – 100 мл, скорость потока – 4 мл/мин. Исходная концентрация общих липидов – 50 мг/мл, время озвучивания – 12 мин. Отбор фракций начинали с момента выхода липосом. Объем фракций – 4 мл

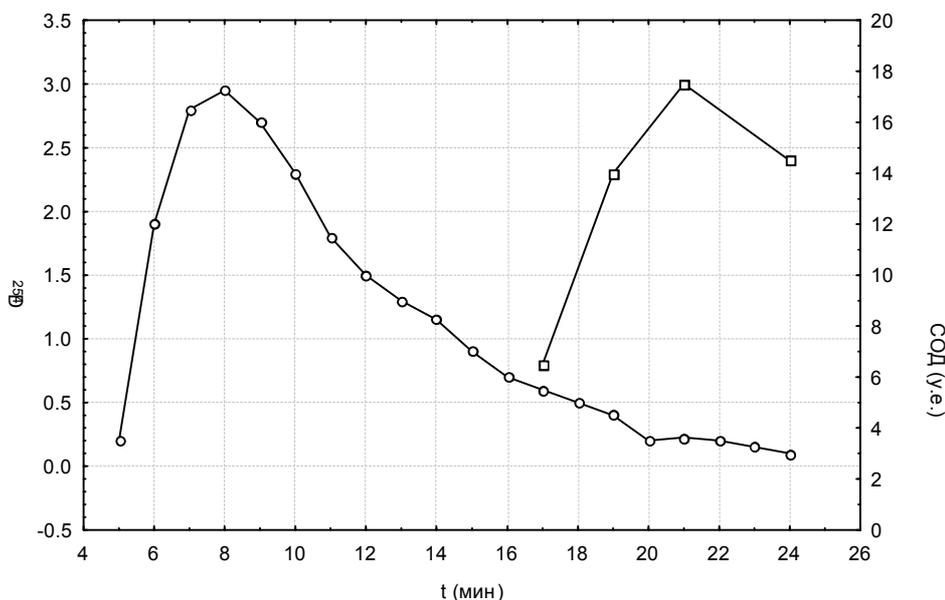


Рисунок 3 – Разделение липосом (D254) и экстралипосомальной супероксиддисмутазы методом гель-фильтрации на Тоурерl 45

Способ получения и состав липосом оказывали влияние на накопление продуктов ПОЛ как первичных (рис. 4), так и вторичных (рис. 5). Как известно, основная реакция перекисного радикала – взаимодействие с неокисленными молекулами жирной кислоты, главным результатом которой является образование сопряжённых двойных связей (диеновая конъюгация) [2]. Было отчётливо показано, что включение α -токоферола в состав ли-

посом снижает уровень диеновых конъюгатов в липосомах, полученных как методом ультразвуковой сонификации, так и экструзии (рис. 4). Ультразвуковая сонификация приводила к недостоверному увеличению этого показателя как в липосомах, содержащих α -токоферол, так и без него.

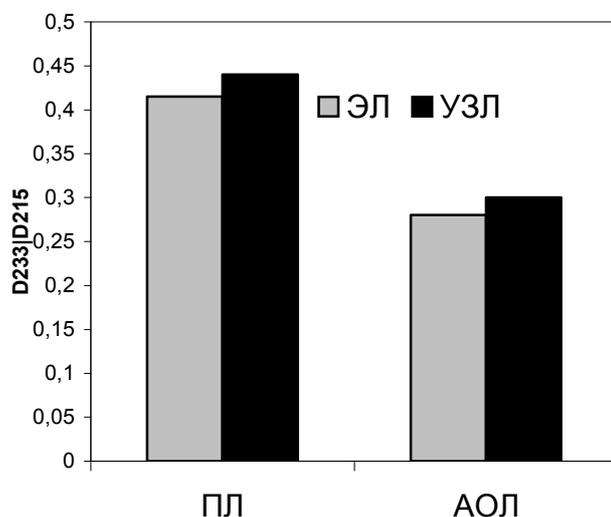


Рисунок 4 – Накопление диеновых конъюгатов в пустых липосомах (ПЛ) и антиоксидантных липосомах (АОЛ)

Содержание МДА в липосомах было более чувствительным показателем как по отношению к способу получения липосом, так и к составу (рис. 5). Включение в состав липосом СОД и α -токоферола вызывало достоверное снижение накопления МДА. Введение глутатиона индуцировало недостоверное снижение концентрации МДА, а АТФ – увеличение.

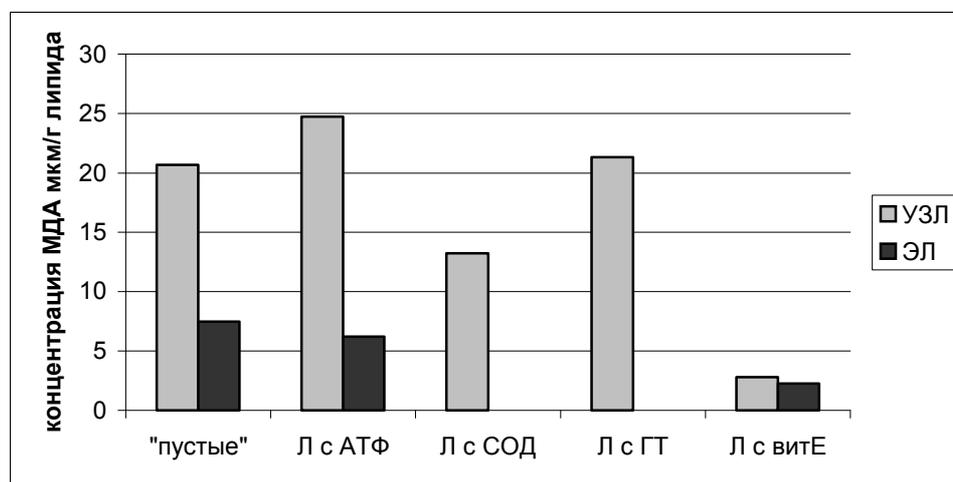


Рисунок 5 – Накопление малонового диальдегида (МДА) в пустых липосомах и антиоксидантных липосомах (АОЛ)

Выводы. Липосомы, полученные путём ультразвуковой сонификации, могут быть калиброваны по их размерам методом гель-фильтрации. Использование метода гель-фильтрации позволяет отделить липосомы от невключившихся веществ. Перекисное окисление липидов в липосомах зависит как от способа получения, так и их состава. Введение α -токоферола в состав липосом значительно снижает накопление в них продуктов перекисного окисления липидов. Метод экструзии позволяет получать липосомы необходимого размера и с низким содержанием продуктов перекисного окисления липидов.

Библиографический список

1. Воронцова, Н.Л. Свободнорадикальное окисление и миокард / Н.Л. Воронцова, О.Л. Барбараши, С.А. Бернс. – Новосибирск: Кузбассвузиздат АСТШ, 2005.
2. Действие антиоксидантов на кинетику цепного окисления липидов в липосомах / О.В. Васильева [и др.] // Биологические мембраны. – 1998. – Т. 15, № 2. – С. 177-183.
3. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А.П. Каплун [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 1.
4. Краснополюский, Ю.М. Некоторые аспекты технологии получения липосомальных форм лекарственных препаратов / Ю.М. Краснополюский, А.Е. Степанов, В.И. Швец / Методы синтеза и технология производства лекарственных препаратов. – 1999. – С. 20-23.
5. Расчет размера липосом по оптической плотности / Г.Н. Сорокоумова [и др.] // Биофизика. – 2002. – Т. 47, № 2. – С. 268-276.
6. Production of large unilamellar vesicles by a rapid extrusion procedure characterization of size distribution, trapped volume and ability to maintain a membrane potential / M.J. Hope [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1985. – V. 812. – P. 55-60.
7. ATP-loaded liposomes effectively protect mechanical functions of the myocardium from global ischemia in an isolated rat heart / D.D. Verma [et al.] // J. Control Release. – 2005. – V. 108 (2-3) . – P. 460-471.
8. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors / D.C. Drummond [et al.] // The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 691-743.

УДК 615.2/3:547.022:541

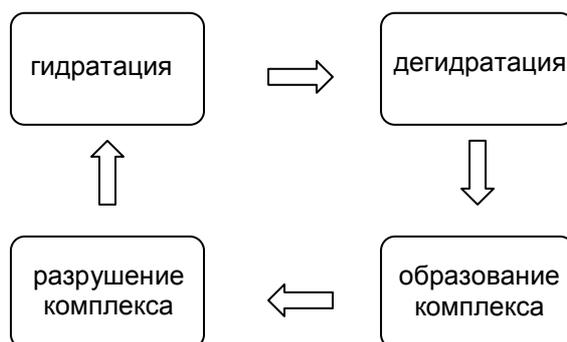
Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь, Т.Н. Сысоева, Д.В. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение поверхностно-активных свойств водных растворов высокомолекулярных соединений

Изучение поверхностно-активных свойств действующих и вспомогательных веществ является одним из важных этапов рационального подбора компонентов лекарственной формы. Основной количественной характеристикой поверхностно-активных веществ (ПАВ), а также поверхностно-инактивных (ПИВ) и поверхностно-неактивных (ПНВ) является величина поверхностного натяжения их растворов (σ , [Н/м]). На качественном уровне поверхностное натяжение тесно связано с ключевыми молекулярными дескрипторами, описывающими и лиотропность: энергией гидратации и коэффициентом распределения в системе «октанол-вода» [1,2].

Важным достижением отечественной науки в совершенствовании «лиодескрипторов» является разработка систем, описывающих способность молекул к гидратации и образованию комплексов с другими молекулами. В первую очередь это связано с тем, что в рамках цикла, приведённого на схеме ниже, происходит подавляющее большинство элементарных актов как химических реакций, так и взаимодействия «вспомогательные вещества – действующие вещества».



Пионерские работы в направлении создания дескрипторов, описывающих гидратные оболочки, принадлежат Иогансену и Драго. В настоящее время наиболее используемыми являются дескрипторы, разрабатываемые Раевским и соавторами в рамках программы НУВОТ. Наиболее значимыми из них являются донорные и акцепторные факторы свободной энергии, а также энтальпии ВС для наиболее сильного донорного и акцепторного центра в молекуле.

В связи с вышесказанным, эмпирическое изучение свойств высокомолекулярных соединений (ВМС) должно уступить место систематическому анализу зависимости важных в прикладном отношении физико-химических дескрипторов ВМС от деталей строения молекул ВМС. Водные растворы некоторых ВМС подобны

биологическим коллоидным системам. Однако в зависимости от концентрации они могут образовывать как растворы, подобные истинным, так и мицеллообразующие. По достижении критической концентрации происходит дегидрирование молекул ПАВ и соединение их в агрегаты. Целью данного исследования явилось количественное изучение зависимости величины поверхностного натяжения ВМС от их структуры, что, возможно, приведёт к формированию ряда практически важных рекомендаций для рационального подбора компонентов лекарственных форм.

Объектами исследования стали следующие ВМС: полиэтиленоксид (ПЭО), полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливинилпирролидон (ПВП) и производные метилцеллюлозы (последние оказались неактивными).

Таблица 1 – Величина поверхностной активности и параметры адсорбционного слоя водных растворов ВМС

ВМС	Поверхностная активность $-(\Delta\sigma/\Delta C)\times 10^3$	Поверхностный избыток $\Gamma_\infty \times 10^9, \text{кмоль/м}^2$	Параметры адсорбционного слоя		
			$S, \text{Å}^2$	$l \times 10^3, \text{Å}$	$V \times 10^3, \text{Å}^3$
ПЭО-400	103,2	20,0	8,3	0,8	6,6
ПЭГ-400	102,1	7,7	21,6	3,1	66,4
ПЭГ-1500	358,5	4,16	39,8	1,7	66,4
ПЭГ-4000	450,0	12,5	13,3	5,0	29,8
ПЭГ-6000	1202,0	16,7	9,9	6,7	66,3
ПВП	578,0	16,6	9,9	0,2	165,0

Для определения поверхностного натяжения водных растворов в диапазоне концентраций от 0,015 до 1% использовали прибор Ребиндера. Измерения проводили через 15 мин. после приготовления растворов, когда в адсорбционном слое устанавливалось динамическое равновесие. Зависимость величины поверхностного натяжения от концентрации показана на рис. 1.

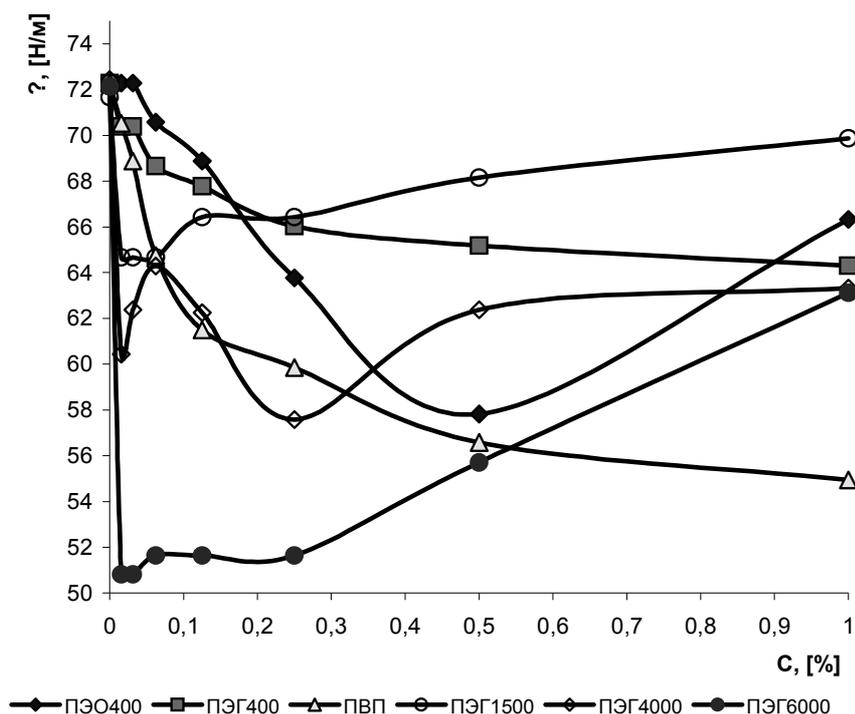


Рисунок 1 – Изотерма поверхностного натяжения водных растворов ВМС

Параметры адсорбционного слоя характеризовали величиной поверхностного избытка Γ_∞ (табл. 1), которую определяли по графической зависимости $1/\Gamma-1/C$. Толщину адсорбционного слоя рассчитывали по формуле $l = (\Gamma_\infty M) / \rho$, где l – длина молекулы, M – молярная масса ВМС, ρ – плотность ВМС. Площадь, занимаемую молекулой ВМС, рассчитывали как обратное произведение предельного поверхностного избытка и числа Авогадро [3].

Анализ кривых показывает, что ПЭО-400 и ПЭГ-400 свойственна низкая поверхностная активность. Даже в 1% растворе σ понижается всего до 65×10^{-3} Н/м. В растворах ПЭГ-4000 и ПЭГ-1500 при небольших концен-

трациях поверхностное натяжение резко падает, а затем, по мере увеличения концентрации, повышается вязкость растворов, что приводит к увеличению поверхностного натяжения.

Следовательно, при использовании поверхностных свойств в качестве дескрипторов в процессе оптимизации лекарственных форм следует учитывать, что безусловной валидностью обладают только инвариантные к концентрации величины. В первую очередь это градиент поверхностного натяжения по концентрации ($\Delta\sigma/\Delta C$) иначе именуемый поверхностной активностью.

Величину поверхностной активности находили по тангенсу угла наклона касательной к изотерме поверхностного натяжения при концентрации, стремящейся к нулю. Нахождение её при других концентрациях ВМС может привести к неточности определения. Последнее связано с тем, что при больших концентрациях уменьшается площадь адсорбционного слоя за счёт его сжатия. Кроме того, в объёме раствора начнётся процесс десорбции и временно нарушится динамическое равновесие.

Выводы

1. Изучены поверхностно-активные свойства ряда ВМС.
2. Рассчитаны параметры адсорбционного слоя: площадь и объём, занимаемые молекулой ПАВ, толщина слоя.
3. Показано, что поверхностная активность может быть использована в качестве дескриптора оптимизации состава лекарственных форм.

Библиографический список

1. *Obatake, O.M. The hydration energy as a key factor determining the stability of different molecular conformations / O.M. Obatake // Proc. Natul. Acad. Sci. USA. – 1987. – Vol. 84. – P. 3086-3097.*
2. *Viswanadhan, V.N. Parameters derived for calculation of Log P / V.N. Viswanadhan // J. Comp. Chem. – 1988. – Vol. 9. – P. 80-91.*
3. *Измайлова, В.Н. Поверхностные явления в белковых системах / В.Н. Измайлова, Г.П. Ямпольская, Б.П. Сумме. – М.: Химия, 1998. – 225 с.*

УДК 615.454:014.22:616.31

Ю.Т. Новиков, В.Н. Ананьев, В.А. Фурин, С.В. Опарин, С.А. Чемезов

ООО «Аптека Реагент», г. Тюмень

Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

Дорожная стоматологическая поликлиника станции Свердловск, г. Екатеринбург

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Разработка рецептуры и технологии изготовления лекарственных стоматологических шин

Одним из наиболее значительных этапов комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта является местное медикаментозное лечение, которое является не менее, если не более эффективным, чем применение резецирующих хирургических подходов [1,2]. При этом чрезвычайно важен правильный выбор способа доставки лекарственного вещества в очаг патологии.

Традиционно применяются следующие способы доставки: аэрозольные орошения, ингаляции, промывание под давлением из шприца, ротовые ванночки, аппликации и инстиляции в составе десневых повязок, введение в пародонтальные карманы с помощью турунд, электрофорез, магнитофорез, инъекции.

Перечисленные лекарственные формы и способы доставки имеют существенные недостатки. Антибактериальные полоскания и ирригации малоэффективны ввиду быстрого вымывания лечебного раствора из зубодесневого кармана, благодаря высокой скорости выделения бороздковой жидкости [3]. Апплицируемые гели действуют в зубодесневом кармане около 12 минут. По истечении этого времени в зубодесневом кармане остаётся лишь половина введенных лекарственных препаратов. В подавляющем большинстве случаев такой концентрации недостаточно для полноценной и эффективной терапии [3,4]. Кроме того, быстрому вымыванию лекарственных веществ из зубодесневого кармана способствуют артикуляционные движения губ и щек больного во время разговора, глотания и т.п.

Принимая во внимание данные факторы, многие авторы считают наиболее перспективными для местной консервативной терапии воспалительных заболеваний пародонта применение иммобилизованных лекарственных препаратов пролонгированного действия [5,6,7,8,9]. В качестве таковых на всех этапах предлагаются лекарственные стоматологические шины (ЛСШ) на основе желатина, рецептура и технология изготовления которых разработаны авторами данной статьи (оформлена заявка на изобретение № 2004129557/14(032200) от 08.10.2004, РФ. Получено решение ФИПС о выдаче патента).

ЛСШ представляют собой мягкие пластинки длиной 50 или 100 мм, шириной около 5 мм и толщиной около 2 мм. Такие размеры шин обеспечивают возможность медикаментозного лечения одного квадранта или всей верхней или нижней челюсти наложением одной шины. Основу шин составляет желатиновый гель с добавле-

нием глицерина, придающего шинам способность изгибаться по форме челюсти. Такая основа, также обеспечивает длительность действия лекарственных веществ (3-5 часов при применении днём и в течение всей ночи при применении перед сном), прочную фиксацию плёнки на слизистой за счёт адгезионных свойств желатина, высокую степень высвобождаемости лекарственных веществ, экономическую доступность, связанную с дешевизной и доступностью желатина и глицерина.

Лекарственные стоматологические шины применялись при лечении 72 пациентов с диагнозом генерализованный пародонтит легкой степени.

Вначале был проведён базовый комплекс лечения, включающий профессиональную гигиену полости рта, обучение пациентов индивидуальной гигиене полости рта, устранение местных этиологических факторов, приводящих к хронической микротравме и функциональной перегрузке тканей пародонта (некачественные пломбы, зубные протезы и т.п.).

Затем пациентов обучали применению ЛСШ и назначали курс терапии по следующей схеме. В течение 3 дней антибактериальная терапия проводилась ЛСШ, содержащими в качестве лекарственного средства малавит.

Далее в течение 3 суток пациенты применяли утром ЛСШ с тренталом, а перед сном – с тимогеном. Местное применение трентала позволяет быстро купировать микроциркуляторные расстройства, улучшить реологические свойства крови и нормализовать снабжение тканей кислородом, что устраняет такие ведущие патогенетические факторы, как венозный застой, повышенная проницаемость сосудов, клеточная экссудация и фильтрация, гипоксия пародонтальных тканей. Тимоген способствует повышению иммунитета и интенсификации репаративных процессов, угнетённых при воспалительных заболеваниях пародонта, что позволяет разорвать «порочный круг» патогенеза этих заболеваний.

На заключительном этапе лечения для закрепления достигнутых результатов пациенты применяли ЛСШ с колларголом в течение 3 дней утром и перед сном. Колларгол, обладая вяжущим, антисептическим и противовоспалительным действием, хорошо эпителизирует раневые поверхности на слизистых оболочках и восстанавливает их плотность и консистенцию.

В результате проведённого курса патогенетической терапии композицией иммобилизованных препаратов в основной группе индекс кровоточивости РВИ (papilla bleeding index) стал равен «0», тогда как в контрольной группе кровоточивость сохранилась в 20% случаев. Индекс гигиены Грина-Вермиллиона (ОИ-S) в основной группе уменьшился на 81,6%, в контрольной – на 79,4%. Пародонтальный индекс Рассела (PI) в основной группе уменьшился на 62,0%, при 55,9% в контрольной группе. На девятые сутки терапии в основной группе 100% пациентов находились в состоянии клинического благополучия и стойкой ремиссии, тогда как в контрольной группе 20% пациентов потребовалось дополнительное лечение.

Побочные и аллергические реакции при применении ЛСШ не наблюдались, что обусловлено малыми дозами лекарственных веществ в шинах. Аппликация шин не травматична и легко осваивается пациентами.

Простота применения и длительность действия шин позволяет проводить непрерывный курс медикаментозной терапии как в домашних, так и в рабочих условиях.

Шины могут применяться как средство монотерапии, а также в комплексе с другими методами лечения (хирургическими, ортопедическими, физиотерапевтическими и др.).

Таким образом, предлагаемый способ патогенетической терапии генерализованного пародонтита лёгкой степени композицией иммобилизованных препаратов позволяет эффективно и в короткие сроки купировать воспалительный процесс и добиваться не только состояния стойкой ремиссии, но и полного излечения данной патологии.

Была разработана технология изготовления ЛСШ. Лекарственные вещества в виде водной дисперсии вводились в желатин-глицериновую массу при температуре 40-42°C. Масса разливалась в формы слоем 3 мм. После застывания полученные пластины высушивались до остаточной влажности не более 16% и разрезались на шины указанных выше размеров.

Качество шин контролировалось по таким параметрам, как описание, средняя масса, влажность, pH, подлинность и количественное содержание лекарственных веществ.

Библиографический список

1. Greenstein, G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy a review / Greenstein G. // *J. Periodontol.* – 1992. – V. 3. – P. 118-130.
2. Безрукова, И.В. Новые методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / И.В. Безрукова // *Новое в стоматологии.* – 2001. – № 4. – С. 55-57.
3. Microbiological observation at periodical sublingual antimicrobial irrigation of periodontal pocets / Dahlen G. [et al.] // *J. Dent. Res.* – 1989. – V. 8. – P. 1714-1715.
4. Goodson, J.M. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy a review / Goodson J.M. // *J. Periodontol.* – 1992. – V. 3. – P. 118-130.
5. Новая адресная иммобилизованная лекарственная форма – лекарственные желатиновые пленки / В.Н. Ананьев [и др.]. – М.: Мед. книга, 2004. – 216 с.

6. Барер, Г.М. Современные тенденции выбора методов лечения больных с патологией пародонта / Г.М. Барер, Т.И. Лемецкая // *Стоматология на пороге третьего тысячелетия: материалы Рос. науч. форума.* – М., 2001. – С. 133-134.
7. Опарин, С.В. Профилактика заболеваний пародонта / С.В. Опарин // *Стоматология XXI века: вопросы профилактики: материалы I общерос. конгр.* – Пермь, 2001. – С. 137-138.
8. Пат. 2264817 Российская Федерация, А 61 К 35/32, А 61 L 15/00. Способ лечения заболеваний слизистых оболочек / Ю.Т. Новиков, В.Н. Ананьев, В.А. Фурин, А.Е. Маринин, Г.А. Клебановская, Л.Д. Сипачева, Н.Ю. Латенкова, Л.Н. Калинина, Л.И. Верховцева (РФ). – № 2003118497/14; заявлено 23.06.2003; опубл. 27.11.2005.

УДК 615.451.16 : 615.322

Дж. О. Одуладжа, Е.В. Дрожжина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Выбор условий экстрагирования корневищ сабельника болотного

Сабельник болотный, *Comarum palustre L.* – многолетний полукустарник из семейства розоцветных (*Rosaceae*), широко распространённый в России. В народной и научной медицине настойка и отвар из корневищ сабельника применяются при различных воспалительных процессах. Фармакологическое действие сабельника болотного обусловлено наличием биологически активных веществ, в частности дубильных веществ.

Процесс воспаления наблюдается фактически при многих заболеваниях, и его устранение немаловажно в терапии. В медицинской практике при воспалении обычно применяют нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, некоторые из них имеют серьёзные и нежелательные побочные эффекты. Они могут ухудшать здоровье больного. В связи с этим возникает необходимость поиска других препаратов, например растительного происхождения.

Количество и качество полученного экстракта сухого из растения зависит от методов экстрагирования и факторов, влияющих на процесс экстрагирования [1,2].

Целью настоящей работы является выбор условий экстрагирования для наработки сабельника болотного экстракта и оценка его фармакологической активности.

В связи с этим использован метод математического планирования для оптимизации процесса экстрагирования. В качестве факторов, определяющих процесс, учитывали размер частиц сырья, проходящих через сито с диаметром пор 1, 2 и 3 мм, экстрагенты для извлечения – вода очищенная, 20 и 40% спирт этиловый и соотношение сырья к экстрагенту (1:5, 1:7 и 1:9). Параметром оптимизации служило противовоспалительное действие сабельника болотного экстрактов.

При варьировании выбранных факторов поставили двенадцать опытов. Для получения извлечения использован метод перколяции. Полученные вытяжки упаривали и сушили в полочной сушилке при температуре 100-105°C.

Противовоспалительное действие сабельника болотного экстрактов изучали на модели формалинового отёка лапы у крыс [4]. Эксперимент был поставлен на 65 беспородных крысах самцах массой тела 180-200 г. Растворы изучаемых экстрактов вводили перорально в течение 7 дней до постановки опыта в дозе 20 мг/кг. Контрольным животным вводили очищенную воду тем же способом и в том же объёме, что и в опытных группах. Отёк моделировали с помощью подкожного введения 2% водного раствора формалина. О развитии отёка судили по изменению объёма лапы крысы через 1, 2, 3, 4, 5, 24 и 48 часов после введения раствора формалина.

Активность изучаемых веществ выражали в абсолютных значениях или процентах угнетения воспаления по отношению к контролю. Также рассчитывали процент угнетения воспаления.

$$\% \text{ угнетения воспаления} = \left(1 - \frac{V_{(\text{экст})} - V_{0(\text{экст})}}{V_{(\text{конт})} - V_{0(\text{конт})}} \right) \times 100,$$

где $V_{0(\text{экст})}$ – объём лапки, измеренный до введения формалина у животного, получившего экстракт; $V_{(\text{экст})}$ – объём лапки, измеренный через определённый промежуток времени после введения; $V_{0(\text{конт})}$ – объём лапки, измеренный до введения формалина у контрольного животного; $V_{(\text{конт})}$ – объём лапки контрольного животного, измеренный через определённый промежуток времени после введения.

В результате совместного решения уравнений регрессии установлено, что наиболее фармакологически эффективный экстракт, обладающий удовлетворительными технологическими свойствами, был получен при проведении процесса экстрагирования водой с размером частиц, проходящих через сито с размером 2 мм. Лекарственные препараты, проявляющие процент угнетения воспаления больше 30%, считают обладающими противовоспалительной активностью. В нашем исследовании процент угнетения составил 89%.

Таким образом, для наработки сабельника болотного экстракта сухого с целью дальнейшего фармакологического изучения в качестве экстрагента была выбрана вода, размер частиц от 1 до 2 мм и соотношение сырья к экстрагенту 1: 9 без учёта степени набухания.

Библиографический список

1. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие для вузов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – М., 2004. – 558 с.
2. Пономарёв, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарёв. – М.: Медицина, 1976. – 185 с.
3. Winter, C.A. Carragenin – induced oedema in hind paw of rat as an assay for anti-inflammatory drugs. / C.A. Winter, E.A. Risley, G. W. Nuss // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1962. – Vol. 111. – P. 544-547.

УДК 615.451.16: 615.322

М.Г. Ожигова, С.А. Минина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Технология гранулирования экстрактов из листьев крапивы двудомной и травы горца птичьего

В процессе разработки фитопрепарата, предназначенного для лечения урологических заболеваний, были получены липофильный полиэкстракт из листьев крапивы двудомной и сухие экстракты из листьев крапивы двудомной и травы горца птичьего (спорыша). Так как экстракты обладают низкими технологическими свойствами, для создания лекарственной формы экстракты подвергали гранулированию.

Сухие экстракты из листьев крапивы и травы спорыша представляют собой гидрофильные, мелкодисперсные порошки, обладающие незначительной сыпучестью и насыпной плотностью. Липофильный полиэкстракт из листьев крапивы является пластичной массой с температурой плавления $42,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, не обладающей сыпучестью и нерастворимой в воде.

Для создания гранул в качестве вспомогательных веществ использовали лактозу, крахмал и твин-80. Лактоза является наполнителем, обладающим способностью снижать гигроскопичность экстрактов (Шигарова, 1998). Крахмал картофельный выбран в качестве разрыхлителя, так как липофильный полиэкстракт нерастворим в воде. Для смешивания и равномерного распределения липофильного полиэкстракта в порошкообразных веществах готовили дисперсию: к расплавленному полиэкстракту добавляли водный раствор твина-80, перемешивали, а затем полученную дисперсию наносили в качестве гранулирующего агента на подготовленную смесь порошков. Подвергали влажной грануляции, сушили и проводили сухую грануляцию.

Для приготовления дисперсии липофильного полиэкстракта из листьев крапивы в выпарную чашку отвешивали твина-80 в количестве 0,9 г и заливали горячей водой очищенной в количестве 30 мл. При перемешивании стеклянной палочкой готовили раствор твин-80 в воде. После растворения твина в горячий раствор вносили полиэкстракт в количестве 10,0 г, содержимое нагревали и энергично перемешивали до полного диспергирования экстракта.

Массу для гранулирования готовили путём смешения компонентов. Загружали в фарфоровую ступку просеянные и отвешенные порошки в следующей последовательности: лактозу в количестве 90,0 г, крахмал – 9,7 г, сухие экстракты – по 20 г. Смесь тщательно перемешивали пестиком в течение 15-20 минут, после чего туда выливали заранее приготовленную горячую дисперсию. Снова перемешивали, добиваясь равномерного распределения темно-зелёной дисперсии по всей массе порошков.

Образовавшуюся массу тёмно-зелёного цвета подвергали влажной грануляции через сито с диаметром отверстий 2 мм и сушили на противнях в полочной сушилке при температуре $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$. Высушенные гранулы подвергали сухой грануляции через гранулятор с диаметром отверстий 2 мм. Технологические свойства гранулята представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Технологические свойства гранулятов

Связующий агент	Содержание частиц размером 0,25-3,0 мм, %	Насыпная плотность, кг/м ³	Сыпучесть, г/с	Прочность на истирание, %	Распадаемость, мин.
Дисперсия полиэкстракта	97,8±0,5	648±18	7,00±0,08	98,9±0,1	3,4±0,1
20% раствор лактозы	97,9±0,5	617±15	7,71±0,21	99,0±0,2	3,5±0,1
10% раствор поливинилпирролидона	97,9±0,3	599±21	7,08±0,25	99,0±0,1	3,4±0,3
3% раствор метилцеллюлозы	92,1±0,3	654±18	6,99±0,14	98,7±0,2	3,5±0,2
5% крахмальный клейстер	95,1±0,4	638±15	6,95±0,10	98,2±0,2	3,2±0,1

Для сравнительной оценки качества гранул, полученных при увлажнении дисперсией полиэкстракта как связующего, изготовили грануляты с другими видами гранулирующих агентов, широко применяемых в фармацевтической технологии: 20% раствор лактозы (гранулят 2), 10% раствор поливинилпирролидона (ПВП) (гранулят 3), 3% раствор метилцеллюлозы (гранулят 4) и 5% крахмальный клейстер (гранулят 5). Проводили влажную грануляцию, и массу сушили на противнях в полочной сушилке. Остаточная влажность гранул не превышала 3%. Высушенные гранулы подвергали сухой грануляции через тот же гранулятор. Технологические свойства гранулятов приведены в табл. 1.

На основании анализа полученных данных установлено, что грануляты, в которых применяли классические связующие агенты, по изучаемым технологическим свойствам близки грануляту, в котором для связывания использована дисперсия полиэкстракта. Однако использование дисперсии позволяет сократить затраты времени и средств, требуемых на приготовление специального связующего.

Таким образом, разработанная технология гранулирования, включающая использование дисперсии липофильного полиэкстракта из листьев крапивы в качестве связующего агента, позволяет получать гранулят, удовлетворяющий требованиям ГФХІ.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Шигарова, Л.В. Разработка и оптимизация технологии препаратов из корня женьшеня: автореф. дис. ... канд. фармацев. наук: (15.00.01) / Шигарова Лариса Владимировна. – СПб., 1998. – 23 с.

УДК 615.322:547.458].012

О.С. Охременко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Экстракция полисахаридов из плодов софоры японской в присутствии поверхностно-активных веществ

Фитопрепараты (ФП), содержащие комплекс биологически активных веществ (БАВ), характеризуются широким спектром фармакологического действия, эффективностью и малой токсичностью, что позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний без риска возникновения побочных явлений. Номенклатура и объём предложений на рынке ФП не соответствуют потребности, рост которой отмечается в последние годы [3]. В наибольшей степени это касается мягких лекарственных форм для наружного применения. Объектом нашего исследования являются плоды софоры японской, известные своей противовоспалительной и ранозаживляющей активностью. Было показано [2], что данная фармакологическая активность обусловлена как присутствием в плодах софоры японской большого количества флавоноидов, так и наличием других БАВ, в частности полисахаридов.

Ранее нами установлено что, использование в качестве экстрагента ионогенного поверхностно-активного вещества (натрия олеата, натрия лаурилсульфата) позволяет достаточно полно извлечь из плодов софоры японской комплекс флавоноидов без применения летучих и пожароопасных растворителей [4]. Сочли целесообразным изучить эффективность выбранного способа экстракции по отношению к другим БАВ плодов софоры японской, в частности полисахаридам.

Цель работы – изучение эффективности экстракции полисахаридов из плодов софоры японской в присутствии поверхностно-активных веществ.

В работе использовали образцы сырья плодов софоры японской, заготовленные в Краснодарском крае в 2005 г. (образец собственной заготовки) и сырьё промышленной заготовки, поступающее на Краснодарскую фармацевтическую фабрику для получения настойки.

Отбор проб для анализа проводили согласно общей фармакопейной статье ОФС 42-0013-03.

Таблица 1 – Характеристика плодов софоры японской

Характеристика	Образцы сырья	
	Сырьё собственной заготовки (образец 1)	Промышленный образец (образец 2)
Влажность	9,8±0,12	11,2±0,18
Зола общая	0,2±0,08	1,1±0,24
Зола, нерастворимая в 10% р-ре хлороводородной кислоты	0,5±0,10	0,5±0,17
Содержание флавоноидов, %	6,10±0,15	5,80±0,12
Средние размеры частиц сырья, мм	1,08	1,05

Для изучения эффективности экстракции полисахаридов из плодов софоры японской системой растворителей в присутствии поверхностно-активных веществ (ПАВ) были использованы в качестве экстрагентов 0,5% водные растворы ионогенных ПАВ (натрия олеат, натрия лаурилсульфат) в соотношении сырьё – экстрагент (1:5).

Количественное определение полисахаридов проводили по методике ГФХІ [5].

Результаты эксперимента, отражающие эффективность экстракции полисахаридов из плодов софоры японской в присутствии ПАВ отражены в табл. 2.

Таблица 2 – Эффективность экстракции полисахаридов из плодов софоры японской в присутствии поверхностно-активных веществ

№ образца, экстрагент	Содержание полисахаридов, в пересчёте на сухое сырьё, %	Метрологическая характеристика
1	Воды	$x=6,24$ $Sx=0,062$ $\varepsilon=2,1$
	Раствор натрия олеата 0,5%	$x=8,56$ $Sx=0,048$ $\varepsilon=1,8$
	Раствор натрия лаурилсульфата 0,5%	$x=8,38$ $Sx=0,042$ $\varepsilon=1,5$
2	Воды	$x=5,48$ $Sx=0,038$ $\varepsilon=1,6$
	Раствор натрия олеата 0,5%	$x=7,82$ $Sx=0,045$ $\varepsilon=1,3$
	Раствор натрия лаурилсульфата 0,5%	$x=7,15$ $Sx=0,035$ $\varepsilon=1,4$

Эксперимент показал, что использование в качестве экстрагента воды, содержащей ПАВ, обеспечивает более высокую степень извлечения полисахаридов из плодов софоры японской по сравнению с водой, которая является традиционным экстрагентом полисахаридов. Анализируя полученные данные, установили, что эффективность экстракции полисахаридов из плодов софоры в присутствии олеата натрия несколько выше, чем в присутствии лаурил сульфата натрия.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что использование в качестве экстрагента водных растворов ионогенных ПАВ позволяет повысить эффективность экстракции не только в отношении флавоноидов [4], как было показано нами ранее, но и полисахаридов из плодов софоры японской.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд. доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Дрозд, Г.А. Фармакогнозистически-иммунологическое изучение плодов софоры японской *Fruktus Sophora Japonicae* / Г.А. Дрозд, Л.А. Горбачева // Фармация. – 1994. – № 1. – С. 34-37.
3. Мироненко, Т.А. Аптечный ассортимент: фитопрепараты / Т.А. Мироненко // Новая аптека. – 2000. – № 8. – С. 50-53.
4. Экстракция плодов софоры японской в присутствии ПАВ / О.С. Охременко [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – С. 123-126.
5. Охременко, О.С. Полисахариды плодов софоры японской / О.С. Охременко, О.И. Попова // Известие высших учебных заведений Северо-Кавказского региона. Естественные науки. – 2006 (Спец выпуск «Фармакология»). – С. 52-54.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

О.Г. Панкратова, Е.Т. Жиликова

Белгородский государственный университет, г. Белгород

Корригирование горького вкуса модельных смесей для создания детских лекарственных форм на основе буквицы лекарственной

В последние годы отмечается увеличение числа случаев желчнокаменной болезни у детей, чему способствуют такие часто встречающиеся патологии, как холециститы, холангиты, дискинезии желчевыводящих путей

и другие заболевания [1]. Основными факторами, способствующими учащению желчнокаменной болезни у детей, по мнению доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детской гастроэнтерологии ХМАПО О.В. Белоусова, являются особенности питания, роста, образа жизни ребёнка, экологические и иные внешние воздействия окружающей среды.

Приём лекарственных средств у детей сопровождается определёнными стрессовыми состояниями, что объясняется трудностями приёма твёрдых лекарственных форм, их дозировкой и вкусовыми характеристиками. Поэтому к лекарственным формам для детей предъявляют ряд требований [2]:

1. Лекарственные средства должны быть жидкими, так как сохраняется большая точность дозирования (по сравнению с таблетированными формами); обеспечивается быстрое всасывание препарата и развитие эффекта.

2. Лекарственные средства должны быть приятными на вкус. В противном случае принятие препарата будет вызывать у ребёнка отторжение, что в свою очередь негативно скажется на приёме лекарственного средства и оказании терапевтического эффекта.

В настоящее время многие специалисты при назначении желчегонных средств отдают предпочтение препаратам растительного происхождения [1].

Целью нашей работы является создание жидкого корректирующего раствора на основе растительного сырья.

Сырье и материалы: трава буквицы лекарственной (*Betonica officinalis*), собранная в начале цветения.

Корректирующие вещества: сахароза, сорбит, сахаринат натрия.

Трава буквицы лекарственной не является фармакопейным сырьём в России, однако имеется много данных в литературе о применении этого растения в народной медицине [4]. Данное сырьё является зарегистрированным [3] в Германии, Франции, Болгарии, что привлекло наше внимание и заставило рассмотреть возможности внедрения лекарственных форм на основе травы буквицы лекарственной в России.

По данным литературы [5], трава буквицы лекарственной содержит горькие и дубильные вещества (до 20%), что обуславливает горько-вяжущий вкус её растворов [3]; бетоницин, стахидрин (2,42%), флавоноиды (до 1,54%), эфирные масла (до 0,83%), смолы, микроэлементы (калий, марганец, железо, барий, селен, свинец, бор, алюминий, хром, цинк и др.), витамины С и К.

Содержание в надземной части буквицы лекарственной биологически активных веществ различных фармакологических групп обуславливает довольно широкое её использование в народной медицине [4]. В виде настоя траву буквицы применяют как желчегонное, противовоспалительное, гипотензивное, усиливающее обмен веществ средство.

В данной работе провели сравнение между корректированием горького вкуса вытяжек, полученных из измельчённого растительного сырья и измельчённого растительного сырья. Измельчение 10,0 г высушенной травы буквицы лекарственной проводилось на шаровой мельнице. За рабочую фракцию принято измельчённое сырьё с диаметром частиц от 0,315 до 1 мм. В качестве эталона горького вкуса был предложен димедрол. Во-первых, раствор димедрол имеет ярко-выраженный горький вкус, а во-вторых, в педиатрической концентрации обладает незначительным местно-анестезирующим действием, что может быть соотнесено с вяжущим эффектом настоев буквицы лекарственной [3].

Экспериментальная часть

При проведении эксперимента по корректированию горького вкуса был сделан обзор по основным методам организации и оценки качества экспертиз. По мнению К. Шишова, существует несколько способов групповых экспертиз:

- Метод комиссий;
- Метод суда;
- Метод мозговой атаки;
- Метод Делфи;
- Метод сценариев;
- Метод прогнозного графа.

В фармацевтической практике при корректировании детских лекарственных форм наиболее часто используют органолептический метод, предложенный А.И. Тенцовой. Он и послужил основой нашего исследования [6].

Проводя органолептический метод оценки вкуса, придерживались ряда требований:

1. Создание единой обстановки проведения дегустации.
2. Хорошее знание аналитических особенностей органов чувств. Эксперты за 1 час до эксперимента не должны принимать кофе, спиртные напитки, курить и не должны испытывать чувство голода.
3. Хорошая информированность экспертов в области поставленной задачи.

Эксперимент проходил в два этапа. В первом этапе участники (22 человека) оценивали вкусовые характеристики 12 горьких растворов димедрол с различными концентрациями вспомогательных веществ: сахара,

сорбита и сахарината натрия. Во втором этапе участникам было представлено по 6 горьких растворов измельченной и неизмельченной травы буквицы лекарственной с различными концентрациями вспомогательных веществ: сахара, сорбита и сахарината натрия. Экспертам были предложены тематические оценочные анкеты открытого типа, в которых участники определяли оттенки основного и дополнительного вкусов по пятибалльной системе. Каждому оттенку вкуса присваивалась оценка. Чем больше числовой индекс, тем выше маскирующий потенциал корригента. Двойная оценка интенсивности вкуса и дополнительных ощущений обеспечивает лучший подход к выбору корригента.

При очном методе проведения экспертизы участники работали в присутствии организатора экспертизы. В случае затруднений или уточнений поставленной задачи участники могли обращаться за разъяснениями к организатору. Таким образом, использовали элемент проведения экспертизы по методу комиссий. Такой опрос позволил получить большую точность результатов. Однако метод являлся индивидуальным, где каждый эксперт оценивал вкус раствора, исходя из личных убеждений. По полученным данным вывели индекс вкуса как среднее арифметическое от всех показаний участников испытания.

Вкусовые характеристики полученных растворов представлены в таблицах.

Таблица 1 – Тематические оценочные анкеты горького вкуса (оттенки основного вкуса)

Оттенки вкуса	Цифровой индекс
Очень горький	1
Горький	2
Умеренно горький	3
Слабогорький	4
Негорький	5

Таблица 2 – Тематические оценочные анкеты горького вкуса (дополнительные ощущения)

Оттенки вкуса	Цифровой индекс
Очень неприятно	1
Неприятно	2
Индеферентно	3
Приятно	4
Очень приятно	5

Таблица 3 – Вкусовые характеристики полученных растворов димедрола

№ р-ра	Корригент	Объём корригента, мл	Основной вкус	Дополнительный вкус
1	Сахар	5	4,6	3,5
2		10	4,6	3,6
3		20	4,7	3,9
4		40	4,8	4,0
5	Сорбит	10	4,2	3,5
6		20	4,1	3,3
7		40	4,4	3,5
8		80	4,4	3,6
9	Сахаринат натрия	0,017	3,1	2,6
10		0,03	3,0	2,4
11		0,07	3,1	3,7
12		0,13	3,1	2,5

Таблица 4 – Вкусовые характеристики полученных растворов из неизмельченного сырья

№ р-ра	Корригент	Объём корригента, мл	Основной вкус	Дополнительный вкус
1	сахар	20	4,9	3,8
2		40	5,0	3,7
3	сорбит	40	4,8	3,7
4		80	4,8	3,6
5	сахарин	0,07	4,0	2,9
6		0,13	3,8	2,8

Таблица 5 – Вкусовые характеристики полученных растворов из измельчённого сырья

№ п-ра	Корригент	Объём корригента, мл	Основной вкус	Дополнительный вкус
1	сахар	20	4,2	3,1
2		40	4,4	3,3
3	сорбит	40	4,8	3,4
4		80	4,0	3,8
5	сахарин	0,07	4,5	2,8
6		0,13	4,5	3,0

Выводы

1. Корригирование вспомогательными веществами: сахар, сорбит, сахаринат натрия в соотношении 2:3:0,000011 соответственно – максимально маскирует горький вкус растворов димедрола и неизмельчённого растительного сырья; и в соотношении 2:6:0,000021 – измельчённого сырья. Эти данные свидетельствуют о возможности экстраполирования данных по димедролу на растворы неизмельчённого растительного сырья.

2. Установлена интенсификация процесса извлечения экстрактивных веществ при использовании измельчения.

Библиографический список

1. Запруднов, А.М. Хроническая диарея у детей / А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 23-27.
2. Краснюк, И.Н. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / И.Н. Краснюк. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 464 с.
3. *Encyclopedie des Plantes Medicinales.* – Laronsse: Milan, 1997. – 720 с.
4. Ковалева, Н.Г. Лечение растениями / Н.Г. Ковалева. – М.: Медицина, 1972. – 560 с.
5. Губанов, И.А. Дикорастущие полезные растения / И.А. Губанов. – М.: Издательство Московского университета, 1987. – 100 с.
6. Чуешов, В.И. Промышленная технология лекарств / В.И. Чуешов. – Харьков: УкрФА, 1999. – 704 с.

УДК 615.541.1.014.22:615.451.16

Е.В. Пантюхина, Э.Ф. Степанова, А.М. Сампиев

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Биофармацевтические и реологические исследования по выбору оптимального состава мази с экстрактом донника лекарственного

В настоящее время донник лекарственный, несправедливо выведенный на длительный период из списка лекарственных растений, вновь включён в Государственный реестр лекарственных средств как биостимулирующее, вазодилатирующее, антикоагулянтное, отхаркивающее, противовоспалительное средство. В народной медицине это растение используется давно и очень широко при лечении различных заболеваний. Донник лекарственный (*Melilotus officinalis*) сем. *Fabaceae* широко распространён на Европейской части России, Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке и Кавказе [1].

Фитохимический состав травы донника разнообразен в качественном отношении и богат по количеству содержащихся биологически активных веществ (БАВ), таких как фенольные и тритерпеновые соединения, углеводородные производные, азотистые основания, аминокислоты, дубильные вещества, каротиноиды. Наличие в сырье такого спектра БАВ позволяет считать его перспективным для использования в различных направлениях медицинской практики. Вместе с тем, несомненно эффективным шагом на пути реального внедрения лекарственного растительного сырья и средств, полученных из него, является разработка готовых лекарственных препаратов.

Целью настоящего исследования являлся выбор оптимальной мазевой основы для создания мягкой лекарственной формы, содержащей донника лекарственного экстракт жидкий с определяющей антимикробную активность группой фенольных соединений.

Методы исследования. В работе использовали различные гидрофильные и гидрофобные основы, а также донника лекарственного экстракт жидкий (1:5), полученный с использованием в качестве экстрагента полиэтиленоксида 400 в смеси с водой в (соотношении 4:6) методом ремацерации с обработкой ультразвуком [2]. Степень высвобождения полифенольных соединений из мази определяли методом диффузии в 2% агаровый гель при температуре 37°C. Структурно-механические исследования проводили на вискозиметре “Brookfield” RVDV II. Мази готовили по общепринятой технологии [3]. Донника лекарственного экстракт вводили в основу в количестве 30%.

Результаты и обсуждение. В качестве носителей для разрабатываемой мази с экстрактом донника изучали различные составы основ, представленные в табл. 1.

Таблица 1 – Состав мазевых основ для получения 30% мази с жидким экстрактом донника

Компонент	Количество компонентов основ, г					
	1	2	3	4	5	6
ПЭО 4000		30,0				
ПЭО 400	30,0	30,0				
ПЭО 1500	40,0					
Пропиленгликоль 1,2		5,0				
Глицерин					10,0	10,0
Карбопол			1,6			
Триэтаноламина			2,0			
Натрия лаурилсульфат				2,0		
Белый воск				1,0	10,0	
Цетиловый спирт				15,0		
Вазелин					40,0	25,0
Моноглицериды					10,0	
Цетостеариловый спирт						17,0
Твин-80						2,0
Воды очищенной		5,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Полученные в равноценных условиях мазевые композиции с экстрактом донника по качеству соответствовали предъявленным требованиям [4].

Для оценки степени высвобождения полифенольных соединений (фармацевтической доступности) из мазевых композиций изучали их диффузию из каждой мази в агаровый гель. Через 24 часа после внесения точной навески мази оценивали степень диффузии БАВ по величине диаметра зоны окраски агарового геля вокруг лунки. При определении степени диффузии кумаринов и других фенольных соединений предварительно в гель в качестве сигнального взаимодействующего с ними реактива вводили раствор хлорида железа (III) (5 г/100 мл), а для относительного селективного определения из группы фенольных веществ флавоноидов – раствор алюминия хлорида (5 г/100 мл) с добавкой раствора уксусной кислоты разведенной (1 г/100 мл). По данным средних значений диаметра изменения окраски геля строили диаграмму степени высвобождения кумаринов и флавоноидов из мазей, приготовленных на различных основах, представленную на рис. 1.

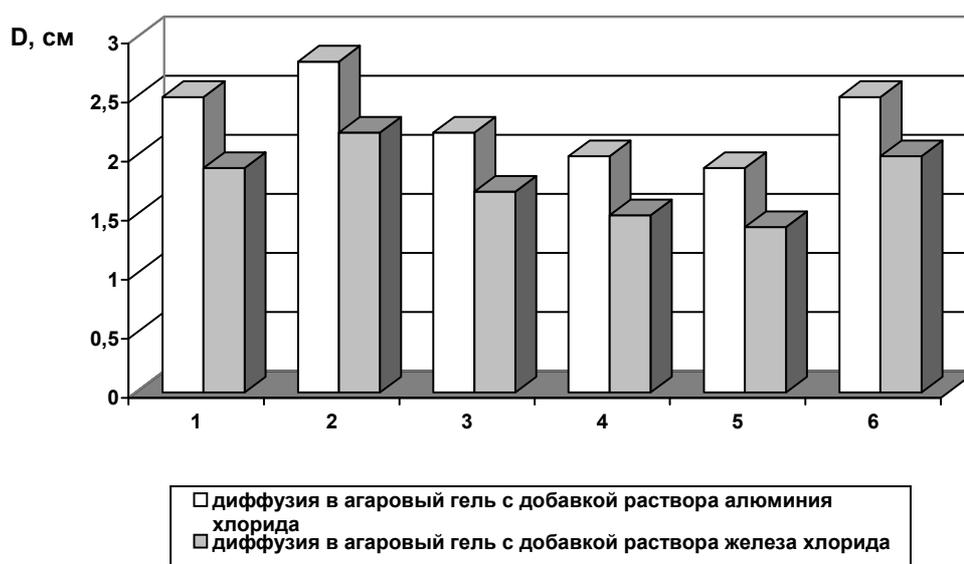


Рисунок 1 – Диаграмма степени высвобождения фенольных соединений из 30% мазей с экстрактом донника на различных основах

Полученные результаты свидетельствуют о том, что максимальную степень высвобождения биологически активных веществ обеспечивает мазевая основа № 2.

Изучение структурно-механических свойств мягких лекарственных форм необходимо при разработке и совершенствовании технологических процессов их производства, определении оптимальных упаковочных средств и условий хранения. Реологические свойства мазей влияют на такие технологические и потребительские показатели, как фасуемость и экструзия из туб, удобство и лёгкость нанесения на кожу, стабильность при хранении [5].

Определение реологических параметров выбранной по результатам биофармацевтического исследования мази с составом № 2 проводили на вискозиметре "Brookfield" RVDV II.

Для оценки консистентных свойств мазей изучали реограммы течения в диапазонах скоростей сдвига. Для этого строили графики зависимости возрастающих и убывающих значений скоростей сдвига (D) от напряжения сдвига (τ) до и после разрушения системы. Реограмма течения мази на полиэтилен-пропиленгликолевой основе представлена на рис. 2.

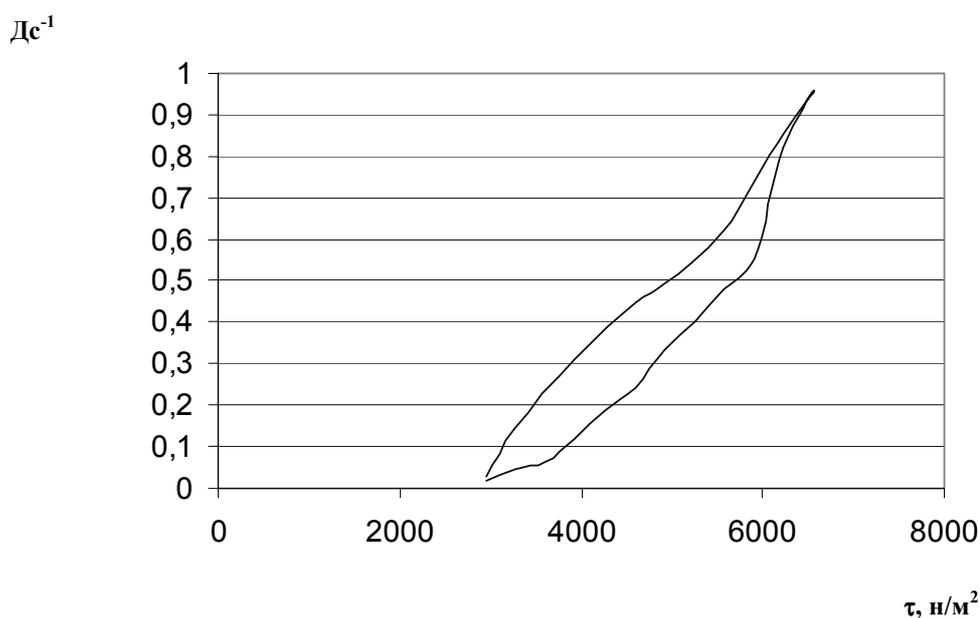


Рисунок 2 – Реограмма течения мази с экстрактом донника на гидрофильной основе

Наличие восходящих и нисходящих кривых, образующих петлю гистерезиса, указывает на то, что представленная композиция обладает тиксотропными свойствами. Наличие и картина петли гистерезиса предполагает достаточную стойкость мази к технологическим воздействиям (на стадиях гомогенизации, фасовки и транспортировки), способность легко выдавливаться из туб и хорошо апплицироваться и намазываться на кожу.

Механическую стабильность рассчитывали как отношение предела прочности структуры не разрушенной системы к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 мин. во внутреннем цилиндре вискозиметра при скорости 1500 мин^{-1} . Для мази № 2 механическая стабильность составила 1,17, что указывает на конденсационный характер внутрисистемной связи, а также на то, что мазь легко восстанавливает свою структуру после разрушения (механических воздействий), стабильна при достаточно длительном хранении.

Таким образом, по результатам изучения реологических характеристик и степени фармацевтической доступности БАВ установлен оптимальный состав мазевой композиции с экстрактом донника лекарственного.

Библиографический список

1. Попов, П.А. Лекарственные растения в народной медицине / П.А. Попов. – Киев: Здоровья, 1970. – С. 72-73.
2. Пантюхина, Е.В. Разработка оптимальной технологии экстракта из травы донника лекарственного / Е.В. Пантюхина // Тез докл. XIII итоговой научной конференции студентов и молодых ученых. – Ставрополь, 2005. – С. 687-688.

3. Тенцова, А.И. *Современные аспекты исследования и производства мазей* / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
4. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье* / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 145.
5. Гладышев, В.В. *Изучение влияния состава носителей мазевых лекарственных форм на их реологические свойства* / В.В. Гладышев // *Актуальные вопросы медицины и биологии*. – Днепропетровск, 1997. – С. 359-363.

УДК 543.257.5:615.322

Н.М. Петухова, В.В. Гришин, В.В. Азарова, М.А. Буракова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Изучение сорбционной способности полисахаридного комплекса надземной части яснотки белой и яснотки пурпурной

Объектом исследования служил сухой полисахаридно-белковый комплекс (ПСБК), полученный из надземной части яснотки белой (*Lamium album L.*) и яснотки пурпурной (*Lamium purpureum L.*) по схеме Кочеткова [1,2]. В ПСБК определено содержание углеводов, урсонных кислот, общего азота, влажность, зольность; результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Наименование компонентов	Содержание, %	
	Яснотка белая	Яснотка пурпурная
Углеводы (по глюкозе), в т.ч. урсонные кислоты	52,5 13,3	55,0 19,3
Белок	7,2	5,0
Зольность	17,0	16,5
Влажность	23,3	23,5

Сорбционную способность исследовали добавлением солей тяжёлых металлов (свинца ацетата и никеля нитрата) к 0,25% водному раствору ПСБК каждого исследуемого растения. Сорбционную ёмкость определяли титрованием 0,25% раствора смеси ПС яснотки белой и яснотки пурпурной (1:1) раствором никеля нитрата 6-водного в концентрациях от 1 до 10%.

Способность сорбировать ионы тяжёлых металлов ПСБК исследуемых растений оценивали по изменению проводимости и кислотности раствора, измеренных до и после добавления 50 мг тяжёлого металла (табл. 2).

Таблица 2

Сорбент	Раствор сорбента 0,25%		Раствор сорбента 0,25% с 50 мг Me		ΔpH	Изменение проводимости, мкСм/см
	Проводимость, χ, мкСм/см	pH	Проводимость, χ, мкСм/см	pH		
ПСБК яснотки белой	495,0	8,1	640,1	7,6	0,7	145
ПСБК яснотки пурпурной	645,0	7,7	775,0	7,34	0,31	130
Декстран	3,9	7,1	33,0	6,1	1,0	29,1
Крилопол	198,5	8,0	446,0	7,55	0,45	247,5

Примечания: в таблице приведены данные контролируемых параметров только для никеля нитрат в связи с близким значением таковых для обоих тяжёлых металлов.

Для сравнения исследовалась сорбционная способность декстрана и крилопола, полисахаридных соединений с известным строением полимера.

Сходство в динамике контролируемых параметров, т.е. увеличение проводимости наряду с уменьшением pH растворов полисахаридов изучаемых растений и растворов сравнения позволяют сделать вывод о присутствии сорбционных свойств у ПСБК яснотки белой и яснотки пурпурной. Высокое значение проводимости для ПСБК яснотки белой и яснотки пурпурной, а также крилопола, скорее всего, связано с высоким содержанием золы (солей растворимых металлов).

Сорбционную способность изучали кондуктометрическим титрованием раствора ПСБК растворами никеля нитрата в концентрациях 1, 3, 10%. Во всех случаях наблюдали ступенчатое увеличение проводимости раствора ПСБК. Кривая титрования раствора ПСБК 3% никелем нитратом наиболее удобна для визуальной оценки всех участков процесса сорбции (рис. 1).

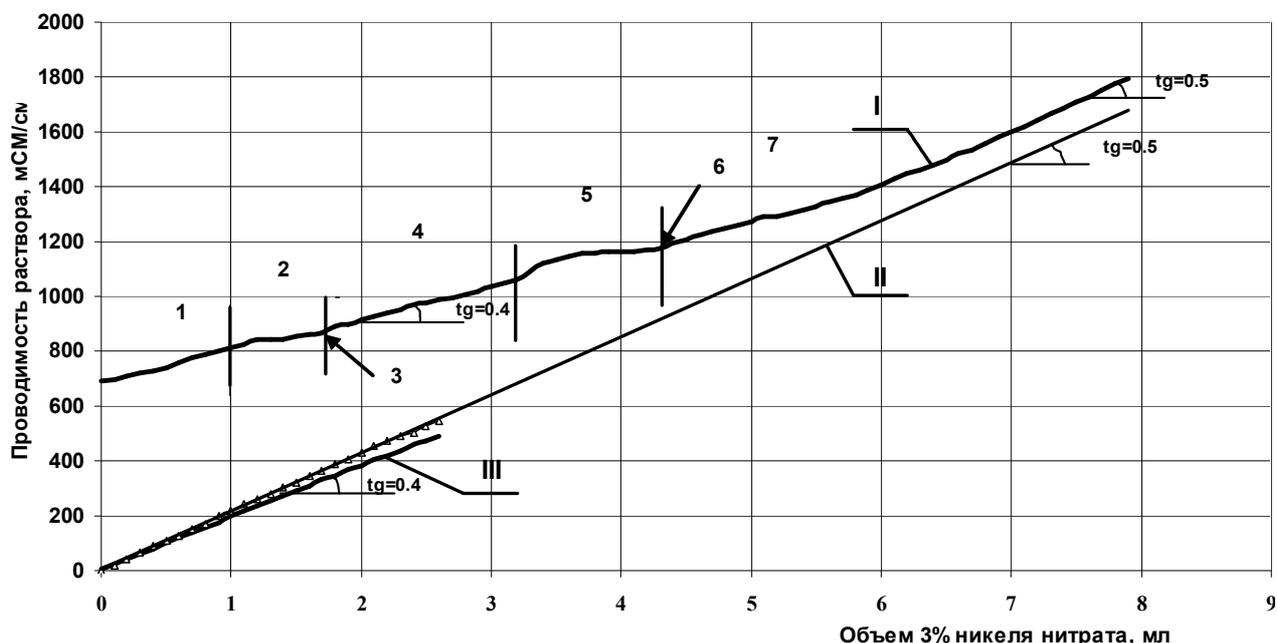


Рисунок 1 – Кривые титрования исследуемых растворов раствором 3% никеля нитрата:
I – 0,25% раствор ПСБК, II – вода очищенная, III – 0,25% раствор декстрана

Кривая титрования раствора ПСБК солью никеля содержит два плато. Мы предполагаем, что сорбция происходит следующим образом. В начале титрования ионы никеля сорбируются карбоксильными группами урновых кислот. Происходит образование солей с выделением протонов. Как следствие увеличивается проводимость раствора (участок 1).

По достижении равновесия сорбция ионов никеля происходит аминокруппами белков, обладающих основными свойствами. Выделение протонов не происходит. Соответственно, проводимость раствора не изменяется (участок 2). По завершении этого процесса наблюдается коагуляция белка и выпадение осадка (точка 3).

Далее сорбция ионов никеля происходит за счёт замещения протонов водорода гидроксильных групп ПСБК. Проводимость снова возрастает (участок 4).

На завершающем этапе сорбция ионов никеля происходит с одновременным связыванием никеля за счёт межмолекулярных связей с ПСБК без высвобождения протонов. Проводимость раствора снова не изменяется (участок 5).

При достижении предела сорбционной ёмкости ПСБК образовавшийся комплекс выпадает в виде рыхлого хлопьевидного осадка (точка 6).

Дальнейшее увеличение проводимости раствора происходит за счёт увеличения концентрации ионов никеля. Это подтверждается отсутствием изменения pH раствора и изменением наклона кривой титрования (участок 7). Тангенс угла наклона становится равным тангенсу угла наклона прямой при титровании воды очищенной в тех же условиях.

Было проведено обратное титрование pH-метрическим методом раствора полисахарида с никелем азотнокислым раствором 0,1 н щёлочи от $pH_{кон.}=6,15$ до $pH_{нач.}=7,55$. При этом было показано соответствие объёмов титрантов, затраченных на прямое и обратное титрование.

Так как в исследуемом комплексе содержатся урновые кислоты, было проведено титрование раствора 0,25% ПСБК и декстрана 0,1 н раствором натрия гидроксида. При титровании растворов полисахаридов раствором 0,1 н щёлочи количество титранта, затраченного на оттитровку кислотных групп, эквивалентно количеству никеля при титровании в тех же условиях. Меньшее изменение pH в исследуемых растворах ПСБК по отношению к раствору декстрана, который не содержит кислотных групп, позволяет подтвердить наличие карбоксильных групп и их участие в сорбции тяжёлого металла. Так как объём натрия гидроксида, пошедший на титрование раствора ПСБК, составляет 0,4 мл, можно отметить небольшое содержание карбоксильных групп, участвующих в сорбции.

Сравнением кривой титрования декстрана и участка 4 кривой титрования ПСБК раствором $Ni(NO_3)_2$ показано соответствие углов наклона этих кривых ($tg=0,4$), что свидетельствует о схожем механизме сорбции по OH-группам декстрана и изучаемого ПСБК.

Расчётным путём было установлено, что 10 г ПСБК сорбирует 1 г тяжёлого металла.

В результате проведённых исследований разработан метод кондуктометрического титрования, позволяющий определить механизм сорбции. С применением этого метода изучена динамика протекания процесса сорбции и определена сорбционная ёмкость ПСБК надземной части яснотки белой и яснотки пурпурной.

Библиографический список

1. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных природных соединений / Н.К. Кочетков. – М., 1970. – 631 с.
2. Березина, В.С. Фармакогностическое изучение видов рода *Lamium L. s. l.*: автореф. ... канд. фарм. наук. / Березина В.С. – СПб: СПХФА, 2003. – 23 с.

УДК 615.31.454:619.014.074:543.422.7.062

В.И. Погорелов, Е.Ю. Благоразумная, Т.Ф. Маринина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение технологических показателей и кинетики высвобождения бактерицида из суппозиториев

Лечебная помощь животным, в том числе и лекарственная, имеет большое государственное значение. Приготовление, хранение и стандартизация лекарственных препаратов для ветеринарии проводится в соответствии с требованиями фармакопеи, и по своему качеству они должны отвечать тем же требованиям, что и лекарственные препараты для медицинского назначения [1].

Важным для успешного лечения, помимо качества лекарственных средств, является выбор оптимальной лекарственной формы и рационального пути введения препаратов в организм.

Среди различных лекарственных форм всё большее внимание привлекают суппозитории [2]. В виде суппозиториев для вагинального применения назначаются вещества разных фармакотерапевтических групп, в том числе и обладающих бактерицидным действием.

Целью настоящей работы являлось проведение исследований по разработке оптимальной технологии суппозиториев с бактерицидом для использования в ветеринарной практике.

В ходе предварительных исследований были разработаны вагинальные суппозитории антисептического действия следующего состава:

Бактерицида	(ТУ 9336-002-22110551-97)	0,125 г
Твёрдого жира тип А (ФС 42-3466-97)		до 2,0 г

Технология изготовления суппозиториев с бактерицидом состоит из следующих стадий:

1. Отвешивание бактерицида;
2. Подготовка основы (расплавление основы);
3. Фильтрация основы;
4. Введение бактерицида в расплавленную основу;
5. Формирование суппозиториев;
6. Фасовка и упаковка суппозиториев.

Оценку качества суппозиториев осуществляли согласно ГФХИ вып. 2, С. 151. и ОСТ 91500.05.001 от 01.03.00.

Внешний вид. Суппозитории имели почти белую или слегка кремовую окраску, одинаковую торпедообразную форму и размер, гладкую поверхность, на продольном срезе – однородные, без механических включений.

Среднюю массу определяли взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонения в массе суппозиториев не должны превышать $\pm 5\%$, то есть средняя масса суппозиториев должна находиться в пределах от 1,90 до 2,10 г и только два суппозитория могут иметь отклонения $\pm 7,5\%$. Результаты приведены в табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что полученные отклонения средней массы суппозиториев с бактерицидом не превышали допустимых норм.

Температуру плавления суппозиториев определяли методом 2а по ГФХИ вып. 1, С. 18. Согласно требованиям, температура плавления не должна превышать 37°C . Результаты определения температуры плавления приведены в табл. 2.

Таблица 1 – Результаты определения средней массы суппозиториев с бактерицидом

Серия	Средняя масса суппозитория, г	Максимальное отклонение в массе, %
011006	2,02	+1,82 -2,77
021006	2,07	+2,04 -2,54
031006	1,91	+1,72 -2,32
041006	1,94	+3,01 -1,09
051006	2,07	+2,32 -2,57
061006	1,96	+2,59 -2,53

Таблица 2 – Результаты определения «Температуры плавления» и «Времени полной деформации» суппозиториев бактерицида

Серия	Температура плавления, °С	Время полной деформации, мин.
011006	34,6	7,9
021006	35,2	8,2
031006	35,7	9,4
041006	34,8	8,9
051006	34,9	8,7
061006	35,5	8,8

Из табл. 2 следует, что температура плавления суппозиториев находится в пределах 34,6-35,7°С, что соответствует требованиям ГФХІ.

В ходе определения времени полной деформации по ГФХІ установлено, что оно находится в пределах 9,4 минут (табл. 2), что соответствует требованиям к качеству по этому показателю для суппозиториев.

Суппозитории по технологическим показателям качества соответствуют требованиям ГФХІ [2].

Кинетику высвобождения бактерицида изучали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (целлофан толщиной 0,45 мкм).

Установлено, что высвобождение бактерицида из суппозиториев наблюдалось уже через 30 мин. от начала эксперимента и достигало максимального значения через 2 часа – 84,3%.

Таким образом, изучена динамика высвобождения бактерицида из суппозиториев, показано, что из основы твёрдый жир высвобождение достигает максимального значения через 2 часа.

Библиографический список

1. ТУ 9336-002-22110551-97. Бактерицид.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.322'451.16:582.998.1].012

В.И. Погорелов, В.В. Верещагина, И.В. Гранкина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Способы получения масляных и спиртовых извлечений из цветков бархатцев (*Tagetes patula* L.)

Несмотря на то, что доля фитопрепаратов на Российском фармацевтическом рынке значительна, номенклатура и объём предложения ниже потребности, рост которой отмечается в последние годы.

В этой связи учёными Пятигорской ГФА ведётся широкий поиск нового лекарственного растительного сырья. В частности, под руководством профессора Э.Т. Оганесяна проводится исследование химического состава цветков бархатцев.

В цветках бархатцев установлено присутствие каротиноидов (80,8 мг%), кумаринов, стероидов, флавоноидов (4,6%, с преобладанием патулетина), полисахаридов (пектины), сапонинов, антоцианов, минеральных веществ, эфирного масла, жирных кислот, аминокислот.

Цветки бархатцев в народной медицине применяют при рожистых воспалениях кожи, настоем бархатцев используют в качестве диуретических, потогонных, антигельминтных средств. Флавоноид из *Tagetes patula* – патулетин – снижает проницаемость капилляров в большей степени, чем кверцетол, обладает гипотензивным действием. Флавоноид геленин оказывает специфическое действие на сетчатку глаз. Все флавоноиды из бархатцев обладают диуретическим действием и Р-витаминной активностью. Известен нематоцидный эффект бархатцев. Препараты, полученные из бархатцев распротёртых, оказывают противовоспалительное, противоязвенное, противовоспалительное и ранозаживляющее действие. Для некоторых препаратов из бархатцев выявлена противовирусная, антистафилококковая и противогрибковая активность [1].

Поскольку цветки бархатцев содержат как липофильные (каротиноиды, кумарины), так и гидрофильные (флавоноиды) БАВ, целесообразным было с целью получения суммарных фитопрепаратов использовать метод 2-х фазной экстракции.

Исследования возможности использования в качестве экстрагента двухфазных гетерогенных систем для извлечения комплекса БАВ из растительного сырья проводятся в СПХФА под руководством профессора В.А. Вайнштейна и доцента И.Е. Кауховой [2]. Наиболее важной особенностью так называемой «двухфазной экстракции» является одновременный контакт с сырьём двух экстрагентов, каждый из которых в отдельности способен извлекать либо гидрофильные, либо липофильные соединения.

Данный подход несколько модифицирован нами при получении извлечений из цветков бархатцев. Экстракцию гидрофильных БАВ проводили путём предварительного настаивания со спиртом этиловым, затем с целью интенсифицировать процесс получения липофильной фракции применяли масляную экстракцию методом прессования на гидравлическом прессе.

Экстракцию сырья проводили следующим образом: одинаковые навески сырья (40,0) помещали в колбу, заливали спиртом этиловым 70% в соотношении 1:2 (соотношение 1:1 не позволяет задействовать весь объём сырья при экстракции) с учётом коэффициента поглощения сырья ($K_p = 2,55$), настаивали определённое время (табл. 1), экстрагент отфильтровывали, заливали маслом соевым в соотношении 1:1 и 1:2, настаивали 2 ч. при температуре 40-50°C, переносили в цилиндр гидравлического пресса и отпрессовывали масляную фазу под давлением 137,5-337,5 кг/см². В используемом сырье было предварительно определено содержание флавоноидов (7,6%), производных хлорофилла (85 мг%) и каротиноидов (80,8 мг%).

Кроме того, была проведена экстракция маслом без предварительной обработки сырья спиртом этиловым.

В полученных фракциях определяли содержание флавоноидов в пересчёте на кверцетин (в спиртовых извлечениях), каротиноидов и производных хлорофилла (в масляных извлечениях) [3].

Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание БАВ в масляных и спиртовых извлечениях из цветков бархатцев

Экстрагент	Способ экстракции	Соотношение фаз	Время настаивания	Количественное содержание производных хлорофилла в пересчёте на сухое сырьё, мг%	Количественное содержание каротиноидов в пересчёте на сухое сырьё, мг%	Количественное содержание флавоноидов в пересчёте на сухое сырьё, %
Спирт	настаивание	1:2	3 ч.	12,4	4,3	0,4
Масло	настаивание+ прессование	1:2	2 ч.	42,7	3,9	—
Спирт	настаивание	1:2	7 дней	34,0	9,9	7,3
Масло	настаивание+ прессование	1:1	2 ч.	49,8	25,9	—
Масло	настаивание+ прессование	1:2	2 ч.	3,8	33,7	—

Как видно из табл. 1, максимальное количество флавоноидов в спиртовой фракции, а также наибольшее суммарное содержание как производных хлорофилла, так и каротиноидов обеспечивается в извлечениях, полученных в результате настаивания сырья со спиртом в течение 7 дней с последующим получением масляного извлечения с помощью прессования.

Библиографический список

1. Волынский, Б.Г. Мировые ресурсы полезных растений / Б.Г. Волынский, О.Ф. Малеева. – Л., 1969. – С. 163.
2. Каухова, И.Е. Особенности экстрагирования БАВ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного растительного сырья / И.Е. Каухова // Раст. ресурсы. – 2006. – Вып. 1. – С. 82-91.
3. ФСП 42-0503-4638-03. «Тамбул экстракт».

УДК 615.451.16:454.1:616.31

**В.И. Погорелов, Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Э.А. Копылов, Л.И. Иванова,
Е.В. Ковтун, Н.И. Кулибаба, Г.В. Алфимова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Стоматологическая паста с жидкими экстрактами календулы и душицы лекарственной

В стоматологической практике для лечения заболеваний тканей пародонта используются различные лекарственные формы: мази, растворы, гели, лекарственные плёнки. Наряду с современными лекарственными формами стоматологические пасты-повязки не утратили своего значения. Они позволяют применять их как с целью

фиксации, а также для получения полифункционального действия. Этот аспект представляет значительный интерес при введении в пасты фитопрепаратов и, кроме того, выбор носителей – основы может базироваться и на её терапевтическом действии [1,2].

Целью исследований являлась разработка состава, технологии и анализа стоматологической пасты с экстрактами календулы и душицы лекарственной, обладающей одонотропным, противовоспалительным, антимикробным и реминерализующим действием.

В эксперименте использовали экстракт душицы жидкий, полученный по ресурсосберегающей технологии при соотношении фаз 1:2,6, с содержанием флавоноидов в пересчёте на лютеолин $0,30 \pm 0,08\%$.

Химический состав экстрактов жидких календулы – каротиноиды, кислоты, душицы – производные лютеолина, фенолкарбоновые кислоты, минеральные вещества, обуславливает многопрофильное действие, которое может быть направлено и на восстановление микробной флоры полости рта [3].

При разработке состава стоматологической пасты (СП) с экстрактами в основу были положены результаты исследований, связанных с разработкой СП, содержащих «Ротокан», экстракт зверобоя, соки каланхоэ, алоэ.

В качестве основообразующих компонентов СП была избрана композиция цинка оксида, кальция глициерофосфата и глины белой. Пластификатором был избран глицерин, позволяющий сохранить вязко-пластичные свойства пасты как в процессе использования, так и в процессе хранения. Сочетанное использование компонентов основы потенцирует антимикробную активность экстрактов, обеспечивает противовоспалительное одонотропное и реминерализующее действие СП.

Технология СП. Смешивание порошков проводили в следующей последовательности: цинка оксид, глициерофосфат кальция, белая глина. После получения однородной смеси вводили экстракты жидкие, далее глицерин. Избранная технология соответствует теоретическим основам приготовления порошков, а также способствует получению однородной пасты.

Реологические характеристики: эффективная вязкость, предельное напряжение сдвига, восстановление структуры пасты после нагрузки (тиксотропные свойства) – определяли на ротационном вискозиметре РВ-8.

С целью профилактики пародонтоза осуществляли аппликационное введение пасты в течение 10-14 дней в зависимости от состояния тканей пародонта. Критерием эффективности лечения служило снятие признаков воспаления, исчезновение кровоточивости десен.

СП с экстрактами использовали в комплексном лечении осложнённого кариеса при наличии пародонтальных карманов с гнойным экссудатом, а также при изменённом микробном пейзаже полости рта. Критерием служило исчезновение экссудата, уменьшение размеров карманов, освобождение от гнойного содержимого, нормализация микробного пейзажа в полости рта.

Технологические исследования по определению состава СП показали, что оптимальный состав представляет собой цинка оксида – 30%, кальция глициерофосфата – 5%; глины белой – 30%; глицерина – 15%; экстрактов жидких календулы и душицы поровну – по 10%.

Мази (пасты) относятся к структурированным дисперсным системам, состоящим из двух фаз (твёрдой и жидкой). Твёрдые частицы в них могут быть представлены как носителями, так и лекарственными субстанциями, иметь очень мелкие размеры, различную форму и образовывать пространственный структурный каркас. Многие мази относят к тиксотропным системам, реологические свойства которых определяются не только скоростью сдвига, но и продолжительностью сдвига. Тиксотропность – это свойство дисперсной системы изменять свою структуру под влиянием механических воздействий и восстанавливать прежнюю структуру после прекращения этого воздействия (рис. 1).

«Восходящая» кривая, характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой, характеризующей восстановление системы, и объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Ширина «петли гистерезиса» может служить относительной оценкой степени структурно-образовательных процессов в дисперсной системе и характеризует намазываемость и распределение на поверхности, способность к наполнению туб, выдавливаемость из туб и другие свойства пасты. Для стоматологических паст оптимальная пластическая вязкость, согласно ГОСТ 7983-98, имеет пределы оптимума от 11 до 20 Па. В нашем случае коэффициент пластичности равен 26,09 С-1, а среднее значение пластической вязкости составляет 16,4 Па.

Состав СП обеспечивает оптимальные реологические характеристики: эффективную вязкость, предельное напряжение сдвига. Тиксотропные свойства пасты: разрушаться под действием увеличивающейся нагрузки и восстанавливать свою структуру после снятия нагрузки – характеризуют удобство и лёгкость нанесения пасты на очаги поражения, а также обеспечивают хорошую фасуемость.

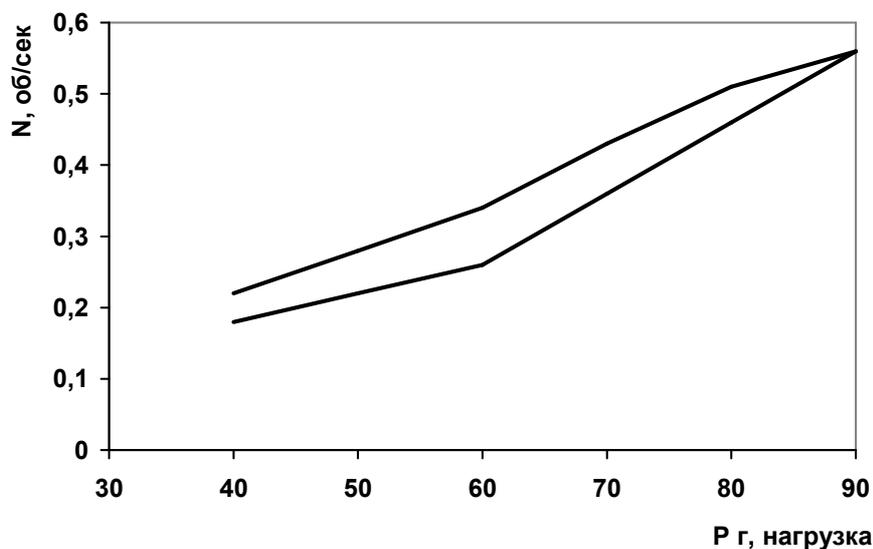


Рисунок 1 – Петли гистерезиса

Клинико-лабораторные исследования, проведённые при комплексном лечении осложнённого кариеса, показали высокую эффективность по сравнению с традиционными способами лечения. Кроме того, наблюдается более быстрое снятие симптомов воспаления: после 4-5 аппликаций отмечено уменьшение размеров пародонтальных карманов, очищение от гнойного экссудата зафиксировано уже после 3 процедуры, а к 10 дню лечения отмечена эпителизация пародонтальных карманов и прилегание десны к зубам. Курс лечения продолжался от 10 до 14 дней в зависимости от тяжести заболевания.

Аппликационное введение пасты с целью профилактики пародонтоза позволило через 4-5 процедур снять гиперемию, кровоточивость десны. Кроме того, ряд пациентов отмечал исчезновение болевого синдрома, что говорит об отсутствии гиперестезии зубов.

Выводы

1. Разработанный состав СП позволяет получить мягкую лекарственную форму, отвечающую по технологическим и реологическим характеристикам требованиям ГФХИ.

2. Проведённые исследования по определению эффективности СП свидетельствуют о том, что разработанный состав может быть рекомендован для использования в комплексном лечении и профилактики заболеваний тканей пародонта.

Библиографический список

1. Максимовская, Л.Н. Лекарственные средства в стоматологии / Л.Н. Максимовская, П.И. Роцина. – М.: Медицина, 2000. – С. 103-104.
2. Маринина, Т.Ф. Перспективы разработки и использования стоматологических лекарственных форм / Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Ю.Г. Пиуков // Хим-фармац. пр-во: ОИ НИИЭМП. – М., 1996. – Вып. 1. – 31 с.
3. Улитовский, С.Б. Прикладная гигиена полости рта / С.Б. Улитовский // Новое в стоматологии. – 2000. – № 6.

УДК 615.327.014.21: 54-38

Е.И. Распопов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Композиции солей лечебных минеральных вод и физико-химические основы их расчётов

В настоящее время приобретает актуальность перспектива получения и более широкое применение композиций солей аналогов лечебных минеральных вод. Известна композиция солей, получаемая выпариванием натуральной воды карловарского источника, импортируемая в виде порошка. Искусственная композиция того же состава выпускается в России. Кроме того, нами разработан и зарегистрирован способ получения аналога Карловарской соли из Пятигорского источника минеральной воды (буровая скв. № 26) выпариванием с обработкой

диоксидом углерода под давлением по ходу процесса. Приводимые соотношения солей, образующих композицию из буровой скв. № 26 и Карловарской соли, свидетельствуют об их идентичности:



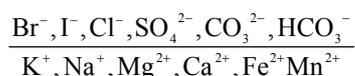
Проблема получения композиций лечебных солей аналогов минеральных вод вызвана тем, что доставка бутилированных вод не всегда возможна. Она ограничена, а в ряде случаев невозможна в некоторых отдалённых районах Севера, Востока, даже Европейской части России. В результате лечебные учреждения и население не могут воспользоваться одним из важных лечебных факторов вне курортов. Актуальность проблемы заключается также в том, что необходимо транспортировать большие объёмы и массы самой воды как растворителя солей, формирующий минеральный состав воды. Например, минерализация воды типа Эссентуки № 17, согласно принятой классификации относимая к среднеминерализованным водам, порядка 10 г/л и составляет в этом случае массу солей, равную 10 кг/м³. Масса перевозимого бутилированного продукта при этом более тонны (1000 бутылок ПЭТ ёмкостью 1 л).

В Пятигорской государственной фармацевтической академии при нашем участии разработана и запатентована композиция минеральных солей Эссентукского типа с газообразующим (СО₂) компонентом, в качестве которого в составе гранул и таблеток используется гидрокарбонат натрия и лимонная кислота. Расчёт газонасыщения раствора, отвечающего природной воде, производится по химическому уравнению с учётом константы и степени ионизации лимонной кислоты. Основная масса композиции гранул и таблеток, отвечающая составу натуральной воды, формируется из расчётного количества солей NaCl, NaHCO₃, KI, NaBr, CaCO₃, MgSO₄, трилона Б (для растворимости солей кальция и магния). При гранулировании добавляется поливинилпирролидон (5-10% раствор в этаноле), а при таблетировании – полиэтиленгликоль как антиадгезионное средство. Применяются безводные соли и кислота, что ведёт к повышению стабильности смеси. Композиция солей в пеналах из полипропилена и склянках из тёмного стекла с влагопоглотителем (прокалённый силикагель) наблюдалась нами при хранении в течение 5 лет при температуре 15-25°C. При этом отклонения от исходных показателей составили не более 5%. Растворы композиции в воде отвечают составу натуральной минеральной воды, имеют приятный вкус, прозрачность, насыщенность диоксидом углерода и отвечают требованиям ГОСТ 13273-88 для природных минеральных вод того же состава.

Было проведено сравнительное изучение действия курсового приёма природной минеральной воды Эссентуки № 4 на крысах с нейрогенным повреждением желудка. В результате были получены данные, подтверждающие, что из гранул искусственная минеральная вода оказывает больший эффект, чем природная минеральная вода. Выявлено, что из гранулированной формы минеральная вода практически не оказывает стимулирующего влияния на уровень холестерина в крови, тогда как после курса природной минеральной воды уровень холестерина увеличивается почти в 2 раза.

Очевидны также преимущества гранулированной и таблетированной форм композиции по отношению к бутилированной воде при их транспортировке и складировании. Так, одна таблетка композиции массой 3,25 грамма (для приготовления 100 мл раствора), диаметром 20 мм (0,02 м) и толщиной 5 мм (0,005 м) имеет объём 1,57×10⁻⁶ м³. Для приготовления 1 м³ минеральной воды требуется масса и объём композиции, по сравнению с таким же количеством бутилированной воды, соответственно в 31 и 64 раза меньше.

Физико-химические аспекты изготовления композиции солей минеральной воды предусматривают расчёты, основанные на химическом составе природной минеральной воды. Обычно для минеральных вод принято химический состав выражать количественно в ионной форме для макро- и микроэлементов. Приводится также количественный состав газовой фазы и рН среды. Всё это выражается так называемой формулой Курлова, представляющей основной ионный состав в % – эквивалентах воды, характеризует её тип по классификации минеральных вод. Солевой состав может быть выражен в виде так называемых гипотонических солей. Результаты анализа в таком виде необходимо иметь для составления композиции минеральной воды. Расчёт гипотонического состава основан на сочетании катионов и анионов в эквивалентных количествах в определённой последовательности с пересчётом в количественное содержание в граммах. Последовательно получают гипотетическое количественное содержание солей в минеральной воде по приводимой схеме:



Вначале находят содержание солей KBr и NaBr по сумме их эквивалентов. Затем остаток эквивалентов K⁺ и Na⁺ суммируют с ионами SO₄²⁻ и Cl⁻. Остаток эквивалентов последних анионов суммируют с эквивалентами катионов Mg²⁺ или Ca²⁺ и так далее.

Библиографический список

1. Иванов, В.В. Классификация подземных минеральных вод / В.В. Иванов, Г.А. Невраев. – М.: Недр, 1964. – 167 с.
2. Резников, А.А. Методы анализа природных вод / А.А. Резников, Е.П. Муликовская. – М.: Изд-во по геологии и охране недр, 1954. – 136 с.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1972. – Т. 1. – 430 с.

УДК 615.415.582

Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, В.А. Карпенко, А.С. Саушкина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка состава, технологии и анализа стоматологической мази с йодопираном

Ведущим в симптоматике гингивита и пародонтита является воспалительный процесс в десне. Для его купирования используются противовоспалительные, антисептические, обезболивающие лекарственные средства, применяемые в виде орошений, аппликаций, мазей и других лекарственных форм. Ассортимент лекарственных средств, применяемых для этой цели, довольно широк, но не все из них дают высокий терапевтический эффект. В этой связи проблема поиска новых лекарственных веществ широкого спектра действия по-прежнему остаётся актуальной. С этой целью несомненный интерес представляет йодопиран – комплексное соединение поливинилпирролидона с йодом и калия йодидом, обладающее фунгицидным, противовирусным и антибактериальным действием иода, но при этом йод полностью утрачивает своё общетоксическое и прижигающее действие.

Целью настоящей работы явилась разработка состава, технологии и анализа стоматологической мази с йодопираном в качестве антибактериального и противовоспалительного средства. Учитывая тот факт, что йодопиран наружно применяется в виде 3-5% растворов, для приготовления стоматологической мази была выбрана 5% концентрация. Терапевтическая эффективность мазей во многом зависит от состава выбранной основы. В качестве носителя были изучены различные типы мазевых основ: гидрофобная, гидрофильные и эмульсионная. Состав мазей представлен в табл. 1.

Таблица 1 – Состав мазей с йодопираном на различных основах, г*

Основообразующие компоненты	Количество компонентов в мази			
	1	2	3	4
Вазелин	95,0			57,0
Эмульгатор Т2				9,5
Вода очищенная		93,0	5,0	28,5
Метилцеллюлоза		5,0		
Глицерин		2,0		
Полиэтиленгликоль 6000			22,0	
Полиэтиленгликоль 400			68,0	
Йодопиран	5,0	5,0	5,0	5,0

*Примечания: Количества основообразующих компонентов указаны на 100 г мази: 1 – мазь на липофильной основе; 2 – мазь на основе МЦ; 3 – мазь на ПЭГ-6000, ПЭГ-400; 4 – мазь на гидрофильно-липофильной основе.

Изготовление мазей проводили с учётом физико-химических свойств йодопирона и типа основы. С целью выявления оптимальной мазевой основы изучали степень и скорость высвобождения йодопирона из мазевых основ в опытах *in vitro* методом диффузии в агаровый гель. Метод основан на способности йода давать цветную реакцию с крахмалом. Для этого в 2% агаровый гель вводили 1% раствор крахмала. В агаровом геле высекали лунки диаметром 1 см, в которые помещали навески приготовленных мазей, по истечении 5 часов измеряли окрасившиеся зоны. Полученные результаты представлены в виде диаграммы на рис. 1.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что:

- наибольшей степенью высвобождения обладает мазь на полиэтиленгликолевой основе;
- мазь на основе Кутумовой обладает сравнительно небольшой степенью высвобождения, возможно, этот факт объясняется тем, что йодопиран заключён во внутренней водной фазе, а внешняя жировая фаза препятствует его высвобождению;
- самая низкая степень высвобождения йодопирона наблюдается в мази на гидрофобной (вазелин) основе.

Аналогичные результаты были получены при определении антимикробной активности изучаемых мазей на 12 штаммах микроорганизмов. В результате проведённых исследований установлено, что наибольшей антимикробной активностью обладает 5% мазь йодопирона на полиэтиленгликолевой основе. Эта активность наиболее выражена в отношении *Staphylococcus epidermidis* Wood-46 и *Shigella sonnei*.

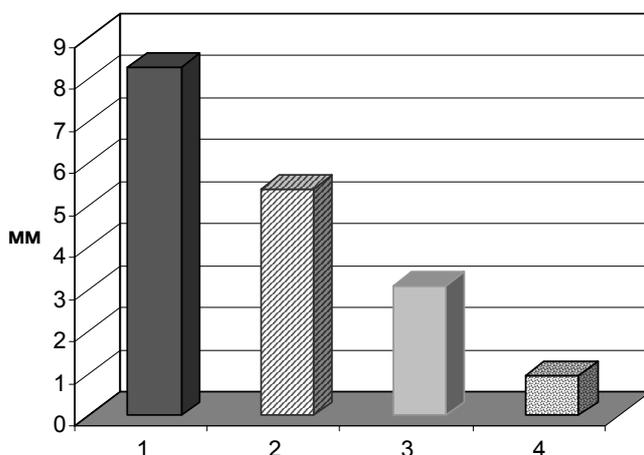


Рисунок 1 – Диаграмма высвобождения йодопирона из мазей:
 1 – мазь на ПЭГ; 2 – мазь на МЦ; 3 – мазь на основе Кутумовой; 4 – мазь на вазелине

Таким образом, полученные результаты позволили рекомендовать в качестве антимикробного и противовоспалительного средства стоматологическую мазь следующего состава: йодопирона – 5,0, ПЭГ-6000 – 22,0, ПЭГ-400 – 68,0, воды – 5 мл. Высокое содержание низкомолекулярного ПЭГ обеспечивает необходимую степень резорбции йодопирона.

Качество изучаемых мазей определяли после отделения основы по показателям «Подлинность» (реакции на йод, калия йодид и полиэтиленгликоль) и «Количественное определение». Количественное определение проводили по содержанию йода титриметрическим способом (титрант – раствор натрия тиосульфата 0,1 моль/л, индикатор – крахмал).

На основании полученных в результате исследований данных установлено, что разработанную методику анализа можно использовать для мази с йодопирином на гидрофильной основе (табл. 2). Относительная погрешность определения составила $\pm 1,18\%$.

Таблица 2 – Результаты количественного определения 5% мази с йодопирином

Навеска мази, г	Найдено йода (X), %	Метрологические характеристики
4,9962	4,99	$\bar{X} = 4,96\%$ $S = 0,056$ $s_{\bar{x}} = 0,023$ $\Delta \bar{X} = 0,058$ $\varepsilon = \pm 1,18\%$
5,0074	4,90	
5,0260	4,89	
5,0340	5,02	
5,0064	4,97	
4,9655	5,01	

Стоматологическая мазь с йодопирином на гидрофильной основе обладает хорошей мажущей способностью, что подтверждают проведённые реологические исследования. Мазь относится к структурированным системам с пластичным течением. Площадь полученной петли гистерезиса свидетельствует о глубине процесса структурирования системы, пластическая вязкость составляет 7,44 Па; предельное напряжение сдвига – 98,4 Па/см². Изучение осмотической активности мази проводили весовым методом, установлено, что она составляет около 500%.

Для стоматологических мазей важным показателем является значение pH. Установлено – pH мази с йодопирином составляет 6,2, что соответствует pH полости рта. Коэффициент агрегативной стабильности мази равен 0,075. Это подтверждает её устойчивость в процессе хранения и транспортировки.

Библиографический список

1. Доклиническое изучение пенного препарата с йодопирином / В.Ф. Котляр [и др.] // Состояние и перспективы создания новых лекарственных средств и фитохимических препаратов. – М., 1990. – С. 221-222.
2. Использование геля полиэтиленоксида для получения мази / М.В. Гаврилин [и др.] // Фармация. – 2001. – Т. 35, № 5. – С. 49-50.
3. Багирова, В.Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулинченко // Фармация. – 2002. – № 4. – С. 24-26.
4. ФС 42-2410-98. Йодопирон. – М., 1998. – 5 с.

УДК 615.451.16.015:612.799.1.084

Е.Н. Семенкина, О.И. Попова, А.М. Куянцева, В.И. Погорелов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Обоснование технологии экстракта хвоща полевого жидкого и изучение его пилотропной активности

Одно из ведущих мест в современной дерматологии и косметологии занимает проблема лечения и профилактики алопеции. Потеря волос является определённым косметическим недостатком, который может вызывает у больных тяжёлые психические переживания. В настоящее время для лечения данного заболевания применяют синтетические кремнийорганические соединения – силатраны, но соединения этого класса обладают целым рядом побочных свойств [1], так как доказана высокая концентрация кремния в волосах и его патогенетическая роль при алопеции [3].

Изучив различные группы биологически активных веществ и их количественное содержание в траве хвоща полевого (флавоноиды, кремнийорганические соединения, микроэлементы), мы определили цель работы – разработка технологии экстракта хвоща полевого жидкого и проведение оценки пилотропных свойств полученного экстракта [4,5]. Для разработки способа получения препарата были установлены технологические показатели качества травы хвоща полевого на 6 сериях сырья (средние значения): коэффициент поглощения сырья $K_{\text{п}}=2,0 \text{ см}^3/\text{г}$, коэффициент образования внутреннего сока – $K=2,33 \text{ см}^3/\text{г}$, коэффициент съёма готовой продукции – $\gamma=2,15 \text{ см}^3/\text{г}$, коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ – $Z=0,8 \text{ см}^3/\text{г}$.

В качестве экстрагента использована спирто-водная смесь с концентрацией этилового спирта 40%. Разработана технология нового препарата (экстракт жидкий), основанная на экстрагировании сырья в батарее из 6 диффузоров при соотношении фаз 1:2,15 и времени настаивания 8 и 16 часов. Эффективность экстракции при таком способе получения экстракта достигла 83,3%.

Нормирование качества хвоща полевого экстракта жидкого проводили по следующим показателям: содержание кремния – не менее 4,6%, суммы флавоноидов – не менее 0,3%, сухих веществ – не менее 8,3%, содержание спирта – не менее 33%, плотность – не более $0,9520 \text{ см}^3/\text{г}$.

Для выявления пилотропной активности (ПА) экстракта использовали способ, описанный в работе Волкова В.П. [2]. Исследования проводились на белых крысах весом 180-200 г обоего пола с неповреждённым шёрстным покровом. Контрольная и опытная группа животных содержалась в одинаковых условиях вивария, на обычном рационе. Предварительно у животных определялись густота шерстного покрова по весу промытого и обезжиренного образца шерсти, выстриженной на правой стороне тела животного с площади в 1 см^2 . Перед началом опыта у всех животных провели полную эпиляцию кожной поверхности размером 1 см^2 . Животных разделили на 3 группы по 6 особей: 1 группе вводили хвоща полевого экстракт жидкий, полученный по разработанной технологии, из расчёта 5 мл/кг, 2 группе животных – эквивалентную дозу спирта этилового 40%; 3 группа – контрольная. Исследуемые препараты предварительно разводились водой в соотношении 1:2 для уменьшения раздражающего действия этилового спирта. Все препараты вводились в желудок ежедневно, в одно и то же время, в течение 2-х месяцев. Результаты определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние хвоща полевого экстракта жидкого на рост шерстного покрова

Исследуемое вещество	Масса шерсти, мг		Длина шерсти, см		Количество волосков на 1 см^2		Увеличение шерстного покрова, %
	до опыта	после опыта	до опыта	после опыта	до опыта	после опыта	
Хвоща полевого экстракт жидкий	2,8±0,3	4,6±0,2	2,5±0,2	2,5±0,2	435±11,5	609±12,0	40,0
Спирт этиловый 40%	3,2±0,4	3,3±0,4	2,8±0,3	2,8±0,3	460±10,8	470±11,2	4,3
Контроль	3,0±0,4	3,2±0,4	2,4±0,3	2,4±0,3	482±15,3	505±15,8	5,1

Данные проведённого эксперимента показали, что при введении животным хвоща полевого экстракта жидкого шерстный покров увеличивается на 40%, при этом возрастает количество волосков.

Следовательно, можно сделать вывод о целесообразности использования хвоща полевого экстракта жидкого в качестве пилотропного средства.

Библиографический список

1. Батюк, Л. Современные представления о препаратах и методах, применяемых для лечения и профилактики алопеции / Л. Батюк // *Косметика и медицина*. – 2005. – № 6. – С. 12-23.
2. Волков, П.В. Изучение двух лекарственных форм 1-хлорметилсилатрана / П.В. Волков, К.В. Алексеев, Т.П. Калмыкова // *Фармация*. – 2000. – № 5-6. – С. 28-30.
3. Воронков, М.Г. Кремний и жизнь / М.Г. Воронков, Г.И. Зелчан, Э.Я. Лукевиц. – Рига: Зинатне, 1978. – С. 587.
4. Семенкина, Е.Н. Изучение элементного состава травы хвоща полевого / Е.Н. Семенкина, О.И. Попова, Ю.Г. Пишурков // *Химия в технологии и медицине: материалы научно-практической конференции Дагестанского гос. ун-та*. – Махачкала, 2001. – С. 29-32.

5. Семенкина, Е.Н. Сравнительное исследование содержания кремния в извлечениях из травы хвоща полевого / Е.Н.Семенкина // Современные методы исследования в медицине и фармации: материалы науч. конф. – Казань, 2002. – С. 146-147.

УДК 615.451.07:616-053.5

М.М. Смирнова, Т.Л. Малкова, Е.Б. Бабушкина, Т.Ф. Одегова, С.М. Рябинин

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

ООО «Вита-фарм», г. Киров

Разработка состава, технологии и стандартизация детской лекарственной формы «Пирацетама раствор 33%»

Пирацетам – ноотропное средство. В педиатрии применяется при необходимости ускорить процесс обучения и ликвидировать последствия перинатальных повреждений мозга, вызванных внутриутробными инфекциями, гипоксией, родовой травмой, при олигофрении, задержке умственного развития, детском церебральном параличе [2].

Отечественные производители выпускают препараты пирацетама в основном в виде капсул с дозировкой 0,4 г и таблеток в оболочке с дозировкой 0,2 и 0,4 г. В виду того, что данные лекарственные формы неудобны для применения в детской практике из-за невозможности деления на меньшие дозы, возникла необходимость создания препарата, позволяющего изменять дозировку в зависимости от назначения.

ОАО «Кировская фармацевтическая фабрика» совместно с Пермской государственной фармацевтической академией разработали состав и технологию жидкой лекарственной формы «Пирацетам раствор 33%» для внутреннего употребления.

В процессе исследований особое внимание уделено подбору вспомогательных веществ. В виду того, что лекарственная форма предназначена для применения в детской практике, возникла необходимость коррекции вкуса и запаха препарата. В качестве подсластителя выбран натрия сахаринат, который по сладости в 500 раз превышает сахарозу, что позволяет использовать его в небольшой дозировке. Кроме того, натрия сахаринат применяют при производстве препаратов для больных сахарным диабетом [1]. Для придания раствору приятного запаха добавляли ароматизаторы – апельсиновый и абрикосовый, разрешённые для применения в пищевых продуктах. С целью обеспечения стабильности препарата при хранении в состав включён консервант – натрия ацетат. В результате полученный препарат представляет собой бесцветную или слегка желтоватую, прозрачную или слабо опалесцирующую жидкость со своеобразным запахом.

Стандартизацию раствора проводили по показателям: описание, подлинность, прозрачность, цветность, плотность, рН, микробиологическая чистота, количественное определение. Для определения прозрачности, цветности, плотности и рН использовали методики ГФХИ [3]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты анализа «Пирацетама раствора 33%» (n=5)

№ п/п	Показатель			
	Прозрачность	Цветность	Плотность	рН
1	Прозрачный или не интенсивнее эталона 1	Бесцветный или не интенсивнее эталона бб	$x_{cp}=1,076$ $\bar{E}\alpha=0,0063$ $\bar{E}\%=0,59$	$x_{cp}=5,81$ $\bar{E}\alpha=0,138$ $\bar{E}\%=2,38$
2	-«-	-«-	$x_{cp}=1,076$ $\bar{E}\alpha=0,0038$ $\bar{E}\%=0,35$	$x_{cp}=5,82$ $\bar{E}\alpha=0,176$ $\bar{E}\%=2,13$
3	-«-	-«-	$x_{cp}=1,075$ $\bar{E}\alpha=0,0052$ $\bar{E}\%=0,48$	$x_{cp}=5,81$ $\bar{E}\alpha=0,010$ $\bar{E}\%=2,13$
4	-«-	-«-	$x_{cp}=1,073$ $\bar{E}\alpha=0,0063$ $\bar{E}\%=0,59$	$x_{cp}=5,83$ $\bar{E}\alpha=0,124$ $\bar{E}\%=2,13$
5	-«-	-«-	$x_{cp}=1,075$ $\bar{E}\alpha=0,0050$ $\bar{E}\%=0,47$	$x_{cp}=5,84$ $\bar{E}\alpha=0,124$ $\bar{E}\%=2,13$

Определение микробиологической чистоты проводили по методике ГФХИ «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» [4] и Изменениям № 3 от 19.06.2003 (раздел «Требования, предъявляемые к микробиологическому контролю лекарств, субстанций и вспомогательных материалов»). Все исследованные образцы препарата соответствовали требованиям ГФХИ по показателю «Микробиологическая чистота» (категория 3а).

Для качественного и количественного анализа парацетама в растворе использовали обращённо-фазный вариант ВЭЖХ на основе приборного комплекса «Милихром А-02». Для разработки методики анализа необходимо было правильно выбрать неподвижную фазу (сорбент), состав подвижной фазы, рабочую длину волны детектирования, скорость потока элюента, температуру колонки. На основании полученных данных выбраны следующие условия:

- колонка из нержавеющей стали размером 2,5×75 мм, заполненная сорбентом Silasorb SPH с размером частиц 5 мкм;
- детектирование при длине волны 218 нм;
- состав подвижной фазы: 1,5 мл ацетонитрила для жидкостной хроматографии, воды до 100 мл;
- режим элюирования: изократически в течение 6 мин.;
- расход подвижной фазы 100 мкл/мин;
- температура колонки 35°C.

При хроматографировании в этих условиях пики препарата соответствовали по времени удерживания пикам стандартного образца парацетама.

Для оценки пригодности хроматографической системы определяли относительное стандартное отклонение (ОСО) площадей пиков парацетама, которое рассчитывали по 5 параллельным хроматограммам раствора СО. Значение ОСО составило 0,37%.

Содержание парацетама в 1 мл препарата в граммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0}{S_0 \times 0,5},$$

где S_1 и S_0 – средние значения площадей пиков испытуемого раствора и раствора СО соответственно; a_0 – навеска СО парацетама, в граммах.

Результаты количественного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты количественного анализа препарата «Парацетам раствор 33%»

№ п/п	Содержание парацетама		Метрологические характеристики
	г/мл	%	
1	0,332	33,2	$\bar{E}\alpha=0,0019$ $E\%=0,573$
2	0,334	33,4	
3	0,331	33,1	
4	0,331	33,1	
5	0,330	33,0	

Как следует из данных табл. 2, представленная методика характеризуется достаточной точностью, хорошей воспроизводимостью и может применяться для анализа исследуемого лекарственного препарата.

Библиографический список

1. Булдаков, А.С. Пищевые добавки: справочник / А.С. Булдаков. – СПб, 1996. – 240 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2004. – Т. II. – С. 1170-1171.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.322

В.В. Сорокин, И.Е. Каухова, В.А. Вайнштейн, Ю.А. Татаурова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Влияние экстрагентов и способов экстрагирования зверобоя продырявленного травы на выход биологически активных веществ

В процессе экстрагирования растительного лекарственного сырья одним из основных факторов, определяющих состав полученных извлечений, является тип экстрагента. Изменяя экстрагент, его концентрацию и количество, можно получать извлечения, различающиеся по качественному и количественному составу БАВ. Таким образом, подбирая экстрагенты можно провести комплексную переработку сырья. Для изучения влияния экстрагента на выход БАВ в наших исследованиях в качестве модельного объекта была выбрана зверобоя продырявленного трава, содержащая вещества различной полярности – флавоноиды, антраценпроизводные и хлорофиллы.

В настоящее время при промышленном производстве настойки зверобоя в качестве экстрагента используется спирт этиловый 40%, при этом извлекаются флавоноиды, концентрация которых является одним из параметров стандартизации настойки зверобоя [1]. Однако применение спирта данной концентрации для осуществления процесса экстракции травы зверобоя не обеспечивает высокого выхода флавоноидов в экстрагент [2]. Также показано, что спирт этиловый 40% не полностью подавляет деятельность ферментов, которые извлекаются при экстрагировании, в результате чего при хранении настоек в них выпадают осадки, в частности кварцевин [3].

Полученные извлечения оценивались по содержанию флавоноидов и антраценпроизводных, так как стандартизация препаратов зверобоя за рубежом проводится по количественному содержанию антраценпроизводных [4]. Также определялось содержание хлорофиллов, которые обладают широким спектром биологического действия и являются перспективными для профилактики и лечения различных заболеваний [5].

Экстрагирование зверобоя травы с измельчённостью 2 мм проводили при перемешивании со скоростью 300 мин⁻¹ без нагревания в течение 1 часа методом одно- и двухфазной экстракции следующими экстрагентами:

- вода очищенная,
- спирт этиловый 40%,
- спирт этиловый 70%,
- хлороформ.

Применяли для экстракции следующие двухфазные системы:

- хлороформ – вода в соотношении 1:1,
- спирт этиловый 96% – вода – хлороформ в соотношении 10:10:8.

Последняя система предложена впервые, причём растворители подобраны таким образом, чтобы после расслоения система образовывала фазы равного объёма. При проведении однофазной экстракции соотношение сырьё – экстрагент составляло 1:5, двухфазной – 1:5:5. Результаты исследования приведены на рис. 1.

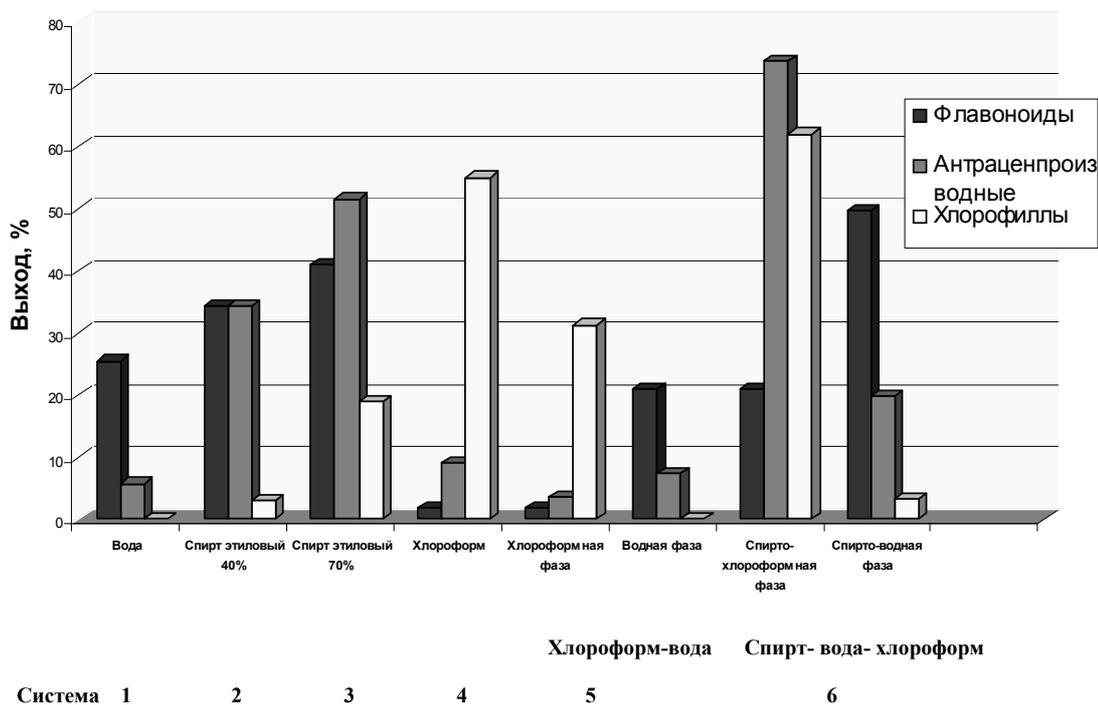


Рисунок 1 – Влияние экстрагента на выход БАВ зверобоя продырявленного

Поскольку, как показали проведённые исследования, исчерпывающая экстракция сырья спиртом этиловым различной концентрации не обеспечивает максимального выхода БАВ, определение содержания исследуемых БАВ в сырье проводили, используя исчерпывающую экстракцию сырья, системой растворителей спирт этиловый 96% – вода – хлороформ. Затем проводили количественное определение. Сумма количества вещества по каждой группе БАВ в фазах была принята за 100% содержание вещества в сырье.

Установлено, что с увеличением концентрации спирта в составе экстрагента (системы 1, 2, 3) выход исследуемых групп БАВ увеличивается. При экстракции системой хлороформ – вода (система 5), в отличие от хлороформа (система 4), уменьшается суммарное количество извлекаемых хлорофиллов, но возрастает количество суммы флавоноидов, т.к. производные хлорофиллов гидрофобны, а флавоноиды в сырье находятся преимущественно в связанном виде в форме гликозидов, т.е. проявляют гидрофильные свойства.

Из всех исследуемых экстрагентов, наибольшей экстрагирующей способностью по отношению к флавоноидам, антраценпроизводным и хлорофиллам обладает система спирт этиловый – вода – хлороформ (система 6). При этом извлекаемые БАВ распределились между фазами таким образом, что спирто-водная фаза по своему составу близка к настойке зверобоя на спирте этиловом 40% и по содержанию флавоноидов соответствует требованиям ФС 42-1889-95 (0,45% флавоноидов в спирто-водной фазе против 0,31% в настойке зверобоя), а спирто-хлороформная фаза содержит значительное количество антраценпроизводных и производных хлорофилла (17,7 и 4,4 мг% соответственно).

Следовательно, используемая система экстрагентов по сравнению с экстракцией спиртом 40% позволяет увеличить содержание флавоноидов в 2 раза, антраценпроизводных – в 2,5 раза, а также извлечь хлорофиллы, перерабатывая одинаковое количество сырья.

В дальнейшем из спирто-хлороформной фазы с высоким содержанием антраценпроизводных и производных хлорофиллов был получен сухой экстракт, причём спирто-хлороформное извлечение легко подвергалось сгущению ввиду низкой температуры кипения смеси этих растворителей.

Анализ полученного сухого экстракта был проведён методом спектроскопии и тонкослойной хроматографии в системе растворителей хлороформ – метанол (8:2). В результате анализа на хроматограмме определены псевдогиперицин и гиперин, флавоноиды, в том числе рутин, а также производные хлорофилла.

Данные по содержанию БАВ в сухом экстракте, полученные с применением метода спектрофотометрии, представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Числовые показатели сухого экстракта полученного из спирто-хлороформной фазы, %

Показатель	Значение
Сумма флавоноидов	11,6±0,03
Сумма антраценпроизводных	1,26±0,02
Сумма хлорофиллов	0,30±0,02

Таким образом, предложенная система: спирт этиловый 96% – вода – хлороформ обладает высокой экстрагирующей способностью по отношению к БАВ зверобоя продырявленного и может быть использована для его комплексной переработки.

Библиографический список

1. ФС 42-1889-95. Настойка зверобоя.
2. Климова, Л.Д. Технологическое исследование спирто-водных извлечений зверобоя продырявленного / Л.Д. Климова, О.В. Бер // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – С. 116-117.
3. Гриненко, Н.А. Флавоноиды и антраценпроизводные настойки зверобоя / Н.А. Гриненко, Н.А. Шишкин, Н.С. Фурса // Фармация. – 1989. – Т. 38, № 3. – С. 13-17.
4. НД 42-10067-99. Препарат Зверобой (таблетки) / Натур-Продукт, Франция.
5. Моисеева, М.В. Применение производных хлорофилла в медицине / М.В. Моисеева, Г.А. Михайлец // Изучение и применение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ: сб. науч. тр. – СПб., 2000. – С. 80-87.

УДК 542.61:581.48

Н.Н. Степанова, Э.Ф. Степанова, Л.П. Мыкоц

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение кинетики набухания льна семян

Известно, что процесс экстрагирования сухого растительного сырья протекает в несколько стадий, первой из которых является проникновение экстрагента в сырьё под влиянием капиллярных сил. Материал, из которого сложены клеточные стенки, обладает дифильными свойствами, однако гидрофильность у клетчатки выражена в гораздо большей степени, чем гидрофобность [1]. Поэтому применение масел в качестве экстрагентов для извлечения липофильных БАВ малоэффективно, т.к. они плохо проникают в сырьё.

Было показано, что совместное применение водно-спиртовых смесей и масел (двухфазная экстракция) ведёт к значительному увеличению выхода липофильных БАВ [2], что обусловлено главным образом двумя процессами: 1) десорбцией, ослаблением связи липофильных БАВ с материалом клеточных структур благодаря

контакту с полярной фазой на стадии набухания растительного сырья; 2) межфазным распределением БАВ в системе водно-спиртовой экстрагент – масло в соответствии с коэффициентами распределения [3].

Задачей настоящего исследования явилось изучение процесса набухания льна семян в различных водно-спиртовых смесях и эмульсиях с целью выбора оптимального времени набухания и экстрагента для дальнейшего изучения процесса двухфазной экстракции льна семян. В качестве объекта исследования использовали льна семена, отвечающие требованиям ГФХІ [4]; в качестве экстрагента – воду, спирт этиловый 20, 40, 95%, масло подсолнечное, эмульсии воды с маслом и спирта этилового 40% с маслом.

Для изучения кинетики набухания льна семян одинаковые навески сырья (2 г) заливали соответствующим экстрагентом в соотношении 1:10 и оставляли для набухания. Через каждые 15 мин. извлечения отфильтровывали, сырьё подсушивали на фильтре в течение 10-15 мин. и взвешивали. Степень набухания (α) рассчитывали по формуле:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0},$$

где m – масса набухшего сырья, г; m_0 – масса сухого сырья, г.

По полученным данным были построены кинетические кривые процесса набухания льна семян в различных экстрагентах, которые представлены на рис. 1.

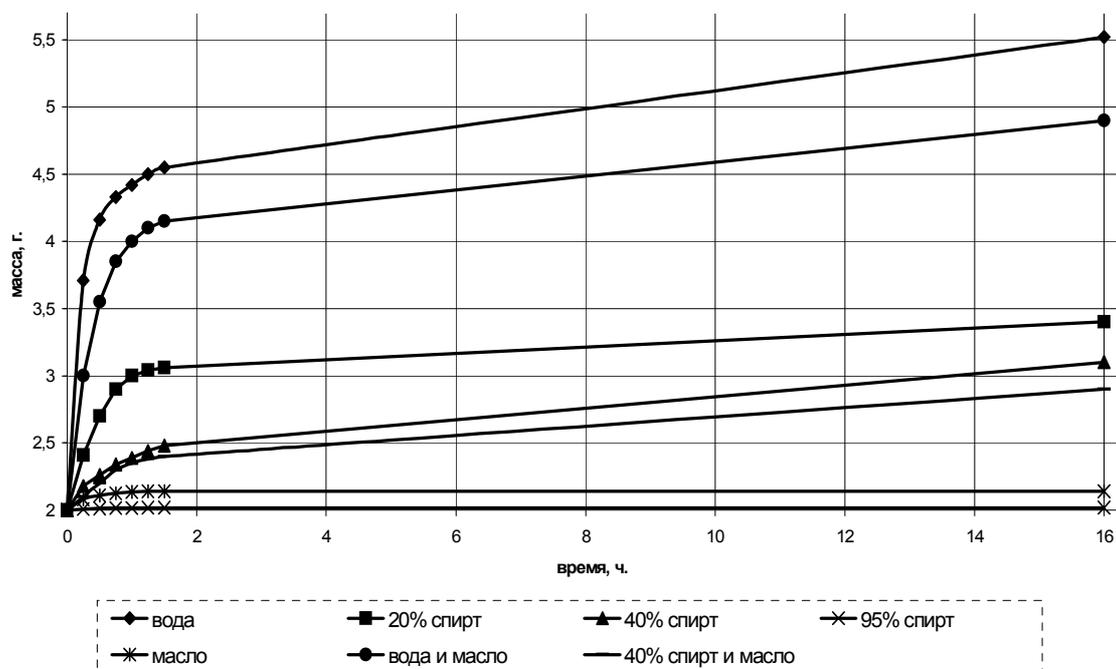


Рисунок 1 – Кинетика набухания льна семян в различных экстрагентах

Как видно из рисунка, лучше всего процесс набухания проходит в воде и ухудшается по мере увеличения содержания спирта. Изучение процесса набухания в эмульсиях показало, что присутствие масла замедляет процесс набухания льна семян. Оптимальным временем набухания для всех экстрагентов является 30-45 мин. Степень набухания сырья, рассчитанная для времени набухания 45 мин., приведена в табл. 1.

Таблица 1 – Степень набухания льна семян в различных экстрагентах

	вода	спирт 20%	спирт 40%	спирт 95%	масло	вода+масло	спирт 40%+масло
α	1,15	0,45	0,17	0,01	0,06	0,94	0,14

Выводы

1. Изучена кинетика набухания льна семян в различных экстрагентах.
2. Определено оптимальное время набухания – 30-45 мин.
3. Установлено, что лучше всего процесс набухания протекает в воде и максимальная степень набухания льна семян равна 1,15 (для времени набухания 45 мин.).

Библиографический список

1. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 202 с.
2. Новые подходы к комплексной переработке сухой травы зверобоя / В.А. Мельникова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1999. – Т. 33, № 12. – С. 27-30.
3. Иванова, С.А. Особенности массопереноса липофильных БАВ при экстрагировании сырья двухфазной системой экстрагентов / С.А. Иванова, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 8. – С. 30-33.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.322.012:582.711.71

Н.Н. Степанова, Э.Ф. Степанова, Н.А. Туховская, Л.П. Мыкоц

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние ПАВ на выход гидрофильных веществ в процессе двухфазной экстракции шиповника плодов

Одним из новых методов получения природных комплексов биологически активных веществ (БАВ) является экстракция растительного сырья двухфазной системой экстрагентов. Этот способ позволяет в одной технологической операции извлекать из растительного сырья и липофильные, и гидрофильные БАВ, что обеспечивает расширение компонентного состава, большую степень извлечения липофильных БАВ и эффективность технологического процесса [1].

Изучение процесса двухфазной экстракции в присутствии ПАВ показало, что в зависимости от природы ПАВ (т.е. от соотношения в нём гидрофильных и липофильных групп, характеризуемого числом гидрофильно-липофильного баланса) меняется количественное и качественное соотношение извлекаемых веществ [2].

Целью настоящей работы было исследование влияния ПАВ на извлечение гидрофильных БАВ в процессе двухфазной экстракции шиповника плодов.

В качестве объекта исследования использовали измельчённые шиповника плоды (*Fructus Rosae*), отвечающие требованиям ГФХИ [3]. В качестве экстрагента использовали двухфазную систему, состоящую из спирта этилового 70% и масла подсолнечного в соотношении 1:1.

В качестве компонентов смеси ПАВ для получения различных значений гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) использовали натрия олеат – эмульгатор 1-го рода (ГЛБ=18) и кислоту олеиновую – эмульгатор 2-го рода (ГЛБ=1). Гидрофильно-липофильный баланс смеси рассчитывали по формуле:

$$\text{ГЛБ}_{\text{см}} = \text{ГЛБ}_{\text{max}} \cdot a_{\text{max}} + \text{ГЛБ}_{\text{min}} \cdot a_{\text{min}}$$

где $\text{ГЛБ}_{\text{см}}$ – число ГЛБ смеси ПАВ; ГЛБ_{max} и ГЛБ_{min} – соответственно максимальное и минимальное значения чисел ГЛБ компонентов смеси ПАВ; a_{max} и a_{min} – соответственно массовые доли компонентов с максимальным и минимальным значением ГЛБ в смеси ПАВ, $a_{\text{max}} + a_{\text{min}} = 1$.

Рассчитанные значения гидрофильно-липофильного баланса для ПАВ 1-го и 2-го рода и их смесей приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Значения ГЛБ для различных эмульгаторов

Натрия олеат, мг	Кислота олеиновая, мг	ГЛБ
200	0	18
180	20	16,3
20	180	2,7
0	200	1

Экстракцию сырья проводили по методике, описанной в работе [4]: навеску сырья, измельчённого до размера 3-5 мм (2 г), помещали в термостойкую колбу с притёртой пробкой, заливали спиртом этиловым 70% и оставляли для набухания на 40 мин., затем добавляли масло подсолнечное и смесь эмульгаторов с рассчитанным значением ГЛБ, колбу присоединяли к обратному холодильнику и вели процесс экстрагирования на водяной бане при $80 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 90 мин. Соотношение сырьё – спирт – масло составляло 1:10:10.

По окончании процесса экстракции извлечение отжимали, фазы разделяли в делительной воронке. Для анализа отбирали нижнюю водно-спиртовую фазу (ВСФ).

В полученной водно-спиртовой фазе определяли количественное содержание кислоты аскорбиновой (КА) двумя различными методами: 1) титрованием раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята [3]; 2) кулонометрическим титрованием с потенциометрической фиксацией точки эквивалентности [5].

Результаты количественного определения кислоты аскорбиновой в водно-спиртовой фазе в зависимости от чисел ГЛБ приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты определения количества кислоты аскорбиновой в зависимости от величины ГЛБ

	Без эмульгаторов	ГЛБ (числовые значения)			
		18	16,3	2,7	1
$C_{КА}$ по Тильмансу, мг%	0,0236	0,0359	0,0347	0,0197	0,0171
$C_{КА}$ кулонометрически, мг%	—	0,0313	0,0308	0,0185	0,0180

Приведённые данные показывают сходимость результатов, полученных разными методами. Как видно из таблицы, присутствие гидрофильных эмульгаторов с высокими числами ГЛБ увеличивает выход кислоты аскорбиновой в среднем в 1,5 раза по сравнению с двухфазной экстракцией без ПАВ. Гидрофобные эмульгаторы снижают степень извлечения кислоты аскорбиновой в среднем в 1,3 раза.

Выводы

1. На примере шиповника плодов (*Fructus Rosae*) показано, что степень извлечения гидрофильных биологически активных веществ при экстракции двухфазной системой экстрагентов зависит от значения ГЛБ смеси ПАВ, вводимой в систему.

2. Степень перехода гидрофильных БАВ (кислоты аскорбиновой) в водно-спиртовую фазу возрастает в среднем в 1,5 раза в присутствии гидрофильных эмульгаторов и уменьшается в 1,3 раза в присутствии эмульгаторов 2-го рода (гидрофобных).

Библиографический список

1. Новые подходы к комплексной переработке сухой травы зверобоя / В.А.Мельникова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1999. – Т.33, № 12. – С. 27-30.
2. Экстрагирование полярных БАВ из травы зверобоя двухфазной системой экстрагентов в присутствии ПАВ / В.А. Вайнштейн [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 5. – С. 25-27.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
4. Экстракция плодов рябины и шиповника двухфазной системой экстрагентов / С.А. Иванова [и др.] // Фармация. – 2003. – № 6. – С. 23-25.
5. Коренман, Я.И. Практикум по аналитической химии (электрохимические методы анализа): учебное пособие / Я.И. Коренман; под ред. Н.В.Макарова. – Воронеж: изд-во ВГУ, 1992. – 192 с.

УДК 615.453

А.С. Сульдин, К.В. Алексеев, Б.М. Пятин, И.А. Зимица
 ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, г. Москва

Изучение зависимости силы выталкивания и прочности модельных таблеток психостимулирующего препарата ладастен от давления прессования

Ладастен – оригинальное лекарственное средство, проявляющее анксиолитическую активность, обладающее психостимулирующим и иммуностимулирующим действием, повышающим устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов среды обитания и деятельности. Анксиолитический эффект ладастена отчетливо проявляется в спектре его психотропной активности, что выгодно отличает этот препарат как от известных психостимуляторов, так и от типичных транквилизаторов и позволяет характеризовать его как психотропное средство нового типа, сочетающее психостимулирующее и анксиолитическое действие. В отличие от психостимуляторов фенаминового типа, ладастен не вызывает эйфории и расстройств воспроизведения точных двигательных навыков у операторов, ускоряет восстановление работоспособности после физических нагрузок. Ладастен низкотоксичен, имеет большую терапевтическую широту.

Процесс прессования таблеток существенно зависит от целого ряда факторов – фракционного состава и форм частиц прессуемого материала, остаточной влажности гранулята. При таблетировании от давления прессования в значительной степени зависит прочность таблеток, их пористость, а значит, косвенно, и скорость расстворения.

В ранее проведённых исследованиях по изучению возможности создания твёрдой лекарственной формы ладастена рассматривались смеси для таблетирования с различным составом и количеством вспомогательных веществ, применяемых при влажном гранулировании и прямом прессовании. В результате исследований подобран оптимальный состав вспомогательных веществ для создания твёрдой лекарственной формы нового психостимулирующего препарата «Ладастен». Для выбора наиболее рационального интервала давления прессования проведена серия опытов по изучению зависимости силы выталкивания и прочности таблеток от давления прессования. Таблетки получали методом влажного гранулирования с использованием в качестве вспомога-

тельных веществ крахмала картофельного и магния стеарата, увлажнитель – крахмальный клейстер (состав № 1), и прямым прессованием с использованием в качестве наполнителя комбинированного вспомогательного вещества – лудипресс, скользящее – магния стеарат (состав № 2). Результаты исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты изучения зависимости силы выталкивания и прочности модельных таблеток от давления прессования

Состав	Давление прессования, МПа	Сила выталкивания, Н	Прочность, Н	Распадаемость, мин.
№ 1	60	59,0±6,2	7,2±0,29	9,75±0,5
	90	88,6±2,1	12,4±0,51	608±0,4
	120	114,0±5,8	27,8±1,47	10,3±0,5
	150	130,2±7,1	52,8±2,4	11,18±0,3
	180	135,0±3,16	58,9±1,1	12,05±0,4
	210	141,6±1,8	66,3±0,96	13,25±0,5
№ 2	60	62,6±1,95	14,77±0,49	5,7±0,3
	90	101,8±1,48	28,9±2,8	6,25±0,3
	120	124,6±5,72	33,87±1,7	6,68±0,2
	150	131,8±6,45	41,0±1,66	7,08±0,4
	180	155,8±7,37	50,36±2,9	7,47±0,3
	210	176,8±5,2	59,2±1,8	8,12±0,5

Технологические характеристики таблеток определены при различных давлениях прессования по показателям: прочность на сжатие, прочность на истираемость, распадаемость. Давление до 120 МПа не обеспечивает необходимую прочность таблеток, а при давлении выше 180 МПа возрастает сила выталкивания таблеток, что приводит к износу пресс-инструмента и затруднению процесса таблетирования. Кроме того, очень высокие давления прессования приводят к появлению микротрещин в таблетках.

В результате экспериментов определено, что качество получаемых таблеток методом влажного гранулирования и процесс таблетирования препарата в значительной степени определяется остаточной влажностью гранулята, оптимальной является остаточная влажность 3,5±0,5%.

В результате исследований выбран интервал давления от 120 до 160 МПа для таблеток, получаемых как прямым прессованием, так и методом влажного гранулирования.

Библиографический список

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – 2 т.*
2. Середенин, С.Б. *Фармакогенетические проблемы анксиоселективности / С.Б. Середенин // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: материалы 3-й Междунар. конф. – Суздаль, 2001. – С. 133.*
3. Арцимович, Н.Г. *Адамантаны – лекарства XXI века / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушина, Т.А. Фадеева // International Journal on Immunorehabilitation. – 2000. – V. 2. – № 1. – P. 54.*
4. *Синдром хронической усталости / под ред. Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушина. – М.: Научный мир, 2002. – С. 172; 179.*

УДК 615.451.16'453.3.014.07

Ю.А. Суманеева, Н.С. Корепанова, Е.А. Хволис

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Создание экстракционных препаратов и гранул пастушьей сумки травы

Актуальность использования лекарственных растений и фитопрепаратов в последнее время возросла, поскольку вещества природного происхождения обладают мягким фармакологическим действием на организм и практически исключают возможность возникновения нежелательных побочных явлений. Пастушьей сумки трава содержит комплекс биологически активных веществ различной химической структуры, широко применяется в медицине как гемостатическое средство только в виде жидкого экстракта, поэтому расширение ассортимента препаратов из травы пастушьей сумки является актуальным [1,3].

Цель настоящего исследования – получение различных экстракционных форм пастушьей сумки травы с высоким выходом флавоноидов из сырья, разработка оптимального состава гранул на основе пастушьей сумки травы экстракта сухого.

В задачи исследования входил выбор оптимальных условий получения жидкого экстракта с высоким содержанием флавоноидов, разработка технологий получения пастушьей сумки травы экстракта сухого и гранул на его основе, а также стандартизация полученных экстракционных форм и гранул.

В качестве объектов исследования были взяты: пастушьей сумки экстракт жидкий производства ГУОП «Пермфармация»; пастушьей сумки экстракты жидкий и сухой, гранулы экстракта сухого, полученные в лабораторных условиях. Оценку качества исходного сырья и экстракционных форм из него и гранул проводили согласно стандартным методикам ГФХИ, а также по содержанию суммы флавоноидов, применяя спектрофотометрический метод, разработанный ранее [2]. Качественный анализ проводили методом круговой хроматографии на бумаге.

Для выбора оптимальных условий получения пастушьей сумки травы экстракта жидкого изучали влияние на выход флавоноидов из сырья в экстракт, степени измельченности сырья, времени контакта фаз, количества перколяторов. Экстракт жидкий в лабораторных условиях получали методом реперколяции. На основании изучения влияния перечисленных факторов на выход флавоноидов из сырья установили, что оптимальная степень измельченности – 1 мм, время контакта фаз – 8 часов, количество перколяторов – 5. При этом среднее содержание флавоноидов в сериях экстракта жидкого $1,04 \pm 0,04\%$, что составляет $74,28 \pm 2,94\%$ от содержания в исходном сырье. Это намного превосходит содержание флавоноидов ($0,3\%$) в сериях экстрактов, произведённых ГУОП «Пермфармация».

Из экстракта жидкого был получен экстракт сухой. Для этого жидкий экстракт сгущали при помощи вакуум-ротационного испарителя и высушивали в сушильном шкафу до получения экстракта сухого с влажностью – $2,6\%$ и средним содержанием флавоноидов – $3,21 \pm 0,11\%$.

Учитывая гигроскопичность пастушьей сумки экстракта сухого, были получены гранулы, т.к. эта лекарственная форма позволяет повысить устойчивость к воздействию влаги, скрыть неприятный вкус и обеспечивать удобство применения. Для выбора оптимального состава гранул в качестве связывающих веществ были взяты: вода очищенная, $2,5\%$ раствор желатина, $2,5\%$ раствор метилцеллюлозы, 5% крахмальный клейстер, 64% сахарный сироп. В качестве наполнителей использовали глюкозу, лактозу, сахарозу. Гранулы получали методом влажной грануляции. Экстракт сухой и наполнитель смешивали в соотношении 1:2. Полученную порошкообразную смесь увлажняли раствором связывающего вещества до получения однородной пластической массы. Её протирали через металлическое сито с диаметром отверстий 2 мм, высушивали при температуре $50-60^\circ\text{C}$ в сушильном шкафу и повторно протирали через такое же сито.

Всего было исследовано 10 составов гранул. На основании анализа внешнего вида гранул, их гранулометрического состава, сыпучести, распадаемости, прочности на истираемость удовлетворительным оказался состав, в котором лактоза служила наполнителем, а 5% крахмальный клейстер – связывающим веществом. Содержание флавоноидов в гранулах: $1,04 \pm 0,02\%$.

Качественный анализ флавоноидов в экстракционных формах пастушьей сумки травы и гранулах методом круговой хроматографии позволил выявить 3 зоны веществ флавоноидной природы.

Люминесцентно-хроматографические характеристики экстракта жидкого, экстракта сухого, полученных в оптимальных условиях, и гранул были аналогичны характеристикам этанольного извлечения из травы пастушьей сумки, что позволяет достоверно идентифицировать экстракционные препараты пастушьей сумки по комплексу фенольных соединений.

Таким образом, разработана технология получения пастушьей сумки травы экстрактов жидкого и сухого и гранул экстракта сухого, содержащих флавоноидный комплекс с высокой фармакологической активностью.

Библиографический список

1. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / под. ред. Е.А. Краснова [и др.]. – Томск: ТГУ, 1987. – 184 с.
2. Корепанова, Н.С. Фармакогностическое изучение травы пастушьей сумки: дис. ... канд. фармац. наук / Корепанова Н.С. – Пермь, 1999. – 132 с.
3. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под. ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб.: СпецЛит, 2001. – С. 223.

УДК 615.322:547.972

А.А. Тынчерова, Р.Ш. Хазиев

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Изучение экстрагируемости флавоноидов липы сердцевидной в водные извлечения

Настой из липы цветков широко применяется в медицине в качестве потогонного и противовоспалительного средства. Лечебное действие обусловлено комплексом содержащихся в цветках фармакологически активных веществ, среди которых особо выделяют флавоноиды и водорастворимые полисахариды. В частности, противовоспалительное действие, по мнению ряда учёных, обусловлено флавоноидами этого растения [2,4].

Целью работы было изучение экстрагируемости флавоноидов в водный настой липы цветков и определение оптимальных условий его приготовления.

Для исследования использовали липы сердцевидной цветки, заготовленные в фазу цветения в июне – июле 2004 года в окрестностях г. Казани.

Количественное определение флавоноидов в сырье определяли по [3]. Содержание флавоноидов в настоях определяли по следующей методике. 1 мл настоя помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл раствора алюминия хлорида 2% в спирте этиловом 95% и доводили объем раствора спиртом этиловым 95% до метки. Через 30 мин. измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 405 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1 мл настоя, 0,1 мл кислоты уксусной разведенной и доведенный спиртом этиловым 95% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в настое в процентах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 25}{V \cdot 330},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; V – объем настоя, взятый для реакции с алюминия хлоридом; 330 – удельный показатель комплекса СО гиперозида с алюминия хлоридом в спирте этиловом 95% при 405 нм.

Для выяснения влияния технологических факторов на экстрагируемость флавоноидов в водный настой был использован метод математического планирования эксперимента – двухфакторный дисперсионный анализ, однородность дисперсий оценивали с помощью критерия Фишера [5].

План эксперимента представлен в табл. 1. Соотношение фаз сырьё/экстрагент $V_1=1:10$, $V_2=1:20$, $V_3=1:30$, $V_4=1:40$, $V_5=1:50$, $V_6=1:100$. Режим нагревания A_1 – настоей по ГФХІ, A_2 – извлечение, приготовленное кипячением.

Таблица 1 – План эксперимента

	A_1	A_2
V_1	A_1B_1	A_2B_1
V_2	A_1B_2	A_2B_2
V_3	A_1B_3	A_2B_3
V_4	A_1B_4	A_2B_4
V_5	A_1B_5	A_2B_5
V_6	A_1B_6	A_2B_6

Строили графики зависимости концентрации флавоноидов в настоях и коэффициента их экстракции от соотношения сырьё/экстрагент, проводили статистическую обработку данных и оптимизацию методом нелинейной регрессии с помощью программы “GraphPad Prism Version 4.00”.

Содержание флавоноидов в сырье составило 1,67%.

Для изучения зависимости содержания флавоноидов в настое и полноты их извлечения из сырья готовили настои по технологии ГФХІ в соотношении 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50 и 1:100 объемом 100 мл с коэффициентом водопоглощения 3,4 из измельченного сырья (размер частиц – не более 2 мм) [1].

Для изучения влияния режима настаивания на переход флавоноидов липы в настои их готовили нагреванием на плитке с последующим кипячением в течение 5 мин. Данный режим настаивания был выбран нами, исходя из того, что для приготовления настоев в домашних условиях наиболее удобным является нагрев настоя не на водяной бане, а на плитке или открытом огне.

При сравнении полученных дисперсионных отношений с табличными значениями критерия Фишера выявлено, что в исследованном диапазоне режим настаивания не влияет на экстрагируемость флавоноидов в водный настой, а соотношение сырьё/вода является значимым фактором (табл. 2).

Таблица 2 – Дисперсионный анализ экспериментальных данных по получению настоя липы цветков

Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	$F_{\text{экс}}$	$F_{\text{табл}}$
Фактор А	5	0,107157	0,021431	20,45365	5,05
Фактор В	1	0,001777	0,001777	1,695605	6,61
Остаток	5	0,005239	0,001048	—	—
Общая сумма	11	0,114173	—	—	—

С изменением соотношения сырьё/экстрагент от 1:10 до 1:100 коэффициент экстракции возрастает, при этом концентрация флавоноидов в настое снижается вследствие получения более разбавленных настоев (рис. 1, 2).

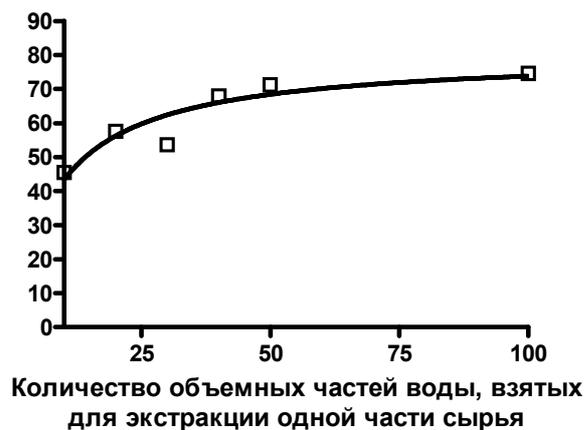


Рисунок 1 – Зависимость коэффициента экстракции (%) от соотношения сырья и воды

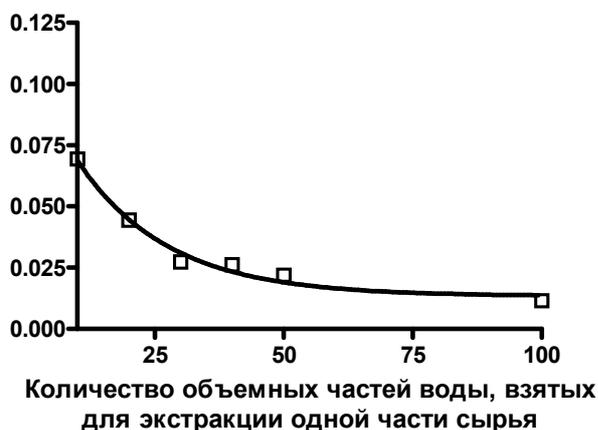


Рисунок 2 – Зависимость концентрации флавоноидов (%) от соотношения сырья/экстрагент

Для определения оптимального соотношения сырья и экстрагента перемножили величины содержания действующих веществ в настоях и коэффициентов их экстракции, считая их равнозначными.

Оптимальным считали такое соотношение сырья и воды, при котором значение произведения величин концентрации и коэффициента экстракции флавоноидов составляло не менее 95% от максимального.

Рассчитанные оптимальные соотношения сырья/экстрагент для приготовления настоев из липы цветков находятся в пределах от 1:7 до 1:15.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Журавлева, Г.Г. К изучению жаропонижающего действия суммарного препарата флавоноидов липы / Г.Г. Журавлева // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике: межвузовский сборник. – Йошкар-Ола, 1979. – С.120-123.
3. Точкова, Т.В. Спектрофотометрический метод количественного определения суммы флавоноидов в цветках липы / Т.В. Точкова, В.Н. Бубенчикова // Ресурсоведческое и фитохимическое изучение лекарственной флоры СССР: научные труды ВНИИФ. – М., 1991. – Т. XXIX. – С. 150-155.
4. Цынгалева, Г.Г. Сравнительная оценка противовоспалительного, жаропонижающего действия и токсичности суммы флавоноидов липы и амидопирина / Г.Г. Цынгалева // Фармакология репаративной регенерации. – Горький, 1976. – Вып. 3. – С. 151-156.
5. Беликов, В.Г. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации / В.Г. Беликов, В.Д. Пономарев, Н.И. Коковкин-Щербак. – М.: Медицина, 1973. – 232 с.

УДК 615.322'454.1.014.22.074

Е.П. Федорова, Т.Т. Лихота, В.К. Долгих, И.И. Клишина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка и анализ мягкой лекарственной формы на основе биологически активных веществ девясила высокого листьев

С каждым годом на рынке лекарственных средств появляются новые лекарственные препараты синтетического и растительного происхождения. Однако препараты из лекарственного растительного сырья не только не теряют свою актуальность, но с каждым годом становятся всё более востребованными.

Девясил высокий широко распространён в природе. Он применяется в медицине в качестве противовоспалительного, антибактериального, противоглистного, отхаркивающего средства. Кроме отечественной медицины, девясил как лекарственное растение вошёл в фармакопеи многих стран, из него получен ряд ценных препаратов [1]. В качестве сырья для получения лекарственных средств широко используют корни и корневища девясила, что постепенно приводит к истощению его сырьевой базы. Поэтому актуальным является изучение возможности использования других частей этого растения. Объектом данного исследования являются листья девясила высокого.

Целью работы является изучение химического состава листьев девясила высокого как дополнительного источника получения фитопрепаратов. Использование листьев позволит расширить сырьевую базу девясила и обеспечить воспроизводимость зарослей и рациональную заготовку сырья, а также позволит увеличить номенклатуру лекарственных средств, обладающих антимикробным, противовоспалительным действием.

Для извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья используют многочисленные методы экстрагирования с применением различных экстрагентов. В качестве экстрагента для экстракции действующих веществ листьев девясила использовали смесь растворителей – спирт этиловый 95% и хлороформ в соотношении 95:5, в качестве способа экстракции – циркуляционный в аппарате Сокслета. Этот метод позволяет провести наиболее полную экстракцию небольшим количеством экстрагента. В вакуумном аппарате производили отгон экстрагента и получали из листьев девясила высокого экстракт густой.

Антимикробное действие экстракта густого из листьев девясила высокого определяли методом диффузии в агар по оценке угнетения роста тест-микроорганизмов. Оценка результатов проводилась по диаметру зон задержки роста тест-микроорганизмов.

Результаты определения антимикробного действия спирто-хлороформного извлечения из листьев девясила высокого представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Антимикробная активность спирто-хлороформного извлечения из листьев девясила высокого

№ п/п	Название тест-культур	Диаметр задержки роста, мм	
		Спирто-хлороформное извлечение 1:10	Спирто-хлороформное извлечение 1:20
1	Staphylococcus aureus (209)	13	12
2	Staphylococcus aureus (Макаров)	12	12
3	Staphylococcus aureus (Type)	12	12
4	Staphylococcus epidermidis Wood-46	13	12
5	Escherichia coli 675	12	12
6	Shigella flexneri	13	12
7	Shigella sonnei 3d	15	14
8	Bacillus subtilis L ₂	12	11
9	Bacillus anthracoides-1	13	13

Результаты проведённых микробиологических исследований свидетельствуют о том, что из листьев девясила высокого экстракт густой в разведении 1:10 и 1:20 обладает выраженным антибактериальным действием в отношении всех исследуемых тест-культур микроорганизмов: грамположительных кокков, энтеробактерий и спорообразующих микроорганизмов.

Для идентификации биологически активных веществ лекарственного растительного сырья использовали ТСХ анализ [1,2,3]. С целью изучения качественного состава сесквитерпеновых лактонов спирто-хлороформное извлечение, полученное из листьев девясила высокого, подвергли хроматографическому анализу на пластинках марки «Сорбфил» – УФ-254 восходящим способом. В качестве подвижной фазы использовали систему растворителей бензол – этилацетат – метанол (47:1,5:0,25). Детектирование пятен проводили 1% раствором ванилина в концентрированной кислоте серной с последующим нагреванием в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 5 мин. На хроматограмме визуализировали окрашенные зоны абсорбции.

Усреднённые результаты хроматографического исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Значение R_f пятен хроматограмм

Наименование объекта	R_f пятен							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Спирто-хлороформное извлечение из листьев девясила высокого	0,06	0,07	0,2	0,3	0,38	0,43	0,53	0,9
Алантолактон				0,3				
Изоалантолактон						0,43		

На основании данных, представленных в табл. 2, в извлечении обнаружены 2 пятна: жёлтого цвета с $R_f=0,3$, соответствующее пятну алантолактона, и красно-фиолетового цвета с $R_f=0,43$, соответствующее пятну изоалантолактона, а также ещё 5 пятен различных цветов.

Качественный состав флавоноидов девясила высокого также был установлен методом ТСХ в системе растворителей: н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:5), восходящим способом. В видимом и УФ свете на уровне пятен свидетелей наблюдали пятна коричневого цвета. После обработки хроматограммы 2% спиртовым раствором алюминия хлорида все пятна окрасились в жёлтый цвет, что позволяет предположить их флавоноидную природу. Пятна 4 и 5 идентифицированы как кверцетин ($R_f=0,64$) и рутин ($R_f=0,55$).

Методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием реакции взаимодействия флавоноидов с алюминия хлоридом определено количественное содержание суммы флавоноидов в спирто-хлороформном извлечении из листьев девясила высокого, которое составило в пересчёте на кверцетин 0,37%. Относительная погрешность определения составила $\pm 4,5\%$. Расчёт содержания суммы флавоноидов проводили с использованием значения удельного показателя поглощения для продукта взаимодействия кверцетина с алюминия хлоридом, так как его дифференциальный спектр и спектр анализируемого извлечения характеризуются максимальным поглощением в области 422-425 нм [4]. Результаты количественного определения флавоноидов в густом экстракте из листьев девясила высокого приведены в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты статистической обработки количественного определения флавоноидов в спирто-хлороформном извлечении

Содержание флавоноидов, %	\bar{X}	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	Метрологические характеристики
0,3517	0,36875	-0,0189	3,572·10 ⁻⁴	$S_x = 6,45 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{x} = 16,6 \cdot 10^{-3}$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 0,369 \pm 16,6 \cdot 10^{-3}$ $\varepsilon \% = \pm 4,5\%$
0,3744		0,0038	0,144·10 ⁻⁴	
0,3858		0,0152	2,31·10 ⁻⁴	
0,3517		-0,0189	3,572·10 ⁻⁴	
0,3631		-0,0075	0,562·10 ⁻⁴	
0,3858		0,0152	2,31·10 ⁻⁴	

Учитывая известные достоинства мазей как лекарственной формы и данные микробиологических исследований по антимикробной активности извлечения из листьев девясила высокого, представилось целесообразным разработать мазь с 3% содержанием фитокомплекса на различных основах: липофильной (олеогель), гидрофильной (глицерогель метилцеллюлозы), липофильно-гидрофильной (вазелино-ланолиновая). В результате изучения их антибактериального действия было выявлено, что наиболее активной в отношении тест-культур: грамположительных кокков, энтеробактерий и спорообразующих микроорганизмов оказалась мазь на липофильной основе. Она же оказалась лучшей при определении реологических характеристик.

Для стандартизации мази предложено проводить её идентификацию по наличию лактонов с помощью ТСХ после растворения в хлороформе. Определение проводится в вышеприведённых условиях, исследуемый хлороформный раствор наносится на хроматографическую пластинку в виде полосы шириной в 2 см. Масло оливковое, присутствующее в основе мази, не мешает определению.

Предложена также методика количественного дифференциального спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в анализируемой мази по реакции с алюминия хлоридом в спиртовом извлечении. Дифференциальный спектр поглощения как для извлечения, так и в случае анализа мази характеризовался максимальным поглощением при 422 нм. Количественное содержание флавоноидов в липофильной мази составило $0,0108 \pm 0,542 \cdot 10^{-3}$. Относительная погрешность определения – $\pm 4,2\%$.

Проведённые исследования подтверждают возможность использования спирто-хлороформного извлечения из листьев девясила высокого для создания новых лекарственных средств антимикробного и противовоспалительного действия.

С помощью контент-анализа справочной литературы выявлено, что по реестру лекарственных средств на фармацевтическом рынке России присутствует 18 лекарственных средств из группы дерматотропных препаратов, 2 ненаркотических анальгетика, 3 нестероидных и 8 прочих противовоспалительных лекарственных средств в виде мягких лекарственных форм. Как показал анализ, мягкие лекарственные формы изучаемых фармакотерапевтических групп относятся в основном к препаратам безрецептурного отпуска и большинство из них

включены в число препаратов общего списка. Поставщиками лекарственных препаратов анализируемой группы являются как отечественные, так и зарубежные производители. Из 36 торговых наименований ЛС противовоспалительного и дерматотропного действия в виде мягких лекарственных форм 15 наименований поставляют отечественные производители, что составляет 41,7% к общему числу торговых наименований ЛС. Из зарубежных поставщиков лекарственных препаратов изучаемой группы максимальная доля поставок обеспечивает 6 фармацевтических фирм Германии. Они поставляют 25% (9 наименований) ЛП данной группы по торговым наименованиям. Хорватия и США поставляют соответственно 3 и 4 торговых наименования ЛС.

Таким образом, выявлено приоритетное влияние на ассортимент противовоспалительных и дерматотропных мягких лекарственных средств российских производителей.

Предложенная лекарственная форма, обладающая антимикробной, противовоспалительной активностью, позволит увеличить ассортимент мягких лекарственных форм и будет способствовать повышению качества лекарственного обеспечения населения.

Библиографический список

1. Коновалов, Д.А. Биологически активные вещества рода *Inula* L. / Д.А. Коновалов, Ш.И. Хубиева // *Раст. ресурсы.* – 1997. – Т. 33. – Вып. 3. – С. 87-108.
2. Милман, И.А. Аланто- и изоалантолактон / И.А. Милман // *Химия природ. соед.* – 1990. – № 3. – С. 307-320.
3. Беляков, К.В. Определение сесквитерпеновых лактонов в корневищах и корнях девясила высокого (*Inula helenium* L.) / К.В. Беляков, Д.М. Попов // *Фармация.* – 1999. – № 2. – С. 30-32.
4. Беликов, В.Г. Дифференциальная фотометрия / В.Г. Беликов. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1970. – 136 с.

УДК 615.41:577.15

Е.В. Флисюк, Е.И. Саканян, Ю.В. Карбовская, Н.К. Дукельская

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Сравнительный анализ аппаратуры для нанесения плёночных покрытий на таблетки

Современная медицина поставила перед фармацевтической технологией ряд новых теоретических и практических вопросов, решение которых позволяет качественно изменить подход к созданию лекарственных средств. Особая роль при этом отводится лекарственной форме. В настоящее время невозможно представить профилактику и терапию большинства заболеваний без таблетированных лекарственных препаратов, широко представленных на современном фармацевтическом рынке. Благодаря введению специальных компонентов (вспомогательных веществ) и применению определённых технологических приёмов, таблетки из традиционно оральных, растворяющихся преимущественно в желудке и несущих в себе одну дозу лекарственного вещества, теперь могут быть кишечнорастворимыми, с быстрым или, наоборот, пролонгированным действием, растворяющимися в определённом отделе желудочно-кишечного тракта. Одним из основных методов придания таблеткам перечисленных модифицированных свойств является нанесение на них плёночных оболочек.

Поскольку нанесение покрытий является завершающей технологической стадией, качество таблеток во многом зависит от организации этого процесса. Причём под качеством следует понимать равномерность покрытия таблеток, что в свою очередь оказывает влияние на биофармацевтические характеристики таблеток – распадаемость и растворение, а следовательно, и на терапевтический эффект, оказываемый такими препаратами. Равномерность покрытия можно оценить по вариации функции распределения по массам покрытия на таблетках, поэтому для оценки этой величины были проведены сравнительные исследования по нанесению покрытий на таблетки в аппаратах различных конструкций: в аппарате с кипящим слоем, с фонтанирующим слоем и в аппарате барабанного типа – “coater”. Для изучения равномерности покрытия таблеток при нанесении плёночных оболочек использовали методику, разработанную в Санкт-Петербургской ХФА [1]. При проведении этих исследований нанесли покрытие из водной дисперсии Kollicoat MAE 30DP на таблетки. При этом время опыта и количество материала покрытия, приходящееся на единицу массы исходных таблеток, были одинаковыми для каждого типа аппарата. Кроме того, чтобы исключить влияние дисперсии распределения исходных таблеток по их массам, функции распределения строились по массам покрытия на таблетках.

Анализ результатов сравнительных опытов в аппаратах фонтанирующего и кипящего слоя, применяемых на фармацевтических производствах показал, что покрытие таблеток в аппарате кипящего слоя даёт более низкую плотность функции распределения для всех таблеток, а дисперсия распределения таблеток по массе покрытия на них, полученная в аппарате кипящего слоя, несколько выше, чем в аппарате фонтанирующего слоя [2]. Следовательно, в аппарате фонтанирующего слоя достигается более равномерное покрытие таблеток. Это связано с организованной циркуляцией частиц в слое, так как все таблетки последовательно проходят через зону ядра, в которую вводится материал покрытия, и периферийную зону слоя, в которой происходит подсушка покрытых таблеток после каждого цикла нанесения плёнки в зоне факела распыла форсуночного устройства.

Очевидно, что аналогичные результаты могут быть достигнуты и в аппаратах с псевдооживленным слоем других конструкций, в которых обеспечивается организованная циркуляция таблеток при интенсивном гидро-

динамическом режиме работы слоя. Однако высокая интенсивность гидродинамического режима работы слоя, как показали исследования [3], приводит к образованию дефектов на поверхности таблеток из-за соударения между собой и, следовательно, к потере качества продукции. Следует отметить, что это явление боя в аппаратах барабанного типа практически отсутствует вследствие более мягких условий перемешивания. Но эти аппараты имеют меньшую производительность из-за низких удельных нагрузок по теплоносителю и высокую длительность процесса. Наличие вращающихся частей существенно усложняет конструкцию аппарата и делает её менее надёжной в эксплуатации. Поэтому более рационально использовать их при большой единичной загрузке. Однако такие аппараты имеют большие габариты и соответственно высокую стоимость. Оценки показывают, что даже при небольшой загрузке стоимость таких аппаратов превышает стоимость аппаратов с псевдооживленным слоем в 2-3 раза. Это выгодно фирмам-производителям такого оборудования и невыгодно производителям лекарств.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наиболее перспективным оборудованием с точки зрения эффективности процесса и качества продукции являются аппараты с псевдооживленным слоем с организованной циркуляцией таблеток, которая достигается конструкцией газораспределительных устройств.

Библиографический список

1. Нанесение пленочных покрытий на таблетки в фонтанирующем слое / С.П. Налимов [и др.] // Применение псевдооживленного слоя и флуидизированных систем в пищевой и биотехнологической промышленности: тез. докл. – НРБ, 1989. – С. 46-47.
2. Лихачев, И.Г. Нанесение пленочных покрытий на дисперсные частицы в аппарате фонтанирующего слоя / И.Г. Лихачев, Н.Б. Раишкова // Техника псевдооживления и перспективы ее развития: тез. докл. – Л., 1988. – С. 32.
3. Флисюк, Е.В. Современные подходы к оценке некоторых показателей качества твердых лекарственных форм / Е.В. Флисюк, Е.И. Саканян, С.П. Налимов // Материалы юбилейной конференции, посвященной 60-летию ФПТЛ СПбХФА. – СПб., 2005. – С. 161-164.

УДК 615.3

М.А. Халикова, Е.Т. Жиликова

Белгородский государственный университет, г. Белгород

Интенсификация процесса извлечения биологически активных веществ из сухих листьев амаранта путём определения оптимального режима измельчения

В связи с заметным снижением уровня здоровья населения, с частыми случаями непереносимости синтетических препаратов и антибиотиков, ухудшением экологии и другими факторами, всё большее внимание уделяется вопросам фармации, связанным с разработкой и изготовлением лекарственных средств на основе растительного сырья и биологически активных добавок. Использование растений в качестве сырья обусловлено широким диапазоном их фармакологических свойств и практической доступностью.

Амарант (*Amaranthus*) не внесён в Государственный реестр лекарственных средств РФ, однако в литературе имеются данные о широком использовании его в народной медицине различных стран в качестве противовоспалительного, кровоостанавливающего, мочегонного, антибактериального средства, а также для лечения лучевой болезни, сифилиса, рака, желудочно-кишечных заболеваний, ожогов, предотвращения старения кожи [1]. Сырьё из амаранта содержит большое количество белка, имеющего высокую пищевую ценность, из макроэлементов преимущественно калий (1,2%), кальций (от 4,5%) [2], фосфор (0,2%). Из микроэлементов – кремний (0,8%) и магний (1,1%). Также отмечены значимые концентрации бора, железа, марганца, титана, цинка. Содержание целлюлозы – 14%, протеина – 18%, сахаров – 18%. К витаминам амаранта в первую очередь следует отнести рутин, кверцетин, и провитамин А – β-каротин [3]. Рутин относится к классу флавоноидов, проявляет высокую антиоксидантную активность, обладает Р-витаминным действием, применяется для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза Р, при заболеваниях, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов, геморрагических диализах, кровоизлияниях в сетчатку глаза, капилляротоксикозах, лучевой болезни, эндокардите, ревматизме, гломерулонефрите, гипертонической болезни, арахноиде, аллергических заболеваниях, кори, скарлатине, сыпном тифе, тромбопенической пурпуре, а также для профилактики и лечения поражений капилляров, связанных с применением антикоагулянтов и салицилатов [4]. Содержится также пектин, который способствует выведению тяжёлых металлов и радионуклидов из организма. Важно отметить значительное содержание в семенах амаранта уникального соединения неопредельной природы – сквалена, роль которого в организме до конца не изучена [5].

Объектом настоящего исследования послужили сухие листья амаранта, предоставленные Всероссийский НИИ селекции и семеноводства овощных культур РАСХН, г. Москва. В связи с широкой интродукцией амаранта, ценность которого определяется его исключительно высокой продуктивностью и ценными физиолого-биохимическими свойствами, встаёт вопрос использования его не только в качестве кормового и пищевого, но и лекарственного растения.

Целью настоящей работы является определение оптимального технологического параметра, а именно режима измельчения, с целью интенсификации процесса извлечения биологически активных веществ (БАВ) из сухих листьев амаранта для дальнейшего использования при разработке лекарственных форм.

Экспериментальная часть

Сырье и материалы. Сухие листья амаранта (*Amaranthus*), предоставленные ВНИИССОК РАСХН, г. Москва. Используемое оборудование:

- Шаровая мельница лабораторная МЛ 1.
- Сита с диаметром отверстий 1 мм и 0,315 мм.
- Весы электронные ВР 3100S.
- Химические стаканы 50 мл.

Измельчение 10,0 г сухих листьев амаранта проводилось на шаровой мельнице. За рабочую фракцию принято измельчённое сырьё с диаметром частиц от 0,315 до 1 мм, то есть средняя фракция после просеивания.

На рис. 1-3 представлена зависимость масс получаемых фракций (крупной, средней, мелкой) от режимов измельчения (от 5 до 40 мин.). Установлено, что получение крупной фракции невозможно при режиме более 20 мин., а выход мелкой при этих условиях меняется незначительно. Вышесказанное может означать, что режим 20 мин. предположительно оптимален, так как в данном режиме происходит минимализация отходов, что является благоприятным фактором в любом производстве.

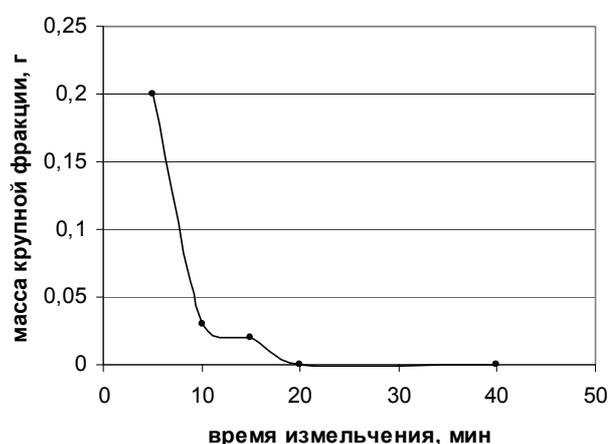


Рисунок 1 – Зависимость массы крупной фракции от режимов измельчения сухих листьев амаранта

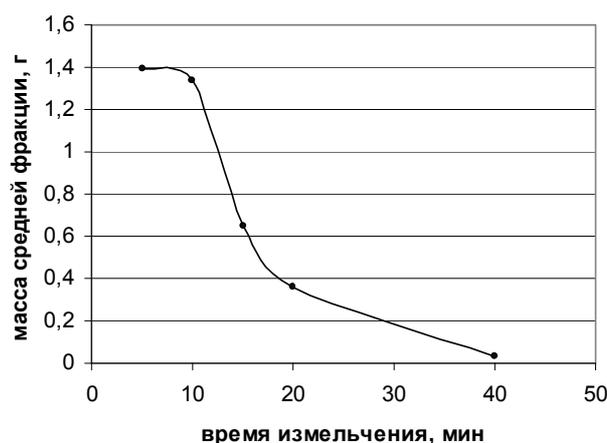


Рисунок 2 – Зависимость массы средней (рабочей) фракции от режимов измельчения сухих листьев амаранта

Кроме того, установлена зависимость степени извлечения БАВ от режима измельчения сырья методом спектрофотометрии. Исследованы спектральные характеристики настоев в различных режимах измельчённого

сырья. Спектр снимали на фотометре (КФК-3-01) с 1% настоев, приготовленных по регламентированным правилам [6]. В качестве раствора сравнения использовалась дистиллированная вода.

Флавоноловые гликозиды производные кверцетина (рутин) имеют 2 максимума поглощения при 285 и 361 нм и «плечо» 266 нм. Для целей идентификации используются положения максимумов и «плеча», величина $E^{1\%}_{1\text{см}}$. Эта величина для рутина равна 325,5 нм, в случае моногликозида кверцетина она лежит в пределах 350 нм [7]. По литературным данным, в листьях амаранта содержится от 0,5 до 3% рутина, который используют для получения аскорутина, флакарбина и др. Бетацианин амаранта получил название амарантин, его главный максимум поглощения расположен в области 530 нм. Отмечено, что алкалоиды амаранта обладают антиоксидантными, антибактериальными и фунгицидными свойствами [1].

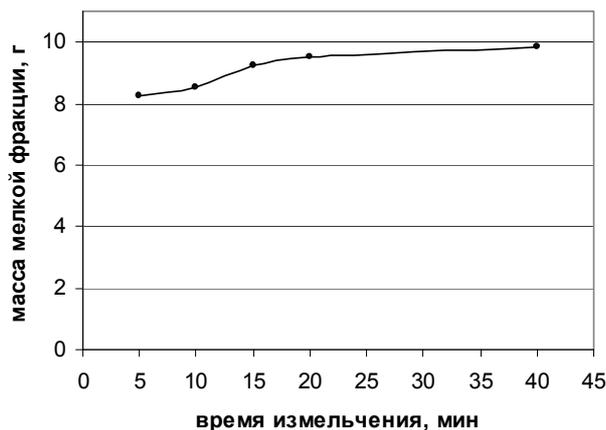


Рисунок 3 – Зависимость массы мелкой фракции от режимов измельчения сухих листьев амаранта

Из полученных результатов, сравнительно представленных на рис. 4 видно, что водное извлечение флавоноидов, которое характеризует пик первый, и алкалоидов, которому соответствует пик второй, наиболее полно идёт при использовании сырья, измельчённого в режиме 10 мин.

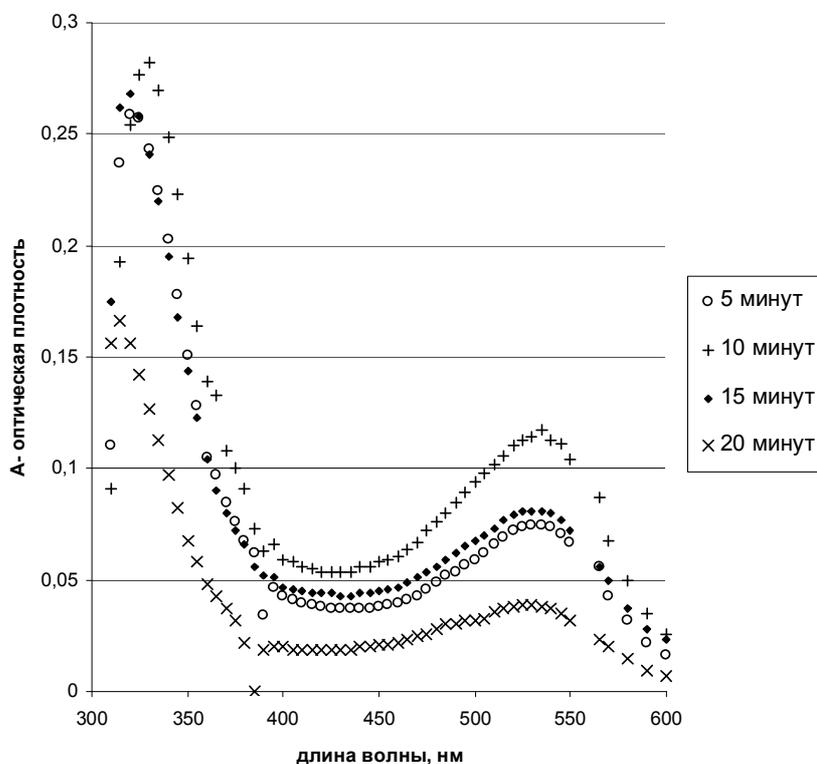


Рисунок 4 – Спектр поглощения настоев сухих листьев амаранта, измельчённых в различных режимах

Выводы

1. Водное экстрагирование даёт фракции флавоноидов и алкалоидов.
2. Возможно применение водного извлечения измельчённых листьев амаранта в качестве основы лекарственной формы.
3. Для интенсификации процесса водного извлечения биологически активных веществ из сухих листьев амаранта рациональным является использование режима измельчения 10 мин.

Библиографический список

1. Фармакологические свойства амаранта / С.И. Кадошников [и др.] // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания функциональных продуктов: материалы докладов 1-ой Российской научно-практической конференции. – Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2001. – № 5.
2. Исследование на модели *in vitro* некоторых биологических свойств препарата на основе листьев амаранта (*Amaranthus cruentus*) / В.Н. Зеленков [и др.] // Интродукция нетрадиционных и редких сельскохозяйственных растений: материалы III Междунар. науч.-производ. конф. – Пенза, 2000. – Т. 1. – С. 16-18.
3. Химический и минеральный состав различных частей амаранта (*Amaranthus cruentus*) / В.Н. Зеленков [и др.] // Интродукция нетрадиционных и редких сельскохозяйственных растений: материалы III Междунар. науч.-производ. конф. – Пенза, 2000. – Т. 1. – С. 18-19.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2006. – С. 629.
5. Офицеров, Е.Н. Амарант – перспективное сырьё для фармацевтической промышленности / Е.Н. Офицеров // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания функциональных продуктов: материалы докладов 1-ой Российской научно-практической конференции. – Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2001. – № 5.
6. Государственная фармакопея СССР. – XI изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 147.
7. Гринкевич, Н.И. Химический анализ лекарственных растений / Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – М., 1983. – С. 85-86.

УДК 615.322

И.И. Чемесова, О.М. Тихомирова, И.С. Прокапчук, Л.З. Смирнова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Полынь Сиверса – перспективный источник лекарственных препаратов

Полынь Сиверса (*Artemisia sieversiana Willd.*) – неприхотливое сорное растение семейства сложноцветных. Этот представитель многочисленного рода полынь, являясь однолетником, достаточно хорошо воспроизводится, прочно закрепился в Сибири, на Дальнем Востоке и завоевывает новые территории.

П. Сиверса у народов Тибета, Индии, Монголии применяется в качестве жаропонижающего, антисептического средства при бронхитах, туберкулёзе лёгких, неспецифическом полиартрите, ангине, фарингите, дифтерии. В Сибири – при цинге, отёках, а также для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения [2]. Биологическая активность полыни обусловлена набором биологически активных веществ (БАВ): эфирным маслом и его компонентами, флавоноидами, кумаринами, фенолкарбоновыми кислотами, дубильными веществами [3]. Проведено исследование антимикробной активности различных извлечений (20, 40, 70 и 96% спиртом) из п. Сиверса надземной части. Одним из наиболее активных оказалось извлечение спиртом этиловым 70%. Минимальные ингибирующие концентрации в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* составили (мг/мл): 0,42, 1,84 и 0,92 соответственно; гриба *Candida albicans* – 0,42 [1].

Цель настоящей работы – изучить некоторые этапы для разработки технологии п. Сиверса настойки, учитывая показатели антимикробной активности извлечений, разработать стандартизацию полученной лекарственной формы.

Стандартизацию сырья и настойки проводили спектрофотометрическим дифференциальным методом по сумме флавоноидов. Аналитическая длина волны – 400 нм. В качестве стандарта использовали хризоспленетин (доминирующий флавоноид в химическом составе), в расчётной формуле – коэффициент его удельного поглощения ($E_{1\%}^{1\text{см}}=290$). Измерения оптической плотности испытуемого и стандартного растворов проводили в присутствии 5% раствора $AlCl_3$ на приборе СФ-56.

В качестве сырья, как показали предварительные исследования, целесообразно использовать п. Сиверса цветущие верхушки, наиболее богатые флавоноидами, в них определена сумма флавоноидов $0,40 \pm 0,01\%$, а во всей надземной части – $0,22 \pm 0,01\%$. Экстракцию во всех исследованиях проводили спиртом этиловым 70%.

Используя методы экстракции – мацерацию и перколяцию [5], получили настойки в соотношении сырьё – извлечение 1:5 с содержанием суммы флавоноидов $0,023 \pm 0,004\%$ (выход 57,5%) и $0,033 \pm 0,005\%$ (выход 82,5%) соответственно. Эти данные указывают на преимущества второго метода экстракции.

Для более полного извлечения БАВ из сырья проведена экстракция в соотношении сырьё – извлечение 1:10 методом перколяции. Сравнительные числовые данные показали наибольший выход для настойки 1:10, а именно ($1,26 \pm 0,03\%$) 13,6% по экстрактивным веществам и ($0,038 \pm 0,002\%$) 95,0% по сумме флавоноидов. Более концентрированная настойка 1:5 показала меньший выход БАВ, соответственно: $2,09 \pm 0,04\%$ (11,2%) и $0,033 \pm 0,005\%$ (82,5%).

Использование соотношения 1:10 при приготовлении настойки целесообразно для получения впоследствии густого или сухого экстрактов, так как экстрагирование более исчерпывающее, а выход БАВ в этом случае увеличивается.

Исследование кинетики экстрагирования методом перколяции показало, что равновесие извлекаемых веществ в фазу настаивания сырья наблюдалось через 8 часов, а в фазу их вытеснения – через 3 часа для настойки 1:5 и соответственно 7 часов и 5 часов для настойки 1:10.

Таким образом, с целью разработки технологии настойки п. Сиверса на спирте этиловым 70% с выявленными антимикробными свойствами на основании экспериментальных данных предложено использовать в качестве сырья п. Сиверса цветущие верхушки, метод экстракции – перколяцию, для получения настойки использовать соотношение сырьё – извлечение 1:5, для получения экстрактов – 1:10, изучена кинетика настаивания и вытеснения БАВ при использовании метода перколяции. Разработана стандартизация настоек по сумме флавоноидов с использованием в качестве стандарта флавоноида хризоспленетина.

Библиографический список

1. Тихомирова, О.М. Антимикробная активность извлечений из надземной части полыни Сиверса (*Artemisia sieversiana* Willd.). / О.М. Тихомирова, И.С. Прокапчук, И.И. Чемесова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 391-392.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae (Compositae) / под ред. П.Д. Соколова. – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
3. Чемесова, И.И. Фенольные соединения представителей рода полынь *Artemisia* L. флоры Монгольской народной республики: автореф. дис. ... канд. фармацев. наук: (15.00.02) / Чемесова И.И. – Ленинград, 1987. – 23 с.
4. Сальникова, Е.Н. Химическое исследование флавоноидов полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), п. Сиверса (*A. Sieversiana* Willd.) и п. якутской (*A. Jacutica* Drob.) / Е.Н. Сальникова, Г.И. Калинкина, С.Е. Дмитриук // Химия растительного сырья. – 2001. – № 3. – С. 71-78.
5. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие для вузов / С.А. Минина., И.Е. Каухова. – М., 2004. – 558 с.

УДК 615.453.6:615.322

Д.В. Чижиков, Л.С. Ефимова, Н.Е. Тушина, М.В. Богма

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Разработка технологии и анализа лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья

В качестве объектов исследования выбраны зверобоя трава и пастушьей сумки трава в связи с тем, что оба вида сырья имеют широкий спектр действия и применяемая в традиционной медицине доза биологически активных веществ этих трав, содержащаяся в настое, соизмерима с дозой таблетированной формы, предлагаемой нами [1].

Измельчение ЛРС проводили на лабораторном измельчителе до размера частиц не более 1,0 мм. Технологические свойства порошков определены по общепринятым методикам [2].

Анализ результатов определения показывает, что порошки ЛРС имеют плохую сыпучесть (около 1 г/с), низкую насыпную плотность (около 300 кг/м³), но зверобоя трава обладает несколько лучшей прессуемостью по сравнению с пастушьей сумки травой.

Остаточная влага в измельчённом сырье зверобоя – 6,3%, пастушьей сумки – 6,7%.

Из измельчённой зверобоя травы с размером частиц менее 0,5 мм получены таблетки методом прямого прессования с различным содержанием микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) в качестве наполнителя. Подобранные составы таблеток удовлетворяют требованиям ГФХИ по показателю распадаемость. Также установлено, что введение в состав таблеток в качестве наполнителя МКЦ не влияет на результаты количественного определения флавоноидов.

Также для получения таблеток предложено использовать метод влажной грануляции с целью улучшения сыпучести и прессуемости. В качестве увлажняющих агентов применяли растворы крахмального клейстера 5, 7 и 10%, раствор сахарного сиропа 64%, растворы сахара молочного 10 и 20%. Порошок ЛРС увлажняли соответствующим агентом, протирали через сито с диаметром отверстий 2 или 3 мм, сушили в сушильном шкафу при температуре 50°C и подвергали сухой грануляции через сито с диаметром отверстий 2 мм. Сухой гранулят

опудривали кальция стеаратом. Прессование гранул проводили на лабораторном таблеточном прессе ударного типа фирмы "Egweka". Таблетки имели массу 0,3 г, диаметр 10 мм.

Прочные таблетки из зверобоя травы получены при использовании увлажнителей различного вида. Прочность на излом при удельном давлении прессования 200 Мн/м² составила от 7 до 15 кг, распадаемость – до 7 мин. Только распадаемость таблеток, полученных при увлажнении сахарным сиропом, не удовлетворяла требованиям ГФХІ [3], она превышала 15 мин.

При разработке технологии таблетирования порошка пастушьей сумки удовлетворительные результаты получены при использовании в качестве увлажняющего агента раствора крахмального клейстера 7%. Прочность таблеток на излом составляла 3,0-3,5 кг, а распадаемость – до 4 мин.

При разработке методов анализа таблеток принято во внимание то, что зверобоя трава и пастушьей сумки трава содержат флавоноиды [4]. Содержание флавоноидов представлено в ГФХІ как основной числовой показатель для зверобоя травы.

Для идентификации таблеток предложены цветные реакции на флавоноиды – цианидиновая проба, реакции с натрия гидроксидом, железа (III) хлоридом и алюминия хлоридом. Причём окраска продуктов реакции извлечений из зверобоя таблеток более интенсивная, чем из таблеток, содержащих порошок пастушьей сумки.

Количественное содержание флавоноидов в таблетках зверобоя определяли по модифицированной методике, предложенной ГФХІ для зверобоя травы. Стандартизацию таблеток пастушьей сумки травы по содержанию флавоноидов проводили по разработанной методике дифференциальной спектрофотометрии [3]. Для таблеток из зверобоя травы среднее содержание флавоноидов составляет 0,0155 г, а пастушьей сумки травы – 0,005 г.

В качестве основного числового показателя для пастушьей сумки травы в ГФХІ приведено содержание экстрактивных веществ. Определение этого показателя проводили в соответствии с методикой ГФХІ. Установлено, что в полученных таблетках содержание экстрактивных веществ составляет 0,077 г, а в пересчёте на сырьё – 25,5%.

Результаты проведённого исследования показали возможность создания таблетированной лекарственной формы зверобоя и пастушьей сумки и использования её наряду с настоями в комплексном лечении ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Библиографический список

1. Махлаюк, В.П. *Лекарственные растения в народной медицине* / В.П. Махлаюк. – Саратов: Приволжское книжное изд-во, 1993. – 544 с.
2. Носовицкая, С.А. *Производство таблеток* / С.А. Носовицкая, Е.Е. Борзунов, Р.М.Сафиулин. – М.: Медицина, 1969. – 136 с.
3. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё* / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
4. *Лекарственное растительное сырьё. Фармакогнозия: учеб. пособие* / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб: СпецЛит., 2004. – 765 с.

УДК 615.234'451.22.014.24

Т.А. Шаталова, Л.П. Мыкоц, А.Ю. Айрапетова, Н.А. Романцова, В.Ю. Мытыга

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка технологии сиропа отхаркивающего действия

Целью наших исследований явилось создание эффективного лекарственного препарата отхаркивающего действия для детей на основе лекарственных растений.

Известно, что воспалительные заболевания верхних дыхательных путей могут длиться 3-4 недели и проходить через 3 стадии. Последняя, 3 стадия (разрешение) продолжается до 2 недель и с самого начала характеризуется удовлетворительным самочувствием больного. Однако нормализация структуры тканей поражённых органов происходит значительно позже и сопровождается кашлем [5].

Для лечения бронхита с астматическим компонентом на его заключительной стадии в настоящее время чаще всего рекомендуют применять многокомпонентные [1,3] сборы растений, обладающих комплексным действием на организм, т.е. мягчительным, антибактериальным, противовоспалительным, общеукрепляющим, спазмолитическим, иммуностимулирующим, а также действием, улучшающим дренажную функцию трахеобронхиального дерева [1,5]. Антимикробным действием обладают: корневища с корнями девясила, цветки календулы, цветки бузины чёрной, противовоспалительным – цветки бузины чёрной, цветки ромашки, корень солодки, корневища с корнями девясила [5]. Общеукрепляющее действие оказывают корневища с корнями девясила, спазмолитическое – трава душицы, трава чабреца, корневища с корнями первоцвета, антиаллергическое – трава фиалки трёхцветной, мягчительное – цветки коровяка скипетровидного [5]. Действием, улучшающим дренажную функцию трахеобронхиального дерева, обладают цветки бузины чёрной [5].

Дети особенно часто болеют воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Примерно 86% лекарственных форм улучшенного вкуса для детей составляют жидкие лекарственные формы, в основном сиропы. Поэтому была изучена возможность получения скорректированной лекарственной формы, сиропа, из сбора вышеперечисленных лекарственных растений.

После выбора состава была проанализирована фармакологическая и химическая совместимость растений. Выбор дозировок растений производили в соответствии с известными рекомендациями [1,3].

В связи с тем, что присутствие спирта в лекарственных формах для детей нежелательно, при изготовлении сиропа использовали вариант технологии, в котором сахаристые вещества растворяли в водном извлечении лекарственного растительного сырья [4]. При выборе параметров экстрагирования сбора растений изучали различные режимы процесса (температура: 80, 85, 90, 95 и 100°C; время экстрагирования 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 и 55 мин.) и соотношения вода – сбор лекарственного сырья при настаивании. Установлено, что максимальная эффективность процесса экстрагирования достигается при соотношении сбора и воды очищенной 1:10, температуре – 95-100°C, времени экстрагирования – 40 мин.

При изготовлении сиропов в детской практике используются высококонцентрированные растворы сахарозы, фруктозы, сорбита. Для правильного выбора параметров технологического процесса при изготовлении растворов сахаристых веществ в водном извлечении, были предварительно изучены процессы их растворения в воде.

Тепловой эффект процесса растворения и растворимость вышеуказанных веществ в воде определяли калориметрически. Сначала устанавливали тепловое значение калориметра. Для этого использовали вещество с известным значением изменения энтальпии (калия хлорид). Затем определяли энтальпии растворения сахарозы, фруктозы и сорбита. Результаты эксперимента показали, что процесс растворения данных веществ в воде эндотермичен. Величину изменения температуры при растворении (ΔT) находили графически ($T=f(t)$, где t – время, с). Значение теплового эффекта рассчитывали по уравнению:

$$\Delta H = \frac{W \cdot \Delta T}{n},$$

где ΔH – изменение энтальпии; ΔT – изменение температуры; W – тепловое значение калориметра; n – число молей растворённого вещества.

Расчеты показали, что по величине теплового эффекта изучаемые вещества располагаются следующим образом: сорбит (7,45 кДж/моль) > сахароза (3,04 кДж/моль) > фруктоза (1,81 кДж/моль).

Затем определяли максимальную растворимость изучаемых веществ. Для этого растворяли каждое вещество в воде при перемешивании и выдерживали на вибромешалке при постоянной температуре 20°C, до получения насыщенного раствора. Время достижения равновесия в растворах составляло 20 часов. Растворы фильтровали и анализировали. Концентрации оптически активных веществ (c), сахарозы и фруктозы, определяли поляриметрически по градуировочному графику зависимости $\alpha=f(c)$, где α – угол поляризации. Содержание (c) оптически неактивного сорбита определяли рефрактометрически по графической зависимости $n=f(c)$, где n – показатель преломления. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Корреляционная зависимость энтальпии растворения и растворимости фруктозы, сахарозы и сорбита в воде

Вещество	ΔH , кДж/моль	ω , %
Фруктоза	1,81	88,0
Сахароза	3,04	74,0
Сорбит	7,47	62,0

В результате эксперимента выявлено, что массовые доли растворов (ω , %) фруктозы, сахарозы и сорбита соответственно равны 88, 74, 62 и коррелируются с величинами энтальпий растворения. Дополнительные исследования показали, что для ускорения растворения сахаристых веществ необходимо использовать не только перемешивание, но и нагревание (растворов фруктозы – до 40°C, растворов сахарозы – до 50°C, растворов сорбита – до 80°C).

Известно, что готовые сиропы в процессе хранения не должны изменять своих свойств даже при низкой температуре (до +5°C). Было изучено влияние низких температур на изменение концентрации фруктозы, сахарозы, сорбита в растворах при снижении температуры. В результате эксперимента было выявлено, что при температуре +5°C и ниже происходит выпадение осадков в изучаемых объектах. Для определения концентрации веществ в фильтратах использовали вышеописанные методы. Найденные концентрации сахарозы, фруктозы, сорбита составили соответственно 60, 64, 60%. Следовательно, чтобы исключить влияние низких температур на изменение концентрации сахаристых веществ в сиропе, для их приготовления следует использовать полученные концентрации.

Для оценки влияния сахаристых веществ на вкус и внешний вид сиропов был использован органолептический метод, предложенный А.И. Тенцовой [4]. Большая часть экспертов (18 из 20) признала вкус сиропа, приготовленного на сорбите как более приятный, чем у сиропов, приготовленных на фруктозе и сахарозе. Кроме того, сорбит обладает лёгким желчегонным действием, что способствует улучшению функции печени в период выздоровления.

Микробиологическую стабильность сиропа изучали способами, рекомендуемыми ГФХІ [2]. Результаты микробиологических исследований сиропа показали, что он не обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных кокков, этеробактерий, спорообразующих бактерий без присутствия консервантов. Поэтому была изучена микробиологическая стабильность сиропа при добавлении консерванта нипагина в различной концентрации (от 0,1 до 0,3%). Результаты исследований показали, что оптимальная концентрация нипагина в сиропе равна 0,2%.

Выводы

Выбран рациональный состав сбора лекарственных растений для получения лекарственной формы отхаркивающего действия.

2. Изучены условия растворения сахарозы, фруктозы, сорбита в воде.

3. Изучено влияние вспомогательных веществ на вкус и микробиологическую стабильность сиропов и подобран их состав.

Библиографический список

1. Барнаулов, О.Д. Введение в фитотерапию / О.Д. Барнаулов. – СПб.: Изд-во «Лань», 1999. – 160 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитофармакология / С.Я. Соколов. – М., 2000. – 971 с.
4. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: Рирег, 1996. – 784 с.
5. Турищев, С.Н. Фитотерапия / С.Н. Турищев. – М.: Академия, 2003. – 302 с.

УДК 615.453.6.014.21.07.035.4

А.М. Шевченко, Д.С. Лазарян, В.В. Шатило, В.А. Карпенко, В.В. Давыдова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка и исследование шипучих напитков с пыльцы экстрактом

Общая распространённость атеросклероза, возможность осложнений функций сердечно-сосудистой системы, особенно в старческом возрасте, вызывают необходимость поиска новых, экологически безопасных лекарственных средств для его лечения и профилактики. В этом плане интерес представляют вещества природного происхождения, среди которых особое место занимают продукты пчеловодства. Исследованиями [1] установлена антистрессорная, гипохолестеринемическая, антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность извлечений из цветочной пыльцы-обножки.

Целью настоящей работы явился выбор оптимального состава вспомогательных веществ и технологии шипучих гранул, содержащих жидкий экстракт цветочной пыльцы 1:1, аскорбиновую кислоту и рибофлавин.

В работе использовали: пыльцу цветочную (ГОСТ 28887-90), аскорбиновую кислоту и рибофлавин в терапевтических дозах, поливинилпирролидон среднемолекулярный (ПВП с/м М.м. 35000±5000 Новочеркасского завода синтетических продуктов), коллидон 25 (М.м. 28000-34000, фирма BASF, ФРГ), коллидон 30 (М.м. 44000-54000, фирма BASF, ФРГ), коллидон 90 (М.м. 1,0-1,5 млн., фирма BASF, ФРГ), колликут МАЕ 100 Р (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, фирма BASF, ФРГ), плаздон S630 (сополимер ПВП/ВА 60/40, фирма BASF, ФРГ), кислоту лимонную безводную (Белгородский завод лимонной кислоты «Цитробел»), спирт этиловый 96%, а также корригенты вкуса, запаха, цвета.

Влагоустойчивость (W) определяли как потерю массы гранул (в %) за счёт выделения диоксида углерода при хранении таблеток в среде 100% влажности в течение 24 часов [2]. Коэффициент газообразования K_r рассчитывали как отношение массовой доли выделившегося диоксида углерода к теоретически возможному по стехиометрическому расчёту.

Экстракт жидкий из пыльцы-обножки получен в соотношении 1:1 на спирте этиловом 70% методом реперколяции с завершённым циклом в батарее из 4 диффузоров. Полученный экстракт использовали при получении шипучих гранул. В состав гранул жидкий экстракт вводили при отдельной грануляции газообразующих компонентов [4]. Одновременно экстракт являлся растворителем для различных связывающих ВМВ. Выбор связывающих веществ проводился на основании оценки влагоустойчивости и газообразующей способности модельных гранулятов. Одним из требований к шипучим гранулам является быстрота растворения и возможная прозрачность получаемых растворов. Поэтому оценку полученных гранул проводили также по времени их раство-

рения и качеству получающихся растворов. Оценка эффективности использования различных связывающих веществ при раздельной грануляции приведена в табл. 1.

Таблица 1 – Сравнительная оценка качества шипучих гранул, полученных различными способами, и эффективности использования различных ВМВ

№ п/п	Наименование увлажняющего раствора ВМВ	W, %	Время растворения, с	K _r
1	Р-р ПВП с/м 10%	-2,8	20	0,77
2	Р-р коллидона 25 10%	-2,5	17	0,79
3	Р-р коллидона 30 10%	-2,1	24	0,75
4	Р-р коллидона 90 5%	-1,2	62	0,82
5	Р-р шеллака 5%	-0,8	91	0,84
6	Р-р коликута (МАЕ 100 Р)	-1,5	45	0,80
7	Р-р плаздона (S 630) 10%	-2,6	15	0,68

Как следует из табл. 1, наибольшая влагоустойчивость и газообразующая способность достигаются при использовании в качестве связывающих веществ (плёнкообразователей) спиртовых растворов шеллака, коллидона 90 и коликута, однако, судя по качеству получающихся растворов, наиболее приемлемым оказалось использование коллидона 90, что было принято в дальнейших исследованиях. Гранулы упаковывались в пакеты из ламинированной фольги по 5 г [4].

Оценка качества гранул проводилась по следующим показателям: время растворения (не более 2 мин.), рН (4,5-5,5), содержание кислоты аскорбиновой в одной дозе (по методике ГФХІ – 0,045-0,055 г), суммы флавоноидов в пересчёте на рутин (методом дифференциальной спектрофотометрии – 1,23-1,49 мг). Содержание рибофлавина устанавливалось флуориметрическим методом (по методике ГФХІ – 0,0045-0,0055 г).

Выводы

1. На основании оценки влагоустойчивости и газообразующей способности проведён выбор состава связывающих веществ для шипучих гранул, содержащих экстракт цветочной пыльцы, рибофлавин и аскорбиновую кислоту.

2. Установлено, что наиболее приемлемыми связывающими веществами являются поливинилпирролидон среднемолекулярный, коллидон 25 и плаздон S630 при раздельном способе грануляции.

Библиографический список

1. Духанина, И.В. Изучение противоатеросклеротического и гиполлипидемического действия пыльцы обножки / И.В. Духанина [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 349-351.
2. Вайнштейн, В.А. Оптимизация состава и получение основ вспенивающихся таблеток с антибиотиками / В.А. Вайнштейн, С.М. Сапожкова, Е.И. Усанова // Фармация. – 1990. – № 3. – С. 27-32.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
4. А.с. 1741804 СССР, МКИ А61 К31/60 Способ производства сухих шипучих напитков / А.Н. Стачинский [и др.] (СССР). – Заявл. 16.04.90.; опубл. 23.06.92. – Бюл. № 23.

УДК 613.495

К.Т. Шимовонян

Ставропольское научно-производственное объединение «Пульс», г. Ставрополь

Разработка состава и исследование липосомальных лечебно-профилактических средств для волос

Поиск методик по оздоровлению и восстановлению роста волос является актуальным на протяжении длительного времени. Представляет интерес разработка различных фитокомпозиций для роста и укрепления волос в липосомальной форме, определение оптимальной концентрации БАВ (биологически активных веществ) и их исследование.

Первоначально подбор лекарственного растительного сырья (ЛРС) для включения в фитокомпозицию осуществлялся на основании литературных данных о влиянии растительных объектов на корень и стержень волоса, на обменные процессы в клетках кожи головы. Для жирных волос рассматривалось действие биологически активных веществ растений на растворимость жира, удаление излишков кожного сала и ингибирующее действие на сальные железы. Для сухих волос рассматривалось влияние БАВ растений на питание и увлажнение клеток кожи головы и стимулирующее действие на сальные железы. В состав этих средств было рекомендовано следующее сырьё: лопуха корень, крапивы лист, ромашки цветки, календулы цветки, хмеля шишки, лимона плоды, зародышей пшеницы масло, перец стручковый в виде спиртовой настойки. Алоэ лист, моркови

плоды, фукусы, чеснок и шалфей лист, виноградные косточки в виде масла и касторовое масло подходят для сухих волос, а для жирного типа волос – хвоща полевого трава, липы цветки, лук репчатый и чайного дерева масло [1,2,3,5].

Далее действие экстрактов отдельных видов ЛРС и их сочетанное действие проверялось на биологической модели *Paramecium caudatum* (инфузория-туфелька). Изучено влияние исследуемых липосомальных гелей на размножение и темпы роста *Paramecium caudatum*. Одновременно проводилось выявление мембраностабилизирующих и антиоксидантных свойств полученных экстрактов.

На первом этапе было исследовано индивидуально каждое лекарственное растение. Для этого были получены спиртовые экстракты данных лекарственных растений. На втором этапе по результатам проведенного биологического скрининга были предложены для исследования 12 различных составов фитокомпозиций, для чего также были получены спиртовые экстракты. Наиболее высокие результаты по показателям увеличения темпа роста и размножения парамеций, мембраностабилизирующих и антиоксидантных свойств показали следующие составы, которые и были выбраны для дальнейших исследований:

1. Состав для сухих волос: лопуха корень, календулы цветки, алоэ лист, моркови плоды, шалфей лист, чеснок, чайного дерева масло, перца стручкового настойка по 1 части и крапивы лист, ромашки цветки, хмеля шишки, лимона плоды, фукусы, касторовое масло, зародышей пшеницы масло по 2 части.

2. Состав для жирных волос: лопуха корень, календулы цветки, лук репчатый, чайного дерева масло, перца стручкового настойка по 1 части и крапивы лист, ромашки цветки, липы цветки, хмеля шишки, лимона плоды, хвоща трава, зародышей пшеницы масло по 2 части.

Рациональными в настоящее время могут считаться лишь те лекарственные формы, которые способны обеспечить выраженный эффект. Большие перспективы в области лекарственной терапии и косметологии связывают с направленной доставкой действующих веществ к органу, ткани и клеткам. Высокая степень избирательности достигается при использовании липосом в качестве носителей действующих компонентов. Известно, что липосомы, сходные по составу и структуре с цитоплазматической мембраной, усиливают проникающую способность активных ингредиентов в кожу, поэтому целесообразно их использование в дерматологии и косметологии [4]. Исходя из вышесказанного, для увеличения эффективности внутриклеточного действия данных составов провели иммобилизацию экстрактов выбранных растений в липосомы. При этом масляные экстракты были иммобилизованы в мембрану, а водно-спиртовые экстракты – внутрь липидной везикулы. На основе липосомальных концентратов были получены готовые продукты в виде гелей на основе сополимера акриловой кислоты.

Целью дальнейших исследований являлся подбор процентного количественного содержания биологически активных веществ (БАВ) в липосомальной форме для косметических средств. Для эксперимента были взяты сконструированные фитокомпозиции с 10, 20, 25, 30, 35 и 40% содержанием БАВ в липосомальной форме.

Оценка биологической активности фитокомпозиций *in vitro* проводилась на биологической модели *Paramecium caudatum*. Установлено, что гели с 30% содержанием БАВ в липосомальной форме обеспечивают наибольший эффект размножения *Paramecium caudatum*, спустя трое суток. При разрушении клеточных структур спиртом этиловым 96% срок жизни микроорганизмов, находящихся в среде гелей с 30% содержанием БАВ в липосомальной форме, увеличивается на 1 мин. 99 сек. \pm 7 сек., а при воздействии перекисью водорода 3% – на 1 мин. 30 сек. \pm 5 сек., что свидетельствует о преимуществе гелей по критериям мембраностабилизирующие и антиоксидантные свойства.

Изучение влияния липосомальных гелей, предназначенных для ухода за различным типом волос на кожном и волосяном покровах, проводили также на лабораторных животных (крысах). Для изучения биологической активности использовались два состава, содержащие разные фитокомпозиции в липосомальной и интактной формах. Для эксперимента были сконструированы на основе карбопола липосомальные средства для ухода за волосами с 10, 30 и 35% содержанием БАВ в липосомальной и интактной форме.

При изучении раздражающего действия по методу Драйзу гели и концентраты наносили на выстриженные участки кожи на боках крыс площадью 7 см². Один бок скарифицировали скальпелем, а другой был интактен. Исследуемые участки кожи через 5 минут покрывали марлей, пропитанной гелями, приклеивая ее лейкопластырем и оставляли на 24 часа. Реакцию кожи регистрировали через 30 мин. после снятия марли и через 72 часа повторно. Результаты свидетельствуют, что разработанные составы в липосомальной и нелипосомальной формах вызвали эффект с индексом 0 баллов (т.е. отсутствует) через сутки после нанесения. Под влиянием разработанных средств в опыте при изучении местнораздражающего действия не наблюдали образование эритемы, струпа, отёка тканей.

Для определения влажности волос теплокровных животных (крыс) состриженный волосяной покров до нанесения и после нанесения разработанных композиций взвешивали и ставили в чашках Петри в сухожаровой шкафу при температуре 60°C на 4 часа. Регистрировали массу через 4 часа. Результаты эксперимента представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Итоги исследования влияния липосомальных средств разной концентрации на влажность волосяного покрова крыс, мг

Группы животных	Время регистрации, мин
	240
	$M \pm m$
Контроль	0,0007±0,000009
10% липосомальный гель для сухих волос	0,0018±0,00002*
30% липосомальный концентрат для сухих волос	0,0023±0,000014*
10% липосомальный гель для жирных волос	0,0015±0,000019*
30% липосомальный концентрат для жирных волос	0,0020±0,000010*

*Примечание: $P \geq 0,05$.

Достоверные различия в данном эксперименте отмечаются для 30% липосомальных концентратов относительно контроля. Можно предположить, что волосы под влиянием разработанных липосомальных композиций более интенсивно насыщаются влагой.

Для изучения динамики роста волос теплокровных животных у белых крыс в области спины выстригали шерстяной покров площадью 4 см² под лёгким эфирным наркозом. Исходная длина шерсти регистрировалась, и далее в течение 30 дней разработанные композиции наносились ежедневно. По истечении месяца повторяли эпиляцию и фиксировали длину волосков.

Для наглядности динамики роста и толщины волос производили фотографирование до и после нанесения липосомальных препаратов с наиболее активной концентрацией действующих компонентов – 30%, и контрольной группы. Результаты отражены на рис. 1-3 (ближе к шкале волос до нанесения гелей, дальше – после).

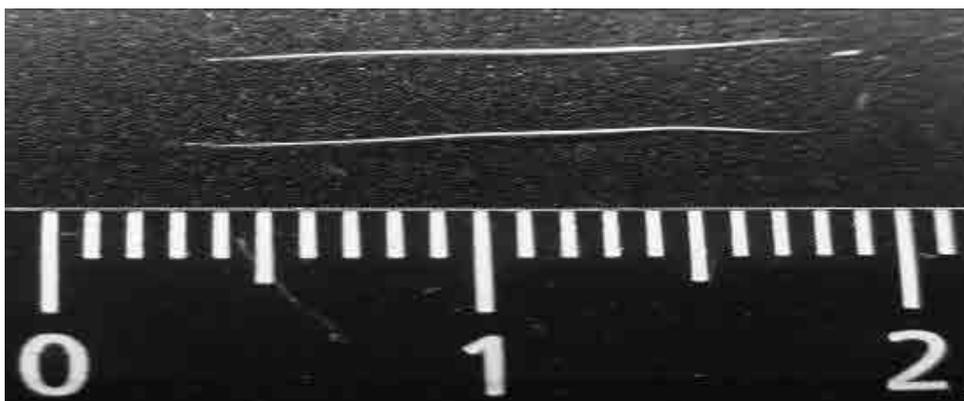


Рисунок 1 – Волосы экспериментальных животных контрольной группы

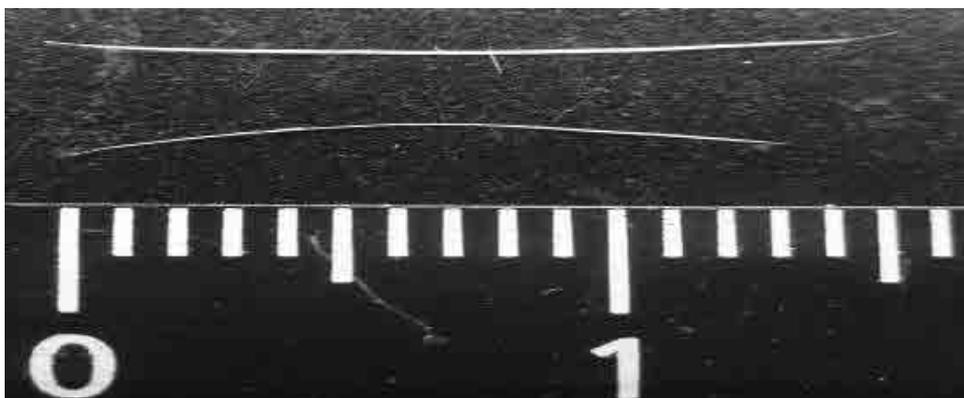


Рисунок 2 – Волосы экспериментальных животных до и после нанесения 30% липосомального геля для сухих волос

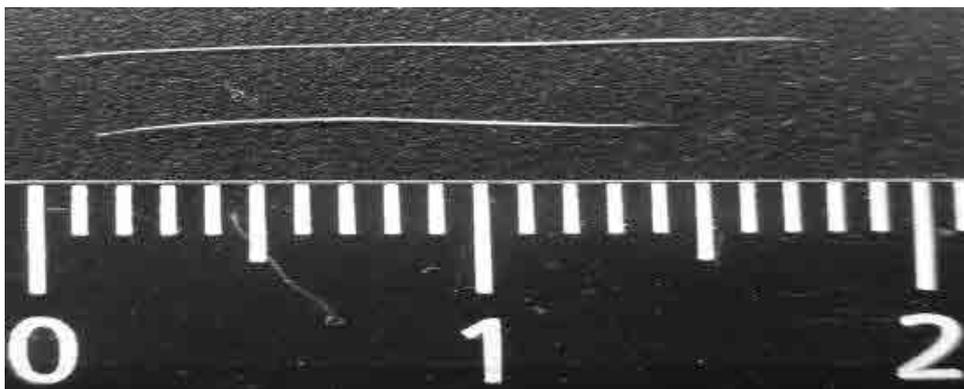


Рисунок 3 – Волосы экспериментальных животных до и после нанесения 30% липосомального геля для жирных волос

Полученные данные позволили сделать выводы:

- разработанные средства для ухода за различным типом волос не обладают раздражающим действием на кожу теплокровных по методу Драйзу;
- динамика изменения массы волос экспериментальных животных показывает преимущество использования липосомальных составов над нелипосомальными. Разница в массе шерсти до и после нанесения липосомальных композиций увеличивается в 2 раза относительно нелипосомальных;
- оптимальной концентрацией является 30% содержание БАВ в липосомальной форме;
- наиболее высокие показатели по критерию удержания влаги наблюдаются у 30% композиции для сухих волос – увеличение массы в 3,3 раза и 30% композиции для жирных волос – увеличение массы в 2,9 раз по отношению к контролю.

Далее были проведены клинические испытания на волонтерах. Определялось влияние разработанных составов на влажность и укрепление волос. Наиболее высокие показатели по критерию удержания влаги наблюдаются при применении 30% липосомальных средств. У средств для сухих волос по сравнению со средствами разработанными для жирных волос, этот показатель на 58,3% выше при сравнении составов с 30% концентрацией и на 33,3 – при сравнении составов с 10% концентрацией, что немаловажно для сухих и поврежденных волос. Исследования влияния разработанных липосомальных средств на выпадение волос показали, что укрепляющим действием обладают все разработанные составы. При использовании 10% липосомальных средств количество выпавших волос уменьшилось в 1,1 раза после 2 недель и в 1,5 раза после 4 недель их применения; при использовании 30% липосомальных средств количество выпавших волос уменьшилось в 1,3 раза после 2 недель и в 2,4 раза после 4 недель применения.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно заключить, что липосомальное средство для сухих волос улучшает насыщение волос влагой, усиливает рост, утолщение и уменьшение ломкости. Липосомальное средство для жирных волос значительно усиливает рост, утолщение и выпрямление волос, а также предположительно нормализует работу сальных желез.

Библиографический список

1. Большая энциклопедия народной медицины / сост.: А.Ф. Конев, Л.С. Конева. – Минск: Современ. Литератор, 1999. – 1568 с.
2. Гончарова, Т.А. Энциклопедия лекарственных растений: в 2-х т. / Т.А. Гончарова. – М.: Изд. Дом МСП, 1998. – Т. 1. – 560 с.
3. Грачева, С. Масло верея – секрет здоровых волос. / С. Грачева // Фармацевтическое обозрение. – 2005. – № 10. – С. 15.
4. Кузякова, Л.М. Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом: монография / Л.М. Кузякова, В.И. Ефременко. – Ставрополь: Би., 2000. – 169 с.
5. Плотникова, Т.В. Рецепты красоты: советы косметолога. Серия: «Большой вопрос» / Т.В. Плотникова. – Ростов н/Д: «Феникс», 2005. – 256 с.

Исследование и стандартизация биологически активных соединений

УДК 615.451.22+615.076

Г.М. Алексеева, Т.Д. Синева, И.В. Ковалева

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Применение спектрофотометрии для количественного определения компонентов сиропа неврологического действия для детей

Сочетание дибазола с такими витаминами, как тиамин хлорид (витамин В₁) и пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) в настоящее время используется в педиатрической практике при заболеваниях периферической нервной системы. Указанные смеси применяются для детей раннего возраста в виде индивидуальных прописей порошков в сочетании с глюкозой. Однако для детей в возрасте до 3 лет более предпочтительны жидкие лекарственные формы.

В Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии разработан сироп неврологического действия для детей, содержащий тиамин бромид, пиридоксина гидрохлорид и дибазол в терапевтических дозировках для детей первого года жизни.

Целью настоящей работы явилась разработка спектрофотометрического метода количественного определения тиамина бромид, пиридоксина гидрохлорида и дибазола при их совместном присутствии в сиропе.

Спектрофотометрия [1,2] характеризуется высокой специфичностью, чувствительностью и точностью измерений. Однако возможности спектрофотометрического анализа достаточно редко используются в фармацевтической практике для анализа многокомпонентных смесей.

Для разработки спектрофотометрического метода количественного определения компонентов сиропа были проанализированы электронные спектры поглощения стандартных образцов (СО) дибазола, пиридоксина гидрохлорида, тиамина хлорида и исследуемого сиропа в водном растворе, в 0,01 М растворе кислоты хлороводородной и в 0,01 М растворе натрия гидроксида в интервале длин волн от 200 до 350 нм. Спектры поглощения фиксировали в режиме их наложения на спектрофотометре "Shimadzu UV 1240". В качестве растворов сравнения использовали соответствующие растворители. Максимумы поглощения лекарственных веществ в воде очищенной и указанных растворах представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Максимумы поглощения лекарственных веществ в различных растворителях

Лекарственное вещество	Вода	Кислота хлороводородная 0,01 М	Натрия гидроксид 0,01 М
Тиамин хлорид, 2×10 ⁵ г/мл	238 нм 262 нм	245 нм плечо при 260 нм	236 нм плечо при 265 нм
Пиридоксина гидрохлорид, 2×10 ⁵ г/мл	291 нм 326 нм	291 нм	245 нм 308 нм
Дибазол, 2×10 ⁵ г/мл	270 нм 277 нм	270 нм 277 нм	244 нм 272 нм 279 нм

Анализ полученных спектров поглощения (табл. 1) позволяет сделать следующие заключения. В кислой среде спектры поглощения СО тиамина хлорида, пиридоксина гидрохлорида и дибазола накладываются в интервале длин волн от 200 до 320 нм. В водном и щелочном растворах пиридоксина гидрохлорида имеет по два максимума поглощения: при 245 нм и 308 нм (в щелочном растворе) и плохо разрешённые максимумы при 291 нм и 326 нм (в водном растворе). Это, по-видимому, обусловлено образованием двух форм этого соединения за счёт процесса диссоциации. Таким образом, наложение спектров поглощения трёх соединений в щелочном растворе происходит только в интервале длин волн от 200 до 300 нм, а при длине волны 308 нм наблюдается поглощение только пиридоксина гидрохлорида. Аналогичная картина наблюдалась и в спектре поглощения сиропа.

В основе предложенной методики количественного определения лежит свойство аддитивности оптической плотности [2]. Оптическая плотность любой смеси, содержащей ограниченное число компонентов, не взаимодействующих друг с другом, равна сумме оптических плотностей компонентов смеси при той же длине волны:

$$D_1^\lambda = D_1^\lambda + D_2^\lambda + D_3^\lambda + \dots + D_n^\lambda, \text{ где } D_n^\lambda = a_n^\lambda \times C_n \times \ell$$

a_n^λ – массовый коэффициент поглощения, C_n – концентрация раствора, г/мл, ℓ – толщина слоя, см.

Для трёхкомпонентной системы необходимо провести три независимых измерения при трёх различных длинах волн и составить для решения систему из трёх линейных уравнений. Для количественного определения компонентов сиропа были выбраны три длины волны: 236, 272 и 308 нм. Получение надёжных результатов гарантирует то, что при этих длинах волн ингредиенты, входящие в состав сиропа, имеют максимумы поглощения и наблюдается наибольшее различие в их оптической плотности.

При указанных длинах волн измеряли оптическую плотность исследуемого образца сиропа и решением системы трёх линейных уравнений рассчитывали содержание в граммах тиамин хлорида, пиридоксина гидрохлорида и дибазола в пересчёте на 100 мл препарата. Следует отметить, что решение системы уравнений упрощается тем, что при длине волны 308 нм полоса поглощения характеризуется только поглощением пиридоксина гидрохлорида.

$$\begin{cases} D_{\text{сироп}}^{236} = a_{B_1}^{236} \times C_{B_1} + a_{\text{д}}^{236} \times C_{\text{д}} + a_{B_6}^{236} \times C_{B_6} \\ D_{\text{сироп}}^{272} = a_{B_1}^{272} \times C_{B_1} + a_{\text{д}}^{272} \times C_{\text{д}} + a_{B_6}^{272} \times C_{B_6} \\ D_{\text{сироп}}^{308} = a_{B_6}^{308} \times C_{B_6} \end{cases}$$

Массовые коэффициенты поглощения (табл. 2) компонентов сиропа предварительно рассчитывали при выбранных длинах волн с использованием растворов СО в условиях, аналогичных измерению оптической плотности исследуемого образца.

Таблица 2 – Значение массовых коэффициентов поглощения для СО тиамин хлорида, пиридоксина гидрохлорида и дибазола

Компонент сиропа	Массовый коэффициент, мл×г ⁻¹ ×см ⁻¹		
	236 нм	272 нм	308 нм
Тиамин хлорид	4,262 × 10 ⁴	2,094 × 10 ⁴	0
Пиридоксин гидрохлорид	2,579 × 10 ⁴	9,500 × 10 ³	2,677 × 10 ⁴
Дибазол	1,652 × 10 ⁴	2,021 × 10 ⁴	0

Результаты количественного определения компонентов сиропа представлены в табл. 3. Статистическую обработку результатов проводили по методике ГФХИ [1] на ПЭВМ, используя пакет “STATISTICA”.

Таблица 3 – Количественное определение компонентов сиропа спектрофотометрическим методом

Наименование компонента сиропа	Содержание компонента по прописи, г	Найдено компонента при анализе, г	Метрологические характеристики статистической обработки
Пиридоксин гидрохлорид	0,04 (0,034-0,046)	0,036±0,001	$\bar{X} = 0,03637$ $S = 0,00014$ $S_x = 0,00006$ $\Delta X = 0,00037$ $\varepsilon = 1,1\%$
Тиамин хлорид	0,04 (0,034-0,046)	0,038±0,007	$\bar{X} = 0,03833$ $S = 0,00153$ $S_x = 0,00088$ $\Delta X = 0,0066$ $\varepsilon = 7,7\%$
Дибазол	0,02 (0,016-0,024)	0,021±0,004	$\bar{X} = 0,02100$ $S = 0,00100$ $S_x = 0,00058$ $\Delta X = 0,00430$ $\varepsilon = 4,5\%$

Таким образом, в результате проведённых исследований разработана методика количественного спектрофотометрического определения тиамин хлорида, пиридоксина гидрохлорида и дибазола при их совместном присутствии в сиропе неврологического действия, предназначенном для первого года жизни.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Булатов, М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – 5-е изд., перераб. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.

УДК 615.322:582.734.4]-07

В.В. Амосов, В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, М.В. Марков

Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь

Российская академия естественных наук, г. Москва

ООО Концерн «Отечественные инновационные технологии» г. Жердевка

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, г. Казань

Тверской государственный университет, г. Тверь

Антиоксидантная ёмкость спиртовых экстрактов из некоторых видов рода лабазник (*Filipendula*)

В настоящее время в медицине для лечения различных заболеваний всё шире привлекаются как природные, так и синтетические антиоксиданты. Как основной источник сырья для получения антиоксидантов природного происхождения обычно используют растения. Поиск новых источников антиоксидантов и новых методов их выявления весьма актуален.

Растения рода лабазник содержат эфирное масло (в его состав входят: изобутиламин, этилбензол, бензальдегид, спирт фенилэтиловый, метилсалицилат, альдегид салициловый), флавоноиды (кверцетин, лютеолин, цианидин), кумарины, кислота аскорбиновая, дубильные вещества пирокатехиновой и пирогалловой групп, халконы, лейкоантоцианидины, фенолгликозиды, гликозид спиреин, ванилин, свободные фенолкарбоновые кислоты (галловая, салициловая), каротиноиды, крахмал и микроэлементы [3,4,5]. Многие из этих соединений обладают антиоксидантной активностью.

Цель нашего исследования – анализ спиртовых экстрактов, полученных из разных частей растений четырех видов лабазника, на содержание антиоксидантов.

Сырье лабазников вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) и обыкновенного (*F. vulgaris* Moench) собирали на территории Тверской области, а камчатского (*F. kamtschatica* Maxim.) и дланевидного (*F. palmata* (Pall.) Maxim.) – на п-ове Камчатка во время экспедиции РАЕН в августе 2005 года. Материал был собран в фазу цветения растений, после сбора высушен воздушно-теньевым способом.

Исследования спиртовых экстрактов из образцов (содержание спирта этилового 40 и 70%) проводили методом кулонометрического определения антиоксидантной емкости (АОЕ) с помощью электрогенерированного брома [1,2]. Пробы анализировали на кулонометре «Эксперт-006», изготовленном ООО «Эконикс-Эксперт». Электрогенерацию брома осуществляли из 0,2 М раствора калия бромид в 0,1 М водном растворе кислоты серной при постоянной силе тока 5,0 мА. Величина разности потенциалов, накладываемая на индикаторные электроды, составляла 300 мВ. В электролитическую ячейку вводили 25 мл фонового раствора (в данном объеме проводили одно измерение), и, при достижении индикаторным током определенного значения, аликвоту исследуемого образца объемом 100 мкл. Прибор калибровали раствором кверцетина. Определение проводили при комнатной температуре. АОЕ выражали в мг кверцетина на 100 мл экстракта. Влажность измельченных образцов определяли на анализаторе влажности МХ-50 фирмы «A&D Company Ltd.» при температуре 105°C для последующего перерасчета данных на содержание действующих веществ в экстракте, приготовленном из абсолютно сухого материала.

Антиоксидантная активность выявлена у спиртовых экстрактов всех видов рода лабазник (см. табл. 1).

Наибольшая АОЕ выявлена у экстракта цветков. Максимальная АОЕ отмечена у экстракта цветков лабазника вязолистного, близкие значения у экстрактов лабазников дланевидного и обыкновенного, у камчатского – в 1,5-2 раза ниже.

АОЕ экстрактов корневищ с корнями наибольшая у лабазника дланевидного, немного ниже у вязолистного и обыкновенного. Несколько ниже АОЕ экстрактов листьев: примерно равная у лабазников вязолистного и камчатского и в 2-2,5 раза ниже у дланевидного и обыкновенного. Самые низкие значения – у экстрактов стеблей.

Таблица 1 – Антиоксидантная ёмкость спиртовых экстрактов (n=5, p=0,95)

Вид	Сырье	Содержание спирта этилового, %	АОЕ, мг кварц. / 100 мл
Лабазник обыкновенный	цветки	40	1232±73
		70	1545±25
	листья	40	233±16
		70	400±27
	стебли	40	110±6
		70	98±4
корневища с корнями	40	736±22	
	70	618±39	
Лабазник вязолистный	цветки	40	1686±195
		70	1813±106
	листья	40	1124±19
		70	1080±43
	стебли	40	311±6
		70	306±15
корневища с корнями	40	644±53	
	70	847±63	
Лабазник камчатский	цветки	40	936±43
		70	871±20
	листья	40	932±36
		70	903±53
	стебли	40	309±11
		70	246±13
корневища с корнями	40	499±29	
	70	389±44	
Лабазник дланевидный	цветки	40	1446±85
		70	1465±74
	листья	40	531±6
		70	541±13
	стебли	40	410±49
		70	357±29
корневища с корнями	40	987±109	
	70	1059±6	

Таким образом, исследованные образцы разных видов лабазника и частей растений обладают существенными различиями по АОЕ, что следует учитывать при выборе сырьевого источника получения биологически активных компонентов для фармацевтической промышленности.

Библиографический список

1. Электрогенерированный бром – реагент для определения антиоксидантной способности соков и экстрактов / И.Ф. Абдуллин [и др.] // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2002. – Т. 68, № 9. – С. 12-15.
2. Применение электрогенерированного брома для оценки интегральной антиоксидантной способности лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе / И.Ф. Абдуллин [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2002. – Т. 57, № 6. – С. 666-670.
3. Антиканцерогенные и противодиабетические свойства цветков *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. / В.Г. Беспалов [и др.] // Раст. ресурсы. – 1993. – Т. 29. – Вып. 1. – С. 9-20.
4. Фадеев, Н.Б. Ресурсное изучение лабазника вязолистного и его применение в медицине / Н.Б. Фадеев // Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений: сборник трудов Междунар. конф., посвященной 50-летию Ботанического сада ВИЛАР. – М.: ВИЛАР, 2001. – С. 45-46.
5. Растения для нас: справочное издание / К.Ф. Блинова [и др.] / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб.: Учебная книга, 1996. – 652 с.

УДК 543.544.45

В.Ф. Апраксин, Б.А. Чакчир

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Определение содержания кофеина в водных растворах методом высокоэффективной газовой хроматографии с фотоионизационным детектированием

В литературе описан ряд методик анализа различных объектов, содержащих кофеин и другие ксантины, позволяющих проводить определение при низких концентрациях анализируемых компонентов. Однако основная часть методик предполагает или использование дорогостоящего оборудования (ГХ/МС, ВЭЖХ/МС и т.п.), или ориентирована на определение содержания известного компонента. В большинстве случаев для исследования применяется ВЭЖХ, но при анализе объектов неизвестного состава этот метод трудоёмок и экономически не выгоден ввиду объектной ориентированности методик анализа (состав элюента, способ детектирования и др.) [2].

В настоящей работе представлена методика газохроматографического определения содержания кофеина в разбавленных (0,1%) и концентрированных (20%) растворах. Исследование проводилось с использованием аппаратно-программного комплекса на базе газового хроматографа «Кристалл 2000М» в следующей конфигурации: «Кристалл 2000М» (аналитический блок); детектор фотоионизационный с энергией излучения 10,6 эВ (криптоновое наполнение ВУФ лампы с окном из фторида магния); капиллярная колонка из плавленного кварца НР-1 (полиметилсиликон) с толщиной неподвижной фазы 0,25 μm , длиной колонки 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм, газ-носитель – гелий марки А; программное обеспечение СКБ «Хроматек» для обработки хроматографической информации «Аналитик 2.5». Фотоионизационное детектирование использовалось для повышения чувствительности и селективности определения.

С целью оптимизации условий газохроматографического анализа растворов кофеина определены два режима ГХ – сканирующий и скрининговый, соответствующие поставленным целям [4].

Сканирующий анализ: время анализа – 1 час 30 минут, начальная температура колонки – 50°C в течение 4 мин, увеличение со скоростью 5°C/мин до 200°C; давление на входе в колонку – 70 кПа; температура испарителя – 240°C; температура детектора – 200°C; поддув детектора – 10 мл/мин; сброс – 100 мл/мин в течение 5 мин, далее 5 мл/мин; деление потока – 1/125. Типичная хроматограмма в сканирующем режиме анализа представлена на рис. 1.

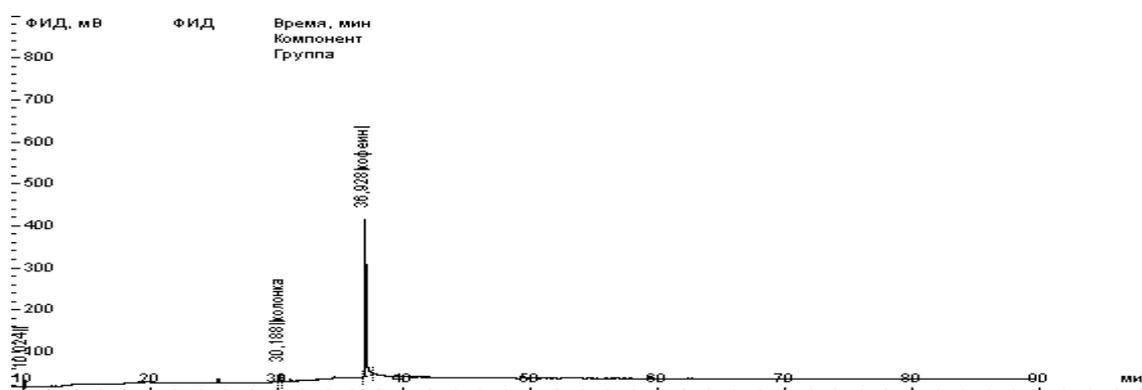


Рисунок 1 – Хроматограмма хлороформенного экстракта кофеина в сканирующем режиме анализа

Скрининговый анализ: время анализа 16 мин, начальная температура 100°C в течение 2 мин, увеличение со скоростью 10°C/мин до 200°C, давление на входе в колонку – 120 кПа; температура испарителя – 240°C; температура детектора – 200°C; поддув детектора – 10 мл/мин; сброс – 200 мл/мин в течение 3 мин, далее 10 мл/мин; деление потока – 1/150. Типичная хроматограмма в скрининговом режиме анализа представлена на рис. 2.

Для подготовки пробы к ГХ анализу использовалась жидкость-жидкостная экстракция. Согласно литературным данным, кофеин хорошо растворим в хлороформе, дихлорметане и т.п. На первом этапе работы был выбран экстрагент для извлечения кофеина из водных растворов [6]. Удовлетворительные результаты обнаружены при использовании хлороформа. В силу того, что кофеин обладает слабо-основными свойствами, исследовалось влияние водородного показателя среды на степень извлечения кофеина. Для этого анализировались извлечения кофеина из щелочной и кислой сред (рис. 3 и 4). Обнаружено, что при экстракции хлороформом и фазовом отношении экстракции, примерно равным единице, кислотность среды практически не влияет на результат определения [5,6].

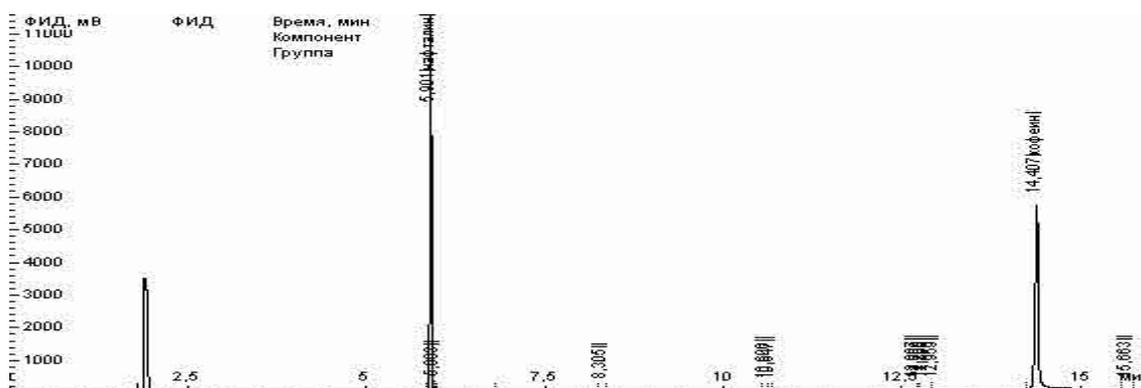


Рисунок 2 – Хроматограмма хлороформенного экстракта кофеина в скрининговом режиме анализа (в присутствии внутреннего стандарта)

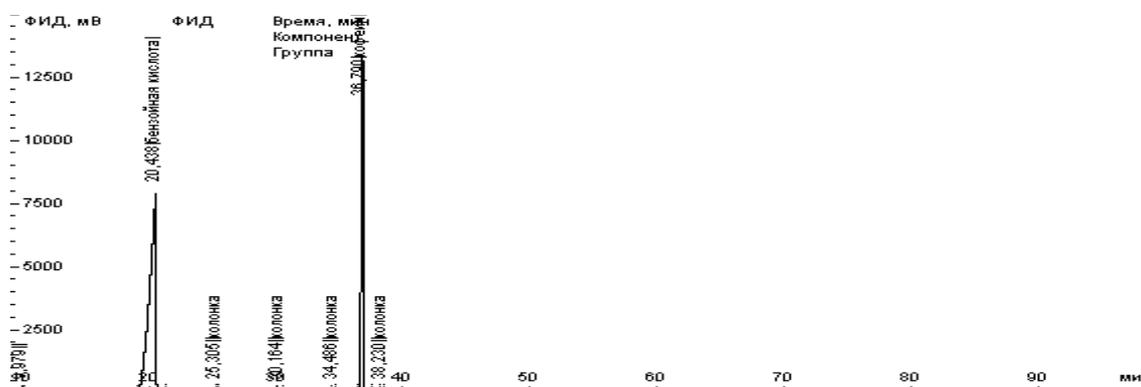


Рисунок 3 – Хроматограмма хлороформенного экстракта (кофеина бензоата натрия 20% раствора для инъекций 50 мкл, кислоты серной 0,2 н 2,0 мл, хлороформа 2,0 мл)

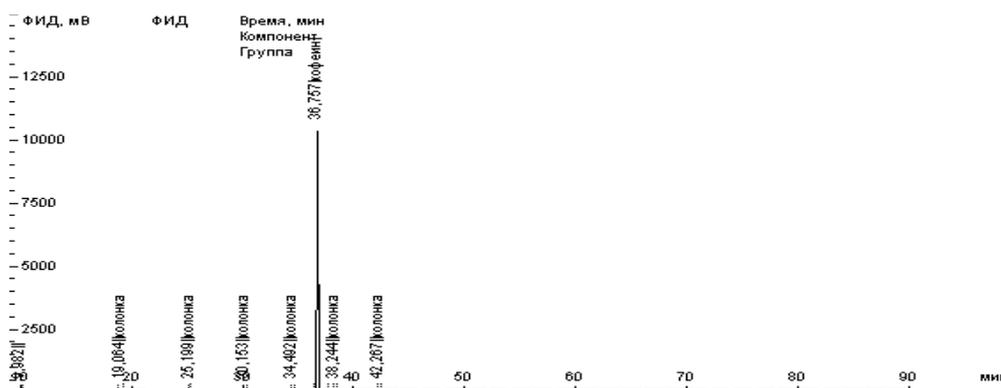


Рисунок 4 – Хроматограмма хлороформенного экстракта (кофеина бензоата натрия 20% раствора для инъекций 50 мкл, натрия гидроксида 0,2 н 2,0 мл, хлороформа 2,0 мл)

Количественный анализ проводился в скрининговом хроматографическом режиме. Для повышения точности и воспроизводимости результатов количественного определения применялся метод внутреннего стандарта. В качестве реперного компонента был выбран нафталин, в силу того, что данный стандарт обнаруживает наиболее линейную характеристику относительного отклика фотоионизационного детектора [3].

Условия экстракции для количественного определения: раствор кофеина бензоата натрия 20%, объём пробы – 50 мкл, 2 мл 9,18 буферного раствора, 2 мл хлороформа, для растворов с содержанием кофеина бензоата натрия 0,1% объём пробы – 2,0 мл, хлороформа – 2 мл.

При построении калибровочной зависимости использовались градуировочные растворы, приготовленные растворением кофеина бензоата натрия в хлороформе. Обнаружено, что в качестве количественной характеристики наилучшим образом подходит относительная высота пика кофеина по нафталину. Построенная по результатам измерений градуировочная характеристика представлена на рис. 5. Метрологические характеристики зависимости представлены в табл. 1.

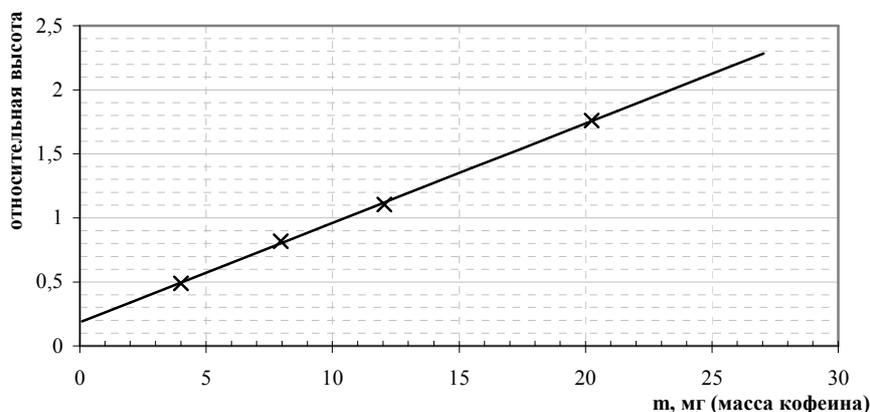


Рисунок 5 – Зависимость относительной высоты пика кофеина по нафталину от массы кофеина

Таблица 1 – Метрологические характеристики градуировочной прямой

Наклон	$7,38 \times 10^{-02}$	Стандартное отклонение наклона	$0,25 \times 10^{-02}$
Отрезок	$2,01 \times 10^{-01}$	Стандартное отклонение отрезка	$0,34 \times 10^{-01}$
Доверительная вероятность, %			95
Коэффициент Стьюдента			3,18
Предел обнаружения			$2,5 \times 10^{00}$
Стандартное отклонение прямой S_{xy}			$7,6 \times 10^{-02}$
Коэффициент корреляции			0,99058

Работоспособность предлагаемой методики показана на примере определения содержания кофеина в растворах кофеина бензоата натрия 20% для инъекций и в водных растворах растворимого кофе.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1978. – Вып. 1. – 334 с.
2. Andreas, Finger. Chromatography of tea constituents / Andreas Finger, Susanne Kuhr, Ulrich H. Engelhardt // Journal of Chromatography A. – 1992. – V. 624, Is. 1-2. – P. 293-315 (Review).
3. Возможности качественного и количественного газохроматографического анализа с применением фотоионизационного детектирования / В.Ф. Апраксин [и др.] // Экоаналитика-98: тез. докл. 3 Всерос. науч. конф. – Краснодар, 1998. – С. 180.
4. Апраксин, В.Ф. Расчет параметров газохроматографического удерживания в режиме программирования температуры по данным изотермических режимов / В.Ф. Апраксин, Б.А. Чакчир // Всеукр. конф. с Междунар. участием: тез. докл. – Харьков, 2000. – С. 268.
5. Апраксин, В.Ф. Моделирование газохроматографических процессов в режиме программирования температуры / В.Ф. Апраксин // 10-я Всероссийская конференция молодых ученых: тез. докл. – Пермь, 2002. – С. 83.
6. Apraksin, V.F. Measurement of distribution coefficients by changing phase ratio in drug analysis / V.F. Apraksin // Forth congress of pharmacy with international partition. – Pharmacia. – 2005. – V. LII (Suppl.). – P. 93.

УДК 340.67:615:21:7.099.074:543.544

Е.А. Бадягин, А.В. Киреева, А.Б. Зеленцова, В.Н. Куклин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Химико-токсикологическое исследование диклофенака натрия

Диклофенак натрия является нестероидным противовоспалительным средством. По химической структуре он относится к производным фенилуксусной кислоты.

Механизм противовоспалительного действия диклофенака натрия связан с ингибирующим влиянием на фермент циклооксигеназу, необходимый для синтеза простагландинов.

Препарат выпускается в различных лекарственных формах: таблетки, раствор для инъекций, суппозитории, мази, глазные капли. После перорального и парентерального введения диклофенак натрия быстро и полностью всасывается и подвергается глубокому метаболизму в почках до 3'-гидрокси-, 4'-гидрокси-, 5'-гидрокси-, 4',5'-дигидрокси- и 3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенака.

Цель исследования состояла в разработке методики химико-токсикологического анализа диклофенака натрия в биологических жидкостях и внедрении в практику бюро судебно-медицинских экспертиз.

Изолирование диклофенака натрия из лекарственных препаратов проводилось методом жидкость-жидкостной экстракции. Так как данное вещество относится к веществам кислого характера ($pK_a=3,5$), в соответствии с законом Гендерсона изолирование из лекарственных форм (таблетки, раствор для инъекций) осуществляли при $pH=1,5-2,0$. Экстракцию основания проводили хлороформом. Хлороформное извлечение упаривали до объёма 5 мл и проводили исследования.

Подобраны условия для проведения цветных и осадочных реакций на исследуемое вещество с реактивами Либермана, Марки, Манделина, кислотой серной концентрированной, серебра нитрата раствором 2%, железа хлорида (III) раствором 3%, меди сульфата (II) раствором 10%. Эффекты реакций представлены в таблице.

Таблица 1

Реактив	Эффект реакции
реактивы Либермана	красная окраска
реактив Марки	красно-коричневая окраска
реактив Манделина	светло-коричневая окраска
кислота серная концентрированная	малиновая окраска
серебра нитрата раствор 2%	белый осадок
меди сульфата (II) раствор 10%	светло-зелёный осадок
железа хлорида (III) раствор 3%	жёлто-коричневый осадок

Исследование диклофенака методом тонкослойной хроматографии осуществляли на пластинках «Сорбфил», «Сорбтон», «Армсорб». Анализ проводился в разных системах растворителей. Оптимальное значение R_f диклофенака и наилучшее разделение модельной смеси (диклофенак, морфин, кодеин), наблюдалось на пластинках «Сорбфил» ПТСХ-П-А-УФ в системе хлороформ – бутанол – раствор аммония гидроксида 25% (70:40:1,5). Детекцию проводили в УФ свете или с помощью реактива Драгендорфа.

Исследована возможность применения инфракрасной спектроскопии для анализа диклофенака, выделенного из лекарственных препаратов. ИК спектры были записаны в таблетках калия бромида и имели отличия от других лекарственных веществ, что позволяет использовать данный метод для идентификации препарата.

При исследовании диклофенака методом хромато-масс-спектрометрии были получены спектры, совпадающие с литературными данными (m/z 78, 89, 107, 151, 179, 214, 242, 277).

Применение газожидкостной хроматографии позволило установить время удерживания препарата (10,40 мин).

С целью идентификации диклофенака был применён метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, при этом применялась градиентная элюация, то есть с течением времени менялся состав подвижной жидкой фазы. Время удерживания составляет 21,74 мин.

Для анализа диклофенака возможно использование ультрафиолетовой спектроскопии, но только после предварительного выделения его из смеси веществ, в частности методами ВЭЖХ и ТСХ, так как многие препараты имеют УФ спектры, близкие к определяемому веществу. Были записаны УФ спектры диклофенака в спирте этиловом, растворе натрия гидроксида 0,1 М. Спектр имеет один максимум поглощения при 276 нм и один минимум поглощения при 249 нм.

После разработки методов анализа для лекарственных препаратов диклофенака натрия (таблетки, инъекционные растворы) они были опробированы на биожиждкостях экспериментальных животных – белых беспородных крысах массой 180-220 г, препарат вводили внутрибрюшинно по 25 мг в виде инъекционного раствора с последующим введением водной нагрузки. Через 1 ч был произведён забор крови и в течение суток

производился забор мочи. Изолирование из биологических жидкостей проводилось методом прямой экстракции хлороформом при pH=1,5-2,0.

Полученное извлечение очищали методом тонкослойной хроматографии на пластинке «Сорбфил» ПТСХ-П-А-УФ в системе бутанол – спирт этиловый – раствор аммиака 25% (5:1:1). На хроматограмме обнаруживалось пятно, соответствующее по значению R_f метки диклофенака. Затем проводили элюирование зоны, соответствующей метки, спиртом этиловым 95%. Очищенное извлечение упаривали до 5 мл. Кроме того, результат очистки извлечения диклофенака подтверждали повторным хроматографированием и физико-химическими методами, такими как ультрафиолетовая спектроскопия и хромато-масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, газожидкостная хроматография. Полученные результаты совпадали с данными, полученными при анализе лекарственных форм диклофенака.

Для количественного определения применялся спектрофотометрический метод определения диклофенака. Измерения проводили при длине волны 276 нм в спирте этиловом 95%. Был построен градуировочный график зависимости поглощения D от концентрации раствора, подчиняющийся закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 5 до 50 мкг/мл. Средняя концентрация по результатам трёх опытов составляла 24,6 мкг/мл диклофенака в крови и 32,7 мкг/мл диклофенака в моче животных.

Параллельно был разработан хроматодегситометрическая методика. Хроматографирование осуществлялось на пластинках «Сорбфил» в системе бутанол – спирт этиловый – раствор аммиака 25% (5:1:1). Проявление хроматограмм проводилось при длине волны 254 нм. Количественное содержание диклофенака определялось по градуировочному графику. Концентрация диклофенака в биожидкостях с учётом сделанных разведений и взятых аликвот по результатам трёх опытов составила 26 мкг/мл в крови и 35,4 мкг/мл в моче животных.

Таким образом результаты определения, полученные с использованием разных методик, сопоставимы, что позволяет рекомендовать оба метода для внедрения в работу судебно-химических отделений бюро судебно-медицинской экспертизы.

Библиографический список

1. Булатов, М.И. Практическое руководство по фотокориметрическим и спектрофотометрическим методам / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – 4-е изд., пер. и доп. – Л.: Химия, 1976. – 376 с.
2. Коренман, И.М. Экстракция в анализе органических веществ / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1977. – 200 с.
3. Крамаренко, В.Ф. Фотометрия в фармацевтическом анализе / В.Ф. Крамаренко, В.И. Попова. – Киев: Здоров'я, 1972. – 192 с.
4. Крамаренко, В.Ф. Токсикологическая химия / В.Ф. Крамаренко. – Киев: Вища школа. Головное издательство, 1989. – 178 с.

УДК 615.322:547.458.06:543.544.943.2

В.Г. Беликов, Е.А. Калашникова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Гравиметрический и хроматографический анализ полисахаридов, содержащихся в чаге

Выделение полисахаридов из чаги по фракциям: I – ВРПС (водорастворимые полисахариды), II – ПВ (пектиновые вещества), III – Гц А (гемицеллюлоза А) и IV – Гц Б (гемицеллюлоза Б) проводили по методу Н.К. Кочеткова и М. Sinnera [1]. Содержание каждой из фракций определяли гравиметрически [2,3].

Сырьё исчерпывающе экстрагировали смесью хлороформ – бутанол в соотношении 5:1 для удаления липофильных веществ, красящих пигментов, низкомолекулярных соединений, веществ неуглеводного характера и части полифенольных веществ, мешающих выделению полисахаридов. Обезжиренное сырьё экстрагировали водой (ВРПС), смесью воды и конц. кислоты хлороводородной (ПВ), водным раствором натрия гидроксида 10 г/100 мл (Гц А и Гц Б). Осаждение полисахаридов проводили двойным объёмом спирта этилового 95%. Водно-спиртовую смесь далее центрифугировали в течение 15 мин. при 3000 мин⁻¹. Осадок количественно перенесли на стеклянную пластинку, сушили в эксикаторе до постоянной массы и взвешивали. Результаты определения содержания фракций полисахаридов, выделенных из чаги, представлены в табл. 1.

Для установления моносахаридного состава проводили гидролиз 2 моль/л кислотой серной при 100°C в течение 4 часов для всех выделенных фракций. Гидролизат нейтрализовывали раствором натрия гидроксида 100 г/л и наносили на хроматографическую бумагу в объёме 40 мкл. В качестве подвижной фазы применяли систему растворителей: изопропанол – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:5), в качестве свидетелей – 1% водные растворы глюкозы, ксилозы, галактозы, арабинозы, рамнозы, мальтозы, маннозы, галактуроновой кислоты и фруктозы. Стандарты наносили в объёме 10 мкл. Хроматографическую бумагу помещали в камеру с указанной смесью растворителей, предварительно насыщенную данной смесью не менее 12 часов, и хроматографировали восходящим способом.

Таблица 1 – Качественный и количественный состав полисахаридов, содержащихся в чаге

Фракции	Содержание фракций, %	Внешний вид, полученных фракций	Обнаруженные моносахариды	R _f
ВРПС	3,0	Кристаллический серовато-коричневый порошок, без запаха, сладковатого вкуса, растворим в воде	Ксилоза и глюкоза	0,44; 0,48
ПВ	0,05	Кристаллический коричневый порошок, без запаха, кисло-сладкого вкуса, растворим в воде	Кислота галактуроновая и арабиноза	0,80; 0,82
Гц А	1,0	Серый порошок, с характерным запахом, сладковатого вкуса, растворим в воде	Галактоза	0,93
Гц Б	1,5	Тёмно-коричневый порошок, без запаха, сладковатого вкуса, растворим в воде	Арабиноза и ксилоза	0,82; 0,45

После разделения хроматограммы высушивали на воздухе в течение 2-х часов, просматривали в УФ свете при длинах волн 254 и 356 нм и затем равномерно обрабатывали анилинфталатным реактивом и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100-110°C в течение 15-20 мин.

В результате проявления анилинфталатным реактивом хроматограммы гидролизата ВРПС появились пятна, окрашенные в коричневый цвет: первое с R_f 0,44±0,02, второе – с R_f 0,48±0,02. По окраске и значениям R_f они соответствовали глюкозе и ксилозе.

На хроматограмме гидролизата ПВ наблюдали два пятна с R_f 0,80±0,02, и R_f 0,82±0,02, соответствующие по окраске и значениям R_f пятнам свидетелей – кислоты галактуроновой и арабинозы.

На хроматограмме гидролизата Гц А обнаружено одно пятно со значением R_f 0,93±0,02, соответствующее галактозе.

На хроматограмме гидролизата Гц Б наблюдали два пятна со значениями R_f 0,82±0,02, и R_f 0,45±0,02, соответствующие по положению и окраске пятнам свидетелей – арабинозы и ксилозы.

Результаты гравиметрического и хроматографического анализа представлены в табл. 1.

Таким образом, проведённые исследования показали преобладание водорастворимой фракции полисахаридов (3%) и гемицеллюлозы Б (1,5%). Данные хроматографического анализа позволили сделать вывод, что в водорастворимой фракции содержатся ксилоза и глюкоза, фракция ПВ представлена кислотой галактуроновой и арабинозой, фракция Гц А содержит остатки галактозы, а Гц Б представлена арабинозой и ксилозой.

Библиографический список

1. Химия углеводов / под ред. Н.К. Кочеткова. – М., 1967. – 560 с.
2. Sinner, M. The chromatographic behavior of polysaccharides / M. Sinner, J.J. Puls // J. Chromatogr. – 1978. – Vol. 156, № 1. – P. 194-204.
3. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 615.276:547.587.11.062:543.48

В.Г. Беликов, М.В. Ларский

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка и валидация фотометрической методики количественного определения кислоты салициловой в субстанции салифена

В связи с наблюдающимся ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний очевидна актуальность создания новых лекарственных препаратов для их лечения и профилактики. Таким биологически активным соединением является салифен, представляющий собой двойную соль γ -амино- β -фенилмасляной кислоты и кислоты салициловой в молярном соотношении 2:1. Доклинические исследования, проведённые на базе Волгоградского ГМУ, показали перспективность внедрения салифена в медицинскую практику в качестве церебро- и кардиопротекторного средства. Важным этапом внедрения является разработка норм качества на субстанцию.

Целью настоящего исследования явилась разработка и валидационная оценка фотометрической методики количественного определения кислоты салициловой в субстанции нового биологически активного соединения салифен по реакции с железом (III) хлоридом. Исследования проводились на образцах субстанции, полученных на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (г. Санкт-Петербург).

Количественное определение кислоты салициловой в субстанции салифена проводилось фотометрическим методом по реакции с 3% раствором железа (III) хлорида. Предварительно были проведены исследования по

установлению оптимальных условий проведения фотометрического определения кислоты салициловой в субстанции салифена по реакции с железа (III) хлоридом. Они показали, что наиболее высокие значения светопоглощения достигаются при проведении реакции в среде с pH 2-3, что согласуется с литературными данными [2]. Поэтому был использован трис-буфер с pH 2,5. Также было установлено его оптимальное количество, добавляемое в реакционную среду. Изучение спектра поглощения продукта взаимодействия кислоты салициловой с железа (III) хлоридом в среде с pH 2,5 показало, что он характеризуется наличием выраженного максимума при 527 ± 2 нм.

Методика исследования. Около 0,1 г салифена (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 30-40 мл воды, нагретой до кипения, и перемешивали в течение 3-5 мин. до полного растворения. После охлаждения объём раствора доводили до метки. Переносили 5 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 5 мл трис-буфера с pH 2,5 и 1 мл 3% раствора железа (III) хлорида, после чего объём раствора доводили до метки водой очищенной. На спектрофотометре СФ-56 измеряли светопоглощение полученного раствора при 527 нм в кварцевой кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора, полученного следующим образом. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 2 мл 0,1% раствора кислоты салициловой, добавляли 5 мл трис-буфера с pH 2,5 и 1 мл 3% раствора железа (III) хлорида, объём раствора доводили до метки водой. Оптическую плотность измеряли при 527 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание кислоты салициловой рассчитывали по формуле:

$$X, \% = \frac{A_x \cdot 0,004 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 50}{A_{ст} \cdot a \cdot 5 \cdot 100} = \frac{A_x \cdot 2}{A_{ст} \cdot a},$$

где A_x – оптическая плотность исследуемого раствора, $A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного раствора, a – масса навески салифена, г.

Валидационную оценку методики осуществляли в соответствии с рекомендациями ИСН [1,3] по показателям: линейность, сходимость, правильность. Линейность устанавливали при 13 уровнях концентраций в диапазоне от 0,004 до 0,052%. Для каждой точки определение проводили в трёхкратной повторности. Полученные данные анализировали с помощью линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов.

Сходимость результатов анализа по предложенной методике определяли по значению коэффициента вариации. Исходными данными служили значения, полученные при установлении линейности.

Правильность методики устанавливали по степени открываемости внесённых количеств кислоты салициловой к раствору салифена (метод добавок). Для этого в мерные колбы вместимостью 50 мл вносили по 5 мл раствора салифена, добавляли соответственно 0,5; 1; 1,5; 2 мл 0,1% раствора кислоты салициловой и вели определение по указанной выше методике. После каждой добавки определение проводили в шестикратной повторности.

Данные, полученные при фотометрическом определении кислоты салициловой в субстанции салифена, позволили построить график линейной зависимости между концентрацией салифена и величиной оптической плотности (рис. 1).

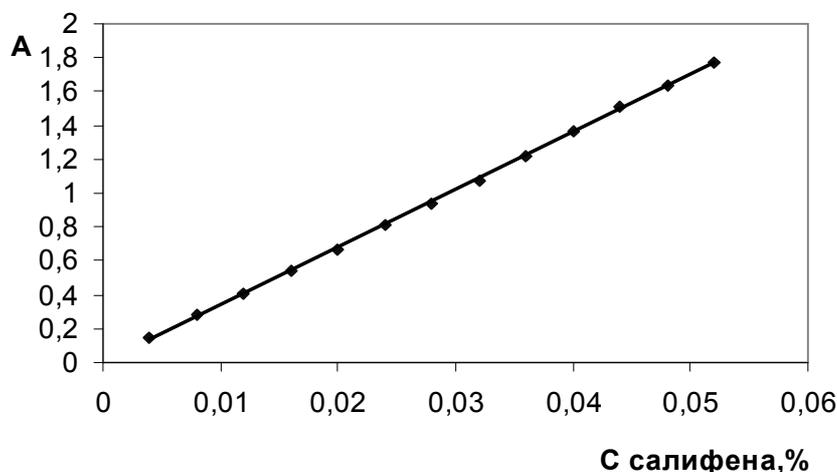


Рисунок 1 – График линейной зависимости концентрации салифена от величины оптической плотности

Основные параметры линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты линейного регрессионного анализа градуировочного графика салифена

Параметр	Значение
Уравнение прямой	$y = 34,00x + 0,0015$
Коэффициент корреляции	0,9997
Стандартное отклонение углового коэффициента	0,18
Стандартное отклонение свободного члена линейной зависимости	0,005

Как следует из полученных результатов, линейная зависимость между светопоглощением и концентрацией для салифена соблюдается в интервале 0,004-0,052% (коэффициент корреляции 0,9997). Рассчитанный коэффициент вариации (CV) оказался равным 0,45, что меньше значения, лимитированного ИСН (1%). На основании этого можно сделать вывод, что предлагаемая методика характеризуется удовлетворительными линейностью и сходимостью.

Результаты количественного определения кислоты салициловой в субстанции салифена, обработанные методом математической статистики, приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты определения кислоты салициловой в субстанции салифена

Найдено кислоты салициловой, %	Метрологические характеристики
28,29	$x_{cp}=28,22$ $S=0,109803$ $Дx_{ед}=0,28$ $Дx_{cp}=0,12$ $e_{ед}=1,00\%$ $e_{cp}=0,40\%$
28,21	
28,10	
28,38	
28,25	
28,10	

Таким образом, содержание кислоты салициловой в субстанции салифена составляет $28,22 \pm 0,12\%$ (относительная погрешность определения – 0,40%).

Итоги установления правильности методики, выраженные в степени открываемости внесённых количеств кислоты салициловой к раствору салифена, представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты установления правильности методики

Внесено добавки кислоты салициловой, г	Открываемость, % (n=6)	Коэффициент вариации, %
0,0005	99,72	0,27
0,001	99,43	0,51
0,0015	99,67	0,38
0,002	99,54	0,24

Из приведённых данных следует, что высокая степень открываемости и низкие значения коэффициента вариации свидетельствуют об удовлетворительной правильности предлагаемой методики.

Выводы

1. Установлены оптимальные условия для методики количественного определения кислоты салициловой в субстанции салифена фотометрическим методом по реакции с железа (III) хлоридом.
2. Выявлено, что предлагаемая методика характеризуется удовлетворительной линейностью, правильностью, сходимостью результатов.
3. Определено, что среднее содержание кислоты салициловой в субстанции салифена составляет $28,22 \pm 0,12\%$ (относительная погрешность определения – 0,40%).

Библиографический список

1. Арзамасцев, А.П. Валидация аналитических методов / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Ю.Я. Харитонов // Фармация. – 2006. – № 4. – С. 8-12.
2. Loh, H.C. Usage of artificial neural network (back propagation) in optimising salicylic acid determination with ferric (III) nitrate / H.C. Loh, M.N. Taib // Analytical Letters. – 2006. – Vol. 39. – P. 221-229.
3. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 November 1996 by the ICN Steering Committee.

УДК 615.07:615.322

Бие Берже Уанкпо, Е.И. Саканян, А.О. Карасавиди

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Стандартизация и контроль качества эфирного масла и препаратов на основе ромашки аптечной (*Chamomilla recutita* L.)

Современные подходы к стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего эфирные масла, предполагают изучение компонентного состава эфирного масла и определение его основных характеристик.

В практике большинства зарубежных стран отмечается использование стандартных образцов терпеноидов для оценки качества не только лекарственного растительного сырья, содержащего эфирные масла, но и препаратов на его основе [2,3,4]. В отечественной практике до настоящего времени определение качества лекарственного растительного сырья, как правило, проводится по количественному содержанию эфирного масла, его компонентный состав оценке не подвергается.

К числу наиболее широко представленных на зарубежном и отечественном фармацевтическом рынке видов эфирномасличного лекарственного растительного сырья следует отнести ромашки аптечной цветки, которые применяются в качестве лекарственного растительного сырья, а также препараты на их основе, такие как ромазулан, калькохель, иннокса и др.

Целью настоящего исследования явилось сравнение качественного и количественного состава эфирного масла ромашки аптечной цветков и основных примесей к этому виду лекарственного растительного сырья.

В ходе исследований был проведён анализ культивируемого в РФ эфирномасличного лекарственного растительного сырья – ромашки аптечной цветков (*Flores Chamomilla recutita* L., сем. астровых – *Asteraceae*), ромашки душистой цветков (*Flores Chamomilla suaveolens* L., сем. астровых – *Asteraceae*), пупавки полевой цветков (*Flores Anthemis cotula* L., сем. астровых – *Asteraceae* L.), ромашки непахучей цветков (*Flores Matricaria inodora* L., сем. астровых – *Asteraceae* L.).

Эфирные масла получали из 5 партий сырья в соответствии с требованиями ГФХI, вып. 2 (ст. 7). [1]

Эфирное масло ромашки аптечной представляло собой подвижную жидкость тёмно-синего цвета с сильным ароматным запахом. Эфирное масло ромашки душистой представляло собой подвижную жидкость зелёного цвета с сильным ароматным запахом. Эфирное масло пупавки полевой представляло собой подвижную жидкость светло-жёлтого цвета со слабым ароматным запахом. Эфирное масло ромашки непахучей представляло собой подвижную жидкость светло-зелёного цвета с сильным ароматным запахом.

Определены основные характеристики полученных образцов эфирных масел: плотность, показатель преломления, угол вращения.

Компонентный состав образцов эфирных масел определяли методом газожидкостной хроматографии.

Газовую хроматографию с хромато-масс-спектрометрической детекцией осуществляли на хромато-масс-спектрометре "Hewlett-Packard", в состав которого входят газовый хроматограф HP-5890 и масс-селективный детектор HP-5972. Хроматографическое разделение проводили на капиллярной колонке HP-5 MS длиной 30 м в режиме программирования температуры. Условия проведения анализа: коэффициент деления потока – 1:30; температура испарителя – 280°C; температурный режим термостата колонки программируемый – 50°C в течение 2 мин. от начала анализа, затем нагрев со скоростью 4°C в мин. до 200°C и далее до 280°C со скоростью 20°C в мин.; объёмная скорость газа носителя – 2,0 см³/мин. Хроматограммы регистрировались по полному ионному току в диапазоне масс от 35 до 700. Идентификацию примесей в образцах проводили путём сравнения масс-спектров разделённых компонентов смеси с масс-спектрами, содержащимися в компьютерных библиотеках WILEY 275 и NBS 75 K.L.

Полученные данные свидетельствуют о том, что компонентный состав эфирных масел представлен не менее чем 90 соединениями. Следует отметить, что в эфирном масле ромашки аптечной наиболее выражено содержание таких терпеноидов, как бисаболона оксид (до 16,27%), α-бисаболол (до 10,78%), хамазулен (до 5,11%), спатчуленол (до 3,52%). Основными компонентами эфирного масла ромашки душистой являются фарнезен (до 34,12%), бисаболол оксид (до 9,84%), фарнезол (до 2,54%), α-пинен (до 5,85%), лимонен (до 4,30%), мирцен (до 5,80%). В составе эфирного масла пупавки полевой обнаружены фарнезен (до 11,60%), копаненол (до 9,50%), фарнезол (до 3,24%), производные азулена (до 1,5%). Эфирное масло ромашки непахучей содержит фарнезен (до 2,87%), большое количество непредельных спиртов (до 6,25%) и смолы. Другие компоненты содержатся в минорных количествах, не превышающих 0,05%. Их соотношение и качественный состав могут быть подвержены колебаниям в зависимости от географических, в том числе климатических, агротехнических условий и существенного влияния на результат оценки качества оказывать не могут.

Следует отметить, что наиболее выраженным отличием эфирного масла цветков ромашки аптечной от эфирных масел примесей является присутствие в нём хамазулена и спатчуленола. Эти соединения и могут быть использованы в качестве специфических маркёров, позволяющих оценить подлинность и качество не только эфирного масла, но и препаратов на его основе.

Таким образом, проведенный анализ эфирных масел цветков ромашки аптечной и его примесей на содержание основных терпеноидных соединений позволил установить, что основными компонентами, содержание которых можно использовать для оценки подлинности и качества эфирного масла цветков ромашки аптечной и препаратов на его основе являются хамазулен и спатчуленол. Эти терпеноидные соединения могут быть использованы в качестве стандартного образца для стандартизации и контроля качества эфирного масла и препаратов на основе цветков ромашки аптечной.

При оценке качества эфирномасличного лекарственного растительного сырья «Ромашки аптечной цветки» представляется целесообразным помимо показателя «Содержание эфирного масла» использовать характеристики компонентного состава самого эфирного масла.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. British Herbal Pharmacopoeia. – Edition: British herbal medicine association, 1983. – 1021 p.
3. Pharmacopoe Francaise. – X edition. – Moulins-les-Metz: Maisonneuve S.A., 1990. – 1072 p.
4. Pharmacopoeia of India. – Third edition. – Dehli: Published by the controller of publication, 1985. – 859 p.

УДК 615.31.454:619.014.074:543.422.7.062

Е.Ю. Благоразумная, Т.Д. Мезенова, Н.В. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, М.С. Кошкарлова
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Использование тонкослойной хроматографии для подтверждения подлинности и определения продуктов деструкции бактерицида

Целью настоящей работы является использование метода тонкослойной хроматографии для оценки подлинности и стабильности мази и суппозиторий с бактерицидом.

В доступной литературе нет сведений о хроматографическом поведении бактерицида, однако приводятся системы растворителей для хроматографического разделения четвертичных аммониевых соединений [1]. Из приведенных в литературе систем изучены следующие: циклогексан – хлороформ – ледяная уксусная кислота (45:45:10), циклогексан – хлороформ – ледяная уксусная кислота – этанол (40:30:10:20), бутанол – вода – безводная муравьиная кислота (50:40:10), пропанол – 25% раствор аммиака (10:4). Последняя была признана оптимальной, так как при хроматографировании пятно имело постоянную площадь и «объем» в пространстве. Данная система обеспечивает оптимальную селективность и эффективность. В качестве проявителя предлагается реактив Драгендорфа [3]. В этих условиях установлен предел обнаружения 0,4 мкг бактерицида.

Приготовление растворов мази и суппозиторийев. Навеску мази (2,0 г) или суппозиторийев (0,04 г) встряхивали с 10 мл хлороформа в течение 15 минут.

Методика. На линию старта хроматографической пластинки Sorbfil (ПТСХ-АФ-А-УФ) микрошприцем (МШ-10М) наносили 2 мкл (4 мкг) анализируемого хлороформного раствора мази или суппозитория. Рядом в качестве свидетеля наносили 2 мкл (4 мкг) раствора СО бактерицида [2]. Пластинку помещали в хроматографическую камеру и хроматографировали восходящим способом в системе растворителей: пропанол – 25% раствор аммиака (10:4). Пластинку высушивали на воздухе, при комнатной температуре 20 минут, затем обрабатывали реактивом Драгендорфа. Для цифровой обработки хроматограммы применяли метод видеоденситометрии с использованием компьютерной программы «Видеоденситометр Sorbfil» (г. Краснодар).

Ввод изображения в компьютер осуществляли с помощью планшетного сканера с разрешением 200 dpi. Количественная обработка пятен проводилась по двум характеристикам: по площади пятна и его «объему» в пространстве, при этом учитывалась интенсивность окраски пятна.

На хроматограмме испытуемого препарата наблюдали одно пятно, находящееся на одном уровне с пятном на хроматограмме СО бактерицида.

Хроматограммы треков свидетеля, хлороформных экстрактов мази и суппозитория идентичны, имеют один пик с $R_f 0,6 \pm 0,05$ (рис. 1-3).

Определение продуктов деструкции бактерицида. Для установления хроматографических характеристик продуктов деструкции бактерицида готовили модельные смеси мази и суппозиторийев и подвергали их термическому разложению при температуре 105°C в течение пяти суток. Параллельно в тех же условиях подвергали разложению бактерицид.

Хроматограммы треков модельных смесей мази, суппозиторийев и СОВС бактерицида, подвергшихся разложению, идентичны и имеют два пика. Один из них с $R_f 0,6 \pm 0,05$ соответствует пику бактерицида, а второй соответствует возможной примеси и имеет $R_f 0,3 \pm 0,05$.

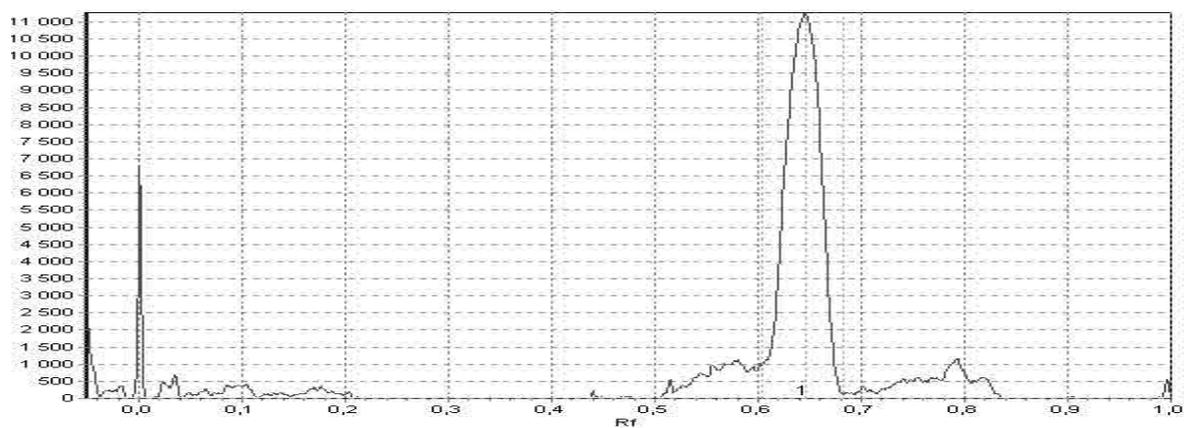


Рисунок 1 – Хроматограмма хлороформного раствора СО бактерицида

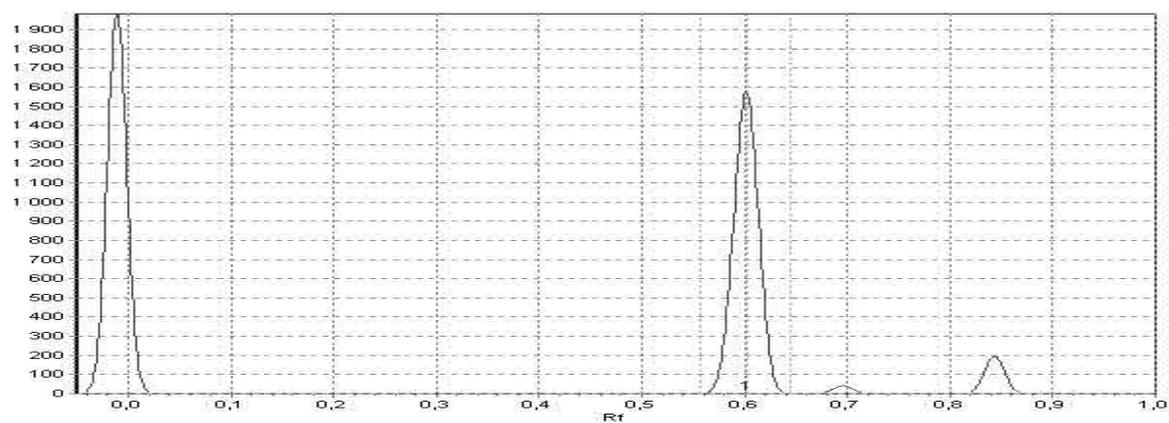


Рисунок 2 – Хроматограмма хлороформного раствора суппозитория бактерицида

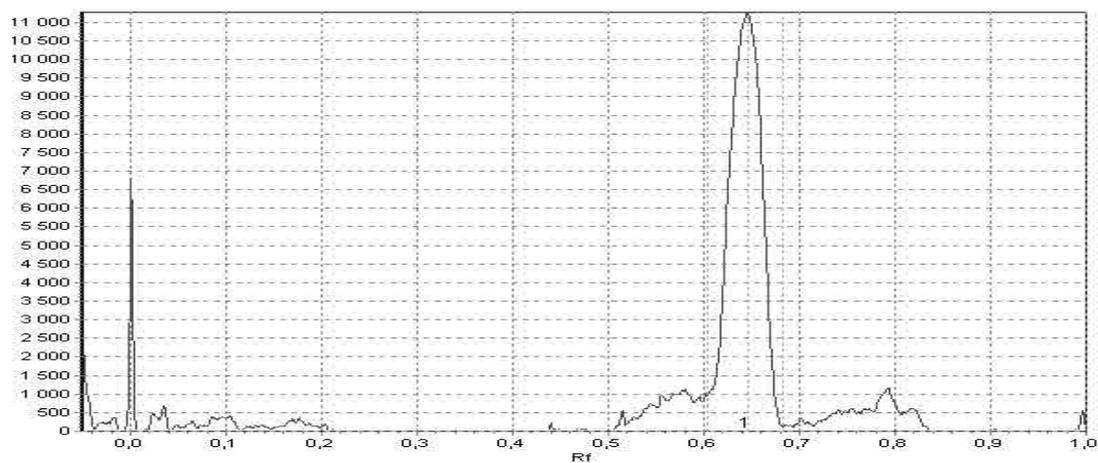


Рисунок 3 – Хроматограмма хлороформного раствора мази бактерицида

На хроматографическую пластинку “Sorbfil” наносили 10 мкл (20 мкг бактерицида) раствора модельных смесей мази или суппозитория и СО бактерицида, после термического разложения. Рядом, в качестве свидетеля, наносили 0,2 мкл (0,4 мкг) раствора СО бактерицида, не подвергнутого термической обработке. Приготовление хлороформных экстрактов и хроматограмм, а также обработку треков проводили по методике, описанной при определении подлинности препаратов бактерицида.

На хроматограммах извлечений из модельной смеси суппозитория и мази и раствора образца СО появляется одно дополнительное пятно с R_f $0,3 \pm 0,05$ (рис. 4).

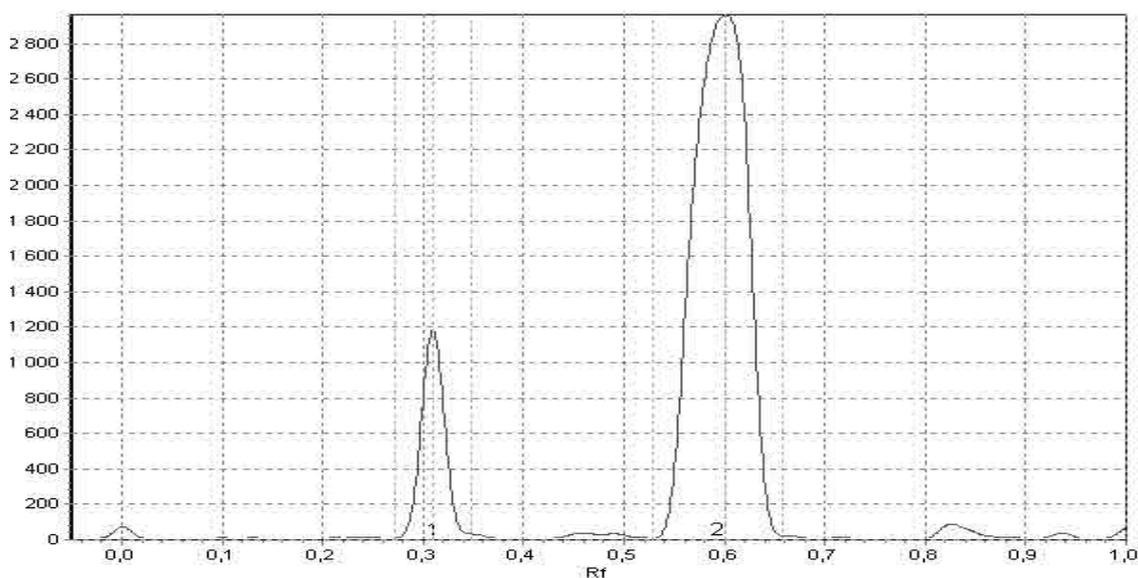


Рисунок 4 – Хроматограмма продукта деструкции СОВС бактерицида: 1 – примесь, 2 – бактерицид

Площадь пика продукта разложения превышает площадь пика бактерицида на хроматограмме раствора стандартного образца, содержащего 0,4 мкг бактерицида. Это свидетельствует о наличии примеси в образцах подвергшихся разложению в количестве более 2%.

На хроматограмме препарата должно наблюдаться не более двух пятен. Одно из них, с наибольшей интенсивностью имеет значение R_f от 0,55 до 0,65 и расположено на одном уровне с пятном СОВС бактерицида, второе, соответствующее возможной примеси с R_f от 0,25 до 0,35. Выбранные условия позволяют хроматографически разделить бактерицид от продуктов его деструкции.

Для расчета массовой доли веществ в образце использовали метод внутренней нормализации, который дает возможность определить массовую долю веществ (бактерицида и примеси) по отношению друг к другу (табл. 1). При этом исходили из того, что сумма массовой доли веществ составляет 100%.

Таблица 1 – Хроматографические характеристики продуктов деструкции СО бактерицида*

Пик	R_f	S	%S	H	%H	NTP	As
1	0,31	25994	14,5	1184	28,5	2773	0,95
2	0,60	153164	85,5	2964	71,5	796	0,72
Сумма		179158		4148			

*Примечание: S – площадь пика; H – высота пика; NTP – число теоретических тарелок; As – коэффициент асимметрии.

Рассчитывали площадь пятна и по результатам 6 определений установили, что массовая доля примеси по отношению к бактерициду на треке СОВС бактерицида составляет $14,5 \pm 1,3\%$, а массовая доля бактерицида $85,5 \pm 5,1\%$.

Приготовление раствора СО бактерицида. В мерную колбу вместимостью 25 мл вносили 0,05 г бактерицида (ТУ 9336-002-22110551-97), добавляли 15 мл хлороформа, встряхивали в течение 15 минут, доводили раствор тем же растворителем до метки и перемешивали. Раствор устойчив в течение 14 суток.

Проверка хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия: на хроматограмме из точки нанесения СОВС бактерицида четко видно одно пятно; R_f бактерицида должно быть от 0,55 до 0,65.

Для экспериментального подтверждения предела обнаружения на хроматографическую пластинку "Sorbfil" наносили 0,2 мкл (0,4 мкг) раствора СО бактерицида.

Должно быть четко видно одно пятно бактерицида с R_f от 0,55 до 0,65.

Наличие бактерицида устанавливали по положению пятна препарата при ТСХ определении посторонних примесей в сравнении с положением пятна стандартного образца вещества свидетеля. Предел обнаружения бактерицида составил 0,4 мкг. Считая, что продукты деструкции сходны по строению с самим лекарственным препаратом, мы предполагаем, что предел их обнаружения идентичен исходному веществу.

Библиографический список

1. Арзамасцев, А.П. Методы анализа и стандартизация лекарственных средств четвертичных аммониевых оснований // А.П. Арзамасцев, Т.Ю. Лутцева, Н.П. Садчикова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2002. – № 3. – С. 17–19.
2. ТУ 9336-002-22110551-97. Бактерицид.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье. – 11 изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.07:615.281

Л.А. Буданцев, Е.И. Саканян

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Разработка комплексного подхода к выявлению фальсификатов лекарственных средств группы сульфаниламидов

Среди фальсифицированных лекарственных средств, встречающихся на территории России в настоящее время, значительную часть составляют противомикробные средства. На их долю в общем объеме поддельной фармацевтической продукции приходится более 10%. На территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области наблюдается схожая картина, характеризующаяся высоким процентом противомикробных лекарственных средств среди всех выявляемых фальсификатов. Вместе с тем в данном регионе в последние годы среди поддельных противомикробных средств отмечается преобладание сульфаниламидных препаратов.

Согласно данным организаций-участников контрольно-разрешительной системы Санкт-Петербурга среди показателей качества, анализ которых позволяет выявить фальсификат, преобладают такие, как:

- «Описание», «Упаковка», «Маркировка» – 52%;
- «Подлинность» – 40%;
- «Количественное определение» – 6%.

Целью данного исследования явилось составление комплекса методов оценки показателей качества некоторых сульфаниламидных препаратов и субстанций, которые гарантированно позволяют определить качество объекта и сделать заключение о его происхождении при выявлении фальсификатов. При выборе объектов основное внимание уделялось препаратам сульфаниламидов, наиболее широко представленным на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга и чаще всего подвергающимся фальсификации. В связи с этим в качестве объектов исследования были использованы следующие лекарственные средства:

1. Ко-тримоксазол таблетки 480 мг,
2. Сульфадиметоксин таблетки 500 мг,
3. Фталазол таблетки 500 мг,
4. Сульфаметоксазол субстанция,
5. Фталазол субстанция,
6. Сульфадиметоксин субстанция.

В ходе разработки подходов к определению идентичности и доброкачественности препаратов учитывались различные варианты фальсификации сульфаниламидных лекарственных веществ, в том числе такой, как частичная или полная замена одного компонента другим, более дешевым, но имеющим сходное химическое строение и дающем аналогичные результаты при их анализе.

Изучение подходов и требований к качеству лекарственных средств группы сульфаниламидов, содержащихся в стандартах качества различных фирм-производителей, отечественных и зарубежных фармакопеях (Фармакопея США USP 29, Британская фармакопея BP 2004, Европейская фармакопея), позволило установить, что к наиболее информативным показателям качества, определение которых должно играть решающую роль в ходе выявления фальсификата, относятся подлинность, содержание специфических примесей и количественное содержание действующих веществ. Наряду с данными показателями определенное значение может иметь ана-

лиз по таким позициям, как описание (субстанции и лекарственные препараты) и растворимость (для субстанций).

Оценка качества лекарственного средства по показателю «описание» производится визуальным методом. В случае субстанций оценивается цвет образца, наличие запаха, а также кристаллическая структура вещества. Однако на примере сульфадиметоксина было показано, что частичная замена исходного сульфаниламидного компонента на сульфаметоксазол практически не изменяет характеристики внешнего вида лекарственной субстанции. Вместе с тем при анализе образцов лекарственных препаратов, таких как таблетки, описание может играть важную роль в определении оригинальности лекарства, так как даже незначительное изменение технологии производства приводит к появлению изменений внешнего вида таблеток. Однако следует отметить, что параметры внешнего вида для лекарственных препаратов разных фирм-производителей могут отличаться, поэтому разработка универсальной методики оценки данного показателя качества не представляется возможной.

При анализе субстанций на растворимость также не всегда возможно получение объективных данных о происхождении вещества. В связи с тем, что сульфаниламиды обладают схожими параметрами растворимости, замена одного компонента другим, родственного происхождения, незначительно влияет на значение данного показателя качества. Так, смесь сульфадиметоксина и сульфаметоксазола в соотношении 1:1 обладает такими же параметрами растворимости, что и исходная субстанция сульфадиметоксина. Таким образом, включение методики определения данного показателя качества в состав экспресс-метода анализа лекарственных веществ не является целесообразной.

При выборе метода анализа таких показателей, как «подлинность», «чистота» и «количественное содержание» учитывались чувствительность метода, его избирательность и простота использования, а также возможность определения одновременно нескольких показателей качества. Кроме того, был принят во внимание принцип подтверждения подлинности, требующий проведения нескольких испытаний.

Проведённый анализ современной нормативной документации, регламентирующей качество исследуемых препаратов, показал, что среди методов идентификации лекарственных средств группы сульфаниламидов преобладают химические, например реакция с меди сульфатом. Необходимо отметить, что данный метод обладает недостаточной информативностью при установлении подлинности объекта в ходе выявления фальсификата. Так, при частичной замене одного из компонентов другим, например стрептоцидом, эффект реакции с меди сульфатом практически не изменяется, что не позволяет выявить изменение состава препарата (табл. 1).

Таблица 1 – Эффекты реакций с меди сульфатом индивидуальных сульфаниламидов и их смесей со стрептоцидом

Лекарственное средство	Эффект реакции
Сульфаметоксазол	Грязно-зелёный осадок
Сульфаметоксазол + стрептоцид (30%)	Грязно-зелёный осадок (чуть светлее оригинала)
Сульфадиметоксин	Жёлто-зелёный
Сульфадиметоксин + стрептоцид (30%)	Жёлто-зелёный (идентичен оригиналу)
Фталазол	Голубовато-серый
Фталазол + стрептоцид (30%)	Голубовато-серый (идентичен оригиналу)

Следовательно, химические методы определения подлинности могут быть использованы лишь для подтверждения принадлежности субстанций к сульфаниламидам.

В результате проведённых исследований было установлено, что применение таких методов, как ИК спектроскопия, УФ спектроскопия и ТСХ позволяет сделать достоверное заключение относительно подлинности и доброкачественности лекарственных средств группы сульфаниламидов. В качестве основного способа идентификации лекарственных субстанций и препаратов может быть предложено проведение ИК спектроскопии. ИК спектры препаратов, снятые в дисках калия бромида, должны иметь характеристические полосы поглощения в области $4000-400\text{ см}^{-1}$, совпадающие с полосами поглощения стандартных ИК спектров препаратов. Данный метод позволяет сделать заключение о соответствии состава анализируемого препарата данным упаковки, позволяя выявить как полную, так и частичную замену действующего компонента. Так, в случае частичной замены сульфаметоксазола сульфадиметоксином в препарате ко-тримоксазол, ИК спектр препарата обнаруживает заметные различия со стандартным ИК спектром сульфаметоксазола, что позволяет сделать вывод об изменении качественного состава испытуемого препарата.

В ходе проведения УФ спектрофотометрического испытания подлинности сульфаниламидных субстанций и препаратов УФ спектры поглощения в области длин волн 200-300 нм должны иметь характерные максимумы и минимумы поглощения: $256,1\pm 1$ нм (сульфаметоксазол), 230 ± 1 и 271 ± 1 нм (триметоприм), 268 ± 1 (сульфадиметоксин) и 262 ± 1 нм (фталазол). При этом можно провести оценку количественного содержания действующих веществ в субстанциях и препаратах, с использованием для этих целей стандартных образцов.

Наряду с фотометрическими методами анализа для оценки подлинности и оригинальности препаратов группы сульфаниламидов может быть предложен метод ТСХ. В качестве подвижной фазы следует использовать такие системы растворителей, как хлороформ – этанол – диметилформамид (100:10:5) для субстанции

сульфаметоксазола, ко-тримоксазола, субстанции и таблеток сульфадиметоксина, а также бутанол – раствор аммония гидроксида 25% для субстанции и таблеток фталазола. При проведении анализа в данных условиях достигается специфичность значения R_f для каждого соединения: 0,68 (сульфаметоксазол), 0,76 (сульфадиметоксин), 0,43 (фталазол), 0,23 (триметоприм). Помимо установления подлинности данный метод позволяет полуколичественно оценивать содержание действующих компонентов. В случае качественного анализа вывод делается по значениям R_f пятен раствора препарата и сравнению с пятнами растворов стандартных образцов, тогда как оценка количественного содержания осуществляется с помощью использования растворов стандартных образцов разной концентрации; при этом проводится сравнение размеров и интенсивности пятен раствора препарата и стандартных растворов.

Таким образом, разработанный метод комплексной оценки качества сульфаниламидных препаратов предполагает идентификацию исследуемого объекта путем проведения ИК спектроскопии, ТСХ, УФ спектрофотометрии. Наличие примесей контролируется методом ТСХ при проведении идентификации объекта. Количественное содержание действующих компонентов устанавливается УФ спектрофотометрически, при этом данное испытание также совмещается с определением подлинности препарата.

Библиографический список

1. Хабриев, Р.У. Таблетка под колпаком / Р.У. Хабриев // *Российская газета*. – 2006 (октябрь). – С. 4-5.
2. *Фальсифицированные лекарственные средства: руководство по разработке мер борьбы с фальсифицированными лекарственными препаратами. WHO/EDM/QSM/99.1. – Женева: ВОЗ. – 1999.*
3. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compedium of guidelines and related materials. World Health Organisation. – Geneva, 1997. – Vol. 1.*
4. *The United States Pharmacopoeia, 29th Revision, 2005.*

УДК 340.67:615.216.2.211.9

Р.М. Булатов, Т.Л. Малкова

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Разработка методики обнаружения прометазина при химико-токсикологических исследованиях с применением капиллярной газо-жидкостной хроматографии

Одним из доказательных и высокочувствительных методов, применяемых для идентификации ядовитых и сильнодействующих веществ, выделенных из биологического материала, является капиллярная газо-жидкостная хроматография, которая с каждым годом всё шире применяется в экспертных исследованиях [1].

Прометазин (пипольфен, дипразин, фенерган) является сильным противогистаминным препаратом [2]. Также оказывает выраженное влияние на ЦНС: усиливает действие местноанестезирующих, гипотензивных, анальгезирующих, снотворных, наркотических средств, обладает довольно сильной седативной активностью, понижает температуру тела, предупреждает и успокаивают рвоту. Применяют прометазин при аллергических заболеваниях (крапивнице, экземе, бронхиальной астме, анафилактическом шоке, экссудативном диатезе, сыпороточной болезни и др.). В хирургической практике прометазин используют как один из основных компонентов литических смесей, применяемых для потенцированного наркоза и гипотермии, для предупреждения и уменьшения послеоперационных осложнений, во время операции и в послеоперационном периоде. Применяют его также для усиления действия анальгетиков и местных анестетиков и в качестве противорвотного средства.

Широкое применение (особенно наркоманами), побочные действия, токсичность приводят к возникновению отравлений. Чаще всего встречаются комбинированные отравления прометазинном и наркотическими средствами. По литературным данным, смертельная доза прометазина составляет 200 мг/кг. Клинические признаки отравлений прометазинном, патолого-анатомическая и гистологическая картины внутренних органов трупов неспецифичны. Для диагностики смертельных отравлений решающее значение имеют результаты судебно-химического исследования. Проведены предварительные исследования по разработке методик газохроматографического обнаружения прометазина при химико-токсикологическом анализе.

Исследования проводились на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» с пламенно-ионизационным и термоионным детекторами. Использование капиллярных колонок расширяет возможности по идентификации токсикологически важных веществ. За счёт высокой разрешающей способности капиллярных колонок возможно разделение компонентов, которые не выделяются на набивных колонках. Преимуществами хроматографа является также уменьшение ошибки оператора за счёт автоматизации процесса хроматографирования и обработки информации, расчёта концентраций.

С применением аппаратно-программного комплекса «Кристалл 2000М» исследовано хроматографическое поведение прометазина, тизерцина и амитриптилина. В настоящее время проводится расширение круга анализируемых веществ на основе разработанной методики аналитического скрининга местных анестетиков за счёт препаратов, используемых для превентивной анальгезии с целью уменьшения воздействия на центральную нервную систему. Исследовано влияние температурных режимов и объёмных скоростей газовых потоков на па-

раметры их хроматографического удерживания. Получено чёткое разделение всех компонентов смеси. Рассчитаны эффективность колонки, критерий разделения соседних веществ. Показана возможность разделения капиллярной колонкой большого количества веществ. Построены калибровочные графики зависимости концентрации препаратов в модельной смеси от площади пика.

Разделение проводили на высокоэффективной капиллярной колонке НР-5, а детектирование объектов – с помощью пламенно-ионизационного и термоионного детекторов. В качестве подвижной фазы выступал азот.

Исходя из данных предварительных исследований, мы использовали следующие условия газохроматографического определения, разработанные ранее на кафедре токсикологической химии и рекомендуемые при анализе местноанестезирующих средств [3]: аналитическая колонка НР-5 длиной 30 м и внутренним диаметром 0,05 мм, температура детектора (ПИД) – 200°C, температура детектора (ТИД) – 280°C, испарителя – 160°C, колонки – 100°C в течение 2 мин., подъём до 200°C со скоростью 4°C/мин., расход газов (мл/мин): азот – 30, водород – 20, воздух – 200, коэффициент деления потока газа-носителя 1:20, линейная скорость азота 32 см/сек, объёмная скорость азота 1,4 мл/мин. В описанных условиях пики прометазина, тизерцина и амитриптилина имели чёткую симметричную форму. Время удерживания составляло соответственно 30:21, 27:31, 24:18 и отличалось от времен удерживания 8 местных анестетиков [3]. Критерий R_s на хроматограмме «соседних» веществ варьировал от 2,25 до 15,12, что свидетельствует о высокой эффективности разделения.

При исследовании анекаина, дикаина, кокаина, лидокаина, ультракаина, тримекаина, пиромекаина и анилокаина были установлены температурные границы устойчивости препаратов, в особенности это касалось нового местноанестезирующего препарата анилокаина. Так, при температуре испарителя 220°C на хроматограмме появлялись дополнительные пики, свидетельствующие о частичном разложении препарата. При снижении температуры испарителя до 180°C часть пиков существенно уменьшилась по площади и высоте. При снижении температуры испарителя до 160°C «ложные» пики исчезли практически полностью. Эта температура и была выбрана как рабочая температура испарителя для всех местных анестетиков, большинство из которых обладали большей термической устойчивостью, чем анилокаин.

Исследуемые вещества (прометазин, тизерцин и амитриптилин) обладают большей термической устойчивостью в сравнении с местными анестетиками, поэтому некоторое ужесточение условий проведения анализа, а именно, повышение температуры испарителя до 250°C и температуры детектора (ТИД) до 280°C, позволило провести разделение изучаемой группы веществ при значительной экономии времени. Были сохранены, во-первых, «мягкий» политермический режим разделения (подъём температуры от 100 до 200°C со скоростью 4°C/мин); во-вторых, использование капиллярной 30-метровой колонки НР-5 с фенилметилсилоксановой неподвижной фазой, обладающей высокой разделительной способностью при минимальной каталитической активности; в-третьих, применение в качестве газа-носителя азота особой чистоты с содержанием кислорода 0,003%. Время удерживания прометазина, тизерцина и амитриптилина соответственно составило 12:16, 13:48, 11:45.

Таким образом, разработанная методика ГЖХ позволяет идентифицировать прометазин в присутствии ряда токсикологически важных веществ при химико-токсикологических исследованиях и будет использована как для контроля выхода вещества при разработке методик изолирования из биологических объектов, так и в скрининге «лекарственных» ядов, применяемых в анестезиологии и неврологии.

Библиографический список

1. Гиошон, Ж. *Количественная газовая хроматография для лабораторных анализов и промышленного контроля: в 2-х ч.* / Ж. Гиошон, К. Геймен. – М.: Мир, 1991. – Ч. 1. – С. 547-554.
2. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: в 2 т.* / М.Д. Машковский. – 13-е изд., новое. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1. – С. 279.
3. *Определение местных анестетиков методом капиллярной хроматографии с использованием аппаратно-программного комплекса «Кристалл 2000М»* / М.С. Гайсинович [и др.] / *Проблемы экспертизы в медицине.* – 2004. – № 3. – С. 24-26.

УДК 546.866

**Р.М. Варламова, Э.П. Медянцева, Д.А. Гималетдинова, Г.Г. Фазульязнова,
А.Н. Фаттахова, Г.К. Будников**

Казанский государственный университет, г. Казань

Антидепрессанты пиразидол и флуоксетин как объекты анализа с помощью моноаминоксидазных биосенсоров

В настоящее время антидепрессанты (АД) применяются при целом ряде эндогенных депрессивных заболеваний, включая фазы маниакальной, психической депрессии, меланхолии. Общее свойство всех АД – положительное влияние на аффективную сферу больного, сопровождающееся улучшением настроения и общего психического состояния. В практической медицине используется большое число антидепрессантов разного хими-

ческого строения, отличающихся между собой по фармакологическому и нейрохимическому профилю, а также особенностям клинического применения.

Объектами анализа стали тетрациклический АД пиразидол и дициклический АД флуоксетин. Особенность пиразидола – избирательное ингибирование моноаминоксидазы (МАО) типа А, носящее кратковременный и полностью обратимый характер. Он сильно блокирует дезаминирование серотонина, в меньшей степени – норадреналина и относительно мало влияет на дезаминирование тирамина. Флуоксетин относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Обладает тимолептическим и стимулирующим действием. Избирательно блокирует обратный нейрональный захват серотонина в синапсах нейронов центральной нервной системы. Ингибирование обратного захвата серотонина приводит к повышению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели.

Для определения АД различных классов в биологических объектах используют обычно хроматографические методы анализа [1], капиллярный зонный электрофорез [2], спектрометрические методы [3,4]. Эти методы определения лекарственных соединений имеют определённые недостатки, связанные со сложной пробоподготовкой образца, трудоёмкостью выполнения отдельных стадий анализа, высокой стоимостью применяемого оборудования и др.

Один из современных подходов к анализу физиологически активных соединений, в том числе лекарственных препаратов, – использование различных биосенсорных устройств, что обеспечивает необходимую чувствительность и в отдельных случаях – селективность определений. Предпосылкой для разработки соответствующих биосенсоров является способность этих соединений выступать в роли эффекторов ферментов – ингибиторов или активаторов. Согласно литературным данным [5], в качестве ингибиторов МАО могут выступать некоторые из лекарственных соединений, в частности, пиразидол и флуоксетин.

В то же время примеров применения амперометрических моноаминоксидазных биосенсоров для определения АД практически нет. Имеющиеся единичные литературные данные относятся к потенциометрическим биосенсорам на основе иммобилизованной МАО и рН-селективного электрода с газовым зазором [5], ионселективного электрода на катион аммония [6], которые использовали для определения некоторых субстратов МАО, катехоламинов и индоламинов.

Цель работы – показать возможность использования ингибирующего действия АД разных классов на МАО для разработки амперометрических биосенсоров и их использование для определения пиразидола и флуоксетина.

Продуктами реакций окислительного дезаминирования различных субстратов в присутствии МАО являются соответствующий альдегид, пероксид водорода и аммиак. Сочетание реакции ферментативного катализа и электрохимической активности продуктов реакции позволяют разработать несколько видов новых амперометрических биосенсоров на основе иммобилизованной МАО для определения АД. В роли электрохимически активной детектирующей системы применяли фермент-субстратную систему МАО типа А – дофамин.

Аналитические возможности предлагаемых биосенсоров рассмотрены на примере определения пиразидола и флуоксетина как представителей разного типа АД. В качестве физического преобразователя использовали стеклоглуглеродный (биосенсоры 1 типа), стационарный ртутно-плёночный электрод (биосенсоры 2 типа) или платиновые screen-printed электроды (биосенсоры 3 типа). Биочувствительную часть сенсоров получали с использованием в качестве матричного материала желатина или бычьего сывороточного альбумина.

В качестве аналитического сигнала в биосенсорах 1 и 3 типов использовали величину тока при потенциале +0,8 В, что соответствует пику окисления пероксида водорода или величину тока восстановления альдегида при потенциале -1,8 В (биосенсоры 2 типа).

Было установлено, что в присутствии пиразидола и флуоксетина наблюдается уменьшение аналитического сигнала окисления пероксида водорода при потенциале +0,8 В для биосенсоров 1 и 3 типов и сигнала восстановления альдегида при потенциале -1,8 В в случае биосенсоров 2 типа. Это указывает на их ингибирующее действие на иммобилизованную МАО в области концентраций 1×10^{-4} – 1×10^{-7} М, 1×10^{-4} – 1×10^{-9} М для пиразидола и флуоксетина, соответственно. Нижняя граница определяемых содержаний составила в исследуемых условиях 8×10^{-8} для пиразидола и 8×10^{-10} моль/л для флуоксетина.

Полученные результаты были использованы для разработки методики определения содержания пиразидола и флуоксетина в таблетках (табл. 1, 2).

Таблица 1 – Определение пиразидола с помощью моноаминоксидазного биосенсора в лекарственном препарате с помощью биосенсора 1 типа (n=5, P=0,95)

Лекарственный препарат (таблетки)	Содержание (по прописи), мг/мл	Найдено, мг/мл	Sr
Пиразидол (ОАО «Дальхимфарм»)	1×10^{-3}	0,95±0,07	0,065

Методика определения содержания пиразидола и флуоксетина в таблетках. Таблетку лекарственного препарата растирали в порошок и суспензировали в воде. После центрифугирования надосадочную жидкость

использовали для приготовления рабочих водных растворов, которые использовали для определения активного компонента с помощью разработанных амперометрических биосенсоров. В ячейку на 200 мкл вносили раствор пиразидола или флуоксетина 20 мкл, субстрат (дофамин) с концентрацией 1×10^{-3} М и ацетатный буфер с pH 5,5. Инкубировали растворы 10 минут и измеряли значение тока при потенциале +0,75 В (биосенсоры 1 и 3 типа) или -1,8 В (биосенсоры 2 типа). Содержание пиразидола и флуоксетина определяли по соответствующим градуировочным графикам.

Таблица 2 – Результаты определения флуоксетина в лекарственном препарате с помощью моноаминоксидазных биосенсоров 2 и 3 типов ($n=5$, $\rho=0,95$), ($F_{расч}(2,04) < F_{табл}(6,39)$, $t_{расч}(1,33) < t_{табл}(2,78)$)

Лекарственный препарат (таблетки)	Содержание по прописи, мг/мл	Амперометрические MAO биосенсоры			
		Стационарный ртутно-плёночный электрод		Платиновый планарный электрод	
		Найдено, моль/л	Sr	Найдено, моль/л	Sr
Флуоксетин (Ка-нада)	1×10^{-3}	$(0,96 \pm 0,06) \times 10^{-3}$	0,063	$(0,98 \pm 0,07) \times 10^{-3}$	0,073

Результаты эксперимента, представленные соответствующими выборками, равноточны, а их дисперсии однородны в диапазоне определяемых концентраций, расхождения между средними результатами не значимы ($F_{расч} < F_{табл}$; $t_{расч} < t_{табл}$ – см. заголовок табл. 2).

Библиографический список

1. Разделение и идентификация соединений ряда фенотиазина методом тонкослойной хроматографии / З.А. Темердашев [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2006. – Т. 61, № 1. – С. 6-9.
2. Optimised procedures for the reversed-phase liquid chromatographic analysis of formulations containing tricyclic antidepressants / Ruiz-Angel M.J. [et al.] // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2003. – V. 32, № 1. – P. 71-84.
3. Enantioselective determination of the novel antidepressant mirtazapine and its active demethylated metabolite in human plasma by means of capillary electrophoresis / Mandrioli R. [et al.] // J. Chromatogr. A. – 2004. – V. 1051, № 1-2. – P. 253-260.
4. Никольская, Е.Б. Зависимость аналитических характеристик биоспецифических и газочувствительных сенсоров от выбора потенциометрического датчика / Е.Б. Никольская, О.В. Ягодина, Р.Р. Искандеров // Журн. аналит. химии. – 1995. – Т. 50, № 12. – С. 1275-1279.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – 540 с.
6. Budantsev, A.Yu. Biosensor for catecholamines with immobilized monoamine oxidase in tissue sections / A.Yu. Budantsev // Analytica Chim. Acta. – 1991. – V. 249. – P. 71-76.

УДК 615.322 (571.1):582.998.2

В.В. Величко, Н.О. Кокорина, М.А. Ханина

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Изучение гидроксикоричных кислот надземной и подземной частей лопуха войлочного

Исследованию гидроксикоричных кислот уделяют в настоящее время большое внимание. Это объясняется тем, что они имеют важное значение в жизнедеятельности растений и обладают выраженным фармакологическим действием на организм. Однако не имеется ни одного вида лекарственного сырья, в котором они являлись бы основными биологически активными веществами, ради которых оно использовалось для медицинских целей. Гидроксикоричные кислоты – типичные сопутствующие вещества, участвующие в лечебном эффекте суммарных препаратов. Для комплексного изучения направленности действия представляет интерес изучение гидроксикоричных кислот надземной и подземной части лопуха войлочного.

Для идентификации гидроксикоричных кислот в суммарных извлечениях из объектов растительного происхождения широко используют хроматографию на бумаге. Качественный состав суммы гидроксикоричных кислот анализировали методом бумажной хроматографии в системе растворителей уксусная кислота – вода (2:98) на бумаге «Ленинградская средняя» (рис. 1).

Было выявлено 5 веществ фенольной природы (гидроксикоричные кислоты). Из них по величинам R_f , свечению в УФ свете до и после обработки хроматограмм проявителем (спиртовый раствор натрия гидроксида) и по цвету пятен веществ после диазосочетания (с диазотированной сульфаниловой кислотой) были идентифицированы 4 вещества: кофейная, феруловая, хлорогеновая, изохлорогеновая кислоты. Полученные данные представлены в табл. 1.

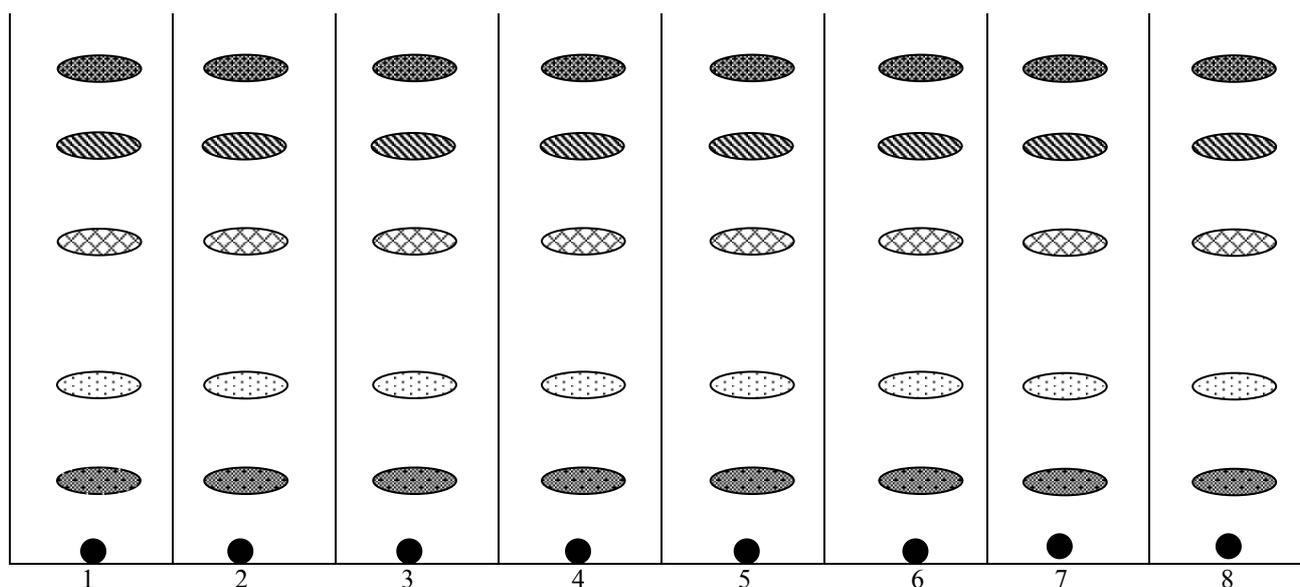


Рисунок 1 – Схема хроматограммы (бумажной) гидроксикоричных кислот: 1 – Листья (прикорневые) лопуха войлочного первого года развития; 2 – Черешки лопуха войлочного первого года развития; 3 – Трва лопуха войлочного первого года развития; 4 – Листья лопуха войлочного второго года развития; 5 – Черешки лопуха войлочного второго года развития; 6 – Центральный стебель второго года развития; 7 – Корень лопуха войлочного второго года развития; 8 – Корень лопуха войлочного первого года развития

Таблица 1 – Качественная характеристика гидроксикоричных кислот лопуха войлочного

№ пят-на	Rf	Свечение до проявления хроматограммы/после проявления 10% раствором NaOH/после реакции диазосочетания							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,18	Голубое/зелёно-голубое/коричневое	Голубое/зелёно-голубое/коричнев.						
2	0,31	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое	Голубое/голубовато-зелёное/жёлтое
3	0,51	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—
4	0,64	-/синее/-	-/синее/-	-/синее/-	-/синее/-	-/синее/-	-/синее/-	-/синее/-	-/синее/-
5	0,71	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—	Голубое/зелёно-голубое/—

Содержание суммы гидроксикоричных кислот определяли хроматоспектрофотометрическим методом в пересчёте на кофейную кислоту (рис. 2).

Определение качественного состава и количественного содержания гидроксикоричных кислот было проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В результате анализа установлено содержание хлорогеновой и кофейной кислот для корней и листьев (рис. 3-5, табл. 2-4).

В результате проведённого анализа установлено количественное содержание хлорогеновой и кофейной кислот. Для листьев – 0,04 и 0,03%; для корней – 0,03 и 0,06% соответственно.

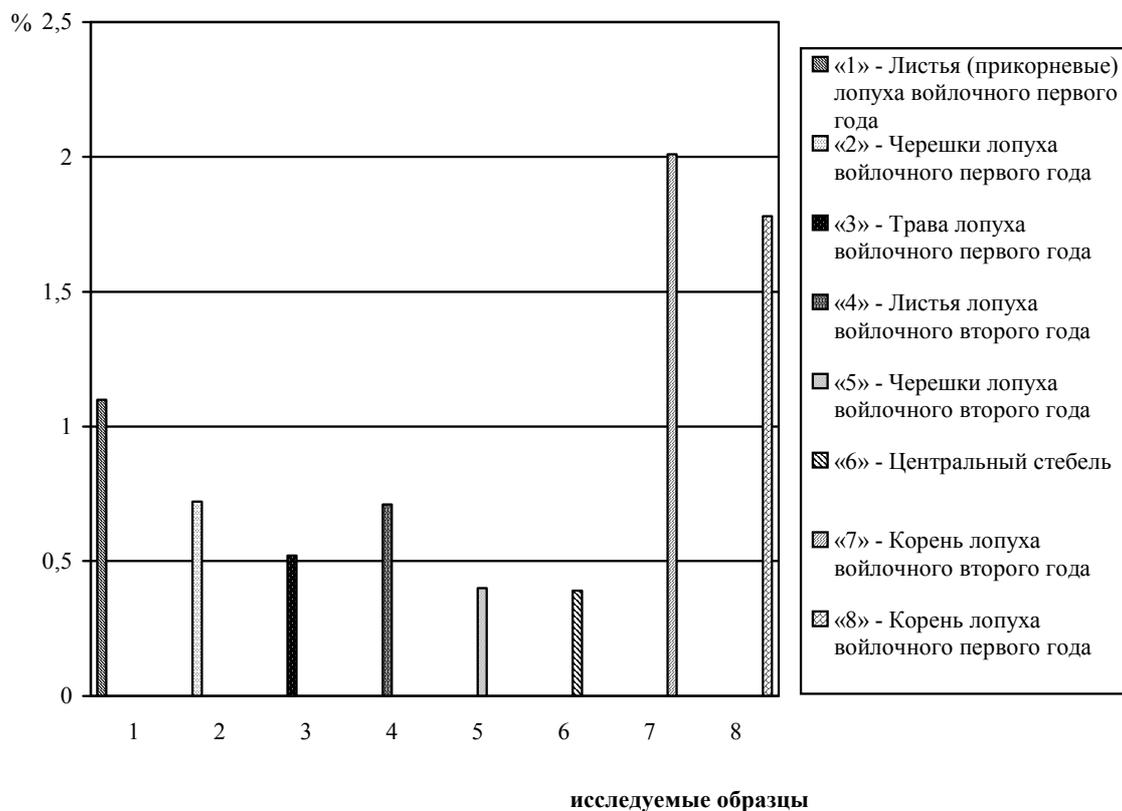


Рисунок 2 – Количественное содержание суммы гидроксикоричных кислот в надземной и подземной частях лопуха войлочного (в % в пересчёте на абсолютно сухое сырьё)

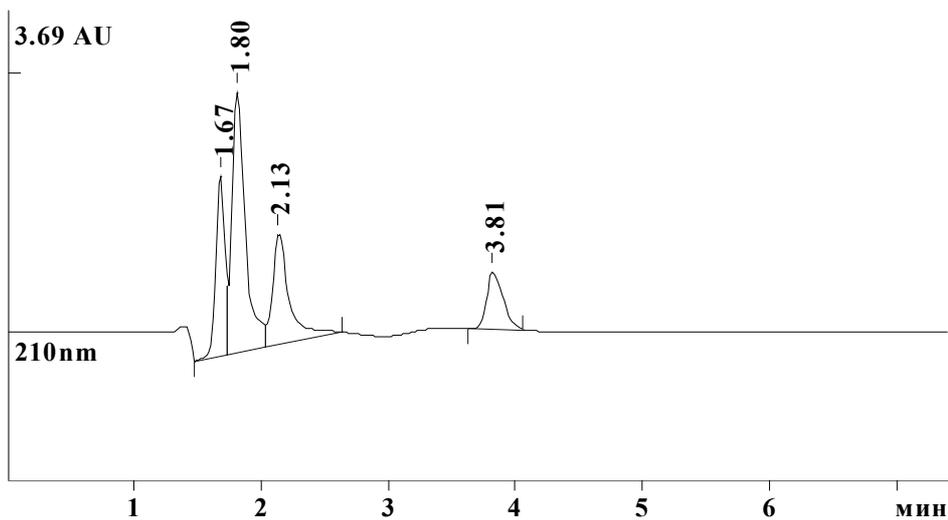


Рисунок 3 – Хроматограмма сумма гидроксикоричных кислот

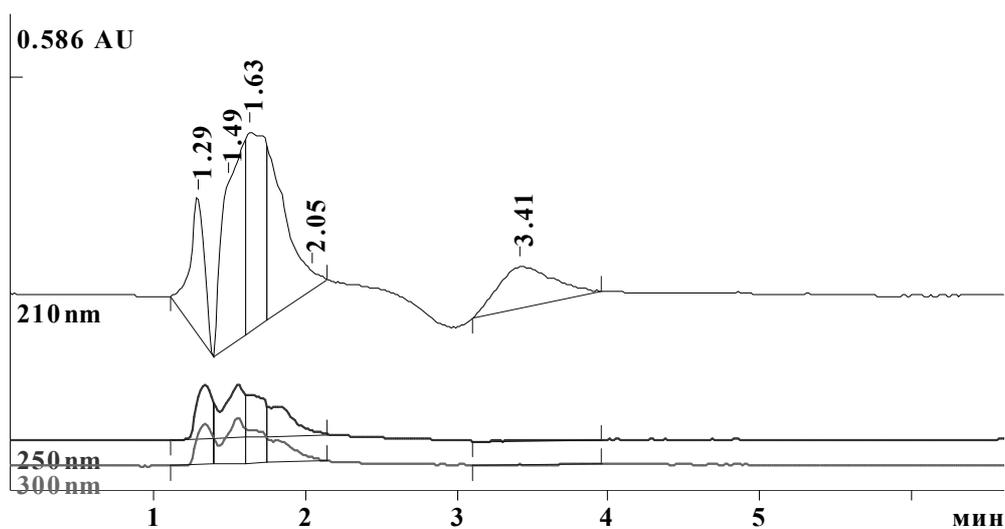


Рисунок 4 – Хроматограмма гидрокоричных кислот листа лопуха войлочного

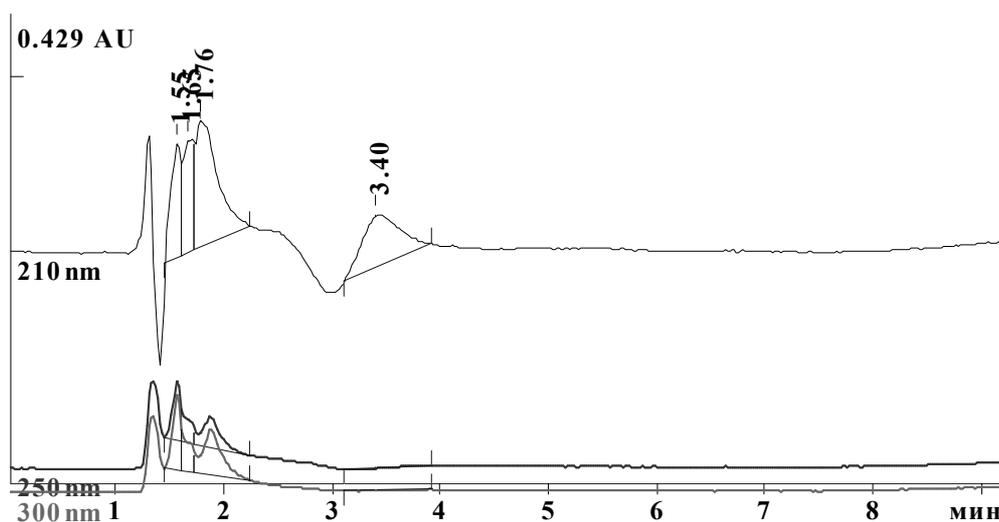


Рисунок 5 – Хроматограмма гидрокоричных кислот корней лопуха войлочного

Таблица 2 – Хроматографические данные суммы стандартных образцов гидрокоричных кислот (ВЭЖХ)

№	Время, мкл	Высота AU	Площадь AU*, мкл	220 nm	230 nm	240 nm	250 nm	270 nm	280 nm	300 nm	Название
1	249,17	1,61	18,345	0,861	0,569	0,583	0,475	0,284	0,493	0,779	хлорогеновая
2	269,34	2,31	40,030	1,107	0,870	0,833	0,701	0,469	0,808	1,192	кофейная
3	318,18	0,94	17,866	0,997	0,890	0,869	0,635	0,446	0,772	1,133	хинная
4	571,67	0,51	11,769	1,046	0,272	0,204	0,627	1,636	1,741	0,792	трансхоричная

Таблица 3 – Хроматографические данные суммы гидроксикоричных кислот листа лопуха войлочного (ВЭЖХ)

№	Время, мкл	Высота AU	Площадь AU*, мкл	220 nm	230 nm	240 nm	250 nm	270 nm	280 nm	300 nm	Название
3	245,16	0,28	5,791	0,643	0,424	0,266	0,210	0,178	0,179	0,166	хлорогеновая
4	306,98	0,02	5,240	0,454	0,344	0,256	0,210	0,191	0,196	0,185	кофейная

Таблица 4 – Хроматографические данные суммы гидроксикоричных кислот корней лопуха войлочного (ВЭЖХ)

№	Время, мкл	Высота AU	Площадь AU*, мкл	220 nm	230 nm	240 nm	250 nm	270 nm	280 nm	300nm	Название
2	249,16	0,12	2,175	0,667	0,428	0,269	0,205	0,166	0,209	0,250	хлорогеновая
3	264,94	0,13	4,460	0,474	0,254	0,155	0,110	0,089	0,120	0,149	кофейная

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что в надземной и подземной частях лопуха войлочного, произрастающего на территории Новосибирской области, гидроксикоричных кислот содержится до 0,8 и 2,0% соответственно. В сумме гидроксикоричных кислот идентифицированы кофейная, хлорогеновая, изохлорогеновая и феруловая кислоты. Содержание и качественный состав компонентов гидроксикоричных кислот по органам и фазам развития растения различаются незначительно.

Библиографический список

1. Бандюкова, В.А. *Фенолоксиклоты растений, их эфиры и гликозиды. Химия природных соединений / В.А. Бандюкова. – 1983. – № 3. – С. 263-273.*
2. *Фенолоксиклоты плодов некоторых видов рода AMELANCHIER MEDIC / Н.В. Сергеева [и др.] // Химия природных соединений. – 1980. – № 5. – С. 726-728*

УДК 615.31.012:546.682-386

Е.Н. Вергейчик, М.А. Мокрушина, Л.Б. Губанова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Получение и изучение комплексных соединений индия с аминокислотами

С конца 60-х годов XX столетия возрос интерес к изучению химии и биологии соединений индия. Во многих странах изучаются вопросы фармакологического и токсического действия индия и его соединений. Выявлено его иммуносупрессорное действие, показаны возможности его использования в стоматологии, косметологии [1]. Однако в нашей стране таких исследований не проводится. Это объясняется отсутствием хорошо разработанных методов получения соединений индия и методик их анализа. Актуальным является также вопрос о снижении токсичности соединений этого элемента.

Цель данной работы – получить соединения индия с некоторыми аминокислотами и провести их предварительное изучение.

Для исследований был использован индия (III) хлорид фирмы “Sigma” с содержанием 99,99%. Аминокислоты предварительно были проанализированы титриметрическим методом. Содержание аминокислот составляло 99,7±0,2%.

Для получения комплексных соединений индия (III) с аминокислотами использовали две методики. К спиртовому раствору индия (III) хлорида добавляли навеску аминокислоты в избытке. В течение 3-4 часов смесь перемешивали с помощью магнитной мешалки. Нерастворившуюся аминокислоту отфильтровывали. Фильтрат упаривали на водяной бане до сиропообразного состояния. К остатку добавляли ацетон. В результате получался кристаллический осадок.

В ряде случаев аминокислота в спиртовой среде не вступает во взаимодействие с индия (III) хлоридом. В этом случае навеску аминокислоты вначале растворяли в минимальном количестве воды, а затем добавляли к спиртовому раствору индия (III) хлорида. Раствор упаривали до сиропообразного состояния на водяной бане. К остатку добавляли ацетон, при этом получали кристаллический осадок.

Осадки отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали. Во всех случаях получали белые или кремовато-белые кристаллические вещества, легко растворимые в воде.

В комплексных соединениях проводили определение содержания индия и аминокислот. Содержание индия определяли спектрофотометрическим методом по реакции с ксиленоловым оранжевым. Содержание аминокислот находили титриметрическим методом. ИК спектры аминокислот и комплексных соединений были зарегистрированы с помощью спектрофотометра ИКС-40. На рис. 1 и 2 представлены спектры изолейцина и комплексного соединения индия с изолейцином.

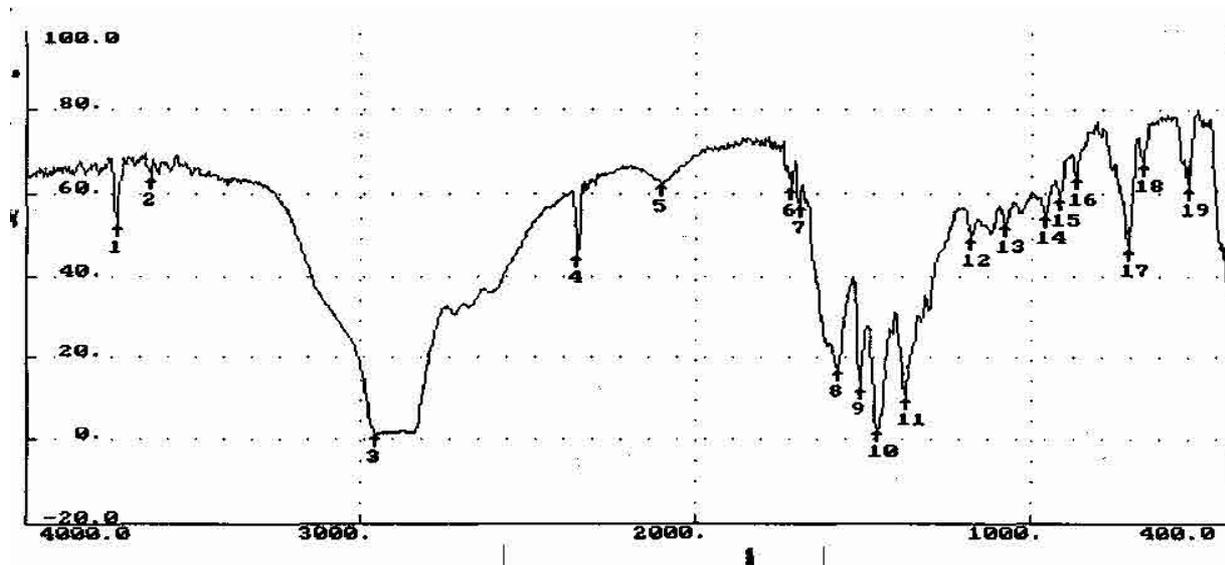


Рисунок 1 – ИК-спектр изолейцина

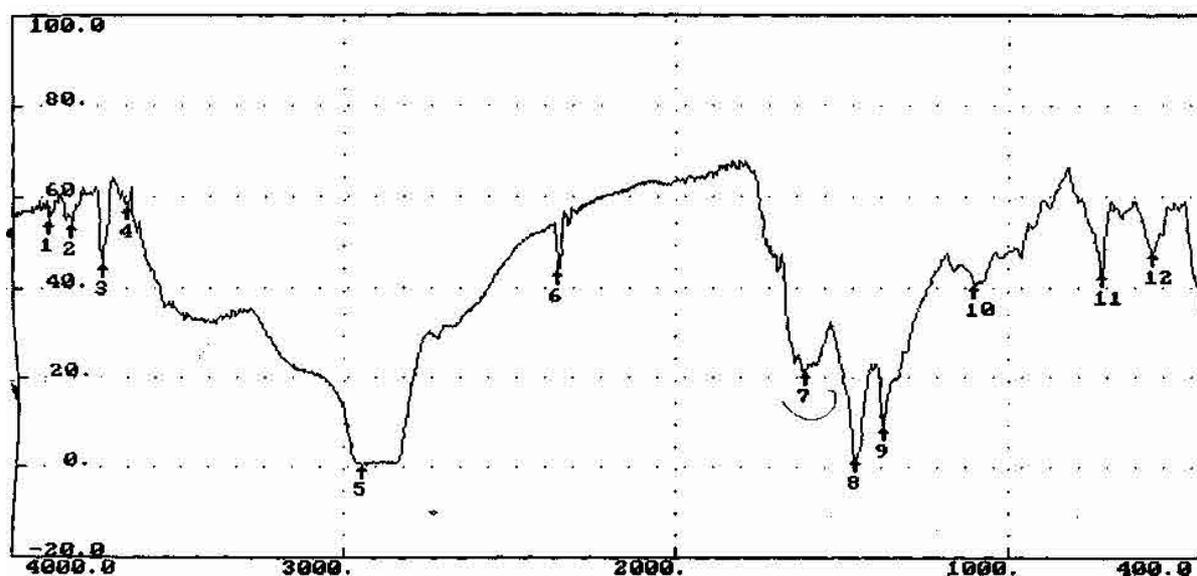


Рисунок 2 – ИК спектр комплексного соединения индия с изолейцином

Сравнение ИК спектров показывает, что наблюдается сильное смещение полосы, характерной для карбоксильной группы (1576 см^{-1}) и исчезает полоса поглощения ионизированной аминогруппы (1508 см^{-1}). Это указывает на то, что в комплексообразовании принимают участие обе функциональные группы.

Состав комплексных соединений подтверждали по молекулярной массе, которую находили и рассчитывали по методу Раствора. Готовили 5 и 10% твёрдые растворы комплексных соединений в камфоре. Температуру плавления определяли с помощью прибора ПТМ-2002 в запаянных микроампулах. Результаты определения приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения молекулярной массы комплексных соединений*

Комплексное соединение и его предполагаемый состав	Рассчитанная молекулярная масса	Найденная молекулярная масса
In(Gl) ₃ Cl ₃	443,3	434,5
In(Phal) ₂	444,8	434,5
In(L) ₂ Cl ₂	444,0	432,2
In(Tr) ₂ Cl	557,6	540,5
In(IL) ₂ Cl ₂	444,8	422,2
In(Al) ₂ Cl	327,5	321,1

* Примечание: Gl – глицин; Phal – фенилаланин; L – лейцин; Tr – триптофан; IL – изолейцин; Al – α-аланин.

Выводы

1. Разработанная методика позволяет получать комплексные соединения индия (III) хлорида с аминокислотами.
2. Получены и идентифицированы комплексные соединения индия с глицином, α-аланином, фенилаланином, триптофаном, лейцином и изолейцином.

Библиографический список

1. Вергейчик, Е.Н. Биологическое действие индия / Е.Н. Вергейчик, Л.Б. Губанова, М.А. Мокрушина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2006. – № 3. – С. 3-5.

УДК 661.12:615.22'451.16.07

М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев, Г.Н. Шестаков, Н.С. Зяблицева, Т.М. Васина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка норм качества препарата «Атероклефит®»

Препарат «Атероклефит®» представляет собой водно-спиртовое извлечение, получаемое методом реперколяции из травы клевера красного (*Herba Trifolii sativum L.*), и обладает антисклеротическим и гиполипидемическим действием [1].

С целью разработки норм качества проведён анализ пяти серий препарата, полученных из различных партий сырья в промышленных условиях по разработанной ранее технологии. Результаты эксперимента были сопоставлены с разработанными нами нормами качества по следующим показателям: подлинность, содержание сухих веществ, спирта этилового, тяжёлых металлов и суммы флавоноидов.

В результате анализа пяти серий препарата как после изготовления, так и после хранения визуально установлено, что препарат «Атероклефит®» представляет собой жидкость тёмно-зелёного с коричневым оттенком цвета и специфического запаха. Определение подлинности препарата проводили по разработанной нами методике с использованием хроматографии в тонком слое сорбента [2]. Учитывая многочисленность фенольных соединений, содержащихся в анализируемом объекте, предлагается проводить кислотный гидролиз спиртового извлечения с последующей экстракцией гидролизата этилацетатом. Гидролиз позволяет перевести все гликозиды в их агликоны, а экстракция этилацетатом даёт возможность очистить агликоны от других продуктов не флавоноидной природы. При хроматографировании извлечения из препарата на пластинках «Kieselgel 60 F 254 Merck» или «Сорбифил УФ-АТСХ» (размером 5×15 см) в системе растворителей спирт н-бутиловый – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:5) в УФ свете на хроматограмме должны визуализироваться зоны адсорбции с R_f относительно кверцетина 1,0±0,1 – пятно жёлто-зелёного цвета (кверцетин); 4,0±0,4; 5,0±0,5; 6,0±0,6 – пятна сине-фиолетового цвета (изофлавоны). Допускается наличие других пятен.

Определение сухого остатка проводили по ГФХI [3]. Для установления предела данного показателя качества препарата «Атероклефит®» учитывали данные анализов пяти серий препарата. Содержание сухого остатка в проанализированных сериях составило от 5,0 до 8,1%. Содержание сухого остатка в препарате «Атероклефит®» предложено ограничить нижним пределом – не менее 5,0%, что подтверждено теоретическими расчётами.

Содержание спирта этилового определяли по ГФХI [4]. Для установления норматива содержания спирта этилового учитывали данные анализов пяти серий препарата. Полученные значения находились в пределах от 35,2 до 38,7%. Содержание спирта этилового в препарате «Атероклефит®» предложено ограничить нижним пределом – не менее 35,0%, что соответствует рассчитанному значению.

Определение тяжёлых металлов проводили по ГФХI [3]. Все проанализированные серии препарата выдерживали испытание на «Тяжёлые металлы». Их содержание составило от 0,001 до 0,003%, что не превышает допустимого предела 0,01%.

Биологическое действие препарата «Атероклефит®» обусловлено наличием целого ряда фенольных соединений. Оценку качества препарата предлагается проводить по содержанию суммы флавоноидов как основной группы действующих веществ. Для количественного определения суммы флавоноидов использован спектрофотометрический способ. В качестве стандартного образца предлагается рутин, так как большинство флавоноидных соединений являются гликозидами, причём большая часть из них 3-гликозиды, которые имеют максимумы поглощения в области 260 ± 5 и 360 ± 5 нм, для рутина – 258 и 365 нм. Большинство флавоноидных соединений, выделенных из травы клевера красного, в положении С-5 содержат свободную оксигруппу. Из литературных данных известно, что флавоноиды, содержащие в положении С-5 свободную оксигруппу, образуют с алюминия хлоридом в кислой среде хелатный комплекс ярко-жёлтого цвета с очень высокой интенсивностью поглощения, при 410 нм [5]. Кроме того, в данной области отсутствует поглощение другими соединениями, содержащимися в препарате «Атероклефит®».

Для определения норматива учитывались данные анализа пяти серий препарата. Содержание суммы флавоноидов в проанализированных сериях составило от 0,051 до 0,068%, поэтому предложено установить нижний предел – не менее 0,05%, при относительной погрешности 1,5% [5].

Проведённые исследования были использованы при разработке ФСП на препарат «Атероклефит®» раствор для приёма внутрь.

Библиографический список

1. Казаков, А.Л. К использованию клевера красного как источника биологически активных веществ, обладающих антисклеротическим действием / А.Л. Казаков, Т.П. Леонтьева // *Лекарственные вещества*. – Ростов-на-Дону, 1979. – С. 145.
2. Шестаков, Г.Н. Разработка методики качественной идентификации суммы флавоноидов в БАД «Атероклефит» / Г.Н. Шестаков, М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев // *Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.* – Пятигорск: ПятГФА, 2006. – Вып. 61. – С. 319-320.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – XI-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 2. – 400 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – XI-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
5. Шестаков, Г.Н. Фитохимическое изучение травы клевера посевного и создание на его основе лекарственных препаратов: дис. ... канд. фармацев. наук / Шестаков Г.Н. – Пятигорск, 2002. – 156 с.

УДК 615.322:634.721:547.392'395:543

М.В. Гаврилин, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, Л.С. Ушакова, М.В. Гаврилова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение основных числовых показателей масла смородины чёрной

Масло смородины чёрной является источником ценных биологически активных веществ – полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, заменимых и незаменимых аминокислот и др. Как БАД масло смородины чёрной широко применяется в странах Европы и Северной Америки при сердечно-сосудистых заболеваниях, атеросклерозе, инсулинонезависимом диабете, для профилактики психоневрологических заболеваний [1,2]. В России зарегистрированы патенты на использование масла смородины чёрной для лечения хронических воспалительных заболеваний и защиты кожи от УФ излучения.

Целью настоящей работы явилось изучение физико-химических характеристик и числовых показателей масла из семян смородины чёрной, полученного экстракцией хладомом 22, и сравнение полученных результатов с данными литературы.

Объектом исследования является масло из семян смородины чёрной, полученное по оригинальной технологии на ЗАО «Алтайвитамины» из свежзамороженных ягод урожая 2005 г.

Определение числовых показателей – кислотное число, йодное число, число омыления, плотность, показатель преломления – проводили по методикам ГФХИ [3]. Определение перекисного числа проводили по методике в соответствии с ГОСТ 26593-85 [4].

Плотность масел зависит от плотности жирных кислот, входящих в состав глицеридов, от их молекулярной массы и степени насыщенности: уменьшается с увеличением молекулярной массы и возрастает с увеличением степени ненасыщенности. Таким образом, данный показатель объективно отражает качество масла [5]. Результаты определения плотности масла смородины чёрной приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Физико-химические показатели масла смородины

Показатель качества	Масло смородины	
	Результаты анализа	Данные литературы [1,2]
Плотность, г/см ³	0,919	0,924-0,928
Показатель преломления	1,478	1,478-1,481
Кислотное число	3,7	макс. 4
Число омыления	189	185-195
Йодное число	111	173-182
Перекисное число, ммоль О/кг	10,5	—

Величина показателя преломления является критерием качества масла, в состав которого входит определённый набор жирных кислот, каждая из которых обладает характерным для неё коэффициентом преломления. Даже при незначительных отклонениях жирнокислотного состава в сторону увеличения непредельных жирных кислот или в сторону увеличения предельных кислот происходит увеличение или уменьшение показателя преломления, соответственно. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы (табл. 1).

Кислотное число отражает степень гидролиза триглицеридов до жирных кислот. Результаты определения кислотного числа приведены в табл. 1, 2.

Таблица 2 – Результаты определения основных показателей масла смородины чёрной

Показатели качества	Метрологические характеристики			
	\bar{X}	S_x	$\Delta \bar{X}$	E%
Кислотное число	3,70	0,01152	0,03	0,8
Число омыления	189,00	1,0296	2,60	1,4
Йодное число	111,00	0,4280	1,10	1,0
Перекисное число	10,50	0,04903	0,13	1,2

Йодное число указывает на содержание в масле непредельных жирных кислот. Результаты определения йодного числа приведены в табл. 1, 2. По величине числа омыления можно идентифицировать изменение состава масла в процессе хранения. Полученные данные согласуются с данными литературы (табл. 1).

В процессе хранения масла подвержены окислению или аутоокислению. Это явление сопровождается обычно глубокими изменениями, которые вызывают разрушение действующих веществ и образование продуктов полимеризации и разложения. Обычно процесс аутоокисления протекает через образование перекисных соединений. Поэтому целесообразно для подтверждения качества масла определить перекисное число (табл. 1, 2).

Установлено, что масло из семян смородины черной, полученное экстракцией хладоном 22, по числовым показателям аналогично маслам, полученным другими способами, и наравне с ними может быть использовано в медицинской практике.

Библиографический список

1. Масло из ягод черной смородины – <http://www.sskindocor.com/fito>.
2. Черносмородиновое масло рафинированное http://www.tusheflora.ru/Russian/_chernosmoroil/html
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
4. ГОСТ 26593-85. Масла растительные. Метод измерения перекисного числа.
5. Руководство по методам исследования, теххимическому контролю и учету производства в масложировой промышленности: в 6 т. / под ред. В.П. Ржехина, А.Г. Сергеева. – Л.: ВНИИЖ, 1967. – Т. 1, кн. 1, 2. – 1054 с.

УДК 615.322:582.661.21:547.392'395:543

М.В. Гаврилин, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, В.В. Чумакова, М.В. Гаврилова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ГНУ Ставропольский НИИСХ, г. Михайловск

Основные физико-химические показатели масла амаранта

В настоящее время масло из семян амаранта широко используется как биологически активная добавка. Это обусловлено главным образом высоким содержанием в нём сквалена, а также полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и др.

Целью настоящего исследования является изучение основных показателей качества масла из семян амаранта метельчатого селекционной популяции СНИИСХ РАСХН.

Объектом исследования явилось масло, полученное в лабораторных условиях экстракцией гексаном из семян амаранта.

Для оценки качества масла использовали такие общепринятые характеристики, как плотность, кислотное, йодное и перекисное числа, число омыления, показатель преломления. Данные показатели определяли по методикам ГФХИ, фармакопейных статей и *Руководства по общим методам исследования жиров и жиросодержащих продуктов* [1,2,3].

Масло представляет собой маслянистую жидкость коричневато-жёлтого цвета со слабым характерным запахом.

Так как плотность масел зависит от плотности жирных кислот, входящих в состав глицеридов, данный показатель объективно отражает качество масла [1]. Результаты определения плотности масла амаранта приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения основных показателей масла из семян амаранта метельчатого селекционной популяции СНИИСХ РАСХН

Показатель качества	Метрологические характеристики			
	\bar{X}	S_x	$\Delta \bar{X}$	E%
Кислотное число	1,90	0,00665	0,017	0,9
Число омыления	167,00	0,7798	2,00	1,2
Йодное число	99,00	0,3082	0,79	0,8
Перекисное число	1,90	0,00813	0,021	1,1

Кислотное число масел зависит от качества сырья, способа получения, условий хранения и показывает наличие свободных кислот и степень гидролиза триглицеридов (табл. 1, 2) [1].

Таблица 2 – Физико-химические показатели масла из семян амаранта

Показатель качества	Масло из семян амаранта	
	селекц. популяции СНИИСХ*	разных видов [4,5]
Массовая доля масла, %	7,1	4,8-11,0
Плотность, г/см ³	0,910	0,909-0,932
Показатель преломления	1,470	1,450-1,473
Массовая доля влаги и летучих веществ, %	0,06	0,03-0,36
Кислотное число	1,9	2,1-5,5
Число омыления	167	160-200
Йодное число	99	90-119
Перекисное число, ммоль О/кг	1,5	1,2-33

*Примечание: результаты собственных исследований.

Число омыления характеризует среднюю величину молекулярной массы кислот, входящих в состав триглицеридов. Определение проводили по методике ГФХИ [1]. Результаты определения числа омыления приведены в табл. 1, 2. Йодное число указывает на содержание в масле непредельных жирных кислот, сквалена и других непредельных соединений, а также на склонность масла к окислению. Результаты определения йодного числа масла амаранта приведены в табл. 1, 2.

В ходе производства, хранения и применения жирных масел неизбежно происходит процесс их окисления. Прежде всего это связано с образованием перекисных и гидроперекисных соединений по месту двойных связей. Для характеристики степени окисленности масел, как правило, используют определение перекисного числа, которое показывает количество ммоль активного кислорода, содержащегося в 1кг анализируемого масла [3]. Определение перекисного числа, характеризующего степень окисленности масел, проводили по методике в соответствии с ГОСТ 26593-85 (табл. 1, 2).

Определение летучих веществ проводили по методике, предложенной для масла облепихового [2]. Сущность метода заключается в том, что определяют потерю в массе за счёт гигроскопической влаги и летучих веществ при высушивании. Результаты определения количества летучих веществ в масле амаранта приведены в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют, что масло из семян амаранта метельчатого селекционной популяции СНИИСХ имеет основные числовые характеристики, типичные для большинства растительных масел и практически идентичные маслам, полученным из других видов амаранта.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

2. ФС 42-1730-95 «Облепиховое масло».
3. Руководство по методам исследования, теххимическому контролю и учету производства в масложировой промышленности: в 6 т. / под ред. В.П. Ржевщина, А.Г. Сергеева. – Л.: ВНИИЖ, 1967. – Т. 1, кн. 1, 2. – 1054 с.
4. Сафонова, Е.Ф. Выделение и изучение фосфолипидов масла семян амаранта: автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / Сафонова Е.Ф. – М., 2004. – 28 с.
5. Rita A. Teutonico, Dietrich Knorr Amaranth: Composition, Properties, and Applications of a Rediscovered Food Crop / http://www.eap.mcgill.ca/CPAT_1.htm

УДК 615.322:547.81.062:543.544.5.068.7'55:537.363

М.В. Гаврилин, С.П. Сенченко, Р.М. Гусов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Использование ВЭЖХ и капиллярного электрофореза для количественного определения некоторых фенольных соединений в мяты перечной листьях

Мята перечная – давно применяемое человеком лекарственное растение, на территории нашей страны в диком виде не произрастает, но, несмотря на это, потребность в нём удовлетворяется за счёт широкого введения в культуру. Следует отметить, что в настоящее время только в России выведено и культивируется несколько десятков сортов мяты перечной. Традиционно этот вид лекарственного растительного сырья относят к сырью, содержащему эфирные масла, но тем не менее немалое значение в общем фармакологическом действии имеют и фенольные соединения – флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты.

В настоящее время в листьях мяты перечной обнаружен целый ряд фенольных соединений: флавоноиды – эриоцитрин, нарирутин, гесперидин, лютеолин-7-О-рутинозид, лютеолин-7-О-глюкозид, диосмин и фенолокислоты – розмариновая, кофейная и хлорогеновая [1-3]. Другими авторами в данном сырье обнаружено достаточно большое количество метоксилированных флавоноидов [4]. В последние годы в мяте перечной идентифицированы эриодиктол-7-О-глюкозид, эриодиктол, гесперидин-7-О-рутинозид и апигенин-7-О-рутинозид, а также 5,6-дигидрокси-7,8,3',4'-тетраметоксифлавоноид [5-7].

В России для суммарного определения флавоноидов чаще всего применяется метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом. При всех недостатках этой методики, она позволяет объективно оценивать общее количество флавоноидов. Тем не менее в ряде случаев необходимо иметь методики, позволяющие определить количественно те или иные флавоноиды. В данной работе в качестве маркерного флавоноида был выбран лютеолин. Выбор лютеолина связан с тем, что это соединение сравнительно хорошо растворимо в водно-спиртовых смесях и легко переходит в извлечение в отличие других флавоноидов мяты, например гесперидина.

В связи с этим целью настоящей работы являлась разработка методик определения лютеолина в листьях мяты перечной для последующего её использования в анализе биологически активных веществ мяты в суммарных экстракционных препаратах. Кроме того, представляло интерес параллельно проанализировать содержание фенолокислот – кофейной и хлорогеновой, которые также характеризуют качество сырья.

В работе использовали листья мяты перечной, расфасованные ООО «Энси» (Краснодарский край) и соответствующие требованиям нормативной документации, и стандартные образцы лютеолина, хлорогеновой и кофейной кислот фирмы Sigma.

Исследования проводили с использованием жидкостного хроматографа «Стайер» фирмы Аквилон (Россия-США-Чехия), снабжённого колонкой Luna C-18 4,6×150 мм (Phenomenex, США), с содержанием углерода около 16%.

Для проведения хроматографического анализа был выбран градиентный режим элюирования. В качестве растворителей использовали ацетонитрил и раствор кислоты муравьиной (20 г/л). Концентрацию ацетонитрила изменяли от 20 до 60 % за 40 мин., при расходе элюента 1 мл/мин. В этих условиях установлено, что пик лютеолина симметричен. Градуировочная зависимость наблюдается в широком диапазоне концентраций (0,01-1,0 мг/мл) и выражается уравнением $y = 5403x + 201$. Детектирование осуществляли при 365 нм.

Для экстракции суммы флавоноидов из сырья был использован спирт этиловый 40% и спирт этиловый 70%. Для извлечения точную навеску сырья, около 1,0 г, измельчённую до частиц размером не более 1 мм помещали в колбу с притёртой пробкой, заливали 50 мл выбранного экстрагента, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов. Полученное извлечение фильтровали в горячем виде в мерную колбу вместимостью 50 мл, а после охлаждения до комнатной температуры доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Полученный раствор перед анализом фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Следует отметить, что хроматографические профили были аутентичными для извлечений, полученных как с использованием 40% спирта этилового, так и 70%. На рис. 1 представлена типичная хроматограмма извлечения из исследуемого сырья, полученная с использованием спирта этилового 70%.

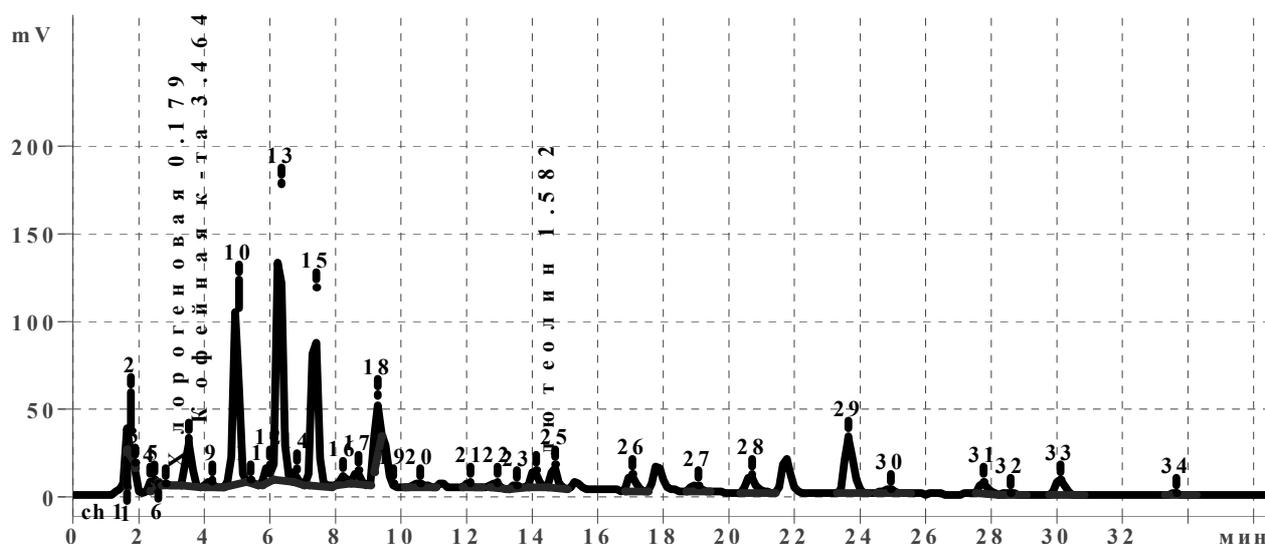


Рисунок 1 – Хроматограмма спиртового извлечения из листьев мяты перечной (356 нм)

Как следует из представленных данных, первыми элюируются фенолокислоты, причём с очень небольшими значениями объёмов удерживания, эффективностью (N) 1500-2000 т.г. и значениями коэффициентов асимметрии менее 1,0, что можно объяснить высокой полярностью данных соединений и, как следствие, очень слабым удерживанием. Однако значения коэффициентов разделения (R_s) пиков кофейной и хлорогеновой кислот с соседними пиками превышали 1,2. Пик лютеолина фиксируется в центре хроматограммы, характеризуется высокой эффективностью и симметричностью. В указанных условиях эффективность по лютеолину была 15000-18000 т.г., коэффициент ёмкости для данного соединения составлял 12-13, коэффициент разделения пика лютеолина от соседних пиков находился в интервале 3,6-3,9. Причём хроматографические профили извлечений из различных образцов сырья существенно отличаются.

Количественное определение лютеолина, хлорогеновой и кофейной кислот в пересчёте на сухое сырьё проводили по уравнениям градуировочных графиков. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения фенольных соединений ($n=5$)

Образец	Содержание лютеолина, %		Содержание хлорогеновой кислоты, %		Содержание кофейной кислоты, %	
	ВЭЖХ	КЭ	ВЭЖХ	КЭ	ВЭЖХ	КЭ
1	0,0106	0,0098	0,0476	0,045	0,0671	0,071
2	0,0074	0,0078	0,052	0,042	0,0730	0,079

Как следует из представленных результатов, содержание лютеолина в исследованных образцах находится в пределах 0,0075-0,011%, кислоты хлорогеновой – 0,045-0,052, кислоты кофейной – 0,067-0,079% в пересчёте на сухое сырьё.

В связи с тем, что установить точность полученных значений крайне сложно ввиду невозможности охарактеризовать методику на модельных смесях, следующим этапом исследований стало установление точности полученных результатов путём сопоставления с результатами, полученными при помощи другого метода. Для этого в тех же извлечениях проводили количественное определение лютеолина и фенолкарбоновых кислот при помощи капиллярного зонного электрофореза. Данный метод обеспечивает очень высокую эффективность разделения и открывает широкие возможности в анализе фенольных соединений при использовании щелочных буферных растворов [8]. Для электрофоретического разделения фенольных соединений листьев мяты перечной использовали систему капиллярного электрофореза «Капель 103Р» (ОАО «НПФ Люмэкс», Россия) с кварцевым капилляром диаметром 50 мкм, общей длиной 75 см и эффективной длиной 65 см. Детектирование осуществляли спектрофотометрически при 254 нм. В качестве ведущего электролита использовали раствор натрия тетрабората десятиводного (20 мг/мл), ввод пробы осуществляли давлением – 150 мБар×с. Перед введением пробы извлечение из сырья разводили 1:1 водой очищенной и центрифугировали при 8000 мин⁻¹ в течение 5 мин. Электрофорез проводили под напряжением в 20 кВольт. Полученные электрофореграммы извлечения из сырья и раствора стандартного образца представлены на рис. 2,3.

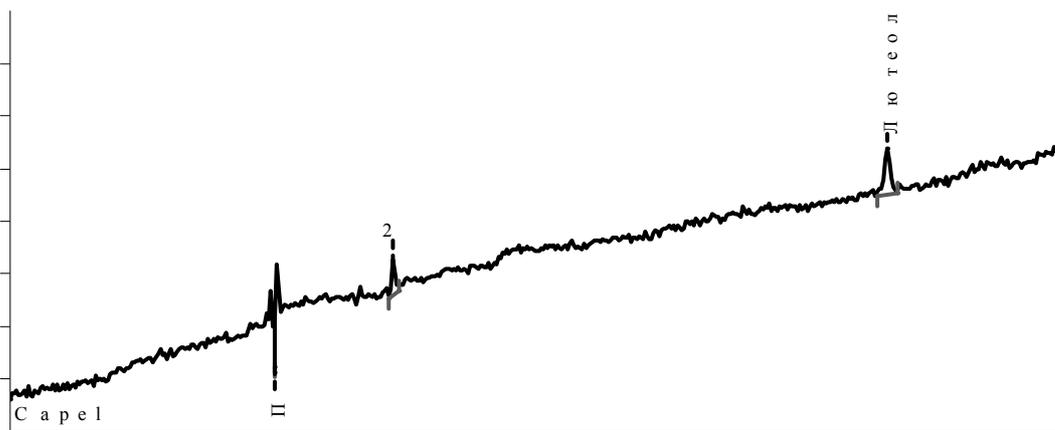


Рисунок 2 – Электрофореграмма раствора СО лутеолина

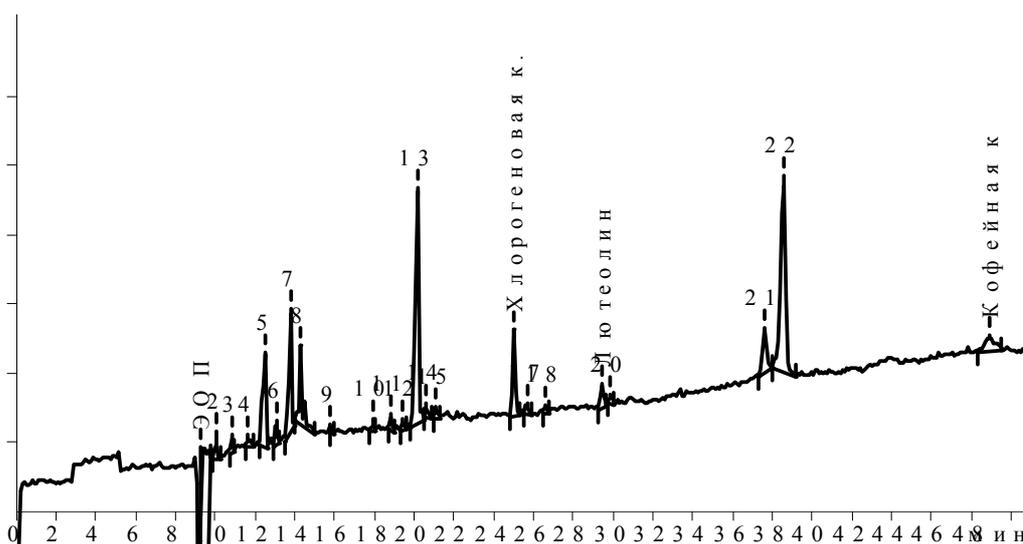


Рисунок 3 – Электрофореграмма извлечения из листьев мяты перечной

Как следует из представленных электрофореграмм, электрофоретическая подвижность исследуемых соединений не соответствует хроматографической подвижности. Следует предположить, что в ряду хлорогеновая кислота – лутеолин – кофейная кислота возрастают кислотные свойства анализируемых соединений. Несмотря на значительное время анализа, при использовании капиллярного зонного электрофореза удаётся достичь большей селективности разделения. Сравнение результатов количественного определения (табл. 1) изучаемых фенольных соединений показывает, что обе методики отличаются достаточной точностью и могут широко применяться для анализа лекарственного растительного сырья, содержащего биологически активные фенольные соединения.

Библиографический список

1. Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* / L.T. Inoue [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 25. – № 2. – P. 256-259.
2. Voirin, B. Demonstration that flavone aglycones accumulate in the peltate glands of *Mentha piperita* leaves / B. Voirin, C. Bayet, M. Colson // *Phytochemistry*. – 1993. – Vol. 34. – Iss. 1. – P. 85-87.
3. Aromatic and polyphenolic composition of infused peppermint, *Mentha piperita* L. / F. Duband [et al.] // *Ann. Pharm. Fr.* – 1992. – Vol. 50. – № 3. – P. 146-155.
4. Free flavonoid aglycones as markers of parentage in *Mentha aquatica*, *M. citrate*, *V. spicata* and *Mentha piperita* / B. Voirin [et al.] // *Phytochemistry*. – 1999. – Vol. 50. – Iss. 7. – P. 1189-1193.
5. Areias, F.M. Phenolic fingerprint of peppermint leaves / F.M. Areias, P.B. Valentão // *Food Chemistry*. – 2001. – Vol. 73. – Iss. 3. – P. 307-311.

6. Vorin, B. *Free flavonoid aglycones from Mentha piperita: Developmental, chemotaxonomical and physiological aspects* / B. Vorin, A. Saunio, C. Bayet // *Biochemical Systematics and Ecology*. – 1994. – Vol. 22. – Iss. 1. – P. 95-99.
7. *Free flavonoid aglycones from leaves Mentha pulegium and Mentha suaveolones (Labiatae)* / F. Zaidi [et al.] // *Phytochemistry*. – 1998. – Vol. 48. – Iss. 6. – P. 991-994.
8. Комарова, Н.В. *Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ»* / Н.В. Комарова, Я.С. Каменцев. – СПб.: ООО «Ведра», 2006. – С. 108-115.

УДК 615.322:634.721:547.392'395.062

М.В. Гаверилин, Л.С. Ушакова, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, М.В. Гаверилова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение жирнокислотного состава масла смородины чёрной

Ценность масла смородины чёрной обусловлена сбалансированным комплексом биологически активных веществ и главным образом содержанием уникальной гамма-линоленовой кислоты (ГЛК). Согласно данным литературы, ненасыщенные кислоты линолевого типа являются для организма незаменимыми, так как в процессе эволюции резко уменьшилась способность превращать линолевую кислоту, обычно присутствующую в растительных жирах, в гамма-линоленовую, поэтому ГЛК и является эссенциальной (незаменимой) и должна поступать в организм с пищей или биологически активными добавками (БАД) [1,2].

ГЛК является предшественником в организме простагландинов 1-го ряда и дигомо-гамма-линоленовой (ДГЛК) кислоты, которая при соответствующих условиях даёт начало эйкозаенам – арахидоновая кислота и др., и эйкозаноидам – простагландинам, тромбоксанам и лейкотриенам [2]. ГЛК, как и другие полиненасыщенные жирные кислоты, является энергетическим субстратом в процессе внутриклеточного дыхания и входит в состав фосфолипидов мембран животных клеток. При недостатке в пище ГЛК происходит нарушение функционирования биологических мембран и жирового обмена в тканях, что приводит к развитию патологических процессов, в частности дерматозов, повреждению печени, развитию атеросклероза. На основании этого ГЛК относят к геронтологическим (препятствующим старению) средствам нового поколения [2,5].

В связи с этим целью настоящей работы было изучение жирнокислотного состава масла смородины, полученного путём экстракции фреоном из жома плодов.

Изучение жирнокислотного состава масла смородины проведено по известной методике [3] и по ГОСТ 30418-96 [4]. Результаты определения жирнокислотного состава масла смородины представлены в табл. 1.

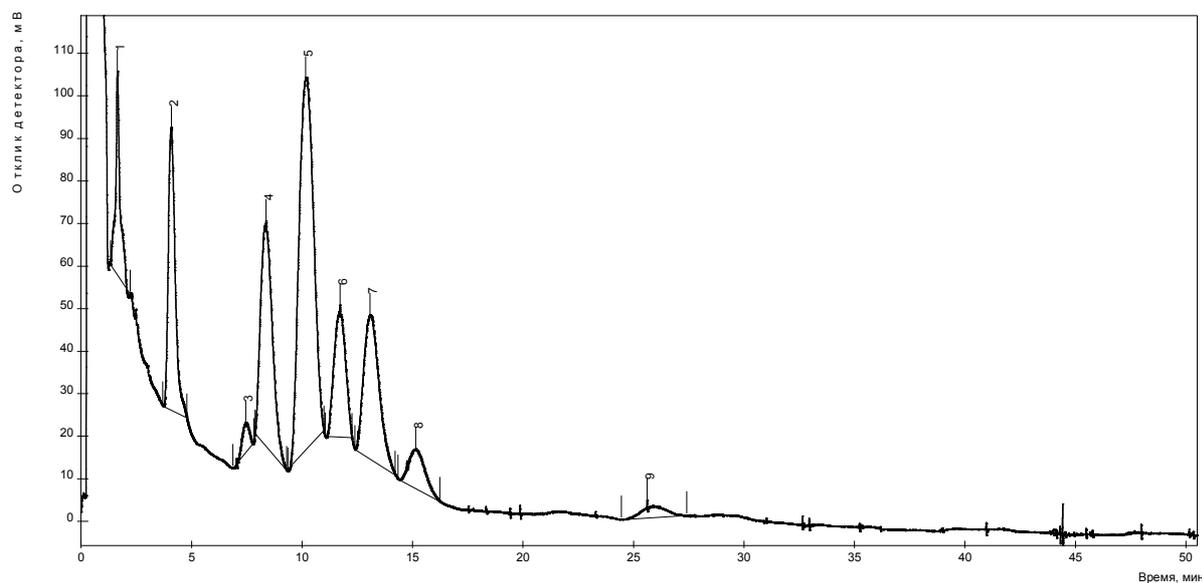


Рисунок 1 – ГЖХ-хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот масла смородины чёрной.

Последовательность выхода пиков: 1 – пик не идентифицирован; 2 – эфир метиловый кислоты пальмитиновой; 3 – эфир метиловый кислоты стеариновой; 4 – эфир метиловый кислоты олеиновой; 5 – эфир метиловый кислоты линолевой; 6 – эфир метиловый кислоты α -линоленовой, 7 – эфир метиловый кислоты γ -линоленовой, 8 – эфир метиловый кислоты эйкозеновой, 9 – эфир метиловый кислоты бегеновой

Таблица 1 – Результаты изучения жирнокислотного состава масла смородины

Наименование кислоты		Жирнокислотный состав масла смородины, % к сумме	
		Найдено	Данные литературы [5]
Кислота пальмитиновая	16:0	12,3	6-10
Кислота пальмитолеиновая	16:1	Сл.	0,2-5,8
Кислота стеариновая	18:0	1,3	1-3,5
Кислота олеиновая	18:1	16,7	4-13
Кислота линолевая	18:2, n-6	34,4	45-50
Кислота α-линоленовая	18:3, n-3	9,4	11-17
Кислота γ-линоленовая	18:3, n-6	14,3	12-18
Кислота октодекатетраеновая	18:4	—	2-4
Кислота паринариновая	18:4	—	макс. 1,5
Кислота стеаридоновая	18:4, n-3	—	2,9
Кислота эйкозеновая	20:1, n-9	4,1	макс. 2,0
Кислота эйкозадиеновая	20:2	—	макс. 2,0
Кислота бегеновая	22:0	1,8	—
Прочие жирные кислоты		5,7	макс. 3,0

Методом ГЖХ изучен жирнокислотный состав масла из семян смородины чёрной; содержание непредельных жирных кислот составило 74,8%, в том числе гамма-линоленовой кислоты – 14,3%.

Библиографический список

1. Долинина, Е. Смородиновое масло – <http://nauka.relis.ru/16/0301/16301140.htm/>
2. Горелова, Ж.Ю. Значение полиненасыщенных жирных кислот при аллергических и воспалительных заболеваниях / Ж.Ю.Горелова // Медицинский научный и научно-методический журн. – 2001. – № 2. – С. 55-58. – <http://www.medic-21vek.ru/science/default.php>.
3. ФС 42-1730-95 «Облепиховое масло».
4. ГОСТ 30418-96 Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава.
5. Жирнокислотный состав некоторых растительных масел, используемых в косметических рецептурах – <http://www.selfcare.ru/60from/a63/htm>

УДК 615.322:582.661.21:547.392'395.062

М.В. Гаврилин, В.В. Чумакова, Л.С. Ушакова, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, М.В. Гаврилова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ГНУ Ставропольский НИИСХ, г. Михайловск

Изучение жирнокислотного состава масла амаранта

Амарант введён в культуру народами, населявшими Центральную и Южную Америку более 5 тысяч лет до новой эры. В настоящее время амарант возделывается во всем мире и признан ЮНЕСКО основной продовольственной культурой XXI века. Всего в мире известно около 90 видов амаранта. Семена амаранта богаты белком с очень высоким содержанием в нём лизина – важнейшей незаменимой аминокислоты, дефицитной в белках семян злаковых растений. Наряду с высокоценным белком семена амаранта содержат уникальное по своему составу масло, характеризующееся высоким содержанием в нём сквалена (до 14%) и полиненасыщенных жирных кислот [1].

Ненасыщенные жирные кислоты – олеиновая, линолевая и линоленовая, содержащиеся в растительных маслах, относятся к незаменимым жирным кислотам. Они влияют на агрегацию тромбоцитов крови, уровень холестерина, обладают противовосклеротическим действием. Для свободных кислот и их эфиров обнаружена способность к подавлению роста злокачественных опухолей, особенно для линолевой и линоленовой кислот [2].

В настоящей статье приводятся результаты изучения состава жирных кислот масла семян амаранта метельчатого селекционной популяции СНИИСХ РАСХН.

Исследованию подвергались образцы масла, полученные методом экстрагирования. Семена амаранта (150 г) мелко измельчали, помещали в аппарат Сокслета и экстрагировали 0,7 л кипящего гексана в течение 4 часов. Растворитель отгоняли. Выход масла составлял в среднем 7%.

Определение состава жирных кислот липидов масла семян амаранта проводили методом ГЖХ [3] и по ГОСТ 30418-96 [4].

Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот масла амаранта представлена на рис. 1. Идентификационные характеристики и массовые доли жирных кислот в масле амаранта представлены в табл. 1.

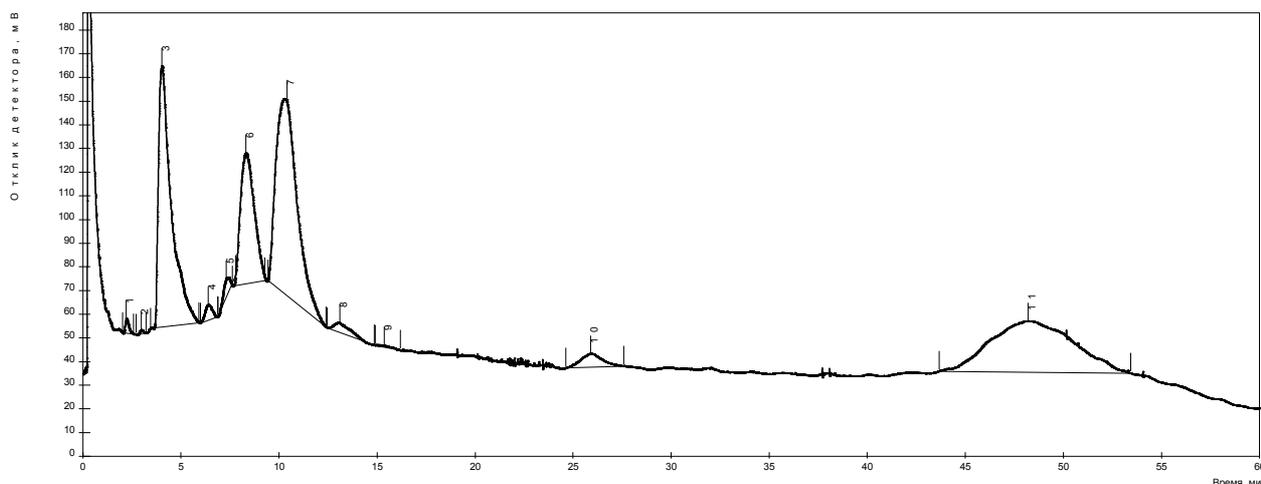


Рисунок 1 – ГЖХ-хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот масла амаранта метельчатого селекционной популяции СНИИСХ РАСХН. Последовательность выхода пиков на хроматограмме: 1 – эфир метиловый кислоты миристиновой; 2 – эфир метиловый кислоты пентадекановой; 3 – эфир метиловый кислоты пальмитиновой; 4 – эфир метиловый кислоты пальмитолеиновой; 5 – эфир метиловый кислоты стеариновой; 6 – эфир метиловый кислоты олеиновой; 7 – эфир метиловый кислоты линолевой; 8 – эфир метиловый кислоты линоленовой; 9 – эфир метиловый кислоты гондоиновой; 10 – эфир метиловый кислоты бегеновой; 11 – пик не идентифицирован

Таблица 1 – Результаты изучения жирнокислотного состава масла амаранта

Наименование кислоты	Жирнокислотный состав масел амаранта, % к сумме	
	Селекционной популяции СНИИСХ*	разных видов [2,4,5]
Кислота лауриновая	—	0,4
Кислота миристиновая	0,3	0,4-0,6
Кислота пентадекановая	0,1	—
Кислота пальмитиновая	23,4	7,0-22,2
Кислота пальмитолеиновая	сл.	0,6
Кислота стеариновая	0,7	2,7-8,6
Кислота олеиновая	12,6	19,4-39,1
Кислота линолевая	29,0	25,3-53,0
Кислота линоленовая	1,1	0,7-14,0
Кислота арахидовая	—	0,8-2,6
Кислота гондоиновая	0,1	—
Кислота бегеновая	2,1	—

*Примечание: результаты собственных исследований.

Таким образом, масло семян амаранта метельчатого селекционной популяции СНИИСХ РАСХН, как и масла, полученные из семян других видов амаранта, содержит значительное количество незаменимых (олеиновой и линолевой) непредельных жирных кислот, что доказывает несомненную перспективность использования его в качестве лекарственного средства.

Библиографический список

1. Чиркова, Т.В. Амарант – культура XXI века / Т.В. Чиркова / Соросовский образовательный журнал. – М., 1999. – № 10 (47). – С. 22-27.
2. Кислоты масла семян *Amaranthus cruentus* и функционально замещенные эфиры на их основе / А.Н. Карасева [и др.] // Химия природных соединений. – 2000. – № 3. – С. 217-219.
3. ФС 42-1730-95. «Облепиховое масло».
4. ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава.
5. Сафонова, Е.Ф. Выделение и изучение фосфолипидов масла семян амаранта: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Сафонова Е.Ф. – М., 2004. – 28 с.

УДК 547.548.04

О.Р. Гартман, С.О. Журова

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Изучение молекулярно-массового состава хитозана и возможности его применения в фармации

Хитозан является одним из перспективных биополимеров 21 века. Он обладает уникальными свойствами, такими как биоактивность и биосовместимость, позволяющими широко применять его в качестве структурообразующей и влагоудерживающей добавки в косметических и пищевых изделиях, лекарственных препаратах и материалах медицинского назначения. Хитозан входит в состав средств, защищающих кожу от вредных атмосферных воздействий, и препаратов, подавляющих образование налёта на зубах. Косметические пигменты, содержащие хитозан, обладают хорошей диспергируемостью и сродством к коже.

Изучение физико-химических свойств является главным аспектом анализа хитозана, именно свойства определяют область дальнейшего применения и модифицирования данного биополимера. Одной из важнейших характеристик хитозана является его молекулярно-массовое распределение, изучение которого даёт возможность определить фракционный состав, а также преобладание какой-либо фракции.

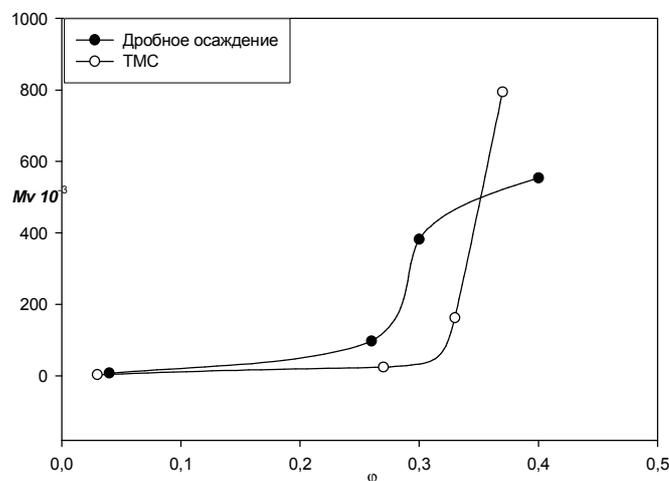
В данной работе проводили анализ молекулярно-массового состава хитозана, полученного из рачка Гаммарус по методике, описанной в патенте [1]. Образцы хитозана, проанализированного обоими методами, были взяты из одной партии, растворимость хитозана в кислоте уксусной 2% равна 95%.

Определённую задачу представлял собой выбор метода фракционирования биополимеров. Одним из современных методов, позволяющих оценить количественный состав фракций в полимерах, является метод термомеханической спектроскопии [2,3]. Преимущество данного метода в том, что он позволяет определить молекулярно-массовые характеристики как в линейных труднорастворимых полимерах, так и в полиблочных аморфно-кристаллических системах [3]. Суть метода заключается в определении деформации полимера в зависимости от температуры и построении термомеханической кривой.

Также в работе было проведено изучение молекулярно-массового распределения хитозана методом дробного осаждения [4], сущность которого заключается в осаждении фракций из раствора полимера, основанного на разной растворимости фракций с различной молекулярной массой. Осаждение проводили из раствора хитозана в кислоте уксусной 2% раствором натрия гидроксида с добавлением ацетона. В табл. 1 приведены результаты изучения молекулярно-массового распределения методами термомеханической спектроскопии и дробного осаждения. По данным, полученным при фракционировании хитозана методами термомеханической спектроскопии и дробного осаждения, были построены интегральные кривые молекулярно-массового распределения (рис. 1).

Таблица 1 – Результаты фракционирования хитозана

Метод дробного осаждения		Метод термомеханической спектроскопии	
Весовая доля, ϕ	$M_v \cdot 10^{-3}$	Весовая доля, ϕ	$M_v \cdot 10^{-3}$
0,40	553,69	0,37	794,00
0,30	381,62	0,33	162,50
0,26	97,85	0,27	24,00
0,04	7,42	0,03	2,84

**Рисунок 1 – Интегральные кривые молекулярно-массового распределения хитозана**

Результаты, полученные различными методами, сопоставимы между собой, разница объясняется тем, что при определении молекулярно-массового распределения методом дробного осаждения происходит растворение хитозана, в связи с этим может изменяться вычисленное значение молекулярной массы.

Проведённое исследование позволяет сделать вывод, что в хитозане рачка Гаммарус преобладают высокомолекулярные фракции. Это даёт основание предположить, что данный хитозан возможно модифицировать и использовать в фармацевтических препаратах гигиенического назначения.

Библиографический список

1. Патент 2065447. Российская Федерация, С 08 В 37/08. Способ получения хитозана / В.П. Голицин, В.Г. Цветков, А.В. Иванов, О.Р. Гартман (РФ). – БИ. – 1996. – № 23. – С. 164.
2. Патент 1763952. Российская Федерация. Способ определения распределения молекулярных масс полимеров / Ю.А. Ольхов, В.И. Иржак, С.М. Батулин (РФ). – БИ. – 1993. – № 35. – С. 12.
3. Патент 2023255. Российская Федерация. Способ определения молекулярно-массового распределения сетчатых полимеров / Ю.А. Ольхов, В.И. Иржак, С.М. Батулин (РФ). – БИ. – 1994. – № 21. – С. 8.
4. Нудьга, Л.А. Получение хитозана и изучение его фракционного состава / Л.А. Нудьга, Е.А. Плиско, С.Н. Данилов // Журнал общей химии. – 1971. – Т. 41. – Вып. 11. – С. 2555.

УДК 615.218'31:544.165:004.4

А.А. Глушко, И.П. Кодониди, А.В. Ивченко, А.В. Погребняк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Количественное исследование взаимосвязи структура – антиаллергическая активность в рядах производных 4-оксопиримидина и стирилхромона

Целью данной работы является выявление количественных взаимосвязей структура – антиаллергическая активность в рядах разнородных производных 4-оксопиримидина и стирилхромона, а также определение корреляции и значимости квантово-химических параметров как в рядах соответствующих гетероциклических систем, так и для обеих групп в общем массиве соединений [3].

Был проведён корреляционный анализ зависимости вычисленных квантово-химическим методом дескрипторов молекул и степени ингибирования реакции пассивной кожной анафилаксии (РПКА) для 8 производных стирилхромона (рис. 1) и 12 синтезированных производных оксопиримидина (рис. 2) [4,5]. При этом наибольшие коэффициенты корреляции были получены для площади Ван-дер-ваальсовой поверхности и линейных размеров молекул при совместном расчёте корреляции для производных стирилхромона и оксопиримидина. Для производных оксопиримидина наилучшим образом с ингибированием РПКА коррелируют площади Ван-дер-ваальсовой поверхности и линейные размеры молекулы. Среди производных оксопиримидина наилучшим образом с ингибированием РПКА коррелирует потенциал ионизации, сродство к электрону и энергия гидратации. Данные зависимости, очевидно, связаны с определяющей ролью физико-химических свойств веществ на фармакокинетическом этапе.

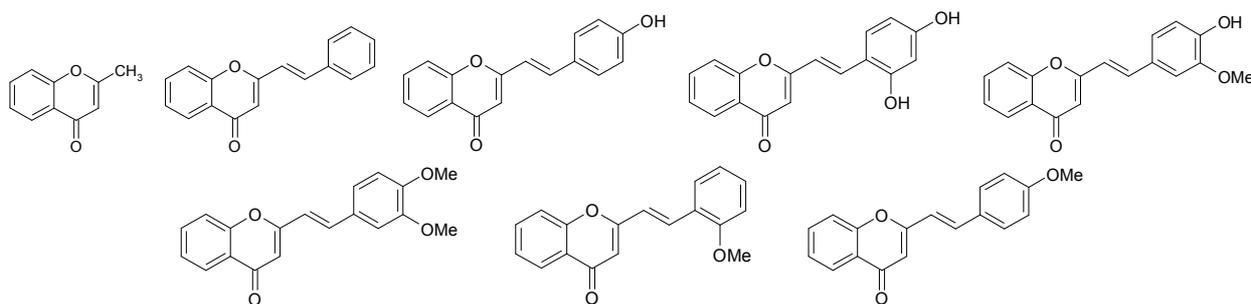


Рисунок 1 – Структуры производных стирилхромона

Физико-химические свойства веществ были рассчитаны с использованием программы МОРАС методом РМЗ с учётом сольватации (модель РСМ) [1].

С использованием компьютерной программы MSpace были получены модели противоаллергической активности для производных стирилхромона и производных 4-оксопиримидина. В качестве основного механизма противоаллергической активности было рассмотрено H_1 -гистаминоблокирующее действие.

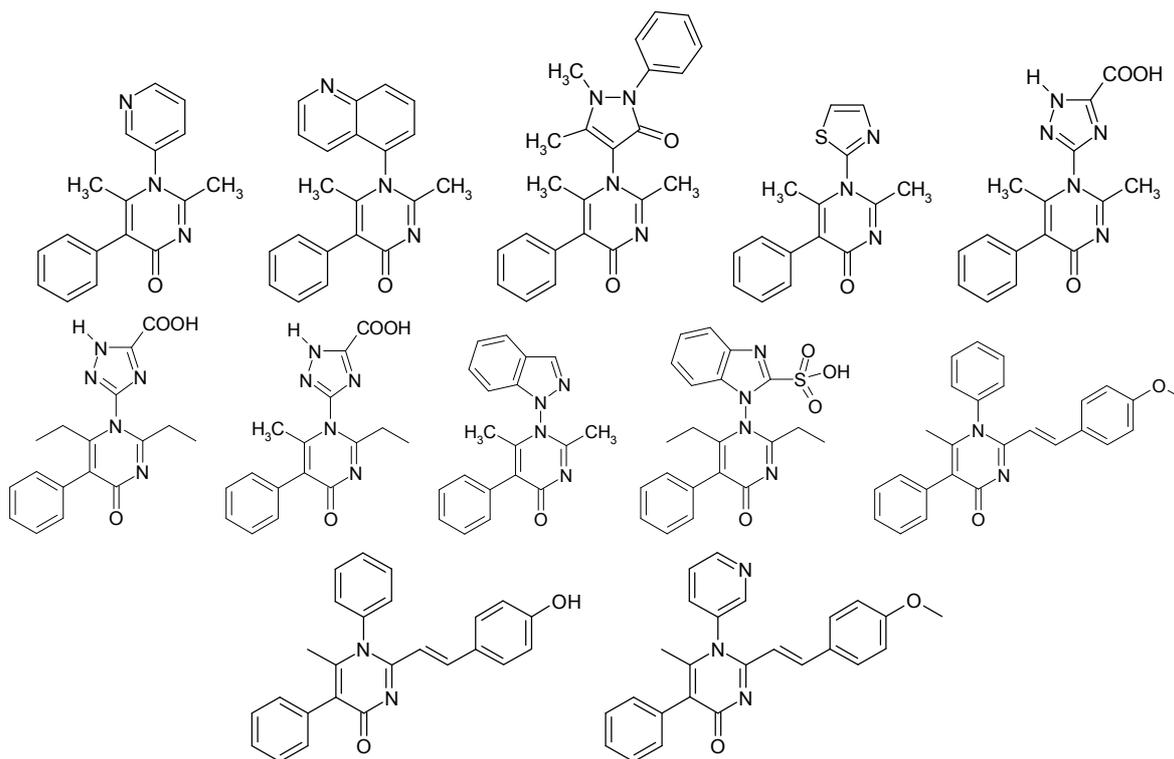


Рисунок 2 – Структуры производных 4-оксопиримидина

В рамках метода Mspace [2,6] проведено сравнение электронной структуры исследуемых соединений с электронной структурой лекарственных препаратов блокаторов H_1 -гистаминового рецептора (рис. 3-4). Полученные степени сходства были использованы в совокупности с вычисленными для этих соединений физико-химическими свойствами (приведены в табл. 1).

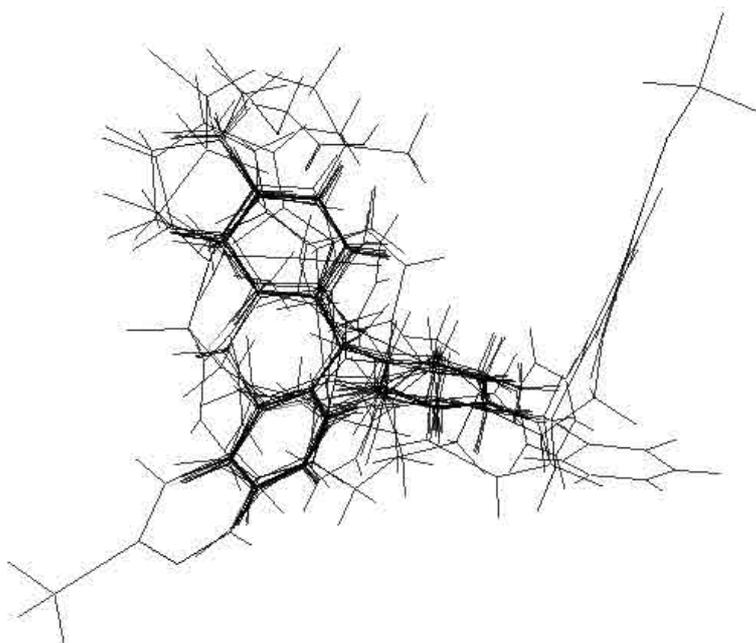


Рисунок 3 – Модель H_1 -гистаминоблокирующей активности (Mspace)

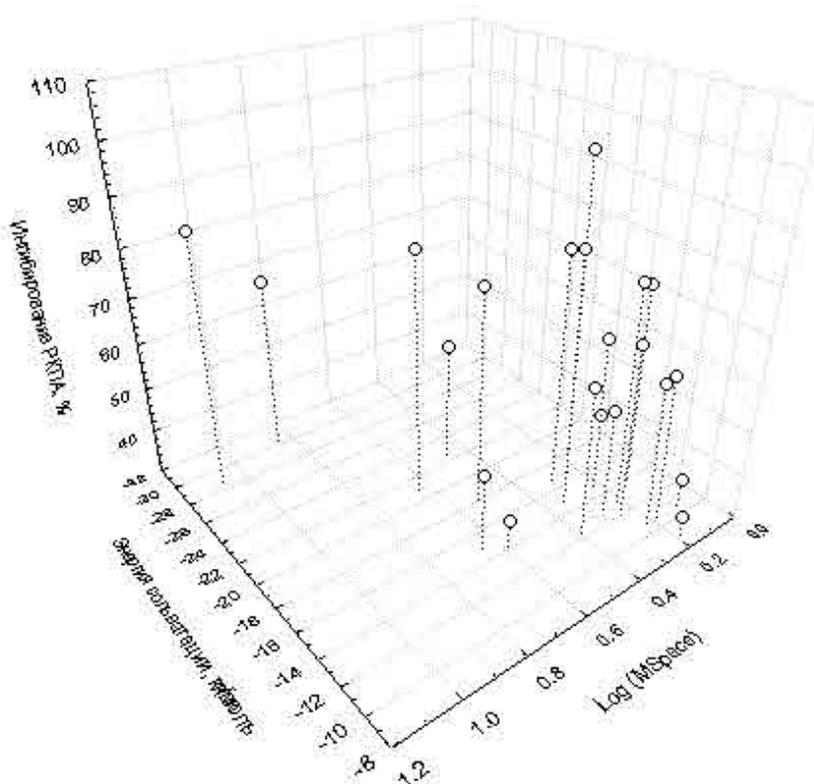


Рисунок 4 – Зависимость ингибирования РПКА от степени сходства электронной структуры исследуемых веществ и веществ из обучающей выборки (H_1 -блокаторов) и энергии гидратации

Таблица 1 – Результаты корреляционного анализа зависимости ингибирования РПКА и физико-химических свойства производных хромона и оксопиримидина

Дескриптор	Оксопиримидины	Хромоны	Общая
MSpace	0,27	0,29	0,04
Теплота образования в вакууме, ккал/моль	0,51	0,32	0,02
Теплота образования в воде, ккал/моль	0,47	0,36	0,01
Энергия сольватации, ккал/моль	0,30	0,81	0,12
Потенциал ионизации, эВ	0,15	0,81	0,09
Теплота образования катиона, ккал/моль	0,49	0,45	0,01
Теплота образования аниона, ккал/моль	0,48	0,45	0,01
Энергия ионизации (в воде с учетом геометрии), ккал/моль	0,09	0,86	0,20
Сродство к электрону (в воде с учётом геометрии), ккал/моль	0,12	0,91	0,09
Длина молекулы, А	0,17	0,69	0,25
Ширина молекулы, А	0,58	0,13	0,11
Высота молекулы, А	0,41	0,13	0,02
Площадь Ван-дер-ваальсовой поверхности, А2	0,74	0,69	0,26
Молекулярная масса	0,59	0,78	0,22
Энергия ВЗМО, эВ	0,15	0,81	0,09
Энергия НСМО, эВ	0,10	0,70	0,05
Дипольный момент, D	0,10	0,80	0,10

На основе полученных дескрипторов был проведён регрессионный анализ и получены линейные модели связи электронной структуры и физико-химических свойств со степенью ингибирования РПКА. Коэффициенты для моделей приведены в табл. 2 и 3. Квадратичный коэффициент корреляции для множественной регрессии составил $R^2=0,969$ ($n=20$).

Получена математическая модель H_1 -гистаминоблокирующего действия в рамках метода MSpace, позволяющая в сочетании с физико-химическими свойствами прогнозировать противовоспалительную активность в ряду производных оксопиримидина и хромона с высокой достоверностью.

Таблица 2 – Результаты регрессионного анализа зависимости сходства электронных структур в рамках модели MSpace, а также физико-химических свойств и величины ингибирования РПКА для производных 4-оксопиримидина*

Дескриптор	Коэффициенты	Значимость
Константа	-207,065	0,894
LOG(Mspace)	-9,165	0,824
Энергия сольватации, ккал/моль	1,377	0,913
Потенциал ионизации, эВ	84,493	0,761
Теплота образования катиона, ккал/моль	-0,026	0,923
Энергия ионизации, ккал/моль	-1,907	0,788
Сродство к электрону, ккал/моль	3,042	0,562
Длина молекулы, Å	-9,187	0,653
Ширина молекулы, Å	-6,383	0,665
Площадь Ван-дер-ваальсовой поверхности, Å ²	2,008	0,506
Дипольный момент, D	0,275	0,966

*Примечание: $R^2=0,937$.

Таблица 3 – Результаты множественно-регрессионного анализа зависимости сходства электронных структур в рамках модели MSpace, а также физико-химических свойств и величины ингибирования РПКА для производных стирилхромона*

Дескриптор	Коэффициенты	Значимость
Константа	289,684	0,958
LOG(Mspace)	45,269	0,871
Энергия сольватации, ккал/моль	2,352	0,915
Энергия ионизации, ккал/моль	-2,973	0,780
Площадь Ван-дер-ваальсовой поверхности, Å ²	-0,715	0,926
Энергия ВЗМО, эВ	-17,357	0,977
Энергия НСМО, эВ	-113,324	0,711

*Примечание: $R^2=0,969$.

Использование степени сходства электронной структуры исследуемых веществ и веществ из обучающей выборки (Н₁-блокаторов) в совокупности с вычисленными физико-химическими параметрами, связанными с биодоступностью, позволит синтезировать более активные вещества.

Библиографический список

1. Погребняк, А.В. Применение полуэмпирических квантово-механических методов в анализе количественных соотношений структура - биологическая активность: обзор / А.В. Погребняк // Журнал общей химии. – 1996. – Т. 66. – Вып. 2. – С. 277-285.
2. Погребняк, А.В. Комбинированный метод прогнозирования биологической активности на основе сравнительного анализа молекулярного поля и метода потенциальных функций (MSPACE) / А.В. Погребняк, А.А. Глушко // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50 (приложение № 1). – С. 38-41.
3. Погребняк, А.В. Основные направления практического использования результатов многомерного анализа молекулярных дескрипторов лекарственных веществ / А.В. Погребняк, А.А. Глушко // Человек и лекарство: тез. докл. IX Рос. нац. конгр. – М., 2002.
4. Хэнч, К. Об использовании количественных соотношений структура-активность при конструировании лекарств / К. Хэнч // Хим.-фармац. журн. – 1980. – № 10. – С. 15-30.
5. Kubinyi, H. // Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) / H. Kubinyi // The Encyclopedia of Computational Chemistry. – 1989. – Vol. 1. – P. 448-460.

УДК 615.453.8:615.074:535.333

А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова, Г.А. Павлова

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Пермская государственная медицинская академия, г. Пермь

Спектрофотометрическое определение хлоргексидина биглюконата в плёнках реминерализующего действия

В настоящее время актуальной является проблема поиска путей лечения глубокого кариеса и разработка эффективных реминерализующих ЛС. На кафедре фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии совместно с факультетом усовершенствования врачей Пермской государственной медицинской академии разработаны плёнки реминерализующего действия (ПРД) для лечения глубокого кариеса [1,2]. Для подавления кариесогенной микрофлоры полости рта в состав плёнок введён антисептик – хлоргек-

сидина биглюконат (ХГБ), эффективный в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, а также оказывающий фунгицидное действие.

Разработка новых лекарственных форм в виде плёнок требует простых, селективных, высокоточных и эффективных методов исследования лекарственных веществ, позволяющих осуществлять контроль качества их как в момент получения, так и в процессе хранения.

Целью работы являлась стандартизация ПРД по показателям подлинности и количественного содержания ХГБ спектрофотометрическим методом в УФ области спектра и определение однородности дозирования ХГБ в средней терапевтической дозе (СТД) плёнок площадью 1 см^2 .

Существующий стандарт качества на ХГБ предлагает для установления подлинности и количественного определения использовать спектрофотометрию в УФ области при длине волны $253 \pm 2 \text{ нм}$, которая характеризуется достаточной точностью, специфичностью, быстротой выполнения и незначительным расходом анализируемого вещества [3].

Предварительными исследованиями установлено, что действующие вещества, входящие в состав плёнок, не влияют на величину оптической плотности ХГБ. Следовательно, отделение их при определении ХГБ в плёнках не является обязательным, что увеличивает точность метода и сокращает затраты времени и труда аналитика. На первом этапе проведено изучение поглощения водного раствора РСО ХГБ в УФ области спектра на спектрофотометре марки СФ-46 при толщине поглощающего слоя 1 см в интервале длин волн от 220 до 280 нм . Максимумы поглощения наблюдались при 231 ± 2 и $253 \pm 2 \text{ нм}$.

Однако при растворении навески плёнок в воде очищенной наблюдалась опалесценция из-за полимерной матрицы на основе МЦ. Для устранения опалесценции водный раствор пленок центрифугировали на центрифуге марки "VOLTAGE-RPM" при 3000 мин^{-1} . Оптимальное время центрифугирования составило 20 мин . У водного раствора плёнок максимумы поглощения после центрифугирования наблюдались также при 231 ± 2 и $253 \pm 2 \text{ нм}$. Из литературных данных известно, что ВМВ осаждаются спиртом этиловым, поэтому изучалось влияние его концентрации на осаждение МЦ с учётом времени центрифугирования. В результате определения оптической плотности водноспиртовых растворов РСО ХГБ на 40 , 50 , 70% спирте этиловым установлено, что все водноспиртовые растворы РСО ХГБ имеют максимальное поглощение при $259 \pm 2 \text{ нм}$, поэтому все дальнейшие исследования проводились при этой длине волны.

С целью уменьшения количества спирта этилового и времени центрифугирования изучена возможность устранения влияния МЦ путём добавления к водному раствору плёнок спирта этилового 96% в количествах от 5 до 20 мл . Добавление 5 мл спирта этилового 96% оказалось достаточным для полного осаждения МЦ, поэтому в дальнейшем использовали этот объём. Изучение времени центрифугирования показало, что при добавлении 5 мл спирта этилового 96% достаточно 5 мин центрифугирования при 3000 мин^{-1} .

Таким образом, количество спирта этилового установлено экспериментально и составило 5 мл , что позволило сократить время центрифугирования с 20 до 5 минут . В результате добавления спирта этилового 96% к водному раствору плёнок максимум поглощения также составил $259 \pm 1 \text{ нм}$.

На основании полученных данных модифицированы методики идентификации и количественного анализа ХГБ в плёнках, проведена стандартизация ПРД по показателям подлинности, количественного содержания, однородности дозирования ХГБ в СТД плёнок (1 см^2). Модифицированные методики являются воспроизводимыми и точными. Во всех исследуемых сериях содержание ХГБ не превышает допустимых отклонений ($\pm 20\%$).

Таким образом, модифицированные методики определения подлинности и количественного содержания ХГБ в ПРД могут быть использованы для контроля их качества в процессе производства и хранения.

Библиографический список

1. Исследования по разработке состава, технологии и стандартизации пленок для лечения глубокого кариеса / А.Л. Голованенко и [др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пенза, 2005. – Вып. 60. – С. 95.
2. Павлова, Г.А. Сравнительная оценка методов лечения глубокого кариеса: автореф. дис... канд. мед. наук / Павлова Г.А. – Пермь, 1989. – 23 с.
3. ФС 42-2761-98. Раствор хлоргексидина биглюконата 20% . Введена с $26.01.98$ до $26.01.03$. – 7 с.

УДК 615.276`454.1.074:543.544.943.3.064

Х.Н. Гюльбякова, Д.В. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Исследование стабильности натрия диклофенака в мази с глюкозамина гидрохлоридом

На основании биофармацевтических исследований в опытах *in vitro* был разработан оптимальный состав и технология производства мази глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака [1]:

Глюкозамина гидрохлорида –	10,0
Натрия диклофенака –	2,0
Полиэтиленоксида-1500 –	61,6
Полиэтиленоксида-400 –	26,4

Кроме того, в состав мази включены стабилизаторы натрия метабисульфит 0,4% и натрия сульфит 0,2%, так как глюкозамина гидрохлорид нестабилен в мазах на гидрофильных основах [2].

Следующим этапом исследований явилось изучение стабильности и разработка методики обнаружения посторонних примесей натрия диклофенака в предлагаемой мази.

В нормативной документации для определения посторонних примесей натрия диклофенака предлагается использовать метод тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках. В диклофенаке по ВФС 42-3422-99 допускается появление двух посторонних пятен, которые не должны по совокупности величины и интенсивности окраски превышать пятно свидетеля (0,5%). Допускается дополнительное пятно на линии старта. В качестве системы растворителей по данным НД используют смесь: хлороформ – ацетон – кислота муравьиная (80:10:3), а в качестве проявителя – 0,5% раствор дихромата калия в кислоте серной разведенной. В работе [3] показана возможность использования данной методики для изучения стабильности ректальных суппозиторий, содержащих глюкозамина гидрохлорид и диклофенак натрия.

С целью установления возможности использования данной хроматографической системы для обнаружения продуктов деструкции натрия диклофенака в мази проводили хроматографирование образцов натрия диклофенака и исследуемой мази до и после деструкции. При разработке методики в качестве стандартного образца вещества свидетеля использовали диклофенак, отвечающий требованиям действующей ВФС 42-3422-99. Как показали результаты хроматографирования, в образцах мази проявились пятна со значением $R_f=0,75\pm 0,05$, что соответствует натрию диклофенаку. На хроматограмме образца мази и СО после термического разложения обнаруживались два дополнительных пятна, одно с $R_f=0,93\pm 0,05$ и второе с $R_f=0,1\pm 0,05$. Предел обнаружения натрия диклофенака составляет 0,05 мкг в пробе.

На основании проведенных исследований была предложена методика определения посторонних примесей натрия диклофенака в мази. Около 3,0 г мази (точная масса) помещают в стакан вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл смеси спирт метиловый – кислота уксусная ледяная (9:1) и растирают стеклянной палочкой до полного растворения основы, затем фильтруют через бумажный фильтр. Наносят 0,05 мл (200 мкг) фильтрата на линию старта хроматографической пластинки «Сорбфил» (ТУ 26-11-17-89). Рядом наносят 0,02 мл (200 мкг) раствора А СОВС и 0,01 мл (1 мкг) раствора Б СО натрия диклофенака. Для приготовления раствора стандартного образца вещества-свидетеля (СО) 0,25 г (точная масса) натрия диклофенака (ВФС 42-3422-99) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в смеси спирта метилового и кислоты уксусной ледяной (9:1) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки – раствор А. К 1 мл раствора А добавляют 9 мл смеси спирта метилового и кислоты уксусной ледяной (9:1) – раствор Б.

Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру со смесью растворителей хлороформ – ацетон – кислота муравьиная (80:10:3) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей пройдёт 10 см, пластинку извлекают из хроматографической камеры, сушат на воздухе в течение 30 мин. Высушенную пластинку обрабатывают 0,5% раствором калия дихромата в кислоте серной разведенной. На хроматограмме должно наблюдаться одно пятно, находящееся на уровне пятна на хроматограмме СО свидетеля и имеющее $R_f=0,75\pm 0,05$. Суммарное содержание посторонних примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски дополнительных пятен на хроматограмме лекарственного препарата (200 мкг натрия диклофенака) не должно превышать пятно на хроматограмме СО (1 мкг), что составляет не более 0,5% примеси. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора Б СО (1 мкг) четко видно пятно натрия диклофенака с $R_f=0,75\pm 0,05$.

Исследование стабильности мази показало, что на хроматограммах образцов мазей, хранившихся при температуре 40°C после срока, эквивалентного 2,5 годам, было обнаружено пятно с R_f в области 0,93, которое по величине и интенсивности окраски превышало пятно СО (1 мкг). В результате проведенных исследований было установлено, что натрия диклофенак в разработанной мази стабилен в течение срока, эквивалентного 2 годам в условиях естественного хранения.

Таким образом, методом тонкослойной хроматографии определены посторонние примеси и проведено исследование стабильности натрия диклофенака в мази. Данная методика может быть использована и для подтверждения подлинности натрия диклофенака в мази.

Библиографический список.

1. *Компанцев, Д.В. Изучение степени и скорости высвобождения глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака из мази на различных основах / Д.В. Компанцев, Т.Ф. Маринина, Х.Н. Гюльбякова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 226-227.*

2. Компанцев, Д.В. Разработка мягких лекарственных форм нового препарата глюкозамина гидрохлорида / Д.В. Компанцев // Актуальные проблемы медицины и фармации: материалы 63-й итоговой науч.-практ. конф. – Курск, 1998. – С. 203-204.
3. Кузнецов, А.П. Обоснование состава и стандартизация ректальных лекарственных препаратов, содержащих диклофенак и глюкозамина гидрохлорид: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Кузнецов А.П. – Пятигорск, 2005. – 24 с.

УДК 615.275.3.074:543.544.5.068.7.064

А.Э. Дерхо

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение посторонних примесей в гранулах противоартрозного действия методом ВЭЖХ

Ранее нами были обоснованы составы гранул противоартрозного действия, в состав которых были введены глюкозамина гидрохлорид, сухие экстракты корней лопуха (или листьев берёзы), подсластитель и кислота лимонная. Для обеспечения пролонгированного действия был использован цитрусовый пектин [1].

Целью настоящего исследования явилась разработка методики определения посторонних примесей для установления срока годности предлагаемых лекарственных препаратов.

Основным действующим веществом гранул является глюкозамина гидрохлорид. По нормативной документации на глюкозамина гидрохлорид (ФСП 42-0314-1478-01) и его лекарственные препараты посторонние примеси, а именно 5-гидроксиметилфурфурол и родственные ему соединения, определяют УФ спектрофотометрическим методом при длине волны 280 нм. В связи с тем, что в этой же области спектра имеют поглощение биологически активные вещества сухих экстрактов листьев берёзы и корней лопуха, спектрофотометрическая методика не может быть использована для определения посторонних примесей глюкозамина гидрохлорида в присутствии этих компонентов.

А.П. Кузнецовым для определения 5-гидроксиметилфурфурола в суппозиториях, содержащих глюкозамина гидрохлорид и диклофенак натрия, была предложена методика ВЭЖХ. Поэтому для определения данной примеси предварительно были использованы условия этой методики ВЭЖХ.

Хроматографирование проводили на хроматографе «Милихром-2» с УФ детектированием при длине волны 280 нм, в колонке КАХ-4-64-3 C₁₈. В качестве подвижной фазы использовали смеси ацетонитрила и воды в соотношении 55:45 и буферный раствор с pH 3,0. Для хроматографирования был использован изократический режим. В этих условиях не было достигнуто полного разделения продуктов деструкции глюкозамина гидрохлорида и биологически активных веществ сухих экстрактов корней лопуха и листьев берёзы. В связи с этим был использован градиентный режим хроматографирования. Хроматографирование проводили на приборе «Милихром А-02» в колонке ProntoSil 120–5С AQ. В качестве элюэнта использовали смесь 2% водного раствора муравьиной кислоты-ацетонитрил, концентрация ацетонитрила увеличивалась до 20% за 25 минут, скорость подачи элюэнта – 100 мкл/мин.

На первом этапе необходимо было выяснить, какие компоненты гранул подвергаются деструкции в первую очередь и как они влияют на определение продуктов деструкции глюкозамина гидрохлорида. Для этого 0,4% водный раствор глюкозамина гидрохлорида нагревали до тех пор, пока его оптическая плотность не составила 0,3 при длине волны 280 нм. Параллельно в тех же условиях нагревали водные растворы каждого компонента, входящего в гранулы.

В ходе эксперимента было установлено, что на хроматограммах растворов лимонной кислоты, аспартама, пектина и глюкозамина гидрохлорида не наблюдалось появления пиков с временем выхода до 10 мин. Хроматограммы растворов сухих экстрактов корней лопуха до и после деструкции имели один пик с временем выхода около 22,8 мин. На хроматограмме растворов сухих экстрактов листьев берёзы фиксировались более 10 пиков, однако время их выхода было более 8 мин. В то время как в термически разложенном 0,4% растворе глюкозамина гидрохлорида появились пики в интервале от 3 до 6 мин., что свидетельствует о том, что раствор глюкозамина гидрохлорида содержит продукты деструкции. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Критерии ВЭЖХ анализа гранул противоартрозного действия

Компоненты гранул	Время выхода, мин.		Площадь пика, АУ*мкл	
	До деструкции	После деструкции	До деструкции	После деструкции
Глюкозамина гидрохлорид	—	3,35	—	0,96
	—	5,87	—	0,42
Сухой экстракт корней лопуха	22,90	22,78	0,56	0,52
	8,34	8,31	1,63	1,60
Сухой экстракт листьев берёзы	13,36	13,25	0,23	0,24

	24,30	24,36	0,41	0,40

Таким образом, можно сделать вывод о том, что первым из исследуемых компонентов предлагаемых гранул деструкции подвергается глюкозамина гидрохлорид. В найденных условиях ВЭЖХ анализа, возможно установить появление продуктов деструкции глюкозамина гидрохлорида в присутствии компонентов предлагаемых гранул противоартрозного действия по появлению дополнительных пиков в области 3-6 мин в сравнении с хроматограммой гранул, не подвергшихся деструкции или в этой области.

Библиографический список

1. Дерхо, А.Э. Сравнительное изучение биофармацевтических параметров композиций глюкозамина гидрохлорида и пектина / А.Э. Дерхо, Д.В. Компанцев // *Приоритеты фармацевтической науки и практики: материалы заочной Междунар. конф. 31 октября 2005 г. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – С. 257-259.*

УДК 615.276'454.014.22.015.14

А.Э. Дерхо, Е.В. Компанцева, Д.В. Компанцев, Е.А. Калашникова
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение взаимодействия глюкозамина гидрохлорида с различными гелеобразователями

В последние годы для лечения остеоартроза используются препараты, в состав которых входят соли глюкозамина. Известно, что длительное применение солей глюкозамина вызывает побочные эффекты, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта, что делает не всегда удобным и возможным приём глюкозаминсодержащих препаратов. Эту проблему можно решить путём создания и внедрения в производство лекарственного препарата, в котором побочное действие входящих компонентов будет сглажено вспомогательными веществами. Для этой цели проведено исследование взаимодействия глюкозамина гидрохлорида с различными гелеобразователями.

Объектами исследования явились картофельный крахмал (крахмал), метилцеллюлоза (МЦ), пектин цитрусовый. Для определения наличия взаимодействия между глюкозамином и гелеобразователями в растворе определяли влияние изменения вязкости растворов различных концентраций МЦ и крахмала от добавления глюкозамина гидрохлорида. С этой целью были определены значения относительной вязкости растворов препарат – гелеобразователь в массовых соотношениях 1:0,5; 1:1; 1:1,5; и 1:2. Значения вязкости определяли методом вискозиметрии. Результаты определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения вязкости растворов глюкозамина гидрохлорид – гелеобразователь

Соотношение компонентов	Найденные значения		
	Относительная вязкость раствора полимера	Относительная вязкость раствора смеси	Δ , %
Глюкозамина гидрохлорид – крахмал 1:0,5	0,9794	0,9959	1,7
Глюкозамина гидрохлорид – крахмал 1:1	0,9863	1,0296	4,2
Глюкозамина гидрохлорид – крахмал 1:1,5	1,1574	1,2031	3,8
Глюкозамина гидрохлорид – крахмал 1:2	1,2402	1,2768	2,9
Глюкозамина гидрохлорид – МЦ 1:0,5	1,6093	1,7108	5,9
Глюкозамина гидрохлорид – МЦ 1:1	1,7209	1,9068	9,7
Глюкозамина гидрохлорид – МЦ 1:1,5	2,5866	2,7743	6,8
Глюкозамина гидрохлорид – МЦ 1:2	3,6648	3,8466	4,7
Глюкозамина гидрохлорид – пектин 1:0,5	5,2304	5,4142	3,6
Глюкозамина гидрохлорид – пектин 1:1	5,8431	6,2458	6,4
Глюкозамина гидрохлорид – пектин 1:1,5	6,5692	7,1161	7,7
Глюкозамина гидрохлорид – пектин 1:2	6,9963	7,7392	9,6

Установлено, что при добавлении глюкозамина гидрохлорида к гелеобразователю происходит изменение вязкости (Δ , %). В связи с этим можно предположить наличие взаимодействия между этими компонентами. Максимум изменения вязкости наблюдается при соотношении препарат – крахмал 1:1 ($\Delta\%$ – 4,2). При изучении вязкости растворов исследуемого препарата с МЦ наблюдается более выраженное взаимодействие, чем с крахмалом ($\Delta\%$ – 9,7), но в таком же соотношении ингредиентов смеси 1:1. В случае с пектином максимальное значение изменения вязкости растворов отмечено в соотношении глюкозамина гидрохлорид – пектин (1:2) ($\Delta\%$ – 9,6).

Для подтверждения сделанного предположения о наличии взаимодействия между входящими компонентами проводились испытания по определению биологической доступности изучаемых смесей методом диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве среды для диализа использовали воду. Диализ проводили в течение 3-х часов. Отбор проб осуществляли каждые 60 мин. с последующим восстановлением объёма диализата. Количество протифундировавшего глюкозамина гидрохлорида определяли методом меркуриметрии. Испыта-

ния проводили при $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Результаты показали, что наибольшее количество глюкозамина гидрохлорида определяется в диализате при соотношении компонентов смеси: глюкозамина гидрохлорид – крахмал (1:1) (81,3%), глюкозамина гидрохлорид – МЦ (1:1) (69,1%); глюкозамина гидрохлорид – пектин (1:0,5) (75%). Наименьшее количество препарата (до 49%) было определено в композициях: глюкозамина гидрохлорид – крахмал (или МЦ, или пектин) при соотношении 1:2.

Таким образом, в ходе проведённых исследований установлено, что увеличение концентрации гелеобразующих веществ вызывает замедленное высвобождение глюкозамина гидрохлорида, то есть наблюдается пролонгирующий эффект, что может косвенно свидетельствовать о взаимодействии между входящими в гель ингредиентами. Следовательно, для получения гидрогеля, обеспечивающего пролонгированное высвобождение глюкозамина гидрохлорида целесообразно использовать соотношения компонентов: глюкозамина гидрохлорид – гелеобразователь (1:2).

Библиографический список

1. Фодор, К. Глюкозамин и хондроитин – природные вещества с хондропротекторным действием / К. Фодор, В. Бодя // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы VI Междунар. съезда 4-6 июля 2002 г. – СПб., 2002. – С. 523-527.

УДК 547.77:615.012

В.М. Дианов, А.А. Сухарева, Г.Н. Загитов, Н.Х. Зелеев, А.Ф. Чанышева

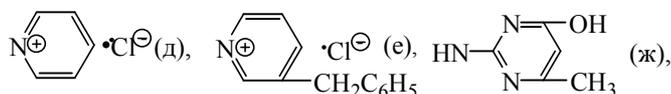
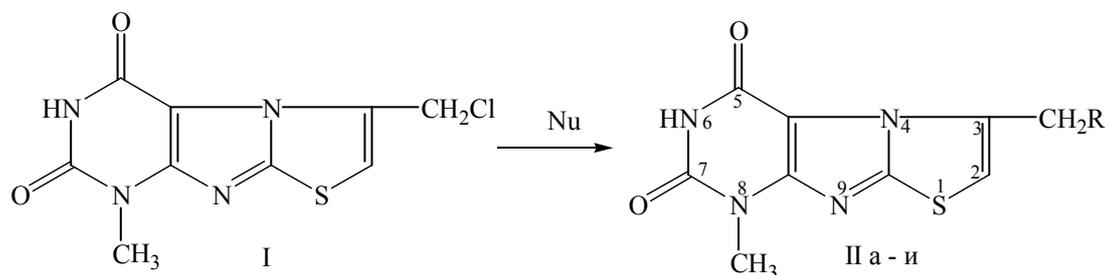
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Синтез и электронные спектры 3-метилзамещённых 6Н-8-метилтиазоло[2,3-f]ксантина

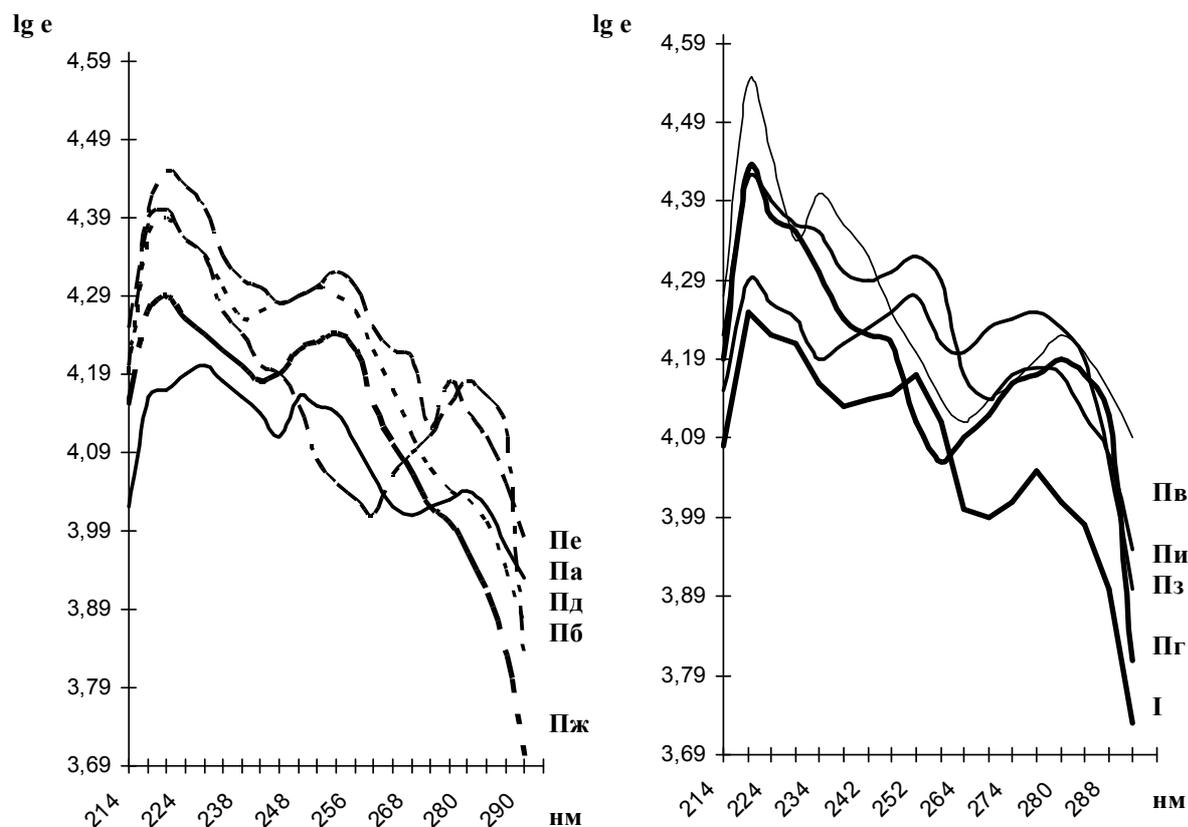
При продолжении синтеза и исследований в ряду тиазоло[2,3-f]ксантинов [1,2] нами получены 3-метилзамещённые 6Н-8-метилтиазоло[2,3-f]ксантина и изучены их электронные спектры.

В качестве исходного соединения в предпринятых синтетических исследованиях в реакциях с различными нуклеофилами был использован 8-метил-3-хлорметилтиазоло[2,3-f]ксантин, имеющий легко уходящий галоген.

УФ спектры синтезированных веществ (I, II а-и) получены в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида на спектрофотометре СФ-26 при толщине слоя 1 см и концентрации 10^{-4} моль/л.



Общим структурным элементом исследуемых соединений является конденсированная трициклическая система, которая образует три полосы поглощения в области 218-228 нм ($\lg \epsilon$ 4,20-4,45), 235-253 нм ($\lg \epsilon$ 4,16-4,38), 276-280 нм ($\lg \epsilon$ 4,04-4,30), несмотря на некоторые различия в положении максимумов и минимумов.



Коротковолновая полоса (218-228 нм) с ярко выраженной колебательной структурой. Интенсивность её высока у четвертичных солей П в ($\lg \epsilon$ 4,5), П д ($\lg \epsilon$ 4,39), П е ($\lg \epsilon$ 4,45). Значительно уменьшается коэффициент экстинкции всех трёх полос поглощения у исходного соединения I, содержащий хлорметильный заместитель по положению 3. У соединения П а, которое имеет N-этил-N-циклогексиламинометильный остаток по тому же положению, коротковолновой максимум смещается батохромно на 8 нм и уменьшается в интенсивности. В спектрах поглощения соединений П (а, в, д, е, ж, з, и) чётко проявляется вторая полоса (средняя), интенсивность которой растёт при усилении электроноакцепторных и электронодонорных свойств заместителей. У соединений П б, г вторая полоса проявляется в виде плеча (248-252 нм) на склоне коротковолновой полосы. Третья полоса 276-280 нм ($\lg \epsilon$ 4,04-4,30) уменьшается в интенсивности и имеет слабовыраженный характер у соединений П б, д.

Библиографический список

1. Дианов, В.М. Синтез и противомикробная активность 3-метилзамещенных 6,8-диметилтиазоло[2,3-f]ксантина / В.М. Дианов, А.К. Булгаков // *Хим.-фармац. журн.* – 2006. – № 10 (40) . – С. 20-21.
2. *Synthesis and antimicrobial activiti of the derivatives of 3-methylsubstituted thiazoloazoles derivatives* / Dianov V. M. [and al.] // *Fundamental pharmacology and pharmacy – clinical practice: Materials of conference 2-nd Russian-Chinese international scientific conference on pharmacology, Perm, Russian, 2006.* – P. 49-50.

УДК 547.466:543.544.943.3.062

А.Б. Дмитриев, Т.Д. Мезенова, Л.А. Водорезова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Градуировочные функции в количественной планарной хроматографии

Количественная планарная (тонкослойная – ТСХ) хроматография в настоящее время проводится с использованием видеоденситометра. Правильность результатов оптического детектирования веществ, разделённых на тонком слое сорбента, зависит от параметров детектора, от свойств хроматографической системы и в значи-

тельной степени от выбранного способа количественной оценки. В используемой программе «Видеоденситометр Sorbfil» (г. Краснодар) заложен расчёт концентрации по градуировочной функции в координатах площадь пятна (S) – масса (m). Однако эта зависимость на практике не всегда описывается линейным или квадратичным уравнением и может иметь более сложный характер. Так, наблюдали линейную зависимость в координатах $\sqrt{S} - m$, $S - \lg m$, $\sqrt{S} - \lg m$, $\lg S - \lg m$, $S - \sqrt{m}$. [1-3]. Как правило, эти функции обеспечивают анализ в сравнительно небольшом интервале определяемых концентраций. Калибровочная зависимость, выраженная функцией Михаэлиса – Ментен: $S = am/(b+m)$, позволяет работать в более широком диапазоне концентраций и определять большие содержания веществ.

Целью работы является установление наилучшей функциональной зависимости измеряемого параметра и содержания вещества на примере количественного определения сесквитерпеновых лактонов (сантонина и тауремизина) в полыни сантониковой.

Сканирование хроматограмм, полученных на пластинках марки «Sorbfil ПТСХ-П-А», осуществляли на планшетном сканере с разрешением 300 dpi. Полученные результаты площади пятен преобразовывали в предполагаемую линейную зависимость от массы вещества и вычисляли параметры прямой по методу наименьших квадратов, используя электронные таблицы Excel.

Исследование проводили для 7 видов функций: 6 перечисленных ранее и для уравнения Михаэлиса – Ментен, преобразованного к виду $1/S - 1/m$ (преобразование Лайнуивера – Бэрка). Выбор наилучшего вида функциональной зависимости проводили по минимальному относительному значению суммы квадратов отклонений рассчитанных значений от экспериментальных ($S_{отн.}$), а также по максимальному значению коэффициента детерминации (r^2) [4]. Полученные результаты представлены в табл. 1,2.

Таблица 1 – Значения коэффициента детерминации и относительной остаточной суммы квадратов для тауремизина

№ п/п	Вид функции	r^2 $S_{отн.}$						
1.	S - m	<u>0,929</u> 0,0767	<u>0,471</u> 1,1243	<u>0,905</u> 0,1044	<u>0,734</u> 0,3624	<u>0,967</u> 0,0338	<u>0,869</u> 0,1504	<u>0,989</u> 0,0112
2.	$\sqrt{S} - m$	<u>0,876</u> 0,1419	<u>0,506</u> 0,9774	<u>0,879</u> 0,1379	<u>0,755</u> 0,3244	<u>0,962</u> 0,0393	<u>0,906</u> 0,1033	<u>0,992</u> 0,0075
3.	S - lg m	<u>0,935</u> 0,0696	<u>0,641</u> 0,5591	<u>0,979</u> 0,0216	<u>0,622</u> 0,6068	<u>0,924</u> 0,0827	<u>0,775</u> 0,2899	<u>0,906</u> 0,1039
4.	$\sqrt{S} - \lg m$	<u>0,946</u> 0,0568	<u>0,683</u> 0,4633	<u>0,977</u> 0,0229	<u>0,656</u> 0,5239	<u>0,955</u> 0,0467	<u>0,854</u> 0,1714	<u>0,936</u> 0,0685
5.	lg S - lg m	<u>0,916</u> 0,0911	<u>0,721</u> 0,3869	<u>0,967</u> 0,0342	<u>0,690</u> 0,4491	<u>0,973</u> 0,0280	<u>0,914</u> 0,0936	<u>0,961</u> 0,0409
6.	1/S - 1/m	<u>0,936</u> 0,0689	<u>0,881</u> 0,1354	<u>0,994</u> 0,0057	<u>0,647</u> 0,5443	<u>0,979</u> 0,0217	<u>0,958</u> 0,0442	<u>0,916</u> 0,0918
7.	S - \sqrt{m}	<u>0,943</u> 0,0607	<u>0,563</u> 0,7764	<u>0,955</u> 0,0470	<u>0,684</u> 0,4608	<u>0,956</u> 0,0459	<u>0,831</u> 0,2037	<u>0,961</u> 0,0402

Таблица 2 – Значения коэффициента детерминации и относительной остаточной суммы квадратов для сантонина

№ п/п	Вид функции	r^2 $S_{отн.}$	r^2 $S_{отн.}$	r^2 $S_{отн.}$	r^2 $S_{отн.}$
1.	S - m	<u>0,974</u> 0,0263	<u>0,797</u> 0,2537	<u>0,971</u> 0,0302	<u>0,913</u> 0,0954
2.	$\sqrt{S} - m$	<u>0,966</u> 0,0565	<u>0,839</u> 0,1924	<u>0,961</u> 0,0410	<u>0,967</u> 0,0345
3.	S - lg m	<u>0,992</u> 0,0078	<u>0,693</u> 0,4426	<u>0,946</u> 0,0573	<u>0,793</u> 0,2604
4.	$\sqrt{S} - \lg m$	<u>0,998</u> 0,0019	<u>0,767</u> 0,3040	<u>0,976</u> 0,0248	<u>0,923</u> 0,0829
5.	lg S - lg m	<u>0,993</u> 0,0075	<u>0,833</u> 0,2002	<u>0,990</u> 0,0104	<u>0,983</u> 0,0168
6.	1/S - 1/m	<u>0,999</u> 0,0012	<u>0,895</u> 0,1167	<u>0,996</u> 0,0039	<u>0,980</u> 0,0207
7.	S - \sqrt{m}	<u>0,996</u> 0,0038	<u>0,751</u> 0,3306	<u>0,973</u> 0,0282	<u>0,863</u> 0,1590

Поскольку полученные значения носят случайный характер, для выбора наилучшей зависимости использовали метод ранжирования, заключающийся в том, что определяли сумму мест, занимаемых данной зависимо-

стью в отдельном эксперименте, по всем экспериментам. Выяснили, что наилучшей функциональной зависимостью для практического применения является зависимость $1/S - 1/m$, поскольку в 7 случаях из 11 она оказалась на первом месте, а её сумма мест была минимальной. Исходя из этого, для количественных определений предпочтительнее пользоваться этой функциональной зависимостью вместо предусмотренной в программе зависимостью $S - m$.

Библиографический список

1. Красиков, В.Д. *Основы планарной хроматографии* / В.Д. Красиков. – СПб.: Химиздат, 2005. – 232 с.
2. Березкин, В.Г. *Количественная тонкослойная хроматография* / В.Г. Березкин, А.С. Бочков. – М.: Наука, 1980. – 184 с.
3. Вольнец, М.П. *Количественная тонкослойная хроматография в неорганическом анализе* / М.П. Вольнец. – М.: Наука, 1993. – 240 с.
4. Новицкий, П.В. *Оценка погрешностей результатов измерений* / П.В. Новицкий, И.А. Зограф. – Л.: Энергоатомиздат, 1991. – 304 с.

УДК 615.322:615.072.582.975

И.Н. Зилфикаров

ЗАО «Вифитех», п. Оболенск Московской области

Разработка методик стандартизации валерианы корневищ с корнями свежих и её фитопрепаратов

Валерианы корневища с корнями свежие являются сырьём для получения настойки, которая входит в состав препарата «Кардиовален». Их качество регламентировано ФС 42-1530-89, по которому содержание экстрактивных веществ, извлекаемых этиловым спиртом 70%, должно быть не менее 25%. В соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к стандартизации лекарственного растительного сырья, а также исходя из того, что свежее сырьё имеет ограниченный срок годности и нуждается в более строгой оценке, нами проводятся исследования по разработке методик качественного и количественного анализа сырья и препаратов валерианы, с учётом ранее предложенных подходов. Объектами исследований были образцы свежего сырья валерианы, валерианы корневищ с корнями свежих настойка и препарат «Кардиовален». В качестве стандартных веществ использовали достоверные образцы валереновой кислоты (Fluka), изовалериановой кислоты (Fluka), флюоресцеина (Sigma) и судана красного G (Sigma). Методы анализа – титриметрический в количественном анализе и хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ) в анализе подлинности.

Как известно, корневища с корнями валерианы содержат не менее 0,5% эфирного масла – фракции моно- и сесквитерпеноидов, перегоняемых с водяным паром (в их составе борнилизовалерианат, валеренон, валереновая кислота и др.); от 0,8 до 2,5% менее летучих веществ липофильного характера (объединённых под названием валепотриаты); тритерпеноиды, фенольные соединения, алкалоиды и др. [2]. В составе липофильных веществ, определяющих основные свойства валерианы, значительную долю составляют производные изовалериановой кислоты, которая присутствует как в свободном виде, так и в составе сложных эфиров, причём свежее сырьё характеризуется преобладанием связанной изовалериановой кислоты.

Подлинность препаратов валерианы довольно хорошо характеризует такой органолептический показатель, как характерный запах, однако без физико-химических и хроматографических методов анализа всё равно трудно оценить качество сложных многокомпонентных препаратов. Хроматографическая оценка препаратов валерианы должна подтверждать их природное происхождение и полностью исключать возможность искусственной композиции. Одним из веществ, характеризующих валериану, является валереновая кислота, относящаяся к сесквитерпенам и рекомендованная Британской фармакопеей для оценки подлинности и доброкачественности сырья и препаратов валерианы [2]. Методика обнаружения валереновой кислоты методом ТСХ сводится к следующему. Аналитическую пробу свежего сырья валерианы измельчают до размера частиц не более 3-5 мм. Навеску около 1,0 г помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл спирта этилового 50%, колбу закупоривают и выдерживают при периодическом перемешивании в течение 2 ч. Спиртовое извлечение отфильтровывают через вату, помещают в делительную воронку вместимостью 150 мл, прибавляют 50 мл воды, 10 мл раствора натрия гидроксида 10 г/100 мл и перемешивают. Смесь экстрагируют хлороформом 3 раза порциями по 10 мл, избегая при этом образования эмульсии. Хлороформные извлечения отбрасывают. К водной фазе в делительной воронке прибавляют 20 мл раствора кислоты серной 10%, охлаждают до комнатной температуры, затем экстрагируют диэтиловым эфиром 3 раза порциями по 15 мл. Эфирное извлечение объединяют, затем фильтруют через бумажный фильтр с 2 г натрия сульфата безводного. Фильтрат помещают в круглодонную колбу, эфир отгоняют под вакуумом без нагревания до смолистого остатка, который смешивают с 1 мл спирта этилового 95%.

На линию старта хроматографической пластинки марки Сорбфил ПТСХ-АФ-А наносят на одну точку 0,05 мл испытуемого раствора, на другую точку – 0,01 мл раствора сравнения (смесь 0,04% спиртовых растворов

флюоресцеина и судана красного G (1:1) в виде полос длиной около 15 мм. Пластинку высушивают на воздухе в течение 10 мин., затем хроматографируют в системе гексан – этилацетат – кислота уксусная ледяная (65:35:0,5). После разделения пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе в течение 20 мин. и обрабатывают проявляющим реактивом – ванилина раствором в серной кислоте конц. свежеприготовленным 1%. Пластинку выдерживают в течение 10 мин., затем просматривают в видимом свете. На хроматограмме на уровне пятна красного цвета, принадлежащего судану красному G, должно обнаруживаться пятно розового цвета, принадлежащее валереновой кислоте; на уровне пятна жёлтого цвета, принадлежащего флюоресцеину, должно обнаруживаться пятно розового цвета, принадлежащее гидроксивалереновой кислоте. Допускается наличие других пятен.

Применимость данной методики подтверждена нами с использованием достоверного образца валереновой кислоты на различных образцах свежего сырья и препаратов валерианы (настойки и раствора «Кардиовален»). Вероятна возможность её приложения и к другим препаратам валерианы, что нуждается в подтверждении.

Количественную оценку свежего сырья валерианы и настойки на его основе предлагаем проводить по сумме свободных и связанных в сложные эфиры органических кислот в пересчёте на изовалериановую кислоту. Пробоподготовка включает в себя получение спиртового извлечения из сырья (для настойки не требуется), получение спирто-эфирного извлечения и обратное кислотное-основное титрование до и после щелочного гидролиза. В качестве основного титранта использовали раствор калия гидроксида спиртовой 0,05 М (титр по изовалериановой кислоте равен 0,00495 г/мл), избыток которого оттитровывается раствором хлороводородной кислоты 0,05 М в присутствии фенолфталеина. Предлагаемая методика отличается большей селективностью в отношении производных изовалериановой кислоты. Предварительные результаты позволяют считать данный подход обоснованным, а наработка статистических данных позволит включить разработанные методики в проекты нормативной документации.

Библиографический список

1. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГОУВПО «СамГМУ», 2004. – 1180 с.
2. British Pharmacopoeia. – 2000.

УДК 615.322: 582.572.224

И.Н. Зилфикаров, Т.А. Ибрагимов

ЗАО «Вифитех», п. Оболенск Московской области

Дагестанский государственный университет, г. Махачкала

Разработка методик анализа исходного сырья и препаратов алоэ древовидного

Алоэ древовидного (*Aloë arborescens* Mill. сем. *Asphodelaceae*) листья свежие являются сырьём для получения ряда биогенных стимуляторов, адаптогенов и противовоспалительных средств для приёма внутрь и местного применения (алоэ сок, алоэ экстракт жидкий и сухой, алором, алоэ сироп с железом и др.). Алоэ листья сначала подвергаются ферментации по методу В.П. Филатова, затем перерабатываются с получением сока. Стандартизация исходного сырья до настоящего времени практически не включает в себя фитохимический анализ, критериями качества являются сухой остаток в свежавыжатом соке, влажность и другие товароведческие показатели. В основе стандартизации препаратов алоэ лежит фотометрическое определение суммы антраценпроизводных после перевода их в окрашенные соединения щелочно-аммиачным раствором в пересчёте на истизин. Существующая методика имеет ряд существенных недостатков: вместо стандарта в ней используется раствор кобальта хлорида, максимум поглощения которого не совпадает с таковым испытуемого раствора, а оптическая плотность определяется на фотоэлектроколориметре. Кроме того, сейчас отсутствует единый подход в анализе сырья, полупродуктов и препаратов алоэ или так называемая сквозная стандартизация, что и определило основную цель наших исследований.

Объектами наших исследований являются алоэ листья свежие, выращенные в тепличных условиях специализированного агропредприятия и выдержанные 10 суток в холодильной камере, соответствующие ФС 42-2191-84, алоэ сок (свежавыжатый и консервированный), алоэ экстракт сухой и таблетки на его основе, а также алоэ экстракт жидкий для инъекций. В качестве стандарта использовали алоэ-эмодин (Fluka). Методы анализа: в количественном анализе – спектрофотометрический, в качественном – тонкослойная хроматография (ТСХ).

Известно, что листья алоэ древовидного содержат гликозиды и агликоны, производные антрацена и антрахинона (алоин, алоинозиды, алоэ-эмодин и др.), а также полисахариды, горькие гликозиды, полифенольный комплекс и др. Механизм фармакологического действия препаратов алоэ до конца не изучен, но считается, что основную роль в нём выполняют полисахариды и антрагликозиды.

Принцип, заложенный в основу разработанной нами методики количественного анализа, заключается в кислотном гидролизе антрагликозидов при одновременном окислении в присутствии катионов железа (III) с образованием алоэ-эмодина, который затем изолируется и определяется методом прямой спектрофотометрии. Как

показано на рис. 1, УФ спектр поглощения испытуемого раствора (по методике анализа) имеет выраженный максимум в видимой области при 430 ± 3 нм и практически полностью совпадает со спектром спиртового раствора алоэ-эмодина 0,003%. Расчёт можно осуществлять как по методу стандарта, так и по удельному показателю поглощения, установленному для алоэ-эмодина в условиях методики и равному 102,6 (табл. 1).

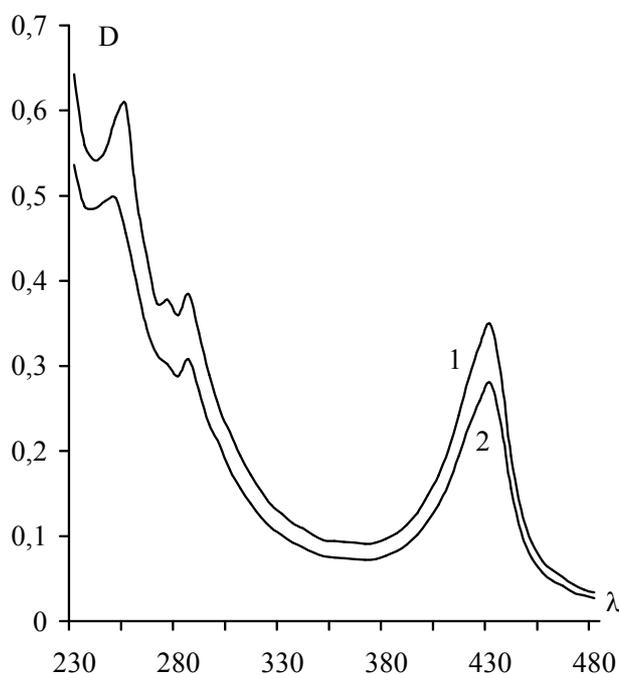


Рисунок 1 – Спектры поглощения раствора алоэ-эмодина и испытуемого раствора препарата (по разработанной методике): 1 – раствор алоэ-эмодина; 2 – испытуемый раствор

Таблица 1 – Определение удельного показателя поглощения алоэ-эмодина при 430 нм в условиях методики количественного анализа препаратов алоэ

f	$X_{\text{ср}}$	S^2	S	P	$t_{(p;n)}$	Δx	$\epsilon, \%$
5	102,6	0,3441	0,5866	95	2,57	1,51	1,47

Погрешность определения удельного показателя поглощения алоэ-эмодина составила 1,47%, что позволяет использовать данный коэффициент в расчётах.

Методика количественного определения суммы антраценпроизводных в исходном сырье и препаратах алоэ заключается в следующем. Точную навеску анализируемого объекта (10 г алоэ сока, 0,3 г экстракта сухого, 10 мл экстракта жидкого для инъекций или 1,0 г порошка растёртых таблеток) помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл воды, 12 мл концентрированной кислоты хлороводородной, 3,6 г железа (III) хлорида и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч с обратным холодильником. Раствор охлаждают, количественно с помощью 20 мл воды переносят в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза порциями по 20 мл. Объединённое хлороформное извлечение помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через бумажный фильтр с 2 г натрия сульфата безводного, далее помещают в круглодонную колбу и упаривают на водяной бане до полного удаления растворителя. Остаток растворяют в 5 мл спирта этилового 95% и переносят на колонку с 1 г полиамида. Колбу ополаскивают 10 мл спирта этилового 95%, который также пропускают через колонку. Элюирование проводят спиртом этиловым 95% в мерную колбу вместимостью 25 мл порциями по 2 мл до достижения номинального объёма (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят до метки спиртом этиловым 95% и перемешивают (раствор Б). Измеряют оптическую плотность раствора Б относительно спирта этилового 95% на спектрофотометре при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Результаты испытания методики в анализе исходного сырья и некоторых препаратов алоэ представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты апробации методики количественного определения суммы антраценпроизводных в исходном сырье и различных препаратах алоэ (P=0,95)

Анализируемый объект	f	$X_{\text{ср.}}$	S^2	S	Δx	$\varepsilon, \%$
Алоэ листья свежие	10	0,02300	$62,7 \times 10^{-8}$	$7,92 \times 10^{-4}$	0,000532	2,31
Алоэ сок	10	0,00298	$8,82 \times 10^{-10}$	$2,97 \times 10^{-5}$	0,000066	2,21
Алоэ экстракт сухой	10	1,10540	$5,38 \times 10^{-4}$	0,0532	0,015600	1,41
Алоэ экстракта табл.	10	0,00053	$0,466 \times 10^{-10}$	$0,683 \times 10^{-5}$	0,000015	2,87

По данным таблицы видно, что относительная погрешность определения во всех случаях не превышает 3%, то есть методика достаточно точна и воспроизводима.

Навеска и пробоподготовка в разработанной методике подобраны так, чтобы раствор А, как более концентрированный, можно было применять и для подтверждения подлинности анализируемого объекта. Характерная для оксиантрахинонов реакция – образование с катионами металлов комплексов, окрашенных в цвета от жёлто-оранжевого до розово-красного, лежит в основе качественной реакции, а также идентификации алоэ-эмодина методом ТСХ. Методика ТСХ-анализа заключается в следующем. На линию старта хроматографической пластинки марки Сорбфил ПТСХ-АФ-А наносят 0,05 мл раствора А (по методике количественного определения) в виде полосы длиной 15 мм. Пластинку сушат на воздухе в течение 20 мин., затем хроматографируют восходящим способом в системе растворителей этилацетат – спирт этиловый 95% – вода (7:2:1). После прохождения фронтом растворителя 12-13 см пластинку вынимают, высушивают на воздухе, затем просматривают в видимом свете. На хроматограмме обнаруживают пятно от светло-жёлтого до жёлтого с оранжевым оттенком цвета с R_f 0,7-0,9, которое при обработке хроматограммы натрия гидроксида раствором спиртовым 2% приобретает розовую окраску (алоэ-эмодин).

Идентификацию алоэ-эмодина в анализируемых объектах проводили с применением достоверного образца, в нескольких хроматографических системах, рекомендованных для анализа антраценпроизводных [1], а также по УФ спектрам поглощения растворов, полученных элюированием вещества с хроматограммы.

Библиографический список

1. Растительные лекарственные средства / Н.П. Максютин [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1985. – 280 с.

УДК 543.42.062

Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, Н.М. Пантелеева, Е.М. Артасюк

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Количественное определение производных изоникотиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Количественное определение изониазида, метазида и фтивазида в субстанциях согласно НД проводится титриметрическими методами [1,2,3]. Для анализа метазида предлагается метод обратной иодометрии, а для изониазида и фтивазида – ацидиметрия в среде ледяной уксусной кислоты. Указанные методы характеризуются длительностью, токсичностью, трудоёмкостью. Поэтому анализ данных препаратов требует совершенствования.

Целью настоящего исследования является разработка методик количественного определения изониазида, метазида и фтивазида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Метод ВЭЖХ позволяет определять содержание основного действующего вещества в присутствии специфических примесей и продуктов деструкции. Для анализа был выбран обращённо-фазный вариант хроматографии. Все эксперименты выполнялись на микроколоночном высокоэффективном жидкостном хроматографе «Милихром-А02» (ЗАО «Эконова», г. Новосибирск). При выборе хроматографических условий добивались полного разделения основных веществ и продуктов деструкции. Учитывая, что молекулы исследуемых сорбатов (изониазид, метазид, фтивазид, а также примеси: изоникотиновая кислота и ванилин) полярны и, согласно теории Хорвата, будут незначительно «прижиматься» к гидрофобной поверхности сорбента ввиду способности образовывать водородные связи с неполярными компонентами подвижной фазы, для них целесообразно использовать в качестве подвижной фазы воду с небольшими добавками ацетонитрила. Оптимальными условиями хроматографирования для метазида и фтивазида являются: градиентное элюирование в системе 0,05 М фосфатный буфер с pH 3,0 – ацетонитрил с линейным увеличением доли органического компонента от 5 до 80% за 10 мин. при расходе элюента 200 мкл/мин. При использовании кислого элюента изониазид имеет очень малое время удерживания, поэтому его анализ проводили в основном элюенте: 0,05 М ацетатный буфер, доведённый триэтиламино до pH 8,0 – ацетонитрил при градиентном элюировании с повышением доли органического компонента от 0 до 40% за 10 мин. при расходе элюента – 200 мкл/мин.

Методом остановки потока были записаны УФ спектры изучаемых веществ и определены их максимумы поглощения. Регистрация хроматограмм проводилась при длинах волн, соответствующих значениям коротковолновых максимумов. Детектирование метазида проводили при 270 нм, фтивазида – при 330 нм, изониазида – при 266 нм.

Исследуемые растворы в метаноле концентрации 0,1 мкг/мл вводили в колонку. Объём вводимой пробы равнялся 4 мкл. Время анализа – 7 мин.

Время удерживания для изониазида составило 3 мин., а для его специфической примеси – изоникотиновой кислоты – 2 мин. (рис. 1). Время удерживания для фтивазида составило 4 мин., а для ванилина – 4,5 мин. (рис. 2). Время удерживания метазида составило 3,5 мин., а для изониазида в этих условиях – 1,5 мин. (рис. 3).

Количественное определение исследуемых веществ проводили методом внешнего стандарта. В качестве образцов сравнения использовали изониазид, метазида и фтивазид, перекристаллизованные из этилового спирта. Расчёты выполняли с использованием компьютерного программного обеспечения «МультиХром» (ЗАО «Амперсенд» г. Москва). Результаты количественного определения изониазида, метазида и фтивазида методом ВЭЖХ приведены в табл. 1-3.

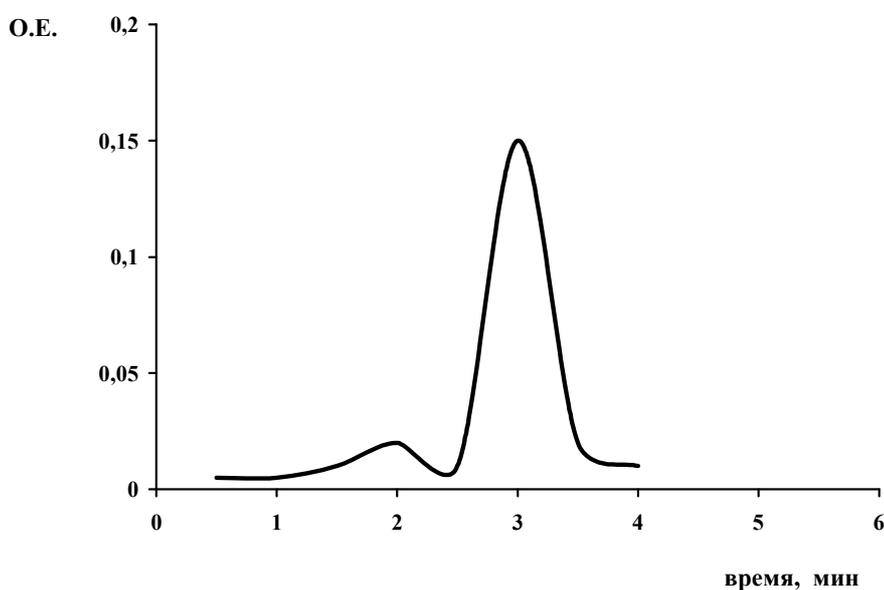


Рисунок 1 – Хроматограмма изониазида

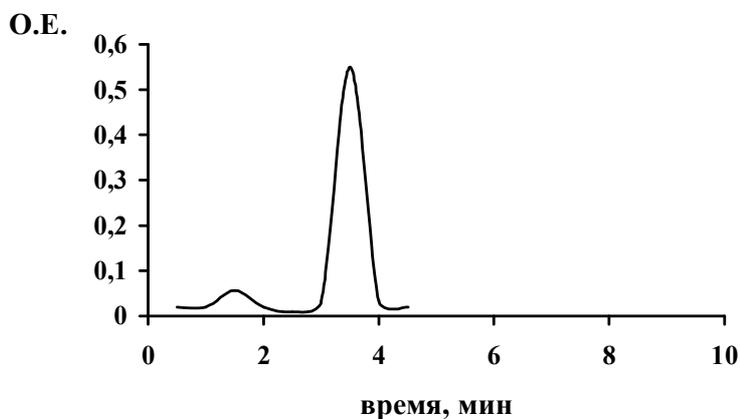


Рисунок 2 – Хроматограмма метазида

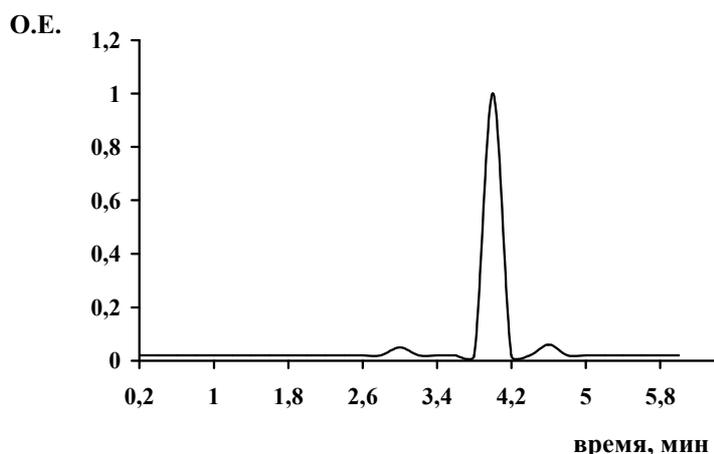


Рисунок 3 – Хроматограмма фтивазиды

Таблица 1 – Результаты количественного определения изониазиды методом ВЭЖХ

№ серии	t_{oc} , мин	S_{oc}	t_x , мин	S_x	х, %	Метрологические характеристики (n=7, P=95%)
02072000	3,04	4,179	3,05	4,173	99,86	$\bar{X} = 99,58$ $S^2 = 0,525$ $S = 0,725$ $S\bar{x} = 0,274$ $\Delta X = 0,67$ $E\% = 0,67$ $S_r = 0,007$
	3,08	4,301	3,07	4,215	98,00	
	3,06	4,242	3,08	4,221	99,50	
	3,03	4,321	3,04	4,328	100,16	
	3,06	4,203	3,07	4,197	99,86	
	3,03	4,241	3,02	4,229	99,72	
	3,02	4,238	3,01	4,236	99,95	

Таблица 2 – Результаты количественного определения метазида методом ВЭЖХ

№ серии	t_{oc} , мин	S_{oc}	t_x , мин	S_x	х, %	Метрологические характеристики (n=7, P=95%)
50822000	3,44	4,452	3,44	4,487	100,79	$\bar{X} = 99,59$ $S^2 = 0,5989$ $S = 0,774$ $S\bar{x} = 0,290$ $\Delta X = 0,72$ $\epsilon\% = 0,72$ $S_r = 0,008$
	3,46	4,334	3,46	4,321	99,70	
	3,47	4,973	3,45	3,913	98,48	
	3,45	4,153	3,49	4,123	99,28	
	3,48	4,154	3,49	4,138	99,61	
	3,47	4,971	3,45	3,982	100,28	
	3,47	4,162	3,46	4,121	99,01	

Таблица 3 – Результаты количественного определения фтивазиды методом ВЭЖХ

№ серии	t_{oc} , мин	S_{oc}	t_x , мин	S_x	W, %	х, %	Метрологические характеристики (n=7, P=95%)
12082000	4,03	11,034	4,02	10,288	6,35	99,569	$\bar{X} = 99,71$ $S^2 = 0,457$ $S = 0,676$ $S\bar{x} = 0,256$ $\Delta X = 0,63$ $\epsilon\% = 0,63$ $S_r = 0,007$
	4,02	10,921	4,01	10,118		98,93	
	4,01	11,036	4,03	10,273		99,40	
	4,02	11,288	4,02	10,636		100,61	
	4,02	10,482	4,02	9,728		99,10	
	3,99	11,190	4,01	10,544		100,62	
	4,02	11,198	4,01	10,464		99,78	

Из представленных в табл. 1-3 экспериментальных данных видно, что результаты, полученные методом ВЭЖХ, соответствуют требованиям НД [1,2,3].

Была проведена сравнительная оценка результатов количественного определения изониазиды, метазида и фтивазиды, полученных методом ВЭЖХ и методами НД. Для сравнения разработанных нами методик по воспроизводимости вычисляли критерий Фишера по величинам дисперсий результатов, полученных по нашей методике, и методике, предложенной НД (табл. 4).

Таблица 4 – Сравнительная оценка методик количественного определения
($n=7$, $t(P, f)_{табл.}=2,45$, $P=95\%$; $F(P, f_1, f_2)_{табл.}=8,47$, $P=99\%$)

Лекарств. вещество	Наименование метода	μ	\bar{x} , %	s^2	s	ε , %	$t_{выч}$	$F_{выч}$	Продолжительность анализа, мин	Число операций
Изониазид	ВЭЖХ	100	99,58	0,5250	0,7250	0,67	1,53	3,33	7	6
	Ацидиметрия	100	98,75	1,7502	1,3229	1,24	2,50		12	4
Мегазид	ВЭЖХ	100	99,59	0,5989	0,7740	0,72	1,40	7,11	7	6
	Йодомерия	100	99,04	4,2589	2,0637	1,93	1,23		39	5
Фтивазид	ВЭЖХ	100	99,71	0,4570	0,6760	0,63	1,14	8,66	7	6
	Ацидиметрия	100	98,11	3,9578	1,9894	1,88	2,51		12	4

Вычисленные значения критерия Фишера сравнивали с табличными. Если $F_{выч}$ превышало табличное значение критерия Фишера $F(P, f_1, f_2)_{табл.}$, то различия в воспроизводимости методик являются значимыми. Из данных табл. 4 видно, что методика определения фтивазида по НД уступает по воспроизводимости методике ВЭЖХ ($F_{выч} > F_{табл.}$). Методики анализа изониазида и метазида не различаются по воспроизводимости. В качестве оптимальной выбирается та методика, у которой S^2 имеет меньшее значение, т.е. в данном случае оптимальной является методика ВЭЖХ.

Библиографический список

1. ФС 42-2081-96. Изониазид. – 6 с.
2. ФС 42-2468-96. Мегазид. – 6 с.
3. ФС 42-3266-96. Фтивазид. – 4 с.

УДК 615.212.099:616-008.84].074:543.544

И.А. Казарцев, Л.М. Федосеева

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Барнаул

Разработка методики внутригрупповой идентификации мидокалма методом ТСХ-скрининга

В настоящее время проблема химико-токсикологического анализа лекарственных препаратов – производных фенилалкиламина – становится всё более актуальной. Мидокалм, являющийся представителем этой группы лекарственных средств, широко распространён в среде больных наркоманией, которые в больших дозах (до 200-300 мг на приём) применяют его для снятия «ломки» при абстинентном синдроме. Однако идентификация мидокалма в ходе ненаправленного химико-токсикологического анализа зачастую затрудняется. Решение данной проблемы значительно упрощает метод ТСХ-скрининга [1], который модифицирован с учётом современных требований химико-токсикологического анализа [2].

Суть методики ТСХ-скрининга в следующем: при использовании смеси четырёх веществ-метчиков (хинин, аминазин, новокаин и дибазол) азотсодержащие органические основания (АСО) дифференцируются на пять хроматографических групп. Дальнейшая идентификация токсических веществ производится внутри хроматографической группы с применением методов физико-химического анализа.

Целью данной работы является решение аналитической задачи внутригрупповой идентификации мидокалма среди других АСО при применении методики ТСХ-скрининга с учетом современных требований судебно-химического анализа.

В качестве хроматографических пластинок использовались пластинки “Sorbfil”, производства ЗАО «Сорб-полимер» (Краснодар).

На первом этапе определялась хроматографическая группа, к которой относится мидокалм. Исследование проводилось в соответствии с методикой [2].

Далее проводился выбор системы для максимального разделения АСО, относящихся к одной с мидокалмом хроматографической группе, которая в методике обозначена как четвертая [2]. Для этого исследовано 25

монофазных и двухфазных систем. Поскольку дальнейшее увеличение компонентов системы приводит к ухудшению воспроизводимости в методе ТСХ, трёх и более фазные системы не исследовались [3].

Максимальное разделение достигалось при использовании двух хроматографических систем: бензол – бутанол (9:1) и гексан – диоксан (5:5).

Для облегчения идентификации и повышения воспроизводимости результатов, четвёртая хроматографическая группа дифференцировалась на три подгруппы, для чего в качестве внутригруппового метчика использован апрофен. К IV А подгруппе отнесены вещества, значение R_f которых при применении обеих выбранных систем оказался меньше значения R_f апрофена. Вещества, значение R_f которых было больше значения R_f апрофена, дифференцировались в IV В подгруппу. Все остальные АСО четвёртой хроматографической группы выделены в IV Б подгруппу (табл. 1).

Таблица 1 – Результат внутригруппового ТСХ-скрининга АСО четвёртой хроматографической группы

Вещество	Проявители				
	УФ-свет	Последовательная обработка		Калия йодплатинат	Реактив Драгендорфа
		Железа хлорид	Раствор натрия нитрита в кислоте хлорной		
Апрофен	—	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
<i>Подгруппа IV А</i>					
Галидор	—	—	—	Бледно-фиолет	Красно-оранж
Новокаин	—	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
Ремантадин	—	—	—	Зеленый	Красно-оранж
Тизерцин	—	Синяя	Усиление окраски	Фиолетовая	Красно-оранж
Триседил	—	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
Фенкарол	—	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
<i>Подгруппа IV Б</i>					
Анальгин	—	Фиолетов.	Исчезновение окраски	Фиолетовая	Красно-оранж
Курантил	Ярко-жёлтая	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
Фторацизин	—	Зеленая	Усиление окраски	Фиолетовая	Красно-оранж
Этионамид	—	—	—	Фиолетовая	Жёлтая
<i>Подгруппа IV В</i>					
Амидопирин	—	Фиолетов.	Исчезновение окраски	Фиолетовая	Красно-оранж
Верапамил	—	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
Кордиамин	—	Желтая	—	Зелено-коричн.	Красно-оранж
Мидокалм	Тёмно-бурая	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
Но-шпа	Жёлто-зелёная	—	—	Бурая	Красно-оранж
Оксазепам	Голубая	—	—	Белая	Красно-оранж
Папаверин	Светло-жёлтая	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
Протионамид	—	—	—	Белая	Красно-оранж
Тинидазол	—	—	—	Желтый	Желтая
Фенилкаберан	—	—	—	Бурая	Красно-оранж
Финлепсин	Голубая	—	—	Фиолетовая	Красно-оранж
Френолон	—	Красная	Усиление окраски	Фиолетовая	Красно-оранж
Этмозин	—	—	Бурая	Светло-фиолет.	Красно-оранж

Таким образом, в результате проведения внутригруппового ТСХ-скрининга установлено, что мидокалм относится к IV В подгруппе.

На завершающем этапе исследования проводился выбор проявителей, позволяющих однозначно идентифицировать мидокалм среди других веществ IV В-хроматографической подгруппы. С этой целью были исследованы: УФ свет, раствор калия йодплатината 3%, реактив Драгендорфа, последовательная обработка раствором железа хлорида (III) 5% и раствором натрия нитрита 5% в кислоте хлорной (табл. 1).

Как видно из табл. 1, применение совокупности указанных проявителей позволяет однозначно идентифицировать мидокалм среди других веществ изучаемой хроматографической группы.

Таким образом, в результате проведённых исследований разработана методика внутригрупповой идентификации мидокалма методом ТСХ скрининга, которая включает:

1. Применение в качестве подвижных фаз хроматографических систем бензол – бутанол (9:1) и гексан – диоксан (5:5), позволяет установить хроматографическую подгруппу, к которой относится мидокалм.

2. Использование в качестве проявителей УФ света, раствора калия йодплатината 3%, реактива Драгендорфа и последовательной обработки пластики раствором железа хлорида (III) 5% и раствором натрия нитрита 5% в кислоте хлорной приводит к однозначной идентификации мидокалма среди других веществ подгруппы.

Библиографический список

1. Карташов, В.А. Вариант ТСХ-скрининга ядовитых и сильнодействующих азотсодержащих органических оснований / В.А. Карташов, В.М. Овсянникова, Л.Е. Кудрикова // Судебно-медицинская экспертиза. – 1982. – № 3. – С. 39-41.
2. Казарцев, И.А. Модификация метода ТСХ-скрининга ядовитых и сильнодействующих азотсодержащих органических оснований / И.А. Казарцев // Науки о человеке: тезисы 6 Междунар. конгр. молодых ученых. – Томск, 2005.
3. Кирхнер, Ю. Тонкослойная хроматография / Ю. Кирхнер. – М., 1981. – Т. 1-2.

УДК 615.214'454.2:547.466.34.062

Г.В. Карапетьян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка методики количественного определения аминалона в суппозиториях

Аминалон по химическому строению представляет собой гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), которая является важнейшим медиатором торможения в ЦНС, а также участвует в энергетическом обеспечении мозга. Препараты ГАМК широко востребованы для лечения и коррекции самых различных психосоматических состояний. В настоящее время в клинике успешно применяется таблетированная лекарственная форма аминалона, однако введение лекарственных средств в форме таблеток не всегда адекватно задачам лечебного процесса. Поэтому при ряде острых состояний требуется такая форма лекарственных средств, которая обеспечивала бы максимально быстрое поступление препарата в кровяное русло, минуя при этом действие ферментов желудочно-кишечного тракта и печеночного антитоксического барьера. В связи с вышеизложенным становится несомненной актуальность поиска новых лекарственных форм ноотропных препаратов, таких как аминалон.

В связи с этим были разработаны состав и технология суппозиторий с аминалоном. На основании проведенных биофармацевтических исследований в качестве оптимальной основы рекомендуем полиэтиленгликолевую основу с введением 1% глицирама [1].

Для количественного определения аминалона в субстанции отечественные и зарубежные фармакопеи рекомендуют использовать метод неводного титрования [2]. Количественное содержание аминалона в таблетках согласно ФСП определяют методом формольного титрования [3]. Для количественного определения аминалона в разработанных суппозиториях была исследована возможность проведения спектрофотометрии в видимой области, основанной на цветной реакции аминалона с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы дикетогидринденкетогидринамина, имеющая сине-фиолетовую окраску [4].

Известно, что аминалон легко растворим в воде, мало растворим в спирте этиловом и других органических растворителях, поэтому извлечение из суппозиторий проводили водой [2].

Известно, что в случае отсутствия стандарта на исследуемую субстанцию в качестве такового при анализе лекарственных форм рекомендуется применять образец, отвечающий всем требованиям нормативно-технической документации. Поэтому при разработке методики количественного определения аминалона в суппозиториях в качестве рабочего стандартного образца был использован аминалон, отвечающий требованиям ФСП 42-02753365-02.

Предварительно было установлено, что компоненты основы исследуемых суппозиторий не взаимодействуют с раствором нингидрина.

Методика количественного определения аминалона в суппозиториях. Точную навеску (около 0,3 г) измельченной суппозиторной массы помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 30-40 мл воды очищенной, нагревали на водяной бане до растворения основы, охлаждали и доводили до метки тем же растворителем (раствор А). Содержимое колбы перемешивали и фильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 2 мл 2% спиртового раствора нингидрина и нагревали на кипящей водяной бане в течение 5 мин. Раствор охлаждали и доводили до метки водой очищенной (раствор Б). Измеряли оптическую плотность раствора Б при длине волны 570 нм (рис. 1).

Приготовление раствора стандартного образца (СО) аминалона. Точную навеску 0,0500 г препарата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 5 мл воды и доводили до метки (раствор А). 1,5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 2 мл 2% спиртового раствора нингидрина и нагревали на кипящей водяной бане в течение 5 мин. Раствор охлаждали и доводили до метки водой очищенной (раствор Б). Спектр поглощения измеряли на спектрофотометре СФ-2000-01 в области от 450 до 700 нм, используя кварцевые кюветы с толщиной слоя 1 см. Раствором сравнения служила вода очищенная. Установлено, что УФ спектр поглощения продукта реакции аминалона с нингидрином имеет максимум поглощения при длине волны 570 нм (рис. 1). Указанная длина волны была выбрана в качестве аналитической для количественного определения аминалона.

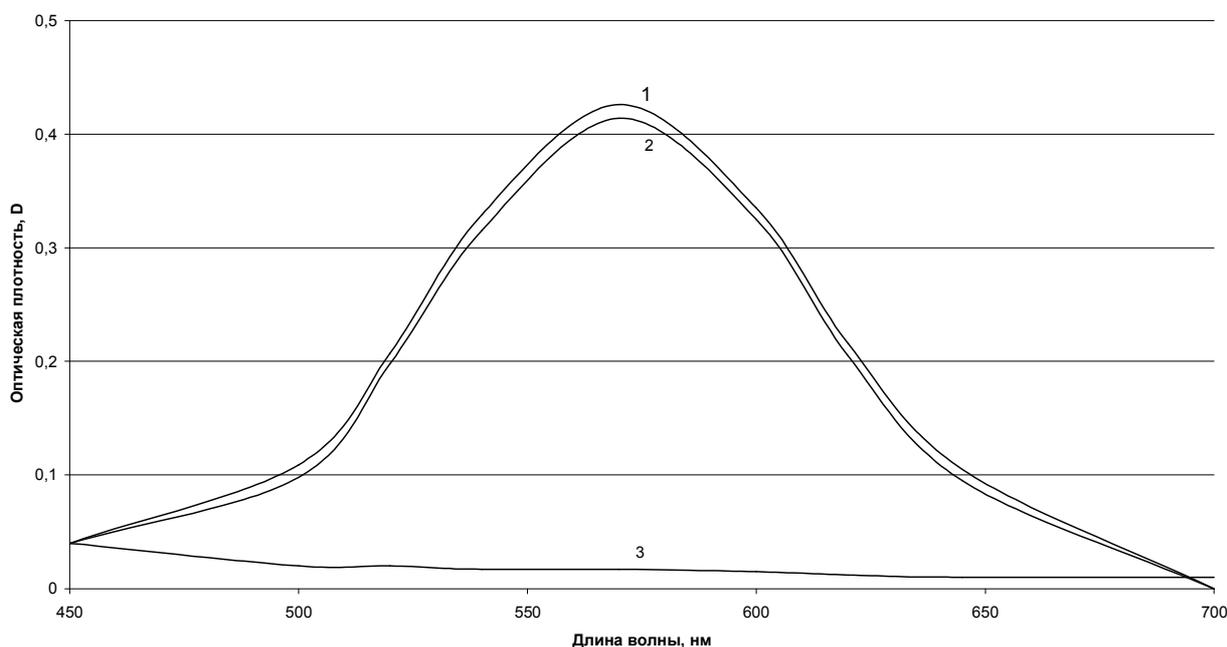


Рисунок 1 – Спектр поглощения продукта реакции аминалона с нингидрином: 1 – раствор СО аминалона; 2 – извлечение из суппозитория; 3 – извлечение из суппозиторной основы

Содержание аминалона (X , г) в пересчёте на среднюю массу суппозитория рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot C_{ст} \cdot 100 \cdot 100 \cdot P}{A_{ст} \cdot a \cdot 1,5 \cdot l},$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого раствора; $A_{ст}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца аминалона; $C_{ст}$ – концентрация раствора стандартного образца аминалона, г/мл; P – средняя масса суппозитория, г; a – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г; l – толщина рабочего слоя, см.

Результаты количественного определения аминалона в суппозиториях представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения аминалона в суппозиториях

Навеска суппозиторной массы, взятая на анализ, г	Оптическая плотность	Найдено аминалона, г	Метрологические характеристики
0,2947	0,412	0,476	$\bar{X} = 0,487$ $\sum(x_i - \bar{x})^2 = 0,0008$ $S = 0,129; S^2 = 0,0002$ $S_x = 0,0052$ $\Delta \bar{x} = 0,0135$ $\varepsilon = \pm 2,8\%$
0,2893	0,414	0,478	
0,3125	0,434	0,501	
0,2876	0,410	0,473	
0,3049	0,433	0,500	
0,2984	0,428	0,495	

Как следует из данных, представленных в табл. 1, относительная погрешность определения аминалона в суппозиториях не превышает $\pm 2,8\%$.

Таким образом, установлена возможность использования спектрофотометрического метода для количественного определения аминалона в разработанных лекарственных формах.

Библиографический список

1. Карапетьян, Г.В. Разработка составов и технологии суппозитория с аминалоном / Г.В. Карапетьян, Э.Ф. Степанова // Известия вузов. Северо-кавказский регион. Естеств. науки. – 2006 (Спецвыпуск). – С. 61-63.
2. ФСП № 42-02753365. Аминалон. – М., 2002. – 4 с.

3. Таблетки аминалона, покрытые оболочкой: проекты фармакопейных статей / Ведомости Фармакопейного комитета (прилож. к журн. «Фарматека»). – 1997. – № 1. – С. 20-21.
4. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия: учебник / В.Г. Беликов. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2003. – Ч. 2. – С. 242.

УДК 632.95:543.544.74

Л.Н. Карпова, А.А. Кузнецова

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Изучение хроматографического поведения пестицидов класса неоникотиноидов при их определении методом тонкослойной хроматографии

За последние десятилетия проблема применения пестицидов и некоторых химических веществ приобрела особую значимость и до сих пор является предметом острой полемики. Став неотъемлемой частью сельскохозяйственного производства, ядохимикаты позволили получать изобилие безопасных для здоровья продуктов питания. Тем не менее с течением времени общественное беспокойство по поводу токсического действия химических пестицидов возрастает. Остаточное содержание пестицидов в продуктах питания, их воздействие на здоровье – все эти факторы внесли свою лепту в постоянно растущую тревогу по поводу повсеместного использования пестицидов.

Особенно актуальной эта проблема стала в последние годы, поскольку современный механизм хозяйствования приводит к неуклонному росту числа земледельцев, занимающихся производством сельскохозяйственной продукции в условиях личных подсобных хозяйств.

Применение пестицидов в личных подсобных хозяйствах на территории нашей страны характеризуется рядом особенностей:

- широкая доступность пестицидов;
- разнообразие способов применения;
- широкий спектр обрабатываемых культур в условиях закрытого и, особенно, открытого грунта;
- отсутствие зон санитарного разрыва между соседними участками;
- использование для работы с пестицидами людей разных возрастов, не имеющих специальной подготовки, включая детей;
- отсутствие средств индивидуальной защиты при применении пестицидов.

Стоящая перед специалистами задача заключается в рациональном использовании пестицидов. Это необходимо для того, чтобы свести к минимуму связанные с ними факторы риска с максимально получаемыми при этом выгодами.

Во всём мире пестициды регистрируются, а следовательно и внедряются в народное хозяйство отдельно от других химических соединений. В настоящее время на территории нашей страны действует «Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. 2005 год». Это связано с особенностями этой группы средств химизации, которые заключаются в преднамеренном внесении пестицидов в окружающую среду, способности их циркулировать в природе и в связи с этим – возможности контакта широких масс населения с этими высоко биологически активными веществами [1].

Основой защиты урожая от вредителей являются инсектициды. В структуре инсектицидов, применяемых в России, высокий удельный вес занимают представители фосфорорганических соединений (ФОС) и синтетических пиретроидов. Однако высокая токсичность ФОС и возникшая резистентность вредителей к синтетическим пиретроидам обусловили необходимость разработки и внедрения представителей нового класса инсектицидов – неоникотиноидов [2].

В связи с растущей популярностью среди земледельцев именно этой группы пестицидов проблема изучения их кумуляции в продуктах питания стоит довольно остро. Несмотря на то, что предусмотрены достаточно низкие нормы расхода препаратов (60-100 г/га [3]), необходимо проанализировать, насколько полно происходит освобождение исследуемых объектов от неоникотиноидов.

С целью оптимизации условий проведения анализа было изучено хроматографическое поведение неоникотиноидов при ТСХ-исследованиях. По сравнению с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии этот метод менее чувствителен и специфичен, не даёт точной количественной оценки, но преимущество его в том, что он не требует специальной аппаратуры и при необходимости может быть использован в любой лаборатории [3]. Исследования проводились в 14 системах. Выбор подвижных фаз обоснован литературными данными по хроматографическому анализу неоникотиноидов. В ходе исследования в качестве подвижных фаз были использованы двух-, трёх- и четырёхкомпонентные системы. С целью изменения полярности систем варьировались соотношения компонентов. Детектирование проводили в УФ свете при длине волны 254 нм. Результаты проведённых исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Величины R_f неоникотиноидов в различных хроматографических системах

№ сист.	Подвижная фаза	R_f		
		Ацетамиприд	Имидаклоприд	Тиаклоприд
1	Гексан-ацетон 1:9	0,0	0,0	0,0
2	Гексан-ацетон 1:1	0,4	0,4	0,23
3	Гексан-ацетон 9:1	0,82	0,85	0,75
4	Гептан-ацетонитрил 3:7	0,62	0,72	0,62
5	Гептан-ацетонитрил 7:3	0,57	0,73	0,57
6	Гексан-изопропанол-ацетонитрил 25:50:25	0,76	0,75	0,6
7	Гексан-изопропанол-ацетонитрил 40:30:30	0,76	0,78	0,65
8	Гексан-изопропанол-ацетонитрил 50:40:10	0,54	0,52	0,36
9	Гексан-изопропанол-ацетонитрил 60:35:5	0,42	0,37	0,2
10	Гексан-изопропанол-ацетонитрил 70:25:5	0,27	0,21	0,1
11	Гексан-изопропанол-ацетонитрил 80:15:5	0,16	0,13	0,06
12	Гептан-изопропанол-ацетон 65:20:15	0,21	0,21	0,11
13	Гептан-изобутанол-ацетонитрил 40:30:30	0,4	0,36	0,25
14	Гексан-гептан-изопропанол-ацетон 40:30:20:10	0,17	0,14	0,06

Двухкомпонентные системы оказались неэффективны. В системе 1 все вещества остались в зоне первичной абсорбции. С увеличением содержания неполярного компонента величина R_f возрастает, но при этом не достигается полного разделения неоникотиноидов. При использовании гексана практически не разделяются ацетамиприд и имидаклоприд, а при использовании гептана – ацетамиприд и тиаклоприд.

Применение трёхкомпонентных систем позволило лишь незначительно изменить значения R_f , и только в двух системах 9 и 10 удалось добиться чёткого разделения всех неоникотиноидов. Хроматографирование смеси веществ в системе 10 подтвердило результаты, полученные при исследовании индивидуальных растворов.

Введение четвёртого компонента не повлияло на хроматографическое поведение изучаемых пестицидов.

При изучении чувствительности метода тонкослойной хроматографии получены данные о том, что исследуемые образцы концентрацией 0,001 мг/мл отчётливо проявились. Исходя из расчёта, что на 1 м² расход препаратов был 5-6 мг для ацетамиприда, 1-2 мг для имидаклоприда, 1,5-2 мг для тиаклоприда [4], была изучена чувствительность выбранного метода. Нанесение на пластину 1, 2, 5 и 10 мкл растворов веществ с концентрацией 1 мг/мл, т.е. 1, 2, 5 и 10 мкг соответственно, позволило видеть чёткие пятна для всех концентраций, нанесение меньших количеств веществ не дало результатов.

В заключение необходимо отметить, что наиболее эффективными системами для разделения неоникотиноидов являются гексан – изопропанол – ацетонитрил (70:25:5) и гексан – изопропанол – ацетонитрил (60:35:5). Чувствительность составляет 1 мкг.

Библиографический список

1. Грапов, А.Ф. Новые инсектициды и акарициды / А.Ф. Грапов // Успехи химии. – 1999. – Т. 68, № 8. – С. 773-784.
2. Спиридонов, А.М. Остаточные количества пестицидов в продуктах питания / А.М. Спиридонов // Здоровоохранение населения и среда обитания: экспресс-информ. – 2000. – № 1. – С. 17-21.
3. Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации: справ. изд. // Защита и карантин растений. – 2005. – № 6. – 372 с.
4. Белан, С.Р. Новые инсектициды: справочник / С.Р. Белан, А.Ф. Грапов, Г.М. Мельникова. – М.: ВНИИХСЗР, 2001. – 195 с.

УДК 615. 22. 099. 074: 543. 544. 5,068.7

Е.В. Компанцева, Г.А. Мартиросова, М.Г. Цыбулина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изолирование и определение триметазида в моче

В качестве объектов исследования использовали таблетки триметазида дигидрохлорида 0,020 г, покрытые оболочкой, технология которых разработана в Пятигорской государственной фармацевтической академии. Из литературы известно, что около 51% триметазида выделяется почками в неизменном виде [1].

Для обеспечения максимального извлечения данного лекарственного вещества из биологических объектов предварительными исследованиями были установлены оптимальные условия экстракции его из водного раствора [2]. Количественное определение триметазида в извлечении из водного раствора проводили методом УФ спектрофотометрии. Далее было показано, что определение триметазида в моче спектрофотометрическим методом невозможно из-за наложения спектров поглощения триметазида и экстрагируемых совместно эндогенных веществ биологической жидкости. Поэтому для обнаружения и количественного определения триметазида в моче был использован метод ВЭЖХ.

Исследования проведены на модельных смесях изучаемого вещества и мочи: 1 мл 0,01% раствора триметазидина дигидрохлорида смешивали с 99 мл мочи. Полученный раствор термостатировали при температуре 37°C одни сутки.

Изолирование триметазидина проводили из 25 мл мочи, к которой добавляли раствор натрия гидроксида 10 г/100 мл до pH=10 и экстрагировали 2 раза хлороформом порциями по 50 мл. Органическую фазу отделяли, расслаивали эмульсию с помощью натрия сульфата безводного, фильтровали и упаривали до сухого остатка. Полученный остаток растворяли в 3 мл спирта этилового 95% и анализировали с помощью ВЭЖХ в условиях, разработанных ранее [3]. Параллельно проводили изолирование и анализ извлечения из мочи, не содержащей триметазидин (контрольный опыт).

В результате исследований установлено, что пики компонентов мочи (1,2) и триметазидина (3) хорошо разделяются, и коэффициент разделения пиков (R_s) составляет 4,4 (рис. 1). Хроматограмма контрольного опыта содержала пики эндогенных веществ мочи (время удерживания – 1,8-2,5 мин.). Время удерживания для триметазидина – 6,2-6,9 мин.

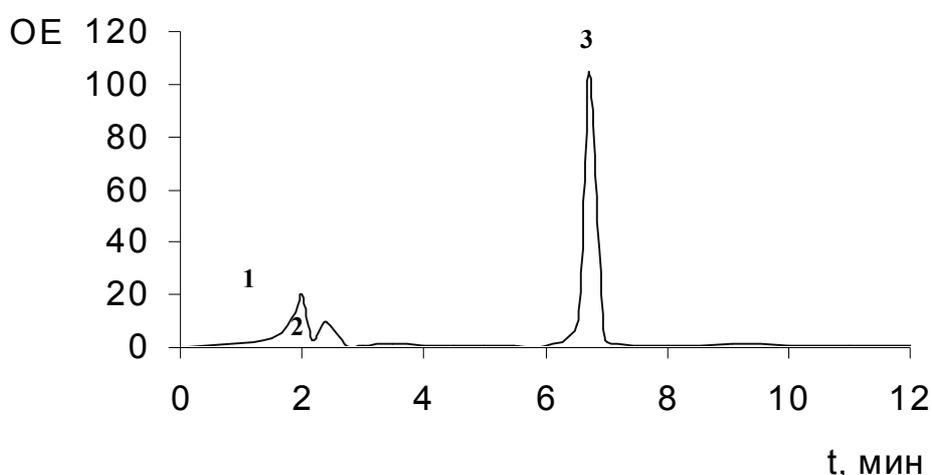


Рисунок 1 – Хроматограмма триметазидина в моче

Расчёт количества исследуемого вещества проводили методом абсолютной калибровки, используя площадь пика. Результаты количественного определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения методом ВЭЖХ триметазидина в моче

Внесено С, г	Найдено		Метрологические характеристики
	С, г	С%·х _і	
0,01095	0,01095	100,0%	$\bar{X}_i=95,7$ $S=4,62$ $S_{\bar{x}}=1,88$ $\pm\Delta \bar{X}=4,84$ $\varepsilon=\pm 5,06\%$ $t=2,57$
0,01080	0,01046	96,9%	
0,01045	0,00993	95,0%	
0,00998	0,00873	87,5%	
0,01025	0,00974	95,0%	
0,00996	0,00996	100,0%	

Полученные данные свидетельствуют, что предложенная методика изолирования позволяет выделить из мочи 95,7±4,84% триметазидина. В разработанных условиях анализа методом ВЭЖХ относительная ошибка определения не превышает ±5,06%.

Была проведена валидация с помощью следующих её параметров: специфичность, точность (правильность), воспроизводимость, линейная зависимость, аналитическая область методики.

Таким образом, разработана методика изолирования, обнаружения и количественного определения триметазидина в моче, которая была апробирована в опытах *in vivo*.

Библиографический список

1. Елисеев, О.М. Триметазидин (Предуктал). Новый подход в борьбе с ишемией миокарда / О.М. Елисеев // *Терапевтический архив*. – 1996. – № 8. – С. 57-63.
2. Мартиросова, Г.А. Изучение условий экстракции триметазида дигидрохлорида / Г.А. Мартиросова, Е.В. Компанцева, М.Г. Цыбулина // *Здоровье и образование в XXI веке: материалы V Междунар. науч.-практ. конф.* – М., 2004. – С. 249.
3. Компанцева, Е.В. Совершенствование методики обнаружения и количественного определения триметазида методом ВЭЖХ / Е.В. Компанцева, Г.А. Мартиросова, М.Г. Цыбулина // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: материалы 58-й межрегион. конф. по фармации и фармакологии*. – Пятигорск, 2003. – С. 214-215.

УДК 615.31.012:544.165:004.4

И.П. Кодониди, А. Дж. Алькаф, Г.С. Гутенёва, А.В. Изченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Логико-структурное обоснование, целенаправленный синтез и результаты иммуотропной активности N-арилсульфоновых производных 1,3-диазинона-4

Целью работы является логико-структурное обоснование иммуотропной активности в ряду 1,3-диазинонов-4.

Подавляющее большинство синтетических лекарственных средств, влияющих на иммунную систему, относятся к классам диазинов и диазонов, а также их конденсированным системам [1].

Сопоставляя строение соединений, обладающих иммуностимулирующей активностью, можно заметить, что их общим структурным признаком является 1 и 3 расположение атомов азота в гетероциклах. Производные пиримидина содержат два гетероатома азота, героатом азота в положении 3 пиридинового типа, а героатом азота в положении 1 является либо третичным, либо пиррольным [2]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что производные пиримидина характеризуются более стабильным иммуностимулирующим действием и малой токсичностью. Производные диазолов менее стабильны и более токсичны [3].

Исходя из этого, следует, что в основе прогнозируемых структур целесообразно иметь ядро диазина с 1-3 расположением гетероатомов азота. Анализ производных пиримидина, обладающих иммуностимулирующей активностью, позволяет выделить значимый структурный признак – карбонильную группу. Подавляющее количество лекарственных препаратов ряда пиримидина содержат карбонильную группу в положении «4» ядра гетероцикла, что в свою очередь способствует формированию сопряжённой системы =N-C=N-C=O.

Анализ структурных признаков позволяет утверждать, что решающий вклад в проявление иммуностимулирующей активности привносит ядро 1,3-диазинона-4 (рис. 1).

Обоснованность данного вывода требует подтверждения биологическим экспериментом. Для этой цели синтезированы соединения лидеры ряда N-арилсульфоновых производных 1,3-диазинонов-4, а именно 4-(2,6-диметил-5-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиримидил-1)бензолсульфамид (PDMS), 4,4'-Bis(2,6-диметил-5-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиримидил-1)дифенилсульфон (BisPDMD), 4-(2-фенил-4-оксохиназолил-3)бензолсульфамид (QPhS), 4-амино-4'-(2-фенил-4-оксохиназолил-3)дифенилсульфон (QPhD).

Следует подчеркнуть, что соединения PDMS и QPhS содержат остаток препарата стрептоцид, а соединения QPhD и BisPDMD можно рассматривать как производные противолепрозного препарата дапсон. Выбор исследуемых соединений основан на предположении, что ядро 1,3-диазинона-4 привносит иммуностимулирующие свойства в соединения сульфамидного ряда, обладающие иммуносупрессивными свойствами. С другой стороны, противолепрозный препарат диуцифон относится к производным дапсона, содержащего два фрагмента оксопиримидина и обладающего выраженным иммуностимулирующим эффектом [4]. Таким образом, результаты биологического скрининга позволят сделать вывод о вкладе как гетероциклического, так и арилсульфонового фрагментов в иммуотропную активность прогнозируемых структур.

Синтезированные соединения (PDMS и т.д.) были исследованы на иммуотропную активность *in vivo*. Исследования проводили на крысах линии Вистар. Животных разделили на контрольные и опытные группы. Контроля было два: контроль-1 – биологический (интактные животные) и контроль-2 – животные, получавшие препарат сравнения. В качестве препарата сравнения использовали метилурацил, аналог по действию и структуре. В качестве опытных групп были животные, получавшие исследуемые вещества, имеющие следующие шифры в группах: № 1 – QPhD, № 2 – QPhS, № 3 – PDMS, № 4 – BisPDMD. Вещества вводили в дозе 50 мг/кг в течение 4-х дней.

Иммунизацию животных осуществляли внутрибрюшинным введением эритроцитов барана в дозе 2×10^8 клеток/мл. Гуморальный иммунитет определяли методом безагарового локального гемолиза в монослое эритроцитов в модификации Каннинггея (A.J. Gunningham, 1965). Иммунный ответ оценивали по количеству АОК на 10^6 степени кариоцитов селезёнки. Клеточный иммунитет оценивали в лейкоцитарном мазке, определяя розеткообразующие клетки (РОК) в пересчёте на их % содержание.

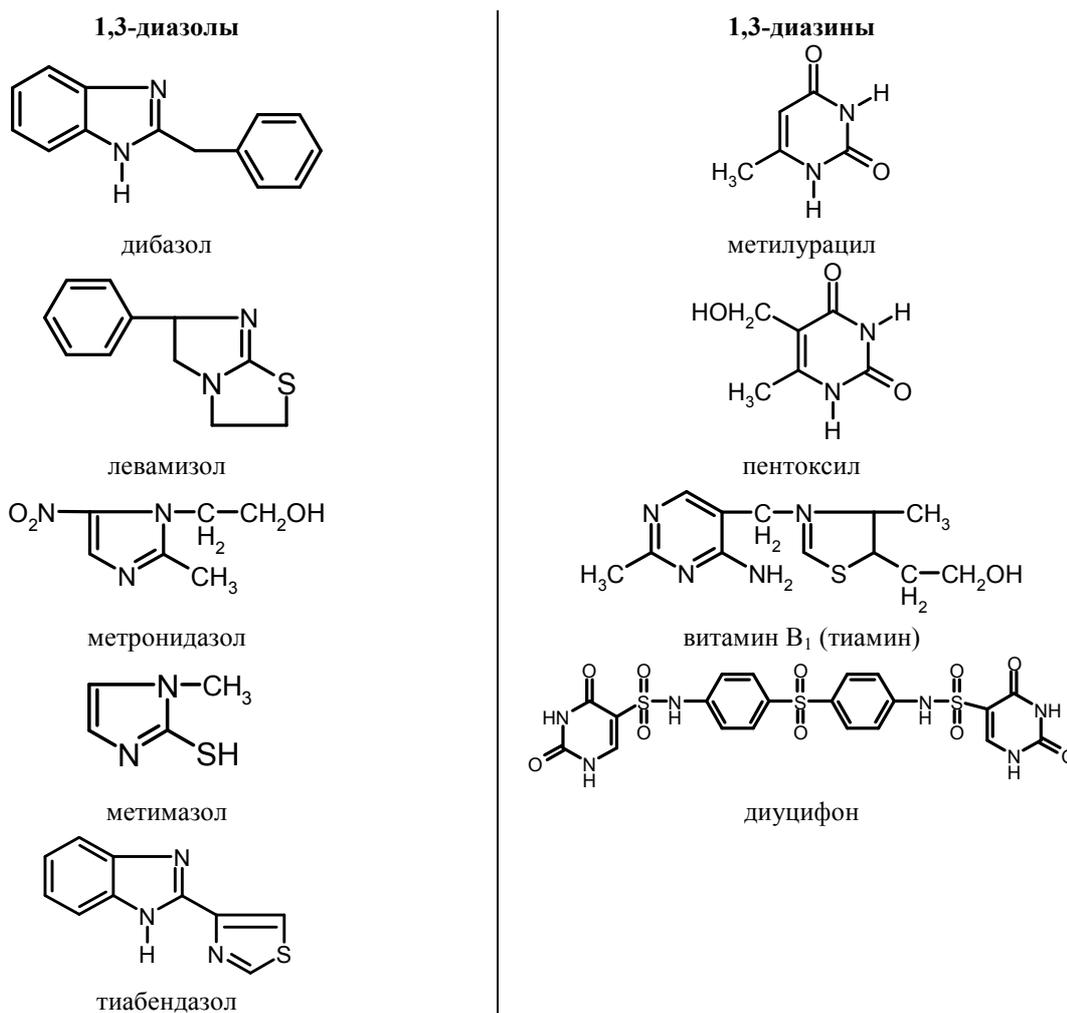


Рисунок 1 – Лекарственные вещества классов диазинов и диазолов, влияющие на иммунную систему

Таблица 1 – Оценка гуморального иммунитета*

№ п/п	Исследуемые группы	Количество АОКх10 ⁶ спленоцитов	Процентное содержание относительно контроля
1	Контроль-1 (интактные)	88,84±4,26	—
2	Контроль-2 (метилурацил)	100,4±3,61 <i>критерий t=2,06; P>0,05</i>	13,0↑
3	Опыт-1 (QPhD)	151,8±10,87 <i>критерий t=5,36; P<0,05</i>	70,8↑
4	Опыт-2 (QPhS)	78,6±8,84 <i>критерий t=1,04; P>0,05</i>	11,5↓
5	Опыт-3 (PDMS)	122,9±6,34 <i>критерий t=4,46; P<0,05</i>	38,3↑
6	Опыт-4 (BisPDMD)	68,6±5,68 <i>критерий t=2,84; P<0,05</i>	22,8↓

*Примечание: критерий *t* – относительно контроля-1.

Установлено, что введение веществ под шифром № Опыт-1 (QPhD) и Опыт-3 (PDMS) проявило иммуностимулирующий эффект, а введение веществ QPhS и BisPDMD привело к снижению иммунного ответа по гуморальному типу.

Таблица 2 – Оценка клеточного иммунитета*

№ п/п	Исследуемые группы	Количество АОКх10 ⁶ спленоцитов	Процентное содержание относительно контроля
1	Контроль-1 (интактные)	26,28±2,41	—
2	Контроль-2 (метилюрацил)	33,43±0,72 критерий t=2,84; P<0,05	26,8↑
3	Опыт-1 (QPhD)	45,43±2,46 критерий t=5,56; P<0,001	72,8↑
4	Опыт-2 (QPhS)	42,86±1,97 критерий t=5,2; P<0,001	63,1↑
5	Опыт-3 (PDMS)	39,71±2,44 критерий t=3,9; P<0,01	51,1↑
6	Опыт-4 (BisPDMD)	48,86±2,01 критерий t=7,18; P<0,001	85,9↑

*Примечание: критерий t – относительно контроля-1.

Установлено, что введение исследуемых веществ привело к иммуностимулирующему эффекту, причём введение вещества QPhD (опыт 1) и BisPDMD (опыт 4) дали максимальный ответ по клеточному типу.

Вывод. Пиримидиновые производные QPhD и PDMS проявили себя в качестве иммуностимулирующих веществ, формируя как клеточный, так и гуморальный ответ. Вещество BisPDMD проявило супрессирующий эффект на гуморальную форму иммунного ответа и стимулирующий эффект на клеточную форму. Следовательно, на величину иммуотропной активности оказывает влияние как гетероциклическая система, так и остаток лаурилсульфата.

Библиографический список

1. Сибиряк, С.В. Иммуотропная активность производных азолов и их конденсированных гетероциклических систем / С.В. Сибиряк, Ю.В. Строкин // Хим.-фармац. журн. – 1990. – № 11. – С. 10-24.
2. Лазарев, Д.Н. Стимуляторы иммунитета / Д.Н. Лазарев, Е.К. Алехин. – М.: Медицина, 1985. – 259 с.
3. Синтез и иммуотропная активность производных пиримидинов / В.П. Кривоногов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1993. – № 2. – С. 38-43.
4. Череев, А.Н. Экспериментальное исследование иммуотропных свойств диуцифона / А.Н. Череев, Н.М. Толоцаков, Л.Е. Костюков // Актуальные вопросы иммунофармакологии: сб. науч. тр. – М., 1987. – С. 118-132.

УДК 615.31.012.015.11:544.165:004.4

И.П. Кодониди, Л.М. Макарова, С.Х. Муцуева, С.Н. Бачманова, Л.Н. Жогло

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Молекулярное конструирование, целенаправленный синтез и антигипоксическая активность N-арилпроизводных 1,3-диазинона-4

Известно, что антигипоксическая активность в определенной мере взаимосвязана с антиаллергической и иммуотропной активностью и реализуется с помощью биохимических механизмов. Эта взаимосвязь, в частности, наблюдается в протекании индуцированных свободно-радикальных реакций [1].

Основываясь на предыдущих работах, подтвердивших, что данная взаимосвязь наблюдается для N-гетерилпроизводных 4-оксопиримидина, мы предположили, что она характерна и для N-арилпроизводных 1,3-диазинона-4. Вследствие этого представлялось интересным провести молекулярное моделирование на основе N-арилпроизводных 4-оксопиримидина и генетически связанных с ними бензаннелированных аналогов – хиназолинонов-4.

Предварительная оценка возможных проявлений биологической активности проводилась с помощью компьютерной программы PASS. В табл. 1 приводятся данные расчётов биологической активности, имеющих наиболее высокую степень вероятности. Анализируя расчётные данные, приведённые в таблице, можно сделать следующий вывод, что наиболее высокая вероятность проявления антиаллергической активности предполагается для всех анализируемых соединений. Вещества характеризуются высокой степенью психотропной активности, так как вероятность проявления анксиолитической, проивосудорожной, седативной активности максимальна. В компьютерном прогнозе синтезированных веществ отмечена высокая вероятность проявления антиаллергической активности, что возможно объяснить наличием N-арильного фрагмента. В то же время для производных хиназолинона-4 этот вид биологической активности выражен в большей степени. Такие виды активности как: проивосудорожная, анксиолитическая и противошоковая присущи производным хиназолинона-4. Это предположение возможно объяснить значительным вкладом гетероциклической системы в формировании указанных видов биологической активности.

Таблица 1 – Прогноз компьютерной программы PASS

Виды активности	QPhAnil	QPhAnest	QPhBb	QPhAcF	PDMAcF	PDEAcF
Антагонист лейкотриена С	75,5	72,0	73,1	85,0	57,0	58,0
Анксиолитик	66,8	30,6	27,3	50,0	—	—
Противосудорожная	65,7	52,4	49,9	57,0	—	—
Седативная	65,3	50,2	50,4	62,0	32,0	24,0
Ингибиторы Н-рецепторов	54,5	53,8	49,7	55,0	50,0	54,0
Антиаллергическая	54,6	46,4	43,6	61,0	23,0	41,0
Нейротропная	48,7	56,8	51,0	—	—	—
Антианемическая	41,0	42,2	43,5	53,0	38,0	35,0
Лечение ишемии сердца	52,4	60,7	63,7	51,0	—	—
Ингибитор ц-ГМФ-фосфодиэстеразы	23,1	25,6	29,0	72,0	58,0	53,0

Вероятность проявления противосудорожной, антиишемической, ингибитора ц-ГМФ-фосфодиэстеразы, антианемической активностей позволяет предположить антигипоксическое действие синтезированных 1,3-диазинонов-4. Исходя из этого, целесообразно было исследовать влияние данных соединений на устойчивость к гипоксии. Ядро хинозолинона-4, в отличие от 4-оксопиримидинов этой группы соединений, характеризуется достаточно высокой вероятностью проявления противосудорожной активности. Это является косвенным обоснованием для исследования синтезированных соединений на модели гипобарической гипоксии [2].

Методика. Эксперимент выполнен на белых мышах-самцах массой 20-25 г. Гипобарическую гипоксию моделировали с помощью компрессионной установки. Мышь помещали под стеклянный купол, из-под которого удалялся воздух до давления, равного давлению на высоте 11 000 м над уровнем моря. Гипоксическую устойчивость оценивали по времени (с) пребывания животных при заданном давлении до первых судорог [3].

Исследование проводили на 3-х группах лабораторных животных: контрольной (животные с гипоксией, которым вводили внутривенно физиологический раствор) и 2-х опытных (животные, которым вводили вещества в разных дозах). Объем вводимых жидкостей в контрольной и опытных группах был эквивалентный. Исследования антигипоксической активности исследуемых веществ, проводили в дозах 1, 10, 50 мг/кг, а препарата сравнения – янтарной кислоты в дозах 1, 10, 50, 300 мг/кг. Объекты исследования и препарат сравнения вводили за 20 мин. до моделирования гипоксии [3].

Для сравнительной оценки антигипоксической активности веществ использовали диаграммы, отражающие характер зависимости эффекта от дозы. С этой целью провели вычисление изменения (%) времени нахождения животных на заданной высоте относительно контрольной группы животных [4].

Статистическую обработку проводили внутри серии по t-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений), между сериями – по критерию инверсии Вилкоксона-Манна-Уитни [2].

Результаты. Экспериментально установлено, что все исследуемые вещества обладают антигипоксическим действием. Однако самым выраженным эффектом на модели гипобарической гипоксии обладает соединение QPhBb в дозе 1 мг/кг, которое по своей активности превосходит антигипоксикант – янтарную кислоту в дозе 300 мг/кг (рис. 1). Установлено также, что N-арилпроизводные хинозолинона-4 проявляют более высокую антигипоксическую активность в дозе 1 мг/кг, чем в дозе 50 мг/кг.

Исследуемые производные 1,3-диазинона-4 с остатками п-ацетофенона оказывают менее выраженное антигипоксическое действие, чем исследуемые N-арилпроизводные хинозолинона-4. Следует отметить то, что для исследуемых соединений этого класса установлена следующая особенность: при повышении дозы с 1 до 50 мг/кг их противогипоксическое действие увеличивается.

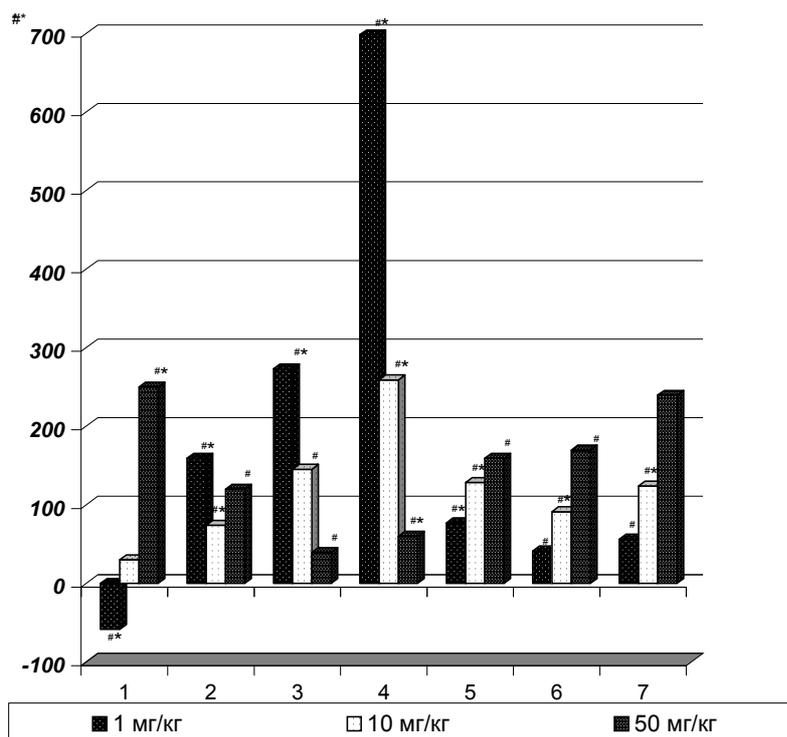


Рисунок 1 – Антигипоксическая активность: 1 – янтарная кислота; 2 – QPhAnil; 3 – QPhAnest; 4 – QPhBb; 5 – QPhAcF; 6 – PDMAcF; 7 – PDEAcF; * – $P < 0,05$ относительно контроля; # – $P < 0,05$ относительно янтарной кислоты в соответствующей дозе

Вывод. Результаты фармакологических исследований показали целесообразность изучения соединений ряда N-арилпроизводных 1,3-диазинона-4 в качестве перспективных средств коррекции гипоксических состояний. Учитывая, что при терапии многих заболеваний большое значение имеют лекарственные средства, повышающие устойчивость организма к дефициту кислорода, а также то, что программа PASS прогнозировала получение у N-арилпроизводных 1,3-диазинона-4 антиангинального, нейротонического действия, считаем целесообразным продолжение изучения соединений данного класса.

Библиографический список

- Смирнов, Л.Д. модуляция иммунного ответа антиоксидантами / Л.Д. Смирнов, В.С. Сускова // Хим.-фармац. журн. – 1989. – № 7. – С. 773-782.
- Синтез и фармакологические свойства амидиновых аналогов пирацетама / Т.А. Воронина [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1990. – № 11. – С. 26-29.
- Лукьянова, Л.Д. Кислородозависимые процессы в клетке и ее функция / Л.Д. Лукьянова, Б.С. Балмуханов, А.Т. Уголев. – М., 1982. – 301 с.
- Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000.

УДК 543:615.454:615. 28

Л.И. Котлова, Т.А. Смолянюк, И.В. Толкачева, Ю.Т. Новиков, Е.А. Фурина, П.А. Гагин

Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

Отдел специальных экспертиз экспертно-криминалистического центра ГУВД Тюменской области, г. Тюмень

ООО «Аптека Реагент», г. Тюмень

Изучение вопросов стандартизации лекарственных желатиновых плёнок, содержащих метиленовый синий, метилурацил, метронидазол

Применение известных лекарственных веществ в виде новых лекарственных форм, в частности в виде лекарственных желатиновых плёнок (ЛЖП), позволяет получить пролонгированные, экономичные, удобные и безопасные препараты с высокими потребительскими свойствами. Технология изготовления плёнок предусматривает наличие специального оборудования (приспособления для формования, сушильный шкаф, резак, и др.), необходим постадийный контроль, поскольку организовано малосерийное производство, оценка качества готовой продукции должна охватывать не только качественное и количественное определение действующих ингре-

диентов, но и другие показатели. Другими словами, целесообразна организация изготовления и контроля желатиновых плёнок в специализированной аптеке с соответствующим оборудованием и подготовленным штатом сотрудников. В Тюменском регионе изготовлением плёнок различного ассортимента занимается специализированная аптека «ООО Аптека Реагент», имеющая лицензию на данный вид деятельности. При переходе с уровня изготовления на уровень производства необходимо решение вопросов стандартизации выпускаемой продукции. В существующем ОСТе 95500.05.001-00. «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [1] приводится перечень требований, предъявляемых к нормативной документации на многие лекарственные формы, однако лекарственные плёнки среди них отсутствуют.

Целью данной работы явилась разработка критериев стандартизации желатиновых плёнок, в том числе разработка надёжных и воспроизводимых методик количественного анализа. Объектами исследования явились желатиновые плёнки с метиленовым синим, метилурацилом, метронидазолом [2,4], имеющими государственную регистрацию (табл. 1).

Таблица 1 – Состав и применение желатиновых плёнок с метиленовым синим, метилурацилом, метронидазолом

№	Состав	Применение
1	Метиленового синего 0,002 Желатина 0,2	Антисептическое средство при ожогах, стоматитах, воспалительных заболеваниях слизистой влагалища
2	Метилурацила 0,004 Желатина 0,2	Ускоряет процесс клеточной регенерации, ускоряет заживление ран
3	Метронидазола 0,01 Желатина 0,2	Для лечения пародонтитов (в случаях обнаружения в пародонтозных карманах трихомонад)

Таблица 2 – Спецификация желатиновых плёнок с метиленовым синим, метилурацилом, метронидазолом

Показатель качества	Метод контроля	ЛВ в ЛФ	Норма
Описание	Визуальный	Метиленовый синий	Твёрдые полимерные пластины тёмно-синего или чёрного цвета
		Метилурацил	Твёрдые полимерные пластинки жёлто-коричневого цвета
		Метронидазол	Твёрдые полимерные пластинки жёлто-коричневого цвета
Размеры	Микрометрический	Метиленовый синий, метилурацил, метронидазол	Длина 11,0±2,0 мм, ширина 8,0±2,0 мм, толщина 3,0±0,5 мм
Растворимость	Визуальный ГФХI, вып. 1, с. 175	Метиленовый синий, метилурацил, метронидазол	Практически нерастворимы в холодной воде, но набухают и размягчаются. Растворимы в горячей воде
Подлинность	Химические реакции Хроматография в тонких слоях сорбента (ТСХ)	Метиленовый синий	С цинковой пылью в кислой среде – обесцвечивание раствора
		Метилурацил	Соответствие пятен на хроматограммах растворов СО и извлечения из плёнок
		Метронидазол	Образование азокрасителя после восстановления нитрогруппы
Средняя масса	ГФХI, вып. 2, с. 150	Метиленовый синий, метилурацил, метронидазол	0,16-0,24
Потеря в массе при высушивании	ГФХI, вып. 1, с. 176	Метиленовый синий, метилурацил, метронидазол	Не более 16%
pH	Потенциометрический ГФХI, вып. 1, с. 113	Метиленовый синий, метилурацил, метронидазол	От 5,0-7,0
Микробиологическая чистота (по желатину)	ГФХI, вып. 2, с. 187 с Изменениями № 3	Метиленовый синий, метилурацил, метронидазол	Не более 10 ² в 1 г Категория 2 Не более 10 ¹ энтеробактерий и некоторых др. Г ".-" бактерий в 1 г Отсутствие сем. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Количественное определение	Фотоколориметрия	Метиленовый синий	0,0016-0,0024 г
	ВЭЖХ	Метилурацил	0,0038-0,0048 г
	Спектрофотометрический	Метронидазол	0,0098-0,0012 г
Упаковка	Согласно ГОСТ –17768-90		
Маркировка	Согласно МУ 9467-015-05749470-98		
Хранение	В сухом защищённом от света месте при комнатной температуре		
Срок годности	Срок годности 2 года		

На наш взгляд, в стандарт качества этих препаратов целесообразно включение следующих показателей: описание, размеры плёнок, растворимость, средняя масса, рН 1% водного раствора, остаточная влажность после высушивания, микробиологическая чистота. Спецификация лекарственных плёнок, включая упаковку, маркировку, транспортирование и хранение, представлена в табл. 2. Частично эти показатели введены в разработанные «Методические рекомендации по технологии и контролю качества желатиновых плёнок», внедрены в систему управления качеством продукции аптеки и являются обязательными при оценке каждой серии выпускаемой продукции. Тем самым обеспечивается один из важнейших принципов стандартизации – безопасность лекарственного препарата.

Следует отметить, что желатин как продукт гидролиза коллагенсодержащего сырья в своём составе содержит множество функциональных группировок, что усложняет идентификацию препаратов. Из перечня необходимых показателей качества ЛЖП особое место занимает разработка методов количественного определения как титриметрических, так и физико-химических. Однако следует учитывать отсутствие нейтральных свойств основы – желатина как белкового продукта. Более перспективными следует считать физико-химические методы контроля качества ЛЖП (например, фото- и спектрофотометрические), имеющие ряд преимуществ: достоверность, высокая чувствительность, экономичность, возможность унификации методик для определения лекарственных веществ различного химического строения в плёнках. Для каждого исследуемого лекарственного вещества были подобраны оптимальные условия анализа. Методики апробированы на модельных смесях, получены статистически обработанные результаты. Относительная погрешность определений метиленового синего в лекарственных желатиновых плёнках находится в пределах $\pm 2,78\%$, метилурацила – $\pm 2,50\%$, метронидазола – $\pm 1,31\%$.

Библиографический список

1. ОСТ 95500.5.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».
2. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2003. – Т. 2. – С. 160-161; 345-346; 388-389.*
3. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.*
4. *Применение лекарственных желатиновых пленок в медицине / В.Н.Ананьев [и др.]. – М.: Крук, 2001. – 200 с.*
5. *Стандартизация лекарственных желатиновых пленок, содержащих метиленовый синий / Л.И. Котлова [и др.] // Медицина и охрана здоровья' 2004: сборник научных трудов. – Тюмень, 2004. – С. 112-113.*

УДК 661.12:615.456

Ю.А. Кузьмина, Л.И. Громова, В.И. Чмут

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Графический метод определения осмолярности электролитных инфузионных растворов

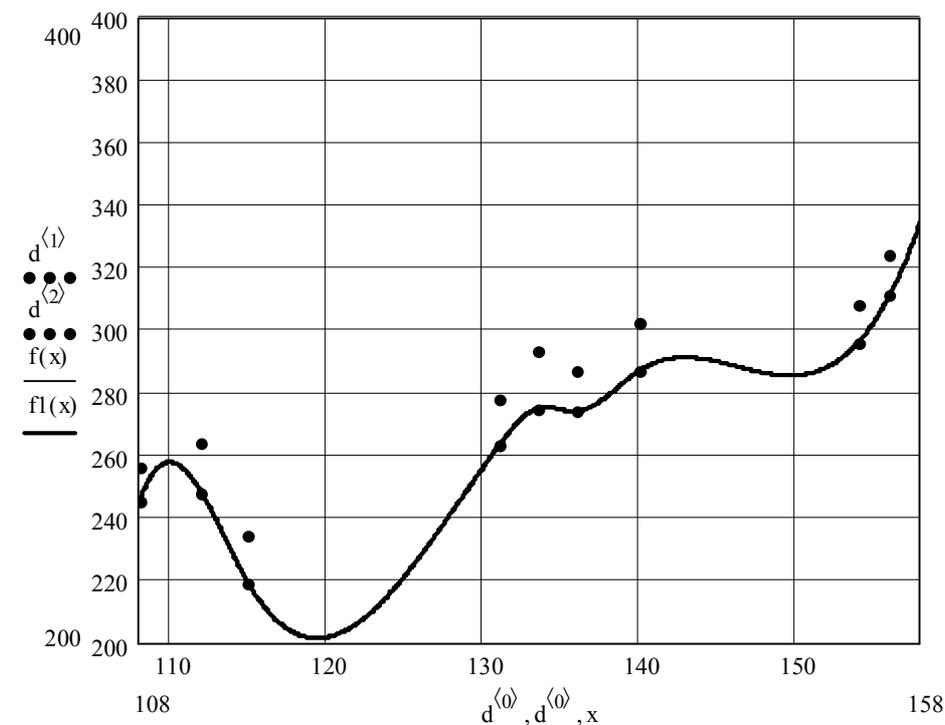
При таких критических состояниях, как изотоническая и гипертоническая дегидратация, гипохлоремический метаболический алкалоз, гиперкальциемия и других, применяется инфузионная терапия изотоническими растворами электролитов. К ним относятся раствор натрия хлорида 0,9%, хлосоль, трисоль, квартасоль, раствор Рингера, раствор Рингера-ацетата, раствор Рингера-лактата, раствор Хартмана, йоностерил, лактасол. Одним из важных медико-биологических показателей инфузионных растворов является осмолярность, то есть суммарная мольная концентрация ионов, атомов, молекул или частиц, создающих соответствующее осмотическое давление. Исходя из величины осмолярности, рассчитывается объём инфузии, скорость и суточная доза инфузионного раствора [1,3,4]. Известно, что значение осмолярности, определённое экспериментально, всегда меньше расчётной осмолярности, что объясняется неполной диссоциацией каждой из солей в присутствии других компонентов. Было интересно проверить соотношение и выявить взаимосвязь между расчётными и экспериментальными значениями осмолярности ряда изотонических электролитных растворов.

Исходя из фармакопейных составов этих растворов, для каждого были рассчитаны значения номинальной теоретической осмолярности и мольная концентрация входящих в состав ионов [1,3]. Поскольку каждый электролитный раствор содержит в наибольшем количестве ион натрия, можно предположить, что на величину осмолярности в наибольшей степени влияет именно его концентрация. Криоскопическим методом на миллиосмометре МТ-2 экспериментально определяли осмолярность и рассчитывали соответствующую осмолярность каждого из растворов по его плотности, которую определяли фармакопейным методом [2]. Полученные данные представлены в табл. 1.

С помощью программы Mathcad 2001 Professional Cubic Spline Interpolation были построены кривые зависимости теоретической и фактической осмолярности от концентрации иона натрия (рис. 1).

Таблица 1 – Сравнительные значения осмолярности изотонических электролитных растворов

Наименование раствора	Концентрация иона натрия, ммоль/л	Теоретическая осмолярность, мОсмоль/л	Экспериментальная осмолярность, мОсмоль/кг	Плотность раствора, кг/л	Фактическая осмолярность, мОсмоль/л
Раствор Рингера	156	324	308	1,00495	310
Раствор натрия хлорида	154	308	295	1,00453	296
Раствор Рингера-ацетата	140	302	285	1,00416	286
Лактосол	136	287	272	1,00393	273
Трисоль	133,5	293	275	1,00920	276
Раствор Хартмана	131	278	263	1,00417	264
Раствор Дарроу	115	234	219	1,00469	220
Квартасоль	112	264	247	1,00377	247
Хлосоль	108	256	244	1,00295	245

Осмолярность,
мОсмоль/л

— теоретическая осмолярность;
— фактическая осмолярность

Концентрация иона натрия, ммоль/л

Рисунок 1 – Зависимость теоретической и фактической осмолярности от концентрации иона натрия

Можно видеть, что изменения кривых и теоретической, и фактической осмолярности имеют одинаковый характер. Это даёт право предполагать, что, зная теоретическую осмолярность, можно с помощью построенных кривых определить осмолярность фактическую.

Данное предположение было проверено на инфузионных растворах Рингера-лактата и йоностерила. Рассчитав концентрацию иона натрия в этих растворах (табл. 2), по графику определили теоретическую и фактическую осмолярности и сравнили эти значения с расчётными и экспериментальными данными.

Таблица 2 – Сравнительные результаты определения осмолярности различными методами

Наименование раствора	Концентрация иона натрия, ммоль/л	Расчетная осмолярность, мОсмоль/л	Экспериментальная осмолярность, мОсмоль/л	Графический метод	
				Теоретическая осмолярность, мОсмоль/л	Фактическая осмолярность, мОсмоль/л
Рингера-лактат	128	249	240	253	242
Йоностерил	137	291	274	289	276

Значения осмолярности, определённые по графику, практически совпадают с осмолярностью, определённой на миллиосмометре МТ-2. Таким образом, возможно методом интерполяции по расчётному значению осмолярности определять фактическую осмолярность различных инфузионных растворов, не прибегая к достаточно продолжительному и трудоёмкому методу с использованием миллиосмометра.

Библиографический список

1. Барышев, Б.А. Кровезаменители компоненты крови: справочник для врачей / Б.А. Барышев. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: Человек, 2005. – С. 158.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 24-25.
3. Синева, Д.Н. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств / Д.Н. Синева, Л.Г. Марченко, Т.Д. Синева. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: Невский диалект, 2001. – С. 121-247.
4. Хлябич, Г.Н. Инфузионная терапия и клиническое питание Фрезениус АГ-ДАГ: пер. с нем. / Г.Н. Хлябич. – Научно-медицинское отделение фирмы Фрезениус АГ Бад-Хамбург, 1992.

УДК 615.281.9'451.22.074:543

И.Я. Куль, А.Ю. Саенко, И.С. Олымская

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Стандартизация детского противотуберкулёзного сиропа, содержащего этионамид

Из числа известных противотуберкулёзных лекарственных средств II ряда этионамид нашёл применение для лечения этого заболевания у детей. В связи с тем, что отечественной промышленностью не выпускаются детские противотуберкулёзные лекарственные формы, целью данной работы была разработка состава и стандартизация сиропа с этионамидом.

Так как этионамид нерастворим в воде, готовили сироп-суспензию, в который вводили протектор – пиридоксина гидрохлорид, устраняющий побочное действие этионамида [1]. В качестве пролонгатора добавляли пектин яблочный и корригенты: кислоту лимонную и эссенцию кокосовую [2]. Таким образом, сироп имел состав:

Этионамида	2,0
Пиридоксина гидрохлорида	0,4
Пектина яблочного	1,5
Кислоты лимонной	0,5
Эссенции кокосовой	0,1
Сиропа сахарного простого	95,5

Идентификацию ингредиентов сиропа проводили методом тонкослойной хроматографии. На линию старта пластинки «Сорбфил» размером 10×10 см наносили по 0,005 мл (5 мкг) 0,1% растворов стандартных образцов этионамида и пиридоксина гидрохлорида в спирте этиловом 95%. Для анализа сиропа 1,0 г его растворяли в 10 мл спирта этилового 95%, остаток сахара отфильтровывали. На пластинку «Сорбфил» на линию старта наносили 0,02 мл фильтрата. Пластинку с нанесёнными пробами высушивали на воздухе в течение 1-2 минут, затем помещали в хроматографическую камеру с системой: спирт этиловый 95% – хлороформ – раствор аммиака 25% (10:10:1). Хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителя доходил до края пластинки, её вынимали, сушили на воздухе и просматривали в УФ свете (254 нм). Зоны адсорбции этионамида имели на зелёном фоне коричневую окраску ($R_f=0,81$), зоны адсорбции пиридоксина гидрохлорида – светло-сиреневую ($R_f=0,49$).

Количественное определение этионамида и пиридоксина гидрохлорида проводили спектрофотометрическим методом. Предварительно были изучены УФ спектры поглощения лекарственных веществ в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной. Установлено, что этионамид имеет максимум светопоглощения при длинах волн 278-282 нм и плечо на участке 315-325 нм. У пиридоксина гидрохлорида максимум поглощения находится при длине волны 288 нм, а в области 315-325 нм он не имеет светопоглощения и поэтому не мешает количественному определению этионамида. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения ингредиентов сиропа

Ингредиент	n	\bar{x}	S	S _x	ΔX	ϵ , %
Этионамид	6	2,026	0,0496	0,0202	0,0521	$\pm 2,57$
Пиридоксина гидрохлорид	6	0,403	0,0081	0,0033	0,0085	$\pm 2,11$

Как следует из табл. 1, относительная погрешность анализа этионамида не превышает $\pm 2,57\%$, а пиридоксина гидрохлорида $\pm 2,11\%$.

Правильность (точность) предлагаемых методик определяли на модельных смесях, приготовленных с количественной точностью и содержащих все компоненты лекарственной формы. Содержание ингредиентов определяли предложенным методом. Для этого был построен трёхуровневый эксперимент по 3 опыта на каждом уровне. Аналитическая область методики составляла $\pm 10\%$ от определяемой массы ингредиента в лекарственной форме: $2,0 \pm 0,2$ г для этионамида и $0,4 \pm 0,04$ г для пиридоксина гидрохлорида. Так, верхнему уровню этионамида соответствует масса 1,80 г, среднему – 2,0 г, нижнему – 2,2 г. Соответственно для пиридоксина гидрохлорида – 0,36, 0,40 и 0,42 г. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили по ГФХ1, результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Данные метрологической оценки анализа этионамида и пиридоксина гидрохлорида

Ингредиент	Уровень	Масса		μ	\bar{X} , %	S ²	S	ΔX	ϵ , %	t _{выч}	t _{табл}
		Взято, г	Найдено, %								
Этионамид	I	1,80	1,805	100	99,74	0,6599	0,8124	0,948	0,95	0,96	3,5
			1,782								
			1,810								
	II	2,00	1,977								
			1,980								
			2,010								
	III	2,20	2,213								
			2,198								
			2,177								
Пиридоксина гидрохлорид	I	0,36	0,3612	100	99,69	0,5037	0,7097	0,828	0,83	1,31	3,5
			0,3569								
			0,3618								
	II	0,40	0,3965								
			0,3962								
			0,4017								
	III	0,44	0,4421								
			0,4355								
			0,4365								

Данные табл. 2 указывают на то, что значение вычисленного критерия Стьюдента (t_{выч}) для обоих ингредиентов меньше табличного значения t_{99%; 8}=3,50, из этого следует, что гипотеза $|\mu - \bar{x}| \neq 0$ может быть отвергнута и это позволяет считать результаты выборок свободными от систематической ошибки.

Для определения воспроизводимости были рассчитаны величина стандартного отклонения S, дисперсия S² и определены границы доверительных интервалов.

Таким образом, при помощи валидации установлено, что предлагаемые методики количественного определения являются правильными, точными, специфичными и воспроизводимыми. Следовательно, они могут быть использованы для стандартизации ингредиентов сиропа: этионамида и пиридоксина гидрохлорида.

Выводы

1. Разработан состав и способы качественного и количественного анализа детской противотуберкулезной лекарственной формы – сиропа с этионамидом и пиридоксина гидрохлоридом.

2. Проведена валидационная оценка предлагаемой методики анализа, которая показала отсутствие систематической ошибки, подтвердила её правильность, точность, специфичность и воспроизводимость.

Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. – 14-е изд. перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 2. – С. 366.
2. Саенко, А.Ю. Разработка состава противотуберкулезного сиропа с этионамидом / А.Ю. Саенко, Э.Ф. Степанова, И.С. Олымская // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 131-132.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

Л.А. Кумышева, С.Н. Коростылев, С.Д. Марченко

Московская медицинская академия им И.М. Сеченова, г. Москва

ФГУП Межбольничная аптека УД Президента РФ, г. Москва

Молекулярные маркеры как средство обеспечения качества лекарственных средств (Обзор)

Растения являются старейшим источником лекарств для человека. Эффективность таких лекарств проверена в течение сотен лет при многих заболеваниях. Сегодня компоненты, полученные из растительного лекарственного сырья, также лежат в основе многих эффективных лекарственных средств, применяемых в современной медицине. Однако, несмотря на очевидный прогресс в понимании причин, лежащих в основе многих заболеваний человека, и современные подходы к дизайну лекарственных веществ, ряд заболеваний не поддаётся лечению такими современными средствами, что иногда вызывает разочарование в возможностях медицины. В дополнение к этому повышенный интерес к «натуральным продуктам» приводит к огромной популярности растительных лекарственных средств, очевидно отмечаемой во всем мире (особенно в развитых странах).

Применение лекарственных средств, полученных из растений, составляет большую часть нетрадиционной и альтернативной (комплементарной) медицины. Мировой рынок растительного сырья лекарственных средств и БАД из него имеет ежегодный прирост около 10%. Общая тенденция, ведущая к увеличению спроса на лекарственные растения для изготовления фармацевтической, фитохимической, пищевой, косметической и другой продукции делает перспективным данный сектор промышленности и торговли.

Большинство используемого в производстве растительного лекарственного сырья получено из естественных природных источников с различной географической локализацией, климатическими условиями. На содержание активных веществ в нём влияют возраст растения, сезон и время сбора и т.д. Условия, в которых материал был получен, условия его хранения, обработки и транспортировки не всегда могут быть оценены. В конечном итоге эти факторы существенно влияют на его качество и соответствие стандартам. В то же время требованием потребителей (и национальных регуляторных органов) является высокое качество средств из растительного сырья, доказанная их эффективность и безопасность.

В прошлом качество традиционных лекарственных средств (большую часть которых составляют лекарственные растения) определялось прежде всего большой практикой и опытом, передаваемым из поколения в поколение, поскольку изготовление таких лекарств, как правило, происходило в месте их применения (т.н. домашние лекарства). Такая практика в определённой степени гарантировала качество и однородность продукта, использование правильных материалов и методов. Однако существующая сегодня практика производства лекарственных средств из растительного сырья в большем масштабе для массового применения требует строгого контроля производства таких средств, что должно обеспечить их качество и безопасность.

Безусловно, основным фактором, определяющим качество лекарственных средств из растений, является правильная его идентификация и обеспечение качества исходного сырья. Это необходимое условие гарантии воспроизводимости качества растительного препарата, от которого зависят его безопасность и эффективность [15]. При этом важную роль играют стандартизация и контроль качества с правильной интеграцией классических и современных научных методик.

Фармакогнозия в основном идентифицирует и оценивает качество растительного сырья с помощью рутинных ботанических, морфологических и органолептических параметров лекарственного сырья, которые не всегда полноценно отражают его характеристики. Конечно, применение спектрометрических, ЯМР, ВЭЖХ-МС и ГЖХ-МС и т.п. методов является хорошим способом оценки химического профиля и, как следствие, качества растительного сырья. В то же время химические методы при анализе растительного сырья в некоторых случаях имеют ограничения, связанные с большим количеством биологически активных соединений, так как часто только комбинация свойств каждого из них вызывает необходимый терапевтический эффект. Поэтому, помимо количественных значений того или иного химического соединения, входящего в состав растительного сырья, важное значение имеет и их относительное содержание.

Перспективным направлением оценки качества растительного сырья является также использование биосенсоров, которые являются устройством, содержащим биологические компоненты (ферменты, антитела, ДНК и др.) и преобразователи сигнала (электроды, оптические датчики и т.п.). Биосенсоры разрабатываются в основном для рутинного анализа в клинической диагностике, для контроля пищевых продуктов и окружающей среды. В то же время применение биосенсоров возможно и для оценки биологической активности комплекса химических соединений, входящих в состав растительного сырья и лекарственных средств из него.

Известно, что одни и те же лекарственные растения, имеющие морфологическую идентичность, существенно отличаются по своим свойствам. В определённой мере это связано с некоторой модификацией их генетического аппарата и соответственно с уровнем экспрессии тех или иных генов. Для оценки их активности и соответственно свойств растительного сырья можно использовать такие молекулярные маркеры, как нуклеиновые кислоты. Для точной идентификации растительного сырья потенциально эффективным способом оценки может

быть использование современных молекулярно-биологических методов. Молекулярные маркеры на основе ДНК применяются в таких областях, как таксономия, физиология, эмбриология, генетика и т.д. Методы с применением этик маркеров широко используются для выявления видов растений, имеющих медицинское значение. Новая фармакогнозия включает использование генотипически опосредованных молекулярных методов, позволяющих получить наиболее полные характеристики растительного сырья.

Молекулярные маркеры относятся преимущественно к химическим компонентам, включая первичные и вторичные метаболиты и другие макромолекулы, такие как нуклеиновые кислоты. ДНК-маркеры обладают рядом преимуществ по сравнению с обычными фенотипическими маркерами. ДНК-маркеры являются наиболее достоверными, так как генетическая структура является уникальной для каждого вида и не зависит от возраста, состояния и от факторов окружающей среды [8]. ДНК может быть выделена из сырого или высушенного растительного материала [50]. Для оценки полиморфизма ДНК применяются различные виды молекулярно-биологических методик [24]. К ним относятся методы молекулярной гибридизации, полимеразой амплификации (ПЦР), анализа нуклеотидных последовательностей и т.д.

Наличие в образце растения определённых нуклеотидных последовательностей может служить наиболее специфичным критерием присутствия в нём определённых генов. Выявить их можно с помощью метода молекулярной гибридизации, который основан на возможности гибридизации между искусственно создаваемыми на основе одноцепочечных последовательностей (рибо- или дезоксирибо-, олиго- или полинуклеотидных) мечёных зондами (радиоактивным изотопом, ферментом флуорохромом и т.д.) комплементарными им последовательностями в мишенях – анализируемых молекулах ДНК или РНК, расщеплённых с помощью рестрикционных ферментов. Метод обладает высокой чувствительностью, быстротой анализа (от нескольких часов до нескольких дней), он быстро развивается в последние годы и используется как для исследовательских целей, так и для решения важных практических задач. С помощью этого метода возможен анализ полиморфизма по длине рестрикционных фрагментов ДНК (RFLP), который используется для молекулярного анализа геномов и построения генетических карт, локализации генов в сложных геномах, для установления различия между близкородственными особями. С помощью этого метода были изучены внутривидовые различия в родах *Glycythiza*, *Echinacea*, *Cirsium* и *Arabidopsis* [10,25,29,55]. Метод RFLP применялся для оценки межвидовых генетических различий внутри рода *Capsicum*, а также для ДНК-дактилоскопии некоторых сортов перца [36]. С помощью RFLP маркёров были установлены генетические различия внутри сорта *Brassica campestris* [14]. RFLP анализ также является эффективным в прогнозировании содержания фитохимических маркеров в зародышевой плазме культивируемой *Echinacea purpurea* [4] и некоторых родственных ей диких видов.

В некоторых случаях искомая нуклеотидная последовательность присутствует в недостаточном для обнаружения количестве, и содержание отдельных уникальных последовательностей в геноме может быть недостаточным для выявления гибридизацией. В этих случаях используется метод амплификации *in vitro* отдельных последовательностей ДНК или локусов с помощью специфических или случайных олигонуклеотидных праймеров и термостабильного фермента ДНК-полимеразы (ПЦР).

ПЦР возможна, если известна первичная структура хотя бы небольшого участка (около 100 нуклеотидов) анализируемой молекулы ДНК. На основе этой реакции разработаны методы, в которых используются случайные праймеры и случайно амплифицированная полиморфная ДНК (RAPD). RAPD широко используется для изучения геномов лесных древесных видов, конструирования генетических карт, анализа генетической структуры популяций, генотипирования, маркирования признаков, а также в реализации целого ряда селекционных программ [52].

Было обнаружено, что молекулярные маркеры на основе RAPD являются эффективными для оценки дифференцировки различных образцов *Taxus wallichiana*, *Melia azedarach*, *Juniperus communis* L., *Codonopsis pilosula*, *Allium schoenoprasum* L., *Andrographis paniculata*, собранных в различных географических регионах [1,17,18,19,32,40]. Представители трёх различных видов *Scutellaria* [51] и три подвида *Melissa officinalis* [22,53], произрастающие в Китае, были дифференцированы с помощью RAPD. Этот же метод использовался как дополнение к ботаническим данным для сортовой характеристики кенафа (*Hibiscus cannabinus* L.) [13]. RAPD может служить инструментом определения сорта и генетической чистоты лекарственных растений, что показано на примере *Capsicum annuum* [23]. Случайно амплифицированная полиморфная ДНК служила средством выявления различий среди жожобы (*Simmondsia chinensis* L. Schneider), *Vitis vinifera* L. и чая (*Camellia sinesis*) [2,42,48]. Была сделана попытка оценить популяционную структуру *Podophyllum peltatum*, чтобы установить общую распространённость полезных вторичных метаболитов с помощью молекулярных маркеров [28]. RAPD применялся для создания карт генетической связи *Eucalyptus grandis* и *Eucalyptus urophylla* [21]. Маркёры RAPD были разработаны для генетического картирования тиса тихоокеанского (*Taxus bravifolia* Nutt.) [20]. С помощью маркёров RAPD образцы сухих фруктов *Lucium barbarum* дифференцировались от родственных видов [56]. Метод RAPD также использовался для определения компонентов китайского растительного лекарственного средства *Yu-ping-feng-san*. В данном исследовании присутствие трёх растений (*Astragalus membranaceus*, *Ledebouria seseloides* Wolff и *Atractylodes macrocephala* Koidz) в технологии приготовления лекарственного средства было выявлено с помощью одиночного RAPD-праймера [12]. Были выявлены три RAPD-

праймера, которые позволяли успешно различать три вида *Atractylodes* из китайской рецептуры, продаваемой на местных рынках [9]. В другом исследовании три случайных праймера использовались для выявления генетической гетерогенности лекарственных материалов на основе *Astragalus*, продаваемых на тайванском рынке. Праймеры были разработаны для гибридизации с гипервариабельными концами микросателлитных локусов, что позволяло выявить ДНК-полиморфизм среди пяти видов *Eucalyptus* [30]. Метод RAPD был использован для идентификации 8 типов сухих корневищ *Coptis* и одного типа корневища *Picrorrhiza*, являющегося более дешёвым и менее эффективным заменителем первого на китайском рынке растительных препаратов [11]. С помощью метода RAPD проведена характеристика видов *Echinacea* с целью выявления возможных фальсификатов продукта [54]. RAPD-дактилоскопия была разработана для оценки хемотипических различий в составе масла трех различных генотипов *Pelargonium graveolens* и составе флавоноидов видов *Aconitum* [39].

ДНК-профиль использовался для определения филогенетической связи между хемотипами *Acorus calamus*, различающимися по составу их эфирного масла. Характеристика с помощью RAPD-маркеров *Artemisia annua*, произрастающего в Индии и содержащего противомаларийное вещество – артемизинина, показала, что в зависимости от района сбора в различных регионах Индии существенно отличается хемотип этого растения. Данное исследование также выявило существование высоких уровней генетических различий в индийской популяции *Artemisia annua*, несмотря на географическую изоляцию, что даёт возможность дальнейшей его селекции в сторону увеличения содержания в нём артемизинина. Была также сделана попытка исследовать различия компонентов эфирных масел и межвидовые различия с помощью метода RAPD [37]. Морфологические, химические и генетические различия в 12 образцах базилика (*Ocimum gratissimum* L.) были исследованы с целью определения возможности использования эфирных масел и флавоноидов в качестве таксономических маркеров, а также с целью исследования связи между RAPD и этими химическими маркерами [46]. Была предпринята попытка маркер-опосредованного отбора клонов чеснока с помощью маркеров RAPD [16]. Маркеры RAPD были использованы для отбора малораспространенного растения *Piper longum* для консервации [33]. Кроме того, была исследована возможность применения маркеров RAPD для стандартизации растительных препаратов, содержащих аюрведические лекарственные вещества, такие как *Emblica officinalis* и *Tinospora cordifolia* [34,51].

Другая модификация ПЦП – реакция с произвольными праймерами – *arbitrarily primed polymerase chain reaction* (AP-PCR) модификация стандартного метода ПЦП, позволяющая осуществлять амплификацию целевых последовательностей ДНК с помощью произвольно взятых праймеров, без предварительного знания нуклеотидных последовательностей данного генома. Метод позволяет выявлять полиморфизм между различными сортами растений. Этим методом проводилась генетическая дактилоскопия и оценка полиморфизма ДНК китайского препарата *Kw-Di-Dan* (*herba elephantopi*) с целью определения его оригинальности [6]. С помощью AP-PCR проведена ДНК-дактилоскопия *Taraxacum mongolicum* и его фальсификатов [22].

Среди основанных на применении ПЦП молекулярно-биологических методов исследования лекарственных растений выделяется метод так называемого DAF-PCR (ДНК-фингерпринт). DAF-PCR («геномная дактилоскопия») позволяет исследовать полиморфизм множества локусов повторяющихся последовательностей (мультилокусный анализ). Анализ проводится тем же способом, что и в случае RAPD, но в качестве специфического гибридизационного зонда используются последовательности повторяющихся последовательностей – минисателлитов. Показано, что с помощью данного подхода в геноме можно выявить более 30 высокополиморфных локусов, что достаточно для индивидуальной идентификации растений [45]. В фармакогнозии метод DAF-PCR применялся для выявления подделок и заменителей китайского традиционного лекарства *Magnoliae officinalis* [49].

Метод оценки полиморфизма промежуточных повторов простых последовательностей (ISSR) – это специфическая система для выявления полиморфизма праймеров, в которой терминально присоединяющийся праймер, специфичный для отдельного повтора простых последовательностей (SSR), используется для амплификации ДНК между двумя противоположными SSR одного типа. Полиморфизм имеет место всякий раз, когда один геном отсутствует в одном из SSR или имеет делецию или вставку, которая изменяет расстояние между повторами. Для создания ISSA-маркеров используют праймеры, комплементарные микросателлитным повторам и несущие на одном из концов последовательность из двух-четырёх произвольных нуклеотидов. Такие праймеры позволяют амплифицировать фрагменты ДНК, которые находятся между двумя достаточно близко расположенными микросателлитными последовательностями. Аналогично RAPD и AFLP для создания ISSR-маркеров не требуется предварительного знания нуклеотидной последовательности исследуемой ДНК. Метод обладает хорошей воспроизводимостью и может быть с успехом использован для выявления межвидовой и внутривидовой генетической изменчивости и идентификации видов растений. С помощью маркеров ISSR были охарактеризованы различные образцы *Cannabis sativa*, а образцы *Arabidopsis thaliana* L. были дифференцированы с помощью расщеплённой амплифицированной полиморфной последовательности и маркеров ISSR [3,26]. Было установлено, что ISSR-PCR является эффективным и надёжным методом выявления зиготических ростков цитрусовых интерполлидных гибридов [43]. Молекулярные маркеры ISSR использовались для определения половых и апомиктических потомков внутривидовых скрещиваний у *Hypericum perforatum* [41].

Для исследования вариабельности генома в целом может быть также использован недавно разработанный подход, известный как полиморфизм длин амплифицированных фрагментов (AFLP) [47]. Этот метод не требует ни предварительного клонирования, ни секвенирования ДНК. Особенности этого подхода заключаются в использовании в качестве матрицы рестрицированных фрагментов ДНК, лигированных со специфическими олигонуклеотидными адаптерами, и проведении избирательной амплификации со специально сконструированными праймерами. Адаптеры связываются с концами рестриционных фрагментов, и за ними следует амплификация с адаптор-гомологичными праймерами. AFLP имеет возможность выявлять тысячи независимых локусов и может использоваться для ДНК любого происхождения и сложности [27]. Праймеры состоят из фиксированной части, содержащей последовательность, комплементарную адаптеру и сайту рестрикции использованной эндонуклеазы, и короткого фрагмента с произвольной последовательностью нуклеотидов. Фиксированная часть придаёт праймеру стабильность и в результате хорошую воспроизводимость метода, а короткая последовательность со случайным набором нуклеотидов позволяет определять и контролировать пропорцию лигированных фрагментов, которые могут быть амплифицированы. AFLP-маркеры часто наследуются как тесно сцепленные кластеры в районе центромеры или теломеры хромосом, но наблюдается и случайное распределение маркёров вне этих кластеров, что позволяет, используя этот подход, быстро генерировать сотни высоковоспроизводимых маркеров. AFLP-маркеры были успешно использованы для геномного картирования, в популяционных и филогенетических исследованиях [5]. В последние годы эти маркеры получают всё более широкое распространение для исследования малоизученных таксономических групп. С помощью маркеров AFLP были выявлены генетические различия и связи между видами и внутри вида *Withania*, а также генетические связи между папайей и её дикими родственниками (Caricaceae) [31,44]. Была сделана попытка разработать физическую AFLP карту всего генома *Arabidopsis* путём сочетания AFLP анализа на основе геля с анализом рестриционных фрагментов *in silico* с применением известных геномных последовательностей [35].

Для расшифровки нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот растительного сырья может быть использован также метод секвенирования в классическом варианте, основанный на электрофоретическом разделении терминированных фрагментов ДНК в полиакриламидном геле. В настоящее время существует несколько модификаций этого метода, повышающих его производительность. Этот метод может использоваться в качестве основного метода для определения видов. С его помощью непосредственно могут быть определены генетические мутации вследствие транслокации, вставки или делеции, и может быть получена информация по определённому локусу. Генетические вариации широко встречаются на уровне отдельных нуклеотидов. Прямое секвенирование может эффективно выявлять полиморфизм таких отдельных нуклеотидов, который обычно зависит от того, насколько близки между собой сравниваемые растения. Методы, основанные на секвенировании, являются полезными для филогенетических исследований во многих семействах покрытосеменных растений.

Заключение

Методы, основанные на анализе ДНК, в настоящее время начали широко применяться для выявления видов растений, имеющих медицинское значение. Такие методы особенно эффективны в отношении тех растений, которые часто заменяются другими морфологически и/или фитохимически сходными с ними видами или разновидностями. Они позволяют провести эффективную и надёжную дифференцировку от фальсификатов.

Безусловную ценность описанные методы имеют при разведении и селекции лекарственных растений. Молекулярные маркеры на основе ДНК широко используются для изучения генетических различий, идентификации сортов, генотипирования, изучения скрещивания, идентификации устойчивых к болезням генов, идентификации количественных параметров локусов, анализа разнообразия чужеродной зародышевой плазмы, идентификации пола двудомных растений, филогенетического анализа и т.д. Данные, полученные с помощью методов рестрикции и молекулярной гибридизации, весьма полезны для формирования строгих критериев геносистематики и для описания таксономических групп лекарственных растений.

ДНК-маркёры представляют интерес также в качестве нового фармакогностического метода. Новая фармакогнозия включает все аспекты совершенствования и создания лекарств, при этом прикладные биотехнологические методы играют важную роль. Крупное исследование молекулярных маркеров на основе ДНК проводится во многих исследовательских институтах во всем мире. Этот метод остается важным в исследовании генома растений с его применением в фармакогностической идентификации и анализе. Китайские исследователи широко применяют ДНК-маркёры для характеристики растений, относящихся к традиционным китайским лекарственным средствам. Эти маркёры нашли широкое применение в контроле качества важных в коммерческом отношении растений, таких как *Ginseng*, *Echinacea*. В Индии несколько сельскохозяйственных университетов и исследовательских институтов активно вовлечены в исследование основанных на ДНК методов генотипирования лекарственных растений.

Хотя значительный прогресс был сделан в технологии ДНК-маркёров, применение этих методов для характеристики полуфабрикатов и готовых растительных препаратов для гарантии качества является недостаточным. Несмотря на то, что анализ ДНК считается в настоящее время самой современной технологией, он определённо имеет ограничения. Для создания маркёров, используемых для идентификации отдельных видов, необ-

ходим анализ ДНК близкородственных видов и/или разновидностей. Этот процесс является дорогостоящим и длительным. Получение пригодной для анализа высококачественной ДНК из сырья или готовых растительных лекарственных средств также является трудной задачей. Другой важной особенностью является тот факт, что ДНК-дактилоскопия даёт одинаковую информацию независимо от того, какая часть растения используется, тогда как фитохимический состав различается в зависимости от используемой части растений, физиологии и окружающей среды. ДНК-дактилоскопия подтверждает наличие правильного генотипа, но не выявляет действующего биологически активного вещества. Поэтому анализ ДНК и фармакогностические методы для определения хемопрофиля, такие как спектрометрия, хроматография и т.д. должны использоваться совместно, а не отдельно друг от друга.

В последние годы было сделано несколько попыток установить связь ДНК-маркёров с качественными и количественными различиями фитохимического состава среди близкородственных видов [4,39]. Определение маркёров ДНК, которые могут установить соотношение данных ДНК-дактилоскопии с количеством отобранных фитохимических маркеров, связанных с определённым растением, имеет огромное прикладное значение для контроля качества сырья. В этом отношении эффективным может быть выявление количественных параметров локусов, тесно связанных с биологически активным веществом.

Таким образом, интеграция молекулярно-биологических методик и классических аналитических методов должна привести к развитию всесторонней системы характеристики лекарственных растений, которая может быть легко применима на промышленном уровне для контроля качества растительных препаратов. Вполне вероятно, что методы, основанные на оценке биологических маркеров, в будущем станут частью такой системы фармакогностической характеристики лекарственных растений и основой стандартизации лекарственного растительного сырья.

Библиографический список

1. Adams, R. P., Pandey, R. N., Leverenz, J. W., Digdard, N., Hoeghe, K. and Thorfinnsson, T., *Sci. Hortic.*, 2002, 96, 303-312.
2. Amarger, V. and Mercier, L., *Biochimie*, 1995, 72, 931-936.
3. Bann, S., Melchinger, A. E. and Lubberstedt, T., *Mol. Ecol.*, 2002, 11, 495-505.
4. Baum, B. R., Mechanda, S., Livesey, J. F., Binns, S. E. and Arnason, J. T., *Phytochemistry*, 2001, 56, 543-549.
5. Buntjer J.B., Otsen M., Nijman L.J., Kuiper M.T.R., Lenstra J.A. // *Heredity*. 2002. V.88. N.1. P.46.
6. Cao, H., But, P. P. and Shaw, P. C., *YaoXueXueBao*, 1996, 31, 543-553.
7. Cao, H., But, P. P. and Shaw, P., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 1997, 22, 197-200.
8. Chan, K., *Chemosphere*, 2003, 52, 1361-1371.
9. Chef, K. T. et al., *Acta Pharmacol. Sin.*, 2001, 22, 493-497.
10. Chen, Y., Bai, S., Cheng, K., Zhang, S. and Nian, L., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 1999, 24, 131-133.
11. Cheng, K. T., Chang, H. C., Su, C. H. and Hsu, F. L., *Bot. Bull. Acad. Sin.*, 1997, 38, 241-244.
12. Cheng, K. T., Tsay, H. S., Chef, C. F. and Chou, T. W., *Planta Med.*, 1998, 64, 563-565.
13. Chng, Z., Lu, B. R., Baldwin, B. S., Sameshima, K. and Chef, J. K., *Hereditas*, 2002, 136, 231-239.
14. Das, S., Rajagopal, J., Bhatia, S., Srivastava, P. S. and Lakshmikumar, M., *J. Biosci.*, 1999, 24, 233-240.
15. De Smet PAGM, *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 2046-2056.
16. Etoh, T. and Hong, C. J., *Acta Hortic.*, 555, II International Symposium on edible Alliaceae.
17. Farooqui, N., Ranade, S. A. and Sane, P. V., *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 1998, 45, 931-939.
18. Friesen, N. and Blattner, F. R., *Planta Med.*, 1999, 65, 157-160.
19. Fu, R. Z., Wang, J., Zhang, Y. B., Wang, Z. T., But, P. P., Li, N. and Shaw, P. C., *Planta Med.*, 1999, 65, 648-650.
20. Gocmen, B., Jermstad, K. D., Neale, D. B. and Kaya, Z., *Can. J. For. Res.*, 1996, 26, 497-503.
21. Grattapaglia, D. and Sederoff, R., *Genetics*, 1994, 137, 1121-1137.
22. Hosokawa, K., Minami, M., Kawahara, K., Nakamura, I. and Shibata, T., *Planta Med.*, 2000, 66, 270-272.
23. Hulya, L., *Sci. Hortic.*, 2003, 97, 211-218.
24. Joshi, S. P., Ranjekar, P. K. and Gupta, V. S., *Curr. Sci.*, 1999, 77, 230-240.
25. Kapteyn, J., Goldsbrough, B. and Simon, E., *Theor. Appl. Genet.*, 2002, 105, 369-376.
26. Kojima, M., Iida, O., Makino, Y., Sekita, S. and Satake, M., *Planta Med.*, 2002, 68, 60-63.
27. Kumar, L. S., *Biotechnol. Adv.*, 1999, 17, 143-182.
28. Lata, H., Moraes, R. M., Douglas, A. and Scheffler, B. E., *Trends in New Crops and New Uses (eds Janick, J. and Whipkey, A.)*, ASHS Press, Alexandria, VA, 2002, pp. 537-539.
29. Lind-Halden, C., Halden, C. and sail, T., *Hereditas*, 2002, 136, 45-50.
30. Matsuda, M., Kojima, E., Izumi, M. and Murakami, K., *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 1997, 37, 169-170.
31. Negi, M. S., Singh, A. and Lakshmikumar, M., *Genome*, 2000, 43, 975-80.
32. Padmesh, P., Sabu, K. K., Seeni, S. and Pushpangadan, P., *Curr. Sci.*, 1999, 76, 833-835.
33. Parani, M., Anand, A. and Panda, A., *Curr. Sci.*, 1997, 73, 81-83.
34. Patil, M., *Chemical and pharmacognostic investigations of Tinospora cordifolia*. Ph D thesis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Pune, 2003.
35. Peters, J. L., Constandt, H., Neyt, P., Cnops, G., Zethof, J., Zabeau, M. and Gerats, T., *Plant Physiol.*, 2001, 127, 1579-1589.
36. Prince, J. P., Lackney, V. K., Angels, C., Blauth, J. R. and Kyle, M. M., *Genome*, 1995, 38, 224-231.

37. Sangwan, R. S., Sangwan, N. S., Jam, D. C., Kumar, S. and Ranade, S. A., *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 47, 935-944.
38. Sharma, H. C., Crouch, J. H., Sharma, K. K., Seetharama, N. and Hash, C. T., *Plant Sci.*, 2002, 163, 381-395.
39. Shasany, A. K., Aruna, V., Darokar, M. P., Kalra, A., Bahl, J. R., Bansal, R. P. and Khanuja, S. P. S., *J. Med. Aromat. Plant Sci.*, 2002, 24, 729-732.
40. Shasany, A. K., Kukreja, A. K., Saikia, D., Darokar, M. P., Khanuja, S. P. S. and Kumar, S., *PGR Newsl.*, 1999, 121, 27-31.
41. Steck, N., Messmer, M., Schaffner, W. and Bueter, K. B., *Plant Biol.*, 2001, 622-628.
42. Tessier, C., David, J., This, P., Boursiquot, J. M. and Charrier, A., *Theor. Appl. Genet.*, 1999, 98, 171-177.
43. Tusa, N., Abbet, L., Ferrante, S., Lucreti, s. and Scarano, M. T., *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2002, 7, 703-708.
44. Van, D. B., Breyne, P., Goetghebeur, P., Romijn-Peeters, E., Kyndt, T. and Gheysen, G., *Theor. Appl. Genet.*, 2002, 105, 289-297.
45. Vassart G., Georges M., Monsieur R., Brogas H., Lequarre A.S., Christophe D. // *Science*. 1987. V.235. N.4789. P.683.
46. Vieira, R. F., Grayer, R. J., Paton, A. and Simon, J. E., *Biodrem. Syst. Ecol.*, 2001, 29, 287304.
47. Vos, P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 1995, 23, 4407-4414.
48. Wachira, F. N., Waugh, R., Hackett, C. A. and Powell, W., *Genome*, 1995, 38, 201-210.
49. Wang, T., Su, Y., Zhu, J., Li, X., Zeng, O. and Xia, N., *Zhong Yao Cai*, 2001, 24, 710-715.
50. Warude, D., Chavan, P., Kalpana, J. and Patwardhan, B., *Plant Mol. Biol. Rep.*, 2003, 21, 1.
51. Warude, D., *DNA fingerprinting: A new pharmacognostic tool indrug development*, M Pharm dissertation, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Bharati Vidyapeeth, Pune, 2003.
52. Welsh, J. and McClelland, M., *Nucleic Acids Res.*, 1990, 18, 7213-7218.
53. Wolf, H. T., Berg, T. V. D., Czygan, F. C., Mosandl, A., Winckler, T., Zundarf, I. and Dingermann, T., *Planta Med.*, 1999, 65, 83-85.
54. Wolf, H. T., Zundarf, I., Winckler, T., Bauer, R. and Dingermann, T., *Planta Med.*, 1999, 65, 773-774.
55. Yamazaki, M., Sato, A., Shimomura, K., Saito, K. and Murakoshi, L., *Biol. Pharm. Bull.*, 1994, 17, 529-1531.
56. Zhang, K. Y., Leung, H. W., Yeung, H. W. and Wong, R. N., *Planta Med.*, 2001, 67, 379-381.

УДК 546.722'723.057

А.Г. Курегян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение размеров частиц магнетита, полученных разными способами

В последние годы в области разработки магнитных наноматериалов произошли изменения, связанные с увеличением эффективности методов получения, стабилизации магнитных частиц и расширением области применения этих объектов. К наночастицам относят объекты, у которых все характерные линейные размеры имеют один порядок величины – не более 100 нм.

Магнитные наночастицы широко распространены в природе. Впервые биогенный магнетит был обнаружен Blakemore в 1975 г. в виде внутриклеточных магнитосом у бактерий. Микроаэрофильная бактерия – *Aquaspirillum magnetotacticum*, по данным электронной микроскопии, содержит внутриклеточные магнитосомы с магнетитом, диаметр частиц которого составляет 40-50 нм. В дальнейшем было установлено содержание магнетита у моллюсков (внутриклеточно в зубах хитонов), у членистоногих (в брюшке медоносных пчел), у хордовых (в подрешетчатой кости у голубей). Кроме того, доказано наличие соединений с магнитными свойствами в скелете, селезёнке, печени и в мозге человека, в частности в гиппокампе. Эти соединения представляют собой нанокристаллы магнетита [1]. Кроме природных нанокристаллов магнетита, в практике, научной работе и эксперименте исследователи используют искусственно полученные кристаллы. Все известные способы получения магнитных наночастиц можно подразделить на три группы методов: 1) получение из макроскопических материалов путём диспергирования; 2) химический синтез; 3) превращение частиц с изменением состава. Методы синтеза магнитных наночастиц неразрывно связаны со способами их стабилизации, так как для объектов с размерами 1-100 нм из-за их высокой поверхностной активности трудно выбрать инертную среду.

Для получения магнитных частиц, используемых в медицинских и фармацевтических исследованиях, чаще используют химический синтез. При этом возможно проводить синтез несколькими путями: термолиз металлсодержащих соединений, разложение металлсодержащих соединений под действием ультразвука, восстановление металлсодержащих соединений, синтез в обратных мицеллах, золь-гель-метод, синтез магнитных наночастиц на границе раздела газовой и жидкой фаз. Наиболее распространёнными магнитными материалами являются α -железо, γ -железо и аморфное железо, модификации оксида железа (III): α - Fe_2O_3 (гематит) γ - Fe_2O_3 (маггемит), смешанный оксид железа (III) – магнетит, кроме того, используются различные сплавы железа с никелем, кобальтом, платиной и другими металлами [2]. Магнитные частицы для медицинских и фармацевтических экспериментов чаще всего представляют собой маггемит и магнетит.

Целью исследования являлось выявление методики, позволяющей получать более дисперсные образцы магнетита. В ходе эксперимента были получены образцы магнетита по четырём различным методикам [2]. Три из них – различные модификации синтеза из железосодержащих солей, четвертая основана на термолизе ме-

таллсодержащих соединений. По всем использованным методикам были получены частицы магнетита, что было доказано методами термического и рентгеноструктурного анализа, а также методом ИК спектроскопии [3].

По результатам рентгеноструктурного анализа с использованием формулы Шерера были рассчитаны размеры полученных частиц магнетита:

$$d = \frac{0,9\lambda \cdot 54,7}{b \cdot \cos \theta}$$

Для всех образцов длина волны (λ) составляла 400, угол дифракции (θ) – 62,5, ширина рефлекса на половине высоты после коррекции на инструментальное уширение (b) для № 1 – 234,4; № 2 – 93,8; № 3 – 66,9; № 4 – 58,6. Рассчитанные размеры частиц (d) представлены на рис. 1.

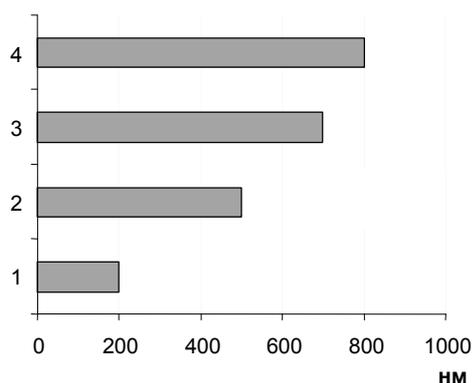


Рисунок 1 – Размеры частиц магнетита

Проведено сравнение методов получения магнетита по критерию «размер частиц». Согласно полученным данным, у образца № 1 степень дисперсности – наибольшая, размер частиц – 200 нм. Образец № 4 имеет максимальный размер частиц 800 нм и наименьшую дисперсность. Размеры образцов № 2 и № 3 составили 500 и 700 нм соответственно. Согласно классификации объектов с точки зрения их размеров все образцы магнетита могут быть отнесены к микроскопическим объектам. Размер таких частиц должен находиться в интервале от 50 до 1000 нм [2]. К однодоменным наночастицам относятся объекты с размерами от 1 до 30 нм.

Для полученных образцов дальнейшее увеличение степени дисперсности возможно при пептизации поверхности магнитных частиц ПАВ или при воздействии на них ультразвуковым излучением. Более предпочтительным является способ пептизации, который используется многими исследователями для получения магнитных жидкостей для медицинских целей.

Библиографический список

1. Биогенный магнетит и магниторецепция: пер. с англ. / под. ред. Дж. Кишвинка, Д. Джонса, Б. Мак-Фаддена. – М.: Мир, 1989. – Т. 1. – С. 32-36.
2. Курегян, А.Г. Получение и исследование носителей для создания магнитных лекарственных средств: автореф. дис. ... фармац. наук: 15.00.02 / Курегян А.Г. – Пятигорск, 2001. – 24 с.
3. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства / С.П. Губин [и др.] // Успехи химии. – 2005. – Т. 74, № 6. – С. 540-574.

УДК 615.214.099.074:543.544.5.068.7'943.3

**Д.С. Лазарян, Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова,
М.Г. Цыбулина, М.Ф. Правдюк, Ф.К. Хаева, Н.П. Сас**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Республиканский наркологический диспансер Республики Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ

Разработка методик анализа флупиртина малеата с помощью тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии

Флупиртина малеат относится к неопиоидным анальгетикам центрального действия. Препарат применяется для лечения острой и хронической боли, вызванной мышечным спазмом, злокачественными новообразованиями, при головной боли, травматологических операциях.

В химико-токсикологической лаборатории Республиканского наркологического диспансера РСО-Алания возникла необходимость анализа как вещественных доказательств (капсулы), так и биологических жидкостей организма человека на присутствие флупиртина малеата.

Целью работы явилась разработка методики обнаружения и количественного определения флупиртина малеата в лекарственной форме методом ВЭЖХ и выбор оптимальных условий анализа этого препарата в присутствии дифенгидрамина с помощью тонкослойной хроматографии.

Предварительно спиртовой раствор препарата хроматографировали в условиях анализа, предложенного для ВЭЖХ-скрининга лекарственных веществ [1]. Время удерживания флупиртина составило 14,1 мин., морфина – 2,8 мин., метамизола натрия – 5,5 мин., трамадола – 10,2 мин., дифенгидрамина – 14,8 мин. Предложенные условия хроматографирования позволяют провести дифференциальную диагностику при отравлении некоторыми анальгетиками.

Для правильного выбора длины волны детектирования регистрировали спектр поглощения вещества в режиме остановки потока элюента на пике (рис. 1).

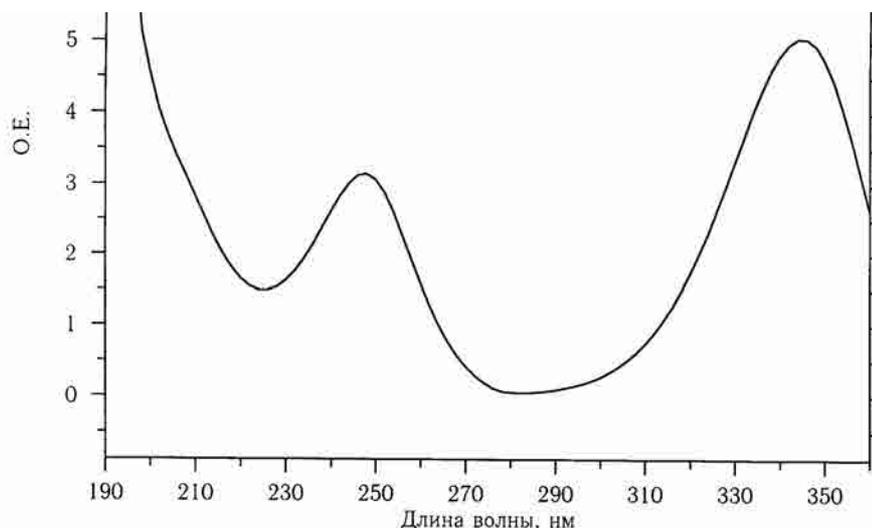


Рисунок 1 – УФ спектр поглощения флупиртина, измеренный в режиме остановки потока элюента

Флупиртин имеет максимумы светопоглощения при длинах волн 250 ± 2 и 340 ± 2 нм, минимум – 280 ± 2 нм. Оптимальной длиной волны детектирования была выбрана 340 нм, т.к. эндогенные вещества, экстрагируемые из биологических объектов, в этой области спектра не имеют поглощения. В связи с тем, что светопоглощение флупиртина при длине волны 280 нм практически равно нулю, целесообразно проводить детектирование и при этой длине волны. Отношение A_{340}/A_{280} может служить дополнительной идентификационной характеристикой флупиртина.

Для обнаружения и количественного определения флупиртина предложены следующие условия хроматографирования: хроматографическая колонка размером 2×75 мм, заполненная обращенно-фазовым сорбентом ProntoSil 120-5C AQ. Подвижная фаза: элюент А – 0,1% раствор трифторуксусной кислоты, элюент Б – ацетонитрил, скорость потока – 100 мкл/мин; аналитические длины волн – 280 и 340 нм; время измерения – 0,18 сек; температура термостата колонки – 35°C ; градиент – от 30% элюента Б – до 60% за 20 мин.; объём пробы – 2 мкл. В предложенных условиях детектируется один пик (рис. 2) со временем удерживания 7,3 мин. (эффективность – 5450, асимметрия пика – 1,43), в диапазоне концентраций 0,05-10 мг/мл наблюдается линейная зависимость площади хроматографического пика от концентрации флупиртина. Относительная ошибка определения флупиртина в модельных смесях не превышает $\pm 2,36\%$.

В практике Республиканского наркологического диспансера РСО-Алания возникли трудности в определении флупиртина и дифенгидрамина при проведении анализа методом ТСХ. Оба вещества имеют одинаковую подвижность на пластинках ПТСХ-А-А-УФ 10×10 в системе растворителей хлороформ – ацетон – этанол – раствор аммиака 25% (30:30:5:2,5, значение $R_f=0,8$) и проявляются при обработке реактивом Марки в виде пятен жёлтого цвета. После обработки пластинки водой, пятно дифенгидрамина исчезает, а пятно флупиртина остаётся жёлто-лимонным. Оба вещества при облучении УФ светом (365 нм) флуоресцируют голубым светом: дифенгидрамин – слабым, флупиртин – более интенсивным. При обработке пластинки реактивом Драгендорфа флупиртин проявляется в виде оранжевого, дифенгидрамин – коричневого пятна.

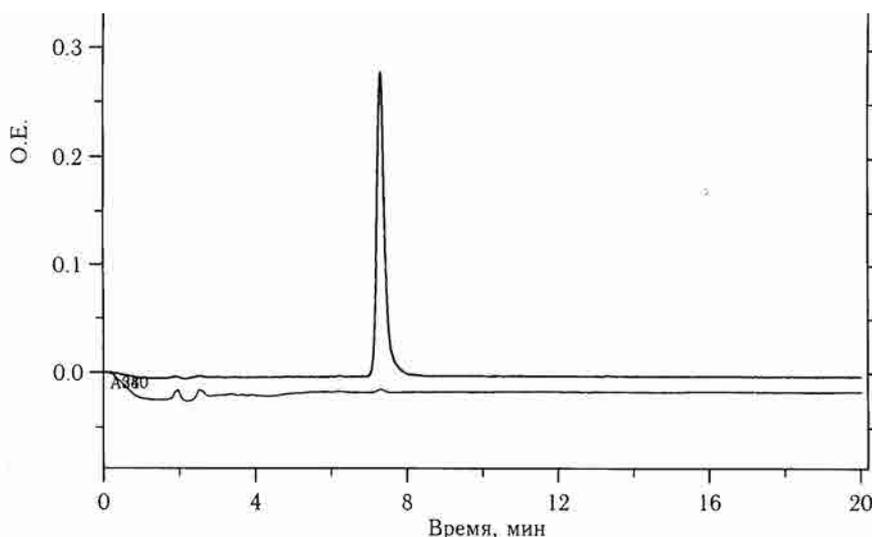


Рисунок 2 – Хроматограмма флуипиртина

Для выбора оптимальных условий разделения и обнаружения флуипиртина и дифенгидрамина предварительно была проверена хроматографическая подвижность этих веществ на пластинках Силуфол УФ-254 и Сорбфил в той же системе растворителей. Пластинку просматривали в УФ свете (254 нм). Наблюдали яркую флуоресценцию пятна флуипиртина. При обработке пластинки модифицированным реактивом Драгендорфа обнаруживали два пятна оранжевого цвета. Значение R_f для флуипиртина составило 0,82-0,83, для дифенгидрамина – 0,86-0,87.

Учитывая близкие значения R_f обоих веществ, была использована частная система растворителей, предложенная для анализа дифенгидрамина [2]: хлороформ – ацетон – раствор аммиака 25% (12:24:1). В этих условиях на обоих видах пластинок значения R_f флуипиртина (0,80-0,81) и дифенгидрамина (0,84-0,86) практически совпадали. В связи с этим, для изучения хроматографической подвижности использованы 5 вариантов систем растворителей: S_1 – хлороформ – ацетон (9:1); S_2 – диоксан – хлороформ – ацетон – раствор аммиака 25% (47,5:45:5:2,5); S_3 – толуол – ацетон – спирт этиловый 25% – раствор аммиака 25% (45:45:7,5:2,5); S_4 – спирт этиловый 25% – раствор аммиака 25% (100:1,5); S_5 – метанол – раствор аммиака 25% (100:1,5). Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Значения hR_f изучаемых веществ в системах растворителей

Вещества	Пластинки	Значения hR_f в системах растворителей				
		S_1	S_2	S_3	S_4	S_5
Флуипиртин	Силуфол УФ-254	0	76	75	87	83
	Сорбфил	12	82	77	91	85
Дифенгидрамин	Силуфол УФ-254	0	80	65	47	52
	Сорбфил	0	80	81	64	71

Наилучшее разделение флуипиртина и дифенгидрамина достигнуто в системах S_4 : спирт этиловый – раствор аммиака 25% (100:1,5) и S_5 : метанол – раствор аммиака 25% (100:1,5). Установлено, что система толуол – ацетон – спирт этиловый 25% – раствор аммиака 25% (45:45:7,5:2,5) может быть использована для обнаружения и одновременной очистки флуипиртина, выделенного из биологических объектов от эндогенных соединений.

Таким образом, предложенные методики могут быть использованы для обнаружения и количественного определения флуипиртина в лекарственных формах и биологических жидкостях организма человека.

Библиографический список

1. Разработка методик обнаружения наркотических и сильнодействующих веществ с помощью газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии / Т.Х. Вергейчик [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 151-153.
2. Еремин, С.К. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание: методические указания / С.К.Еремин, М.Н.Ермолова, А.А.Колдаев; под общ. ред. Б.Н. Изотова. – М., 1989. – 122 с.

УДК 615.31.012:546.881:547.466-386

О.В. Лапочкин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Методика получения комплексных соединений ванадила с различными аминокислотами: глицин, α-аланин, β-аланин

По данным ВОЗ, лечение сахарного диабета как инсулинозависимого, так и инсулиннезависимого остаётся важной задачей современной медицины [3]. Поэтому продолжают поиски новых биологически активных средств, снижающих уровень глюкозы в крови. Необходимо отметить, что в регулировании уровня глюкозы в крови принимают участие многие элементы, такие как цинк, марганец, молибден [7]. Также было обнаружено, что очень высокой гипогликемической активностью обладают соединения ванадия [4,6]. Однако неорганические соединения ванадия плохо всасываются в ЖКТ и обладают низкой проницаемостью через биомембрану. Одним из способов для повышения всасывания в ЖКТ и проницаемости ванадия в клетку является получение комплексных соединений с биолигандами, такими как аминокислоты. В качестве комплексообразователя наиболее целесообразно использовать оксованадий (IV), так как гипогликемическое действие оказывает именно этот сложный катион [1]. Возможность образования комплексных соединений ванадила с аминокислотами обсуждалась в литературе. В частности, был изучен состав комплексных соединений в растворе и определены их константы устойчивости [2,5]. Однако унифицированной методики получения индивидуального комплексного соединения ванадила с аминокислотами ещё не разработаны.

Целью работы была разработка унифицированной методики получения комплексных соединений ванадила с аминокислотами.

В работе применялись ванадила сульфат пентагидрат марки «ч.д.а.». Концентрацию металла в растворе устанавливали перманганатометрически. Концентрацию глицина, α-аланина и β-аланина, марки «ч.д.а.» задавали по точной навеске.

Методика получения комплексного соединения. Навеску ванадила сульфата (около 1 г) растворяли в 15 мл спирта этилового. Двукратное в молярном отношении количество аминокислоты растворяли в минимальном количестве воды при нагревании до 80°C. К водному раствору аминокислоты приливали спиртовой раствор ванадила сульфата. Смешивание проводили в выпарительной чашке при дальнейшем нагревании. В течение 5 мин. на дне выпарительной чашки образуется осадок в виде вязкой массы. Надосадочную жидкость сливали. Осадок трижды промывали спиртом и высушивали. Остаток высушивали полностью в той же выпарительной чашке. Полученные соединения представляют собой кристаллические порошки синего цвета, хорошо растворимые в воде, малорастворимы в спирте и ацетоне.

Для комплексного соединения ванадила с глицином был проведён химический анализ. Содержание ванадила было установлено перманганатометрическим методом. Определение глицина проводили фотометрическим методом по реакции с нингидрином. Содержание сульфатов установлено методом обратного комплексонометрического титрования после осаждения сульфатов с помощью кальция хлорида. Результаты определения состава приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты анализа комплексного соединения ванадила с глицином, %

	Найдено	Рассчитано
Ванадил	22,0	21,47
Глицин	46,2	48,08
Сульфат	30,8	30,77

Расчёт состава комплексного соединения показал, что стехиометрическое соотношение ванадил – глицин – сульфат практически равно 1:2:1.

Выводы

1. Разработана унифицированная методика получения комплексных соединений ванадила с аминокислотами: глицин, α-аланин и β-аланин.
2. Установлен состав комплексного соединения ванадила с глицином, соответствующий стехиометрическому соотношению ванадил – глицин – сульфат = 1:2:1.

Библиографический список

1. Ванадийсодержащие соединения – новый класс терапевтических средств для лечения сахарного диабета / Н.Ф. Беляева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 4.
2. Комплексообразование и лигандный обмен в водных растворах оксованадия (IV) с аминокислотами / Г.А. Назмутдинова [и др.] // Журнал неорганической химии. – 1994. – Т. 39, № 9. – С. 1510-1516.
3. Diabetes mellitus [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/>.

4. Dubuak, G.R. *The Insulin-mimetic Effects of Vanadate in Isolated Rat Adipocytes* / G.R. Dubuak, A. Kleinzeller // *J. Biol. Chem.* – 1980. – Vol. 255. – P. 5306-5312.
5. *Oxovanadium (IV) and Amino Acid – I. The System L-alanine+VO²⁺; a potentiometric and spectroscopic study* / J.C. Pessoa [and others] // *Polyhedron.* – 1988. – Vol. 7, № 14. – P. 1245-1262.
6. Shechter, Y. *Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions* / Y. Shechter, S.J. Karlisch // *Nature (Lond).* – 1980. – Vol. 284. – P. 556-558.
7. *Comparison of anti-hyperglycemic effect amongst vanadium, molybdenum and other metal maltol complexes* / K.H. Thompson [and others] // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 2004. – Vol. 98. – P. 683-690.

УДК 615.276:453.6.074:543.064

В.Н. Леонова, С.П. Сенченко, Е.В. Компанцева, Д.В. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение 5-гидрокси-метилфурфурола и родственных ему соединений в таблетках, содержащих кетопрофен и глюкозамина сульфат

В качестве посторонних примесей в глюкозамина сульфате определяют 5-гидрокси-метилфурфурол (5-ГМФ) и родственные ему соединения, которые являются продуктами деструкции лекарственного вещества. Эту же примесь в глюкозамина гидрохлориде (ФСП 42-0314-1478-01) определяют методом УФ спектрофотометрии при длине волны 280 ± 5 нм [1]. Однако входящий в состав таблеток кетопрофен имеет максимум поглощения при 255 ± 5 нм, что может приводить к накладыванию спектра 5-ГМФ и кетопрофена. Поэтому целью настоящего исследования является изучение возможности применения метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения примесей глюкозамина сульфата в присутствии кетопрофена. Известно, что в качестве внутренних стандартов можно использовать любые доступные соединения с известными количественными характеристиками УФ спектров [2]. В связи с отсутствием 5-гидрокси-метилфурфурола как стандартного образца вещества свидетеля нами был выбран фурфурол – наиболее доступный и имеющий близкое химическое строение и физико-химические свойства. По литературным данным, спектры поглощения растворов фурфурола и 5-гидрокси-метилфурфурола имеют одинаковые полосы поглощения в УФ области спектра с максимумами в области 274-282 нм и близкие значения молярных коэффициентов поглощения: для фурфурола – $1,32 \cdot 10^4$ и для 5-гидрокси-метилфурфурола – $1,68 \cdot 10^4$ [2,3].

Так как в состав анализируемых таблеток входит 0,4 г глюкозамина сульфата и 0,02 г кетопрофена, то для предварительных исследований готовили водные 0,4% раствор глюкозамина сульфата и 0,02% раствор кетопрофена. Полученные растворы подвергали термической деструкции на кипящей водяной бане до тех пор, пока 0,4% раствор глюкозамина в воде не имел значение оптической плотности, равной 0,3 (норма по ФСП 42-0314-1478-01).

Анализ методом обращенно-фазовой ВЭЖХ проводили на хроматографе «Стайер» фирмы Аквилон с УФ детектором, программным обеспечением МультиХром для Windows и колонкой Luna C₁₈ (150×4,6 мм, размер частиц сорбента 5 мкм). Детектирование проводили при длине волны 275 нм. Скорость потока элюэнта – 1,0 мкл/мин. Объем вводимой пробы был фиксированным и составлял 20 мкл.

Для расчета количественного содержания 5-гидрокси-метилфурфурола и родственных ему соединений использовали коэффициент пересчета К (0,96), который является отношением удельного показателя поглощения фурфурола к удельному показателю поглощения 5-ГМФ. Расчет количества 5-ГМФ и родственных ему соединений (X) в процентах проводили, используя их суммарные значения площадей пиков:

$$X = \frac{C_{ст} \cdot \sum S_x \cdot 100 \cdot K}{S_{ст} \cdot 0,4} \cdot 100 \%,$$

где $C_{ст}$ – концентрация раствора фурфурола, г/мл; $S_{ст}$ – площадь пика фурфурола, $mV \cdot сек$; $\sum S_x$ – сумма площадей пиков 5-гидрокси-метилфурфурола и родственных ему соединений, $mV \cdot сек$.

В качестве раствора рабочего стандартного образца (СО) готовили 0,08% раствор фурфурола. Для исследования использовали раствор, содержащий 0,000008 г/мл фурфурола.

Для определения примесей глюкозамина сульфата в таблетках 0,44 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 40-50 мл воды очищенной, взбалтывали и доводили объем раствора водой до метки. Полученный раствор отфильтровывали и хроматографировали в описанных выше условиях.

На рис. 1 представлена хроматограмма 0,4% раствора глюкозамина сульфата в воде, подвергшегося термическому разложению. В изократическом режиме элюирования, где в качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила с водой в соотношении 40:60, регистрируется в основном один преобладающий сигнал (площадью 95%) с временем удерживания в области $1,1 \pm 0,2$ мин. Обнаруженный сигнал, очевидно, принадле-

жит главному конечному продукту дегитратации – 5-гидроксиметилфурфурулу ($C_6H_6O_3$). Так как время удерживания преобладающего сигнала составляло всего 1,1 мин., то необходимо было выбрать другие условия, позволяющие удерживать высокополярное вещество, к которым относится 5-ГМФ. Время удерживания кетопрофена в данных условиях составляло 12,8 мин. Уменьшение количества ацетонитрила до 20% не приводило к увеличению времени удерживания 5-ГМФ, в связи с чем нами было использовано градиентное элюирование, позволяющее изменять концентрацию элюента во времени и таким образом регулировать время выхода действующих веществ.

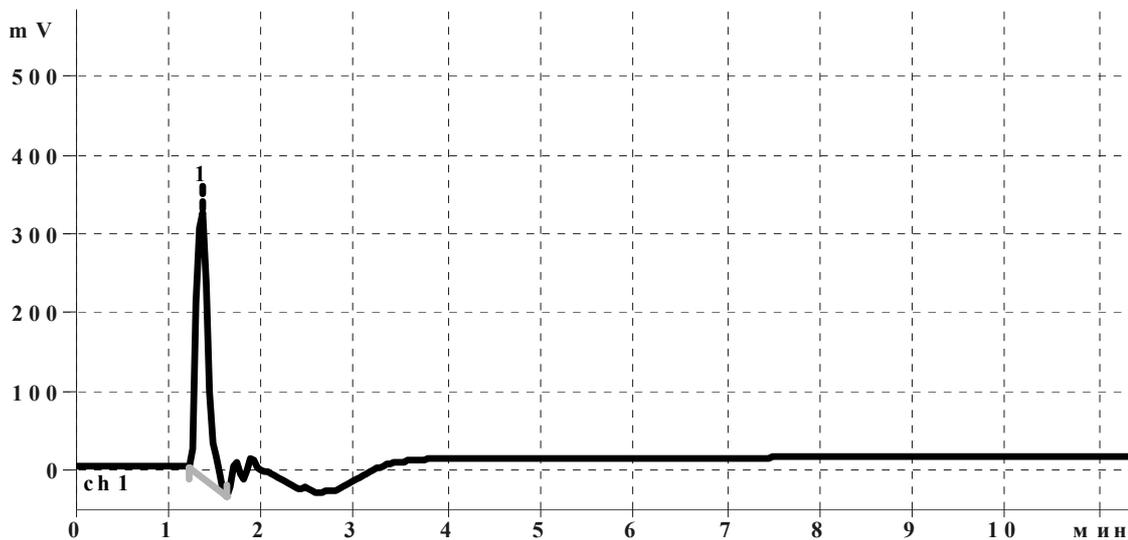


Рисунок 1 – Хроматограмма глюкозамина сульфата в условиях изократического элюирования

В качестве подвижной фазы использовали вначале воду, потом вводили ацетонитрил и доводили его концентрацию до 20%. На хроматограммах, представленных на рис. 2 и 3, видно, что пики продуктов деструкции глюкозамина сульфата и кетопрофена хорошо отделяются друг от друга, что позволяет проводить идентификацию и количественное определение примесей глюкозамина.

По результатам шести параллельных определений примесей в глюкозамина сульфате, подвергнутого термодеструкции, следует, что в выбранных условиях в присутствии кетопрофена определено содержание 5-ГМФ и родственных ему соединений, которое оказалось равным $0,0362 \pm 0,0002\%$.

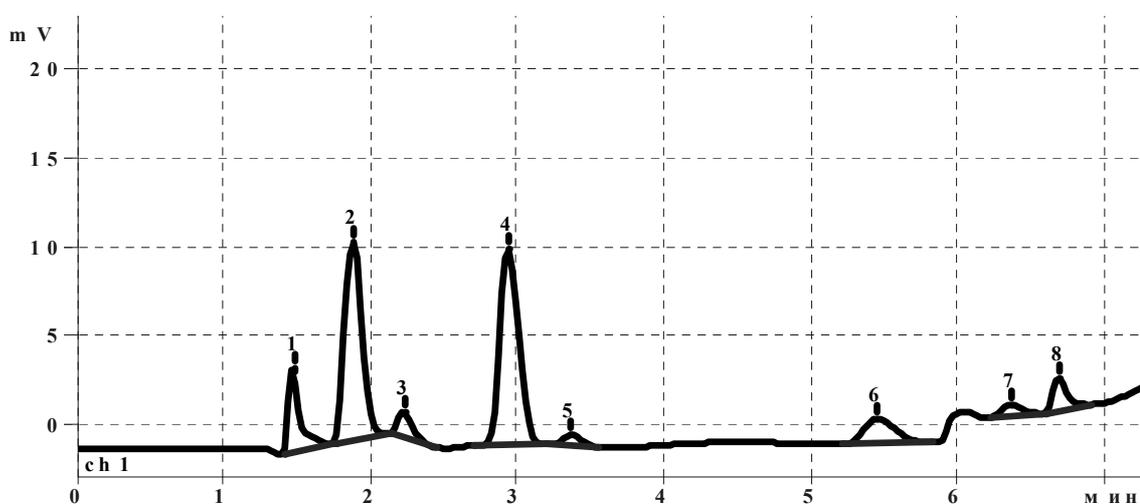


Рисунок 2 – Хроматограмма глюкозамина сульфата в условиях градиентного элюирования

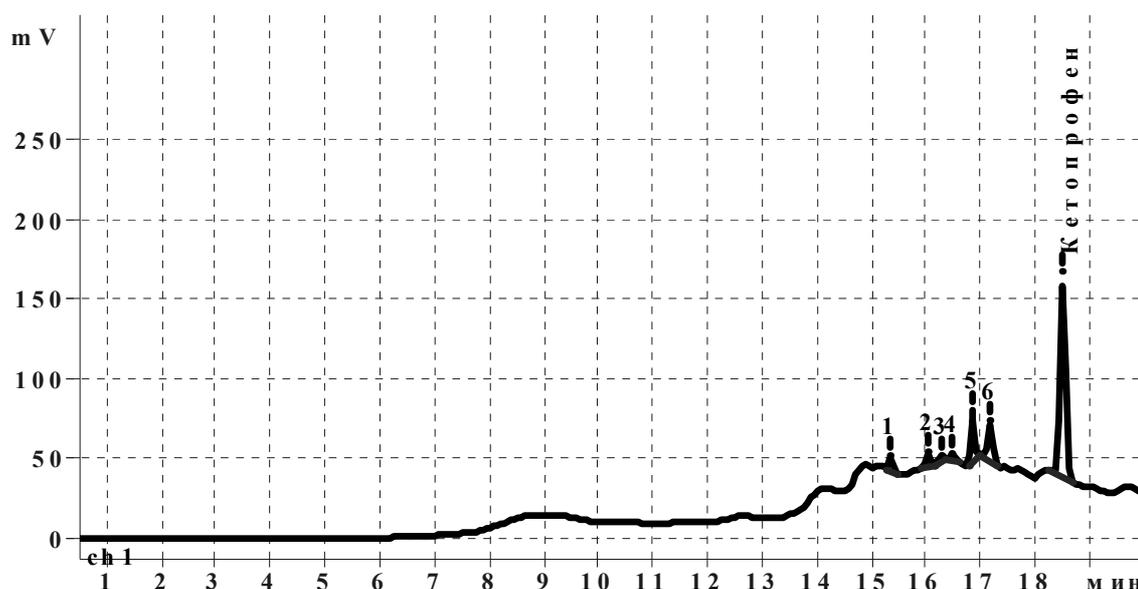


Рисунок 3 – Хроматограмма кетопрофена в условиях градиентного элюирования

Таким образом, выбранные условия ВЭЖХ позволили разработать методику определения 5-ГМФ в таблетках в присутствии кетопрофена и вспомогательных веществ. По данной методике были проанализированы 2 серии экспериментальных образцов таблеток кетопрофена с глюкозамина сульфатом, хранившихся методом ускоренного старения. Анализ таблеток проводили через равные промежутки времени, эквивалентные 0,5 года хранения в естественных условиях. Было установлено, что в обеих сериях исследуемых таблеток в течение 4,5 лет 5-гидроксиметилфурфурол и родственные ему соединения не обнаруживались.

Выводы

1. Выбраны оптимальные условия идентификации и количественного определения примеси 5-гидроксиметилфурфуrolа и родственных ему соединений в глюкозамина сульфате в присутствии кетопрофена методом ВЭЖХ.
2. Для количественного определения примесей глюкозамина сульфата в качестве стандартного образца возможно использование фурфуrolа.
3. Разработана методика количественного определения примесей глюкозамина сульфата в таблетках в присутствии кетопрофена и вспомогательных веществ.

Библиографический список

1. Разработка методик определения посторонних примесей в субстанции глюкозамина гидрохлорида / М.В. Гаврилин [и др.] // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (58; 2003; Пятигорск): материалы... – Пятигорск, 2003. – С. 193.
2. Штерн, Э. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии: пер. с англ. / Э. Штерн, К. Тиммонс. – М.: Мир, 1974. – 296 с.
3. Кузнецов, А.П. Обоснование состава и стандартизация ректальных лекарственных препаратов, содержащих диклофенак и глюкозамина гидрохлорид: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Кузнецов Алексей Петрович. – Пятигорск, 2005. – 21 с.

УДК 615.15-057.875:541.1/.18](083.13)

Т.Н. Литвинова, О.В. Балачевская, Н.В. Шельдешов

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Проблемы химического образования студентов-фармацевтов, возможные пути их решения

Со времен Парацельса, особенно на современном уровне развития науки и общества, фармация выполняет интегрирующую функцию, объединяя химию и медицину. Неслучайно химическому образованию в системе подготовки провизора отводится Государственным стандартом (2000 г.) ведущая роль, что выражается количеством учебных часов – около 30%, выделяемых на изучение химических дисциплин.

В условиях существующей системы фармацевтического образования в свете новых требований общества и современных тенденций развития высшего образования мы выделили проблемы, обусловленные противоречиями между:

1) декларируемыми в нормативных документах целями формирования всесторонне развитой творческой высокопрофессиональной личности специалиста с глобальным мышлением и реальными возможностями современной предметной системы обучения на фармацевтических факультетах;

2) объективной потребностью в фундаментализации, гуманизации, интеграции, экологизации и валеологизации фармацевтического образования и отсутствием целостной теоретической концепции подготовки специалиста-провизора в современных государственных образовательных стандартах;

3) потребностью системы здравоохранения в специалистах с новым мышлением (глобальным, экологовалеологическим и гуманным) и существующим у выпускников фармацевтических факультетов традиционным мышлением, отражающим лишь частные картины мира, формируемые в рамках отдельных предметов;

4) уровнями школьного и требованиями вузовского образования к знаниям абитуриентов, вызывающими необходимость поиска новых методик обучения;

5) целевым назначением химических курсов – обеспечить химическую грамотность и общетеоретическую химическую подготовку провизора, усвоение основополагающих идей, понятий, законов, теорий, необходимых для изучения профессиональных дисциплин и отсутствием должной междисциплинарной связи предметов химико-биологического и специального блоков.

Разрешить указанные противоречия можно на основе модернизации содержания и структуры химических курсов для будущих провизоров, усиления их внутри- и межпредметной интеграции [1].

Цель нашей работы – разработка методики обучения студентов-фармацевтов курсу физической и коллоидной химии (ФКХ) – обусловлена фундаментальностью, универсальностью и значимостью данного курса в системе подготовки провизора, а также повышением современного уровня химических исследований в области медицины и фармации.

Проделанная нами аналитическая работа позволяет выделить основную идею и общие направления перестройки содержания, структуры и процесса изучения ФКХ. В качестве таких направлений мы выделяем:

- гуманизацию и фундаментализацию; интеграцию и экологизацию;
- рационализацию структурной организации содержания, технологичность и продуктивность процесса обучения, поиск соответствующих методологических подходов;
- непрерывность и преемственность химико-фармацевтического образования, его профессиональную направленность;
- активный поиск новой методической системы, ориентированной на перестройку учебного процесса, активизирующей познавательную деятельность, интерес, интеллектуальное и мотивационно-ценностное развитие студента. Такой поиск включает: а) чёткое выделение модулей содержания; б) введение в курс ФКХ исходного (вводного) блока, содержащего необходимые математические понятия, характеризующиеся универсальностью и функциональностью, а также основы математической обработки экспериментальных данных; в) структурирование содержания каждого модуля с выделением инвариантной и вариативной частей; г) усиление в содержании курса ФКХ методологического компонента; д) определение профессиональной направленности содержания каждого модуля;
- дифференциацию и индивидуализацию обучения за счет расширения факультативного, элективного обучения и внедрения информационных технологий.

В условиях существования системы фармацевтического образования с учетом современных тенденций интеграции системы отечественного образования в европейское образовательное пространство, профессиональных особенностей, по нашему мнению, основными стратегическими подходами к формированию содержания и структуры курса ФКХ, организации процесса обучения должны являться системный, личностно-деятельностный, алгоритмический и интегративно-модульный [2,3].

Основными целями обучения студентов-фармацевтов физической и коллоидной химии мы считаем:

- создание у студентов прочного фундамента теоретических и практических знаний по физической и коллоидной химии, необходимых для изучения других химических дисциплин, предусмотренных учебным планом (аналитическая, биологическая, токсикологическая, фармацевтическая химия), а также целого ряда учебных дисциплин, тесно связанных с химией (физиология, микробиология, фармакология, гигиена и др.);
- формирование у студентов приемов научного мышления, разнообразных интеллектуальных умений для пополнения и применения знаний при решении профессиональных задач;
- воспитание у студентов ценностного отношения к изучению физической и коллоидной химии, понимания её места и роли в химическом образовании будущих фармацевтов;

- воспитание у студентов ценностного отношения к химическим знаниям в целом, позволяющим формировать химическую картину природы, научное мировоззрение, нацеливающим на пропаганду здорового образа жизни, общую культуру.

Для достижения поставленных целей нами определено место, сформировано содержание курса ФКХ, разработана его модульная структура. Все модули обеспечены подготовленной нами учебно-методической литературой. Каждое методическое пособие включает краткую теоретическую часть, типовые задачи с решениями, задачи и упражнения для самостоятельного решения и перечень необходимой основной и дополнительной литературы, ресурсы интернета. Все задачи отобраны на основе принципов профессиональной направленности и межпредметной интеграции.

Важной особенностью нашей методики обучения студентов фармацевтического факультета физической и коллоидной химии является профессиональная направленность данного курса, востребованность полученных знаний и умений при изучении других химических и специальных дисциплин. Понятие «профессиональная направленность» предполагает активное включение элементов знаний, фактов, примеров из области фармации в процесс конкретизации химических теорий, законов, понятий, закономерностей, выполнении химического эксперимента, в химико-фармацевтические задачи. Это усиливает мотивацию, интерес и ценностное отношение студентов к предмету [4].

Расчетные задачи, являясь неотъемлемым элементом обучения физической и коллоидной химии, позволяют глубже понять теоретический материал и получить практические навыки физико-химических расчетов. Практика показывает, что большинство студентов испытывает затруднения при решении таких задач. Для преодоления этих трудностей нами разработан вводный блок, который содержит необходимые математические понятия, характеризующиеся универсальностью, функциональностью, и основы математической обработки экспериментальных данных.

Таким образом, методология курса ФКХ на фармацевтическом факультете является важным звеном системы обучения, реализация которой является инновационной технологией обучения и актуальна в разработке стратегии химико-фармацевтического образования. Многоуровневая методология стала общим ориентиром, идеологией нашего исследования, средством и методом решения его задач.

Библиографический список

1. Литвинова, Т.Н. *Методология, пути и способы модернизации курса физической и коллоидной химии* / Т.Н. Литвинова, Н.В. Шельдешов, О.В. Скачко // *Технологии совершенствования подготовки педагогических кадров: теория и практика: межвуз. сб. науч. трудов.* – Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2004. – Вып. 3. – С. 371-374.
2. Кузнецова, Н.Е. *Интегративно-акмеологический подход как методология вхождения в европейский образовательный процесс* / Н.Е. Кузнецова // *Академические чтения. Научное обеспечение процесса интеграции российского образования в общеевропейское пространство.* – СПб., 2005. – Вып. 5. – С. 26-30.
3. Кузнецова, Н.Е. *Фундаментализация как фактор повышения качества университетского педагогического образования* / Н.Е. Кузнецова // *Академические чтения. Модернизация университетского образования в современных условиях.* – СПб., 2001. – Вып. 2. – С. 37-42.
4. Литвинова, Т.Н. *Теория и практика интегративно-модульного обучения общей химии студентов медицинского вуза: монография* / Т.Н. Литвинова. – Краснодар: Изд-во Кубанской государственной медицинской академии, 2001. – 264 с.

УДК 615.214.32: 615.07

Е.Н. Лют, Т.Л. Малкова, Фнан Лекбир

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

К вопросу химико-токсикологического анализа тианептина, используемого в не медицинских целях

Действующим веществом препарата «Коаксил» является тианептин, который представляет собой антидепрессант из группы трициклических производных [1]. Данное вещество по характеру действия оказывает благоприятное влияние на пациентов с нарушениями настроения и занимает промежуточное положение между седативными и стимулирующими антидепрессантами.

Тианептин как один из представителей нового поколения антидепрессантов получил широкое распространение как в специализированной психиатрической области, так и в общемедицинской практике. Препарат обладает антидепрессивным, анксиолитическим и седативным действием. Способствует уменьшению соматических симптомов, связанных с тревожными состояниями или снижением настроения, в частности болей в эпигастриальной области, тошноты, головокружения, головной боли, сердцебиения, ощущения жара, болей в мышцах. В основном применяется для лечения больных с незначительными, умеренно выраженными и тяжелыми депрессивными состояниями. Способствует нормализации поведения и положительно воздействует на психику пациентов с хроническим алкоголизмом в период отказа от приема спиртных напитков, а также используется для

снижения патологического влечения к наркотикам опиной группы при опином абстинентном синдроме. В терапевтических дозах не вызывает нарушений сна и не влияет на скорость реакции, не оказывает кардиотоксического действия. Не вызывает привыкания.

Противопоказаниями к применению препарата являются: гиперчувствительность к тианептину и другим вспомогательным веществам, одновременное применение ингибиторов МАО, детский и подростковый возраст до 15 лет, у женщин – в период лактации. Не рекомендуется прием при беременности [1].

Случаи побочных эффектов редки и, как правило, выражены незначительно. Среди них встречаются: боль в животе и эпигастральной области, ощущение сухости во рту, анорексия, тошнота, рвота, бессонница, сонливость, кошмарные сновидения, астения, тахикардия, боль в области сердца, головокружение, головная боль, обморок, тремор, чувство жара, затруднение дыхания, ощущение комка в горле, боль в спине, миалгии. У некоторых пациентов возможно снижение скорости реакции и концентрации внимания во время приема препарата, что следует учитывать при управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами. Отмену препарата тианептина производят постепенно, снижая дозировку в течение 7-14 дней.

В последнее время появляются сведения о злоупотреблении препаратом «Каоксил» и случаях смертельных отравлений. Антидепрессант, в инструкции по применению к которому указано «только по рецепту врача», можно беспрепятственно приобрести в некоторых аптеках. В наркологические клиники увеличилось поступление людей, попавших в зависимость именно от этого препарата, так называемых «коаксильщиков». Наркологи утверждают, что препарат по воздействию можно сравнить с тяжелым наркотиком. В неконтролируемых дозах прием «Коаксила» увеличивается до 20 таблеток в сутки при норме 2-3 таблетки. Это очень опасно, так как препарат влияет главным образом на психическое состояние человека.

В связи с этим проблема исследования тианептина в химико-токсикологическом отношении является крайне актуальной, поскольку в литературных источниках данные об анализе тианептина отсутствуют.

Имеются некоторые сведения об исследованиях тианептина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Рекомендовано несколько систем для хроматографии [2]:

1. – колонка C_8 (250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм);
 - УФ детектор;
 - подвижная фаза: вода – ацетонитрил – фосфатный буфер (pH 3,8);
 - скорость потока 1 мл/мин;
 - время удерживания 6,5 мин.
2. – колонка C_{18} (Nucleosil, 150×4,6 мм, размер частиц 5 мкм);
 - УФ детектирование при длине волны 220 нм;
 - подвижная фаза: ацетонитрил – буферный раствор гептансульфоната натрия (1,5 г/л, pH 3) (40:60);
 - скорость потока 1,3 мл/мин;
 - внешний стандарт: пентановая кислота;
 - время удерживания 14,9 мин.

Проведены предварительные исследования по изучению газохроматографического поведения тианептина при использовании аппаратно-программного комплекса на базе хроматографа «Кристалл 2000М», оборудованного капиллярной колонкой с фенилметилсилоксановой неподвижной фазой. В качестве газа-носителя использован азот. Для обнаружения вещества использовали пламенно-ионизационный (ПИД) и термоионный (ТИД) детекторы.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: изучить влияние различных факторов (температурные режимы испарителя, термостата колонок, детектора; объемные скорости газовых потоков; детекторы) на параметры удерживания тианептина и разработать методику идентификации.

По данным предварительных исследований нами предложены следующие условия газохроматографического определения тианептина: аналитическая колонка НР-5 длиной 30 м и внутренним диаметром 0,05 мм, температура детектора (ПИД) – 200°C, температура детектора (ТИД) – 280°C, испарителя – 160°C, колонки – 100°C в течение 2 минут, подъем до 200°C со скоростью 4°C/мин., расход газов (мл/мин): азот 30, водород 20, воздух 200, коэффициент деления потока газа-носителя 1:20, линейная скорость азота 32 см/сек, объемная скорость азота 1,4 мл/мин. В описанных условиях пик тианептина имел четкую симметричную форму. Время удерживания составило 20 мин.

Таким образом, разработанная методика ГЖХ позволяет идентифицировать тианептин при химико-токсикологических исследованиях и будет использована для контроля выхода вещества при разработке методик изолирования из биологических объектов.

Библиографический список

1. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2004. – Том II. – С. 1407.
2. Clarke's Isolation and Identification of Drugs. – London, the Pharmaceutical Press, 2004.

УДК 615.322:547.466.061:543.544.943.3

Т.Д. Мезенова, К.А. Селиверстова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение аминокислотного состава травы василька восточного

Василёк восточный (*Centaurea orientalis* сем. *Asteracea*) – многолетнее растение высотой до 1,5 метров с крупными лимонно-жёлтыми цветками, произрастает в степях на сухих каменистых склонах. Широко распространено на Северном Кавказе. Растение мало изучено, в народной медицине применяется при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря. В современной литературе о васильке восточном имеются очень скудные данные: наличие антибактериальной активности. Предварительные исследования показали, что василёк восточный так же, как и другие виды васильков, в качестве основных групп биологически активных веществ содержит сесквитерпеновые лактоны, фенольные и полиацетиленовые соединения, аминокислоты.

Целью работы явилось определение свободных аминокислот травы василька восточного. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Около 30,0 г измельченного воздушно-сухого сырья (надземная часть василька восточного) заливали десятикратным количеством очищенной воды и кипятили на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 минут.

Использовали метод тонкослойной одномерной хроматографии на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (ЗАО Сорбполимер, г. Краснодар). Система растворителей: н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (40:10:5) [1]. Время насыщения камеры 12 часов. 3 мкл профильтрованного водного извлечения и по 1 мкл растворов свидетелей наносили микрошприцем (МШ-10) на пластину размером 3×12 см (в центре пластины – во избежание влияния на величину R_f краевого эффекта) и хроматографировали восходящим способом. Длина пробега растворителя ~ 10 см. В тех же условиях хроматографировали пластины со свидетелями аминокислот [2]. В качестве свидетелей использовали 0,1% растворы следующих аминокислот (АК): аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глицин, гистидин, глутаминовая кислота, глутамин, метионин, орнитин, пролин, серин, тирозин, триптофан, треонин, β -фенилаланин, цистеин в 10% водном пропаноле.

Хроматограммы высушивали на воздухе при комнатной температуре до удаления запаха растворителей, обрабатывали 0,25% водным раствором нингидрина и выдерживали в сушильном шкафу при 100°C в течение 5-10 минут. Для идентификации свободных АК в растительном экстракте использовали величину R_f , а также сравнение с хроматограммой свидетеля. Компьютерную обработку хроматограмм проводили по программе «Видеоденситометр Sorbfil» (г. Краснодар).

На хроматограмме экстракта василька восточного имеется три пика, соответствующих аминокислотам (рис. 1). Визуально обнаруживается три пятна характерной для аминокислот розовой окраски: с R_f 0,23±0,02; 0,34±0,03; 0,48±0,03 (табл. 1, 2).

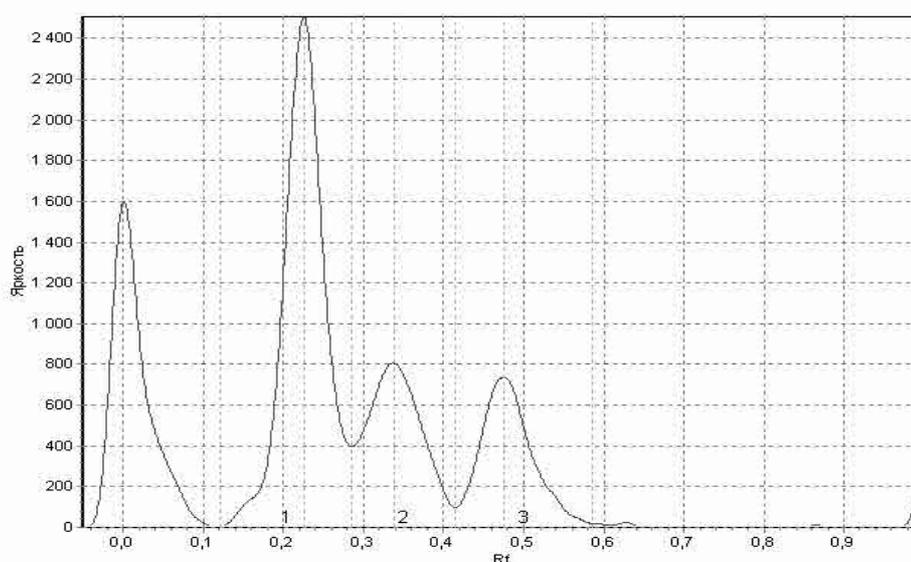


Рисунок 1 – Хроматограмма водного экстракта василька восточного

Таблица 1 – Хроматографические характеристики аминокислотного состава экстракта василька восточного

№ пика	R _f	S	% S	H	% H	NTR
1	0,23	113655	54,1	2507	61,9	511
2	0,34	52523	25,0	807	19,9	255
3	0,48	43712	20,8	736	18,2	583
Сумма		209890		4050		

Таблица 2 – Хроматографические характеристики свободных аминокислот

№ пика	R _f	Свидетель	R _f
1	0,23±0,02	глицин, глутамин, аспарагин	0,21; 0,22; 0,22; соотв.
2	0,34±0,03	серин, глутаминовая кислота, треонин, аланин	0,31; 0,33; 0,34; 0,35; соотв.
3	0,48±0,03	метионин	0,48

По данным таблиц можно предположить наличие в водном экстракте травы василька восточного следующих свободных аминокислот: аланин, аспарагин, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, метионин, серин, треонин.

Библиографический список

1. Яковлева, Е.В. Изучение компонентного состава аминокислот в гомеопатических матричных настойках арники горной / Е.В. Яковлева [и др.] // Фармация. – 2002. – № 5. – С. 11-14.
2. Арзамасцев, А.П. Государственные стандартные образцы лекарственных веществ (проект общей фармакопейной статьи) / А.П. Арзамасцев, В.Л. Дорофеев, Н.П. Садчикова // Ведомости науч. центра экспертизы и гос. контроля лек. средств Минздрава России. – 2000. – № 3. – С. 24-26.

УДК 543.42.062:547.466

Н.Я. Мокшина, О.В. Ерина, В.Ф. Селеменев, О.А. Пахомова

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

Воронежская государственная технологическая академия, г. Воронеж

Спектрофотометрическое определение ароматических аминокислот и рутина при совместном присутствии в растворе

Фармацевтическая промышленность выпускает большое количество поливитаминных комплексов, содержащих аминокислоты, витамины, микроэлементы и другие лекарственные средства. Поэтому контроль содержания отдельных компонентов в столь сложных смесях представляется актуальным и необходимым. К приоритетным задачам современной аналитической химии и биохимии относится разделение смесей биологически активных веществ (в первую очередь незаменимых аминокислот) и их селективное определение. Цель исследования – разработка экспрессного способа раздельного определения ароматических аминокислот и рутина в водных растворах с применением метода Фирордта. Рутин относится к группе витаминов Р, по химической природе представляет собой гликозид.

Для решения задачи применяли спектрофотометрический метод. Спектры светопоглощения аминокислот и рутина при совместном присутствии в растворе перекрываются, что свидетельствует о невозможности их раздельного определения по светопоглощению в УФ области спектра с применением градуировочных графиков. Нами разработан безреагентный способ спектрофотометрического определения аминокислот и рутина в бинарных смесях с применением уравнений Фирордта [1,2]. Молярные коэффициенты светопоглощения ϵ компонентов находили по градуировочным графикам, построенным для определения каждой аминокислоты при собственной длине волны и длине волны рутина (табл. 1). Предварительно установлены характеристические длины волн индивидуальных аминокислот и рутина: 257, 275, 279 и 267 нм для фенилаланина, тирозина, триптофана и рутина соответственно [3,4].

Таблица 1 – Молярные коэффициенты светопоглощения рутина (1), триптофана (2), тирозина (3) и фенилаланина (4) при выбранных длинах волн

λ , нм	ϵ_1	ϵ_2	ϵ_3	ϵ_4
257	17528	—	—	149
267	20032	4220	1019	101
275	10642	—	1449	—
279	16902	4900	—	—

Метод Фирордта применим, если при двух длинах волн имеется значительное различие в интенсивности светопоглощения обоих компонентов [3-5]. Получены уравнения для расчета концентрации рутина и ароматических аминокислот, содержащихся в водном растворе (A – оптические плотности компонентов; C – концентрации определяемого компонента, моль/дм³):

Система рутин (1) – триптофан (2)

$$C_1 = 1,825 \cdot 10^{-4} \cdot A_1 - 1,572 \cdot 10^{-4} \cdot A_2$$

$$C_2 = 7,462 \cdot 10^{-4} \cdot A_2 - 6,296 \cdot 10^{-4} \cdot A_1$$

Система рутин (1) – тирозин (2)

$$C_1 = 0,885 \cdot 10^{-4} \cdot A_1 - 0,623 \cdot 10^{-4} \cdot A_2$$

$$C_2 = 11,468 \cdot 10^{-4} \cdot A_2 - 6,498 \cdot 10^{-4} \cdot A_1$$

Система рутин (1) – фенилаланин (2)

$$C_1 = 1,190 \cdot 10^{-4} \cdot A_1 - 0,806 \cdot 10^{-4} \cdot A_2$$

$$C_2 = 1,625 \cdot 10^{-2} \cdot A_2 - 1,405 \cdot 10^{-2} \cdot A_1$$

Результаты спектрофотометрического анализа смесей аминокислот и рутина методом Фирордта (табл. 2) показали, что при уменьшении концентрации одного из компонентов смеси погрешность определения каждого компонента (S) возрастает, однако не превышает 5%. Минимальная величина S установлена при совместном присутствии в растворе рутина и тирозина.

Таблица 2 – Спектрофотометрическое определение рутина (1) и аминокислот (2) при совместном присутствии в растворе

Аминокислота	Исходная концентрация, 10 ⁻⁴ моль/дм ³		Результаты определения, 10 ⁻⁴ моль/дм ³		Погрешность, %	
	C ₁	C ₂	C ₁	C ₂	S ₁	S ₂
Триптофан	0,1597	0,7346	0,1594	0,7345	0,18	0,02
	0,0799	0,3673	0,0759	0,3306	4,97	4,76
Тирозин	0,1597	2,2075	0,1596	2,2074	0,02	0,02
	0,0799	1,1038	0,0790	1,1449	1,20	3,80
Фенилаланин	0,1597	15,2430	0,1564	15,2510	2,00	0,05
	0,0799	7,6265	0,0782	7,5571	2,10	0,84

Предлагаемый способ спектрофотометрического анализа смесей, содержащих аминокислоты и рутин, основан на измерении светопоглощения компонентов в водных растворах и не связан с применением каких-либо реагентов.

Библиографический список

1. Беликов, В.Г. *Фармацевтическая химия: в 2-х т.* / В.Г.Беликов. – Пенза, 1996. – Т. 2. – С. 454-458.
2. Берштейн, И.Я. *Спектрофотометрический анализ в органической химии* / И.Я. Берштейн, Ю.Л. Каминский. – Л.: Химия, 1981. – 198 с.
3. *Спектрофотометрическое определение аскорбиновой кислоты и аминокислот при совместном присутствии* / Н.Я.Мокишина [и др.] // *Аналитика и контроль*. – 2004. – Т. 8, № 4. – С.346-348.
4. *Экстракция рутина из водно-солевых сред* / Н.Я.Мокишина [и др.] // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 364-366.
5. *Проскурнин, М.А. Применение метода Фирордта в термолинзовой спектрометрии для определения компонентов двухкомпонентных смесей* / М.А. Проскурнин, М.Е. Волков / *Вестник МГУ*. – 2000. – № 3. – С. 182.

УДК 615.214.22.074:543.51'544.3

Т.А. Нестерова, А.В. Настенко, Л.Л. Рощина

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

Использование хромато-масспектрометрии для идентификации, контроля чистоты и фальсификации некоторых отечественных бензодиазепинов

Для отечественных препаратов 1,4-бензодиазепинового ряда в основном описаны фармакопейные методы идентификации и количественного определения. Это УФ спектрофотометрия, ТСХ, метод кислотно-основного титрования, а также общие методы оценки доброкачественности. Для отличия препаратов предложены вторые производные от спектров, некоторые ОХЭПП.

В качестве основных примесей приводят продукты гидролиза и изомеризации. Есть информация о том, что при нагревании феназепам выше температуры плавления он разлагается с образованием продуктов красного цвета. Выдерживание в термостате при температуре 60, 70, 90 и 100°C не привело к появлению дополнительных примесей, идентифицируемых методом ТСХ в течение срока, эквивалентного 10 годам хранения в естественных условиях.

Воздействие нефилтрованного ультрафиолетового излучения непосредственно на кристаллы феназепама не вызывало появления примесей, идентифицируемых с помощью ТСХ; γ -излучение при воздействии на раствор феназепама в качестве стерилизующего фактора не разлагало основное вещество. Тем не менее в отдельных сериях индивидуальных лекарственных веществ были выявлены методом ТСХ дополнительные пятна, расположенные на хроматограмме ниже пятна основного вещества (феназепама), система растворителей этилацетат – гексан – муравьиная кислота (15:5:2). Проявитель – УФ 254 нм и УФ 276 нм в сочетании с муравьиной кислотой. Флуоресценция пятен примесей была бледно-голубого цвета. ТСХ контроль таблеток феназепама позволил выявить в десяти сериях из 25 наличие посторонних примесей, некоторые из которых были идентифицированы как препараты других химических групп. Методика ТСХ-контроля была унифицирована как для индивидуального вещества (феназепама), так и для таблеток на его основе. Наносили во всех случаях в одну точку по 200 мкг вещества в пробе. Идентификацию проводили по трем показателям: сравнение величины R_f основного вещества, примесей, их формы, свечение в УФ свете и окраска под действием различных химических проявителей.

Учитывая особые возможности метода хромато-масспектрометрии (ГХ/МС-ЭВМ), нами были проанализированы несколько серий феназепама, а также нитразепама, мезапама и гизазепама. В методе ГХ/МС-ЭВМ надежность идентификации существенно увеличивается из-за использования специфической характеристики вещества, каковой является масс-спектр, в дополнение к параметрам удерживания (ВУ), получаемым в хроматографическом процессе.

Хромато-масспектральный анализ проводили путем последовательных операций:

I. Пробоподготовка: брали точные навески (около 0,5 г) каждого вещества, растворяли в 1 мл метанола, пробу упаривали досуха (концентрирование). Сухой остаток повторно растворяли в 0,5 мл метанола. Микрошприцем отбирали из пробы по 0,5 мкл жидкости и вводили в хроматографическую колонку в обычном варианте «с разделением потока» (split) со сбросом избытка объема пробы в соотношении 1:40 через 1 минуту (автоматически). При этом проба целиком остается в колонке, что важно при анализе низких концентраций веществ.

II. Хроматографирование и последующую масс-спектрометрию проводили на универсальной системе ГХ/МС Saturn 2100 T. В состав системы входит газовый хроматограф модели Varian 3800. Осуществляли программированное разделение на капиллярной кварцевой колонке модели 1079 длиной 30 м, с внутренним диаметром 0,25 мм, в режиме ионизации электронным ударом (Electron impact; EI). Использовали неподвижную жидкую фазу (НЖФ) – VF-5MS. Программированная температура термостата колонки от 110°C с задержкой на 2 минуты до 280°C со скоростью 15°C/мин. Задержка на конечной температуре – 15 минут. Температура испарителя – 280°C; температура устройства сопряжения с детектором (ПВД) – 170°C; температура ионной ловушки – 160°C. Расход газа-носителя – гелия 1 мл/мин. Режим без деления потока (задержка 0,7 мин.), затем режим с делением потока 1:40. Задержка на выходе пика растворителя – 4 мин. Энергия электронов – 70 эВ. Диапазон сканируемых масс от 40 до 550 а.е.м.; частота сканирования – до 10 Гц. Чувствительность при вводе в капиллярную колонку 2 пг гексахлорбензола, растворенного в гексане, составляет не менее 10/8, что соответствует масс-спектру библиотеки. Настройка системы ГХ/МС-ЭВМ осуществлялась компьютером по собственному стандарту – перфторбутиламину.

Библиотека ГХ/МС-ЭВМ системы Saturn 2000 насчитывает около 120 тысяч лекарственных веществ, токсических соединений, их метаболитов и 50 тысяч соединений более широкого профиля. Для эффективного использования данного метода выявлены основные пути фрагментации 1,4-бензодиазепинов под действием электронного удара.

Элиминирование атома водорода от молекулярного ион-радикала происходит в основном примерно на 70% из орто-положения арильного заместителя у атома C_5 . Отщепление радикала H_2CN от молекулярного ион-радикала приводит к ионам F_2 , дающим в спектрах очень интенсивные пики. В случае, когда $R^3 \neq H$, наблюдается элиминирование радикала R^3HCN . Дальнейший распад ионов сопровождается отщеплением окиси углерода и атома водорода. Для бензодиазепинов с электроноакцепторными заместителями в положении 7 наблюдается элиминирование молекулярными ионами HCN . Особенностью распада 5-(галогено)-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов является элиминирование радикала галогена молекулярными ион-радикалами, приводящее к образованию ионов наряду с обычными для бензодиазепинов ионами, сохраняющих атомы галогенов в фенильном ядре.

Для анализа были выбраны 6 субстанций 1,4-бензодиазепинов отечественного производства: 1. нитразепам, 2. мезепам, 3. гизаепам и три серии феназепама, качество которых вызывало сомнение в соответствии с требованиями ФС. Эти образцы условно обозначили «А», «В» и «С». При предварительном исследовании на подлинность методом ТСХ в образцах феназепама «С» были выявлены 2 неидентифицированные примеси.

Хроматографирование и снятие масс-спектра проводилось в следующем временном интервале: 1. Нитразепам – 25,65 мин.; 2. Мезепам – 26,31 мин.; 3. Гизаепам – 25,65 мин.; 4. Феназепама «А», «В», «С» – 25,65 мин. В результате были получены хроматограммы со следующими временами удерживания:

1. Нитразепам – 18,204 мин.; 2. Мезапам – 13,476 мин.; 3. Гидазепам – 17,432 мин.; 4. Феназепам «А» – 17,090 мин.; 5. Феназепам «В» – 16,204 мин. На хроматограмме феназепама «С», наряду с пиком t_R , равном по времени 17,090 мин., были получены 2 пика с временами удерживания 14,578 мин. и 15,947 мин. Еще несколько пиков имели очень низкую интенсивность. Порошок феназепама «В» был идентифицирован ГХ/МС-ЭВМ системой как вещество – бромазепам. Согласно литературным данным, при идентичных условиях анализа бромазепама он имеет время удерживания, равное 16 мин. 12 сек., что идентично полученному результату – 16,204 мин. [1]. Для уточнения полученных данных были изучены масс-спектры с запрашиваемых точек хроматограммы в области максимумов пиков. Система ГХ/МС-ЭВМ Saturn 2000 идентифицировала их следующим образом: 1. нитразепам как нитразепам; 2. мезапам как мезазепам; 3. феназепам «А» как феназепам; 4. феназепам «В» как бромазепам. Гидазепама в системе Saturn 2000 нет. Результаты исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Основные характеристические параметры ГХ/МС-анализа производных 1,4-бензодиазепинов

Название препарата	Молярная масса	Время удерживания	Характеристические ионы масс-спектра (а.е.м.)
Нитразепам	281	18 мин. 12 сек.	280, 264, 253, 234, 206, 179, 151, 126, 103, 77
Мезапам	270	13 мин. 29 сек.	270, 242, 207, 165, 116, 89, 77, 51
Гидазепам	387	17 мин. 32 сек.	350, 321, 314, 285, 239, 205, 178, 151, 125, 103, 75
Феназепам	348	17 мин. 03 сек.	350, 321, 286, 239, 205, 176, 149, 105, 77
Бромазепам	315	16 мин. 12 сек.	317, 315, 288, 261, 236, 208, 179, 154, 104, 78
<i>Примеси</i>			
Делоразепам	304	16 мин. 01 сек.	304, 275, 241, 138, 120, 102, 75
Нордазепам	270	14 мин. 33 сек.	270, 242, 207, 178, 151, 103, 77, 51

Таким образом, результаты обработки ГХ/МС-ЭВМ данных позволяют не только идентифицировать приведенные в работе лекарственные вещества, но определять примеси, ранее не идентифицированные в препарате феназепам, а также предположить их появление.

Библиографический список

1. Богатский, А.В. Транквилизаторы. 1,4-бензодиазепин и родственные структуры // А.В. Богатский, С.А. Андронати, Н.Я. Головенко. – Киев: Наукова думка, 1980. – 300 с.
2. Coppi Nary. Gas Chromatography and Mass-Spectrometry in Medicine and Pharmacology / Ed. Halvar Jaeger, 1990. – P. 251-259.

УДК 543.544.941:547.414:615.322

Е.Б. Нечаева, В.Л. Багирова, А.С. Осипов

Институт стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва

Применение хроматографических колонок с новыми типами сорбентов для анализа органических нитратов

В зарубежных Фармакопеях для анализа препаратов из группы органических нитратов в условиях обращенно-фазовой хроматографии описано применение колонок только с сорбентом С18. В последнее время многими фирмами-изготовителями начат выпуск новых типов сорбентов, свойства которых существенно отличаются от традиционных, в частности, увеличено сродство сорбентов к полярным соединениям. Целью данной работы явилось исследование возможности применения ряда новых хроматографических колонок для анализа органических нитратов.

В нормативных документах на подавляющее большинство зарегистрированных в Российской Федерации пролонгированных лекарственных препаратов данной группы для исследования кинетики высвобождения действующих веществ применяют колонки длиной 150-250 мм. Анализ обычно проводится в условиях количественного определения. Подобный подход нельзя признать оправданным по причине значительного увеличения общего времени проведения исследований. В зарубежных Фармакопеях [1-3] для исследования растворения таблеток и иных пролонгированных лекарственных форм описано применение хроматографических колонок длиной от 50 до 300 мм. Вероятно, столь значительное различие в длине колонок можно объяснить тем, что методики анализа препаратов разрабатывались в разные годы разными группами исследователей. Следует отметить, что несомненный практический интерес (экономия времени, растворителей, работа при значительно меньшем давлении) представляет анализ препаратов на коротких колонках.

В работе специально исследовалось разделение органических нитратов на коротких колонках отечественного производства. Следует отметить, что отечественные колонки имеют значительно меньшую стоимость, чем импортные аналоги (в 2-2,5 раза), и более доступны. Контроль качества лекарственных препаратов по показате-

лям «однородность дозирования» и «растворение», а также исследование кинетики высвобождения действующих веществ из пролонгированных лекарственных форм связаны с большим объемом аналитической работы. В этих условиях снижение себестоимости исследований имеет немаловажное значение.

Для хроматографирования использовали стандартные образцы органических нитратов Европейской Фармакопеи. Содержание действующих веществ в стандартах: изосорбида 5'-моонитрата (ИСМН) – 88,9%, изосорбида динитрата (ИСДН) – 40% и нитроглицерина (НГ) – 10%. Стандартные образцы растворяли в смеси ацетонитрила и воды (4:6). Растворы перед введением в хроматограф фильтровали через мембранный капроновый фильтр с диаметром пор 0,2 мкм (БиоХимМак, Россия).

Работа проводилась с использованием хроматографа “Agilent”, серия 1100 (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на колонках Synergi Max-RP 250×4,6 мм, 4 мкм (Phenomenex, США), Synergi Polar-RP 250×4,6 мм, 4 мкм (Phenomenex, США) и Диасфер-110-С10СН 250×4,0 мм, 5 мкм (БиоХимМак, Россия). Условия хроматографии: подвижная фаза: ацетонитрил – вода (1:1), скорость потока 1 мл/мин и 0,8 мл/мин (для колонки Диасфер-110-С10СН). Детектирование осуществляли при 210 нм.

В работе также использовались короткие хроматографические колонки Диасфер-110-С10СН 50×4 мм, 5 мкм; Диасфер-110-С18 50×4 мм, 7 мкм и Диасфер 110-Нитрил 50×4 мм 5 мкм (БиоХимМак, Россия). Скорость потока 1 мл/мин.

На рис. 1 приведена хроматограмма разделения модельной смеси стандартных образцов органических нитратов на колонке с сорбентом Synergi Polar-RP. Элюирование компонентов анализируемой смеси осуществляется в соответствии с числом нитрогрупп в молекуле соединения. Хроматографирование компонентов смеси на колонках с сорбентами Synergi Max-RP и Диасфер-110-С10СН 250 имело аналогичный порядок элюирования.

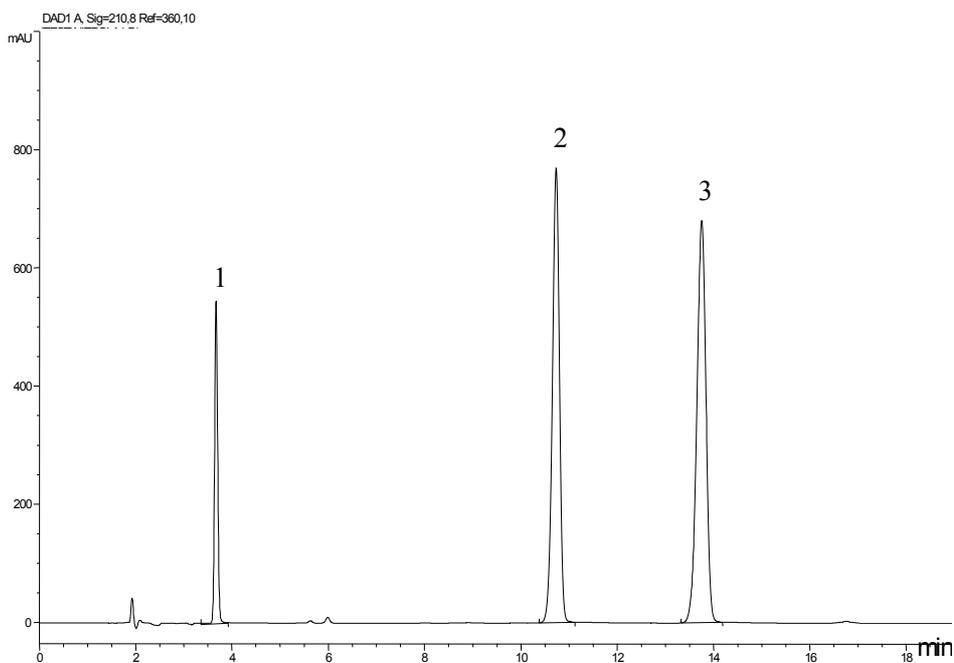


Рисунок 1 – Хроматограмма разделения смеси органических нитратов: 1 – изосорбида моонитрат, 2 – изосорбида динитрат, 3 – нитроглицерин. Условия хроматографии: колонка Synergi POLAR – RP 250×4,6мм, 4 мкм; скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза: ацетонитрил – вода (1:1); детектирование при 210 нм

Следует отметить, что сорбент Synergi Max-RP содержит группу С12 с гидрофильным линкером. Сорбент Synergi Polar-RP является современной модификацией фенильной фазы с гидрофильным линкером. В сорбенте Диасфер-110-С10СН цианогруппа связана с алкильной группировкой С10.

Коэффициенты емкости (k') анализируемых соединений, полученные на колонке Synergi Polar-RP, составили: ИСМН – 1,16; ИСДН – 4,95 и НГ – 6,86. Значения k' на колонке Synergi Max-RP: ИСМН – 0,95; ИСДН – 5,0 и НГ – 7,74. Значения k' для колонки Диасфер-110-С10СН: ИСМН – 1,05; ИСДН – 4,52 и НГ – 6,86. Наилучшая эффективность колонки была достигнута с использованием сорбента Synergi Polar-RP: ИСМН – 16411 теоретических тарелок, ИСДН – 26675 теоретических тарелок и НГ – 25729 теоретических тарелок. Более того, необходимо отметить, что данная колонка имеет более высокую эффективность при анализе органических нитратов (от 1,4 до 2 раз), чем ряд колонок с фазой типа С18, изученных ранее.

Анализ значений k' , полученных на колонках длиной 250 мм, показывает, что хроматографирование органических нитратов можно проводить на колонках существенно меньшей длины. На рис. 2 приведены хроматограммы разделения смеси органических нитратов на колонках с размерами 50×4 мм, величины k' этих соединений представлены в таб. 1.

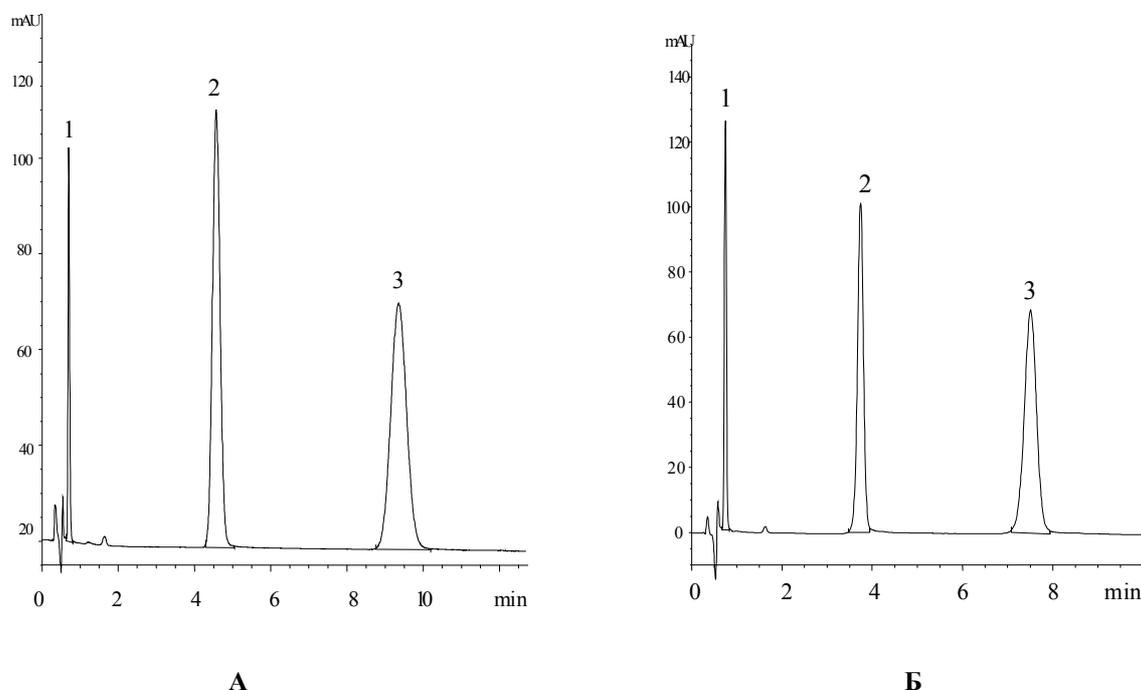


Рисунок 2 – Хроматографирование смеси стандартных образцов органических нитратов на колонках с размерами 50×4 мм: 1 – изосорбида моонитрат, 2 – изосорбида динитрат, 3 – нитроглицерин. Условия анализа: А – колонка Диасфер С18 50×4 мм, 7 мкм; Б – колонка Диасфер С10СН 50×4 мм, 5 мкм; скорость потока – 1,0 мл/мин; подвижная фаза: ацетонитрил – вода (35:65); детектирование при 210 нм

Таблица 1 – Коэффициенты ёмкости (K'), полученные при анализе органических нитратов на коротких колонках

Условия анализа: колонка, скорость потока, подвижная фаза	k' ИСМН	k' ИСДН	k' нитроглице- рина
Диасфер 110 С10СН (50×4 мм) 5 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (35:65)	1,12	9,24	19,40
Диасфер 110С18 (50×4 мм), 7 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (35:65)	0,92	11,44	24,45
Диасфер 110-Нитрил (50×4 мм) 5 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (35:65)	0,99	3,42	5,83
Диасфер 110-Нитрил (50×4 мм) 5 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (25:75)	1,17	5,24	10,92

Даже при сокращении длины колонки в 5 раз анализируемые соединения уверенно разделяются. По крайней мере, при анализе ИСДН и нитроглицерина в лекарственных препаратах длина хроматографических колонок может быть существенно сокращена. Время удерживания ИСМН с использованием приведенных в таб. 1 подвижных фаз составляет около 0,6-0,7 мин. Удерживание ИСМН на колонках может быть увеличено при сокращении доли органического компонента в элюенте, так, при использовании подвижной фазы состава ацетонитрил – вода (15:85) время удерживания ИСМН на колонке Диасфер 110 С10СН 50×4 мм возрастает до 1,31 мин.

Применение коротких и сверхкоротких колонок позволяет сократить стоимость измерений по исследованию кинетики высвобождения препаратов из лекарственных форм пролонгированного действия. Использование колонок с сорбентами Диасфер 110 С10СН и Диасфер 110-Нитрил для данных целей более предпочтительно из-за дополнительной экономии органических растворителей при проведении анализа.

Выводы

1. Хроматографические колонки с сорбентами Synergi Polar-RP, Synergi Max-RP и Диасфер-110-С10СН могут успешно применяться для анализа лекарственных препаратов из группы органических нитратов.

2. Применение коротких колонок отечественного производства позволит сократить стоимость измерений по исследованию кинетики высвобождения препаратов из лекарственных форм пролонгированного действия.

Библиографический список

1. *The United States Pharmacopoeia XXVII ed. Monograph: Isosorbide Dinitrate Tablets.*
2. *British Pharmacopoeia 2005. Monograph: Isosorbide Dinitrate Tablets.*
3. *The United States Pharmacopoeia XXVII ed. Monograph: Isosorbide Dinitrate Extended Release Capsules.*

УДК 543.544.941:547.414

Е.Б. Нечаева, А.С. Осипов, Д.В. Виноградов, Н.Б. Демина

**Институт стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа фосфатов рибофлавина в препарате гепатосан

В современной медицине, в результате открытия явления органотропности и механизмов биорегуляции, органопрепараты, изготавливаемые из биомолекул органов и тканей ксеногенных животных, становятся весьма актуальными. Среди гепатопротекторов, представленных сегодня на российском рынке, используют 2 органа-препарата – сирепар, представляющий гидролизат экстракта печени (Гедеон Рихтер), и гепатосан, содержащий лиофильно высушенные гепатоциты донорских животных (Россия). Вопросы стандартизации препаратов природного происхождения, таких как гепатосан, особенно актуальны вследствие сложности состава.

Для детального анализа фармакологически активных компонентов препарата необходимо использование стандартных, валидированных инструментальных методов, например хроматографических. Для получения максимальной информации о сложных смесях природного происхождения перспективно использование ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием. Ранее с помощью этого метода было показано, что в гепатосане присутствуют рибофлавин 5'-монофосфат (5'-РМФ), рибофлавин 5'-дифосфат (5'-РДФ) и свободный рибофлавин [1,2]. Однако картина хроматографического разделения производных рибофлавина была мало воспроизводима. В качестве основного компонента смеси могли быть 5'-РДФ, 5'-РМФ или свободный рибофлавин. Кроме того, наряду с этим в результате диспергирования могла образоваться смесь трех производных рибофлавина без заметного доминирования одного из компонентов.

Цель работы – разработка условий для воспроизводимого обнаружения в гепатосане производных рибофлавина.

Анализ гепатосана (ФСП 42-0308144701) проводили с использованием жидкостного хроматографа “Agilent”, серия 1100 с диодно-матричным детектором (Agilent Technologies, США).

Условия хроматографии. При разработке условий подготовки пробы и изучения стабильности производных рибофлавина в суспензии препарата применяли изократический вариант хроматографии на колонке Диасфер-110-С18 150×4,0 мм (7 мкм), (БиоХимМак, Россия). Подвижная фаза – смесь 25мМ раствора калия дигидрофосфата (рН 3,6) и метанола (7:3). Скорость потока подвижной фазы 1,0 мл/мин. Время анализа 15 мин. Детектирование: запись хроматограмм при 370 нм, запись спектров от 220 до 600 нм. Объем пробы – 50 мкл.

В работе использовали стандартные образцы рибофлавина и натриевой соли рибофлавина 5'-монофосфата (Sigma, США).

Подготовка пробы. Навеску порошка гепатосана (1 г) суспендировали в 25 мл среды растворения. В качестве среды растворения использовали воду, растворы калия дигидрофосфата и натрия гидрофосфата (30 г/л). Полученный раствор обрабатывали ультразвуком 4 раза по 5 мин. с периодическим охлаждением. Далее образцы центрифугировали при 5000 мин⁻¹ в течение 7 мин., затем супернатанты хроматографировали. Все образцы перед введением в хроматограф фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм (БиоХимМак, Россия).

Результаты и их обсуждение. На рис. 1а и 2а приведены хроматограммы гепатосана при различных условиях диспергирования. Следует отметить, что хроматограммы образцов, полученных при использовании в качестве среды растворения воды, были близки хроматограммам для образцов с использованием раствора калия дигидрофосфата. Детектирование при 370 нм обеспечивает очень высокую селективность обнаружения для производных рибофлавина. Присутствие в образце гепатосана рибофлавина, 5'-РМФ и 5'-РДФ подтверждено совпадением времён удерживания и тождественностью спектров поглощения пиков компонентов испытуемого и стандартных растворов. На рис. 3 приведен спектр поглощения 5'-РМФ из гепатосана, записанный в ходе хроматографического разделения. Максимумы при 267, 373 и 444 нм являются характеристическими для 5'-РМФ [4,5]. Как было указано выше, картина хроматографического разделения зависит не только от условий диспергирования, но и от состояния анализируемого образца. При использовании в качестве среды диспергиро-

вания раствора калия дигидрофосфата и дистиллированной воды в исследуемых образцах могли обнаруживаться в качестве основного компонента либо калия дигидрофосфат, либо рибофлавин или смесь трех производных рибофлавина.

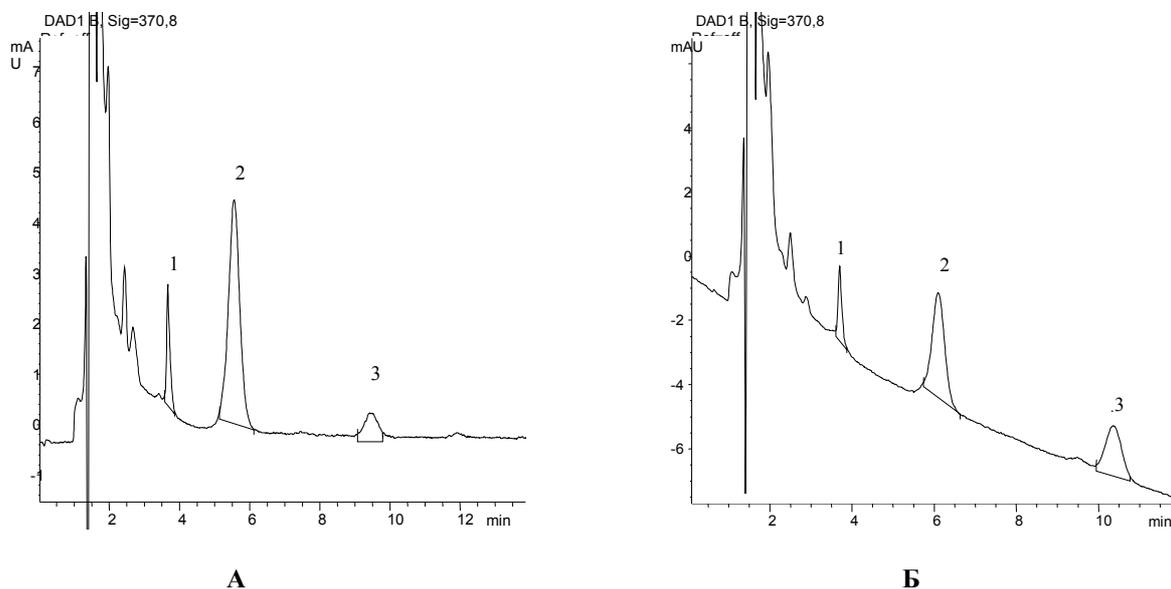


Рисунок 1 – Хроматограмма препарата гепатосан: 1 – рибофлавин 5'-дифосфат; 2 – рибофлавин 5'-монофосфат; 3 – рибофлавин; А – после выделения, Б – после 24 часов. Диспергирование в 3% растворе натрия дигидрофосфата, детектирование при 370 нм

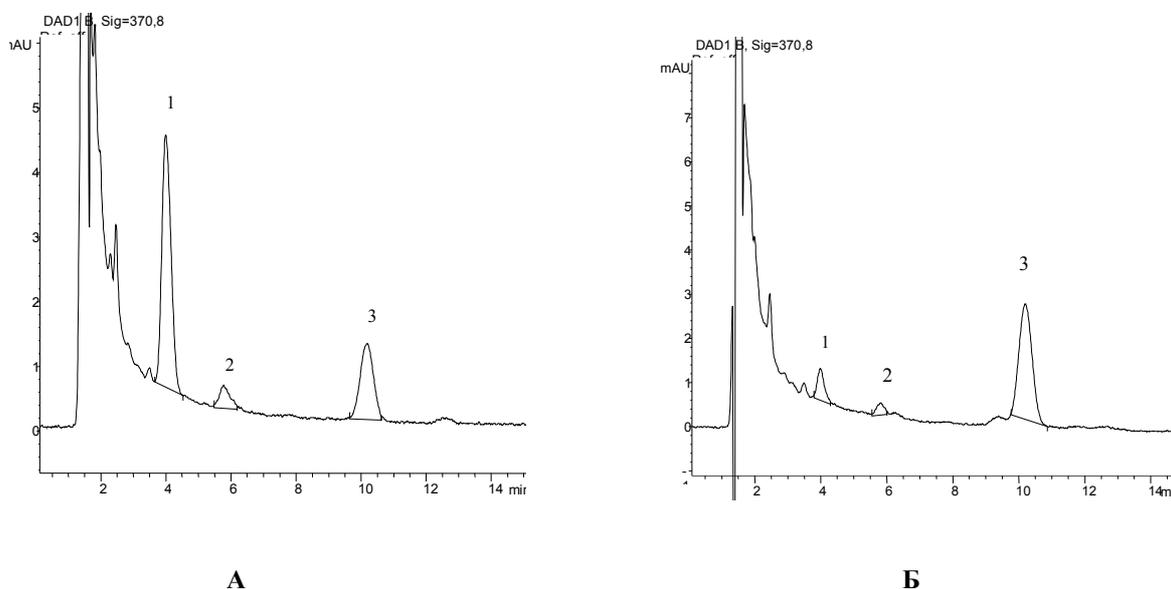


Рисунок 2 – Хроматограмма препарата гепатосан: 1 – рибофлавин 5'-дифосфат; 2 – рибофлавин 5'-монофосфат; 3 – рибофлавин; А – после выделения, Б – после 48 часов. Диспергирование в 3% растворе калия дигидрофосфата, детектирование при 370 нм

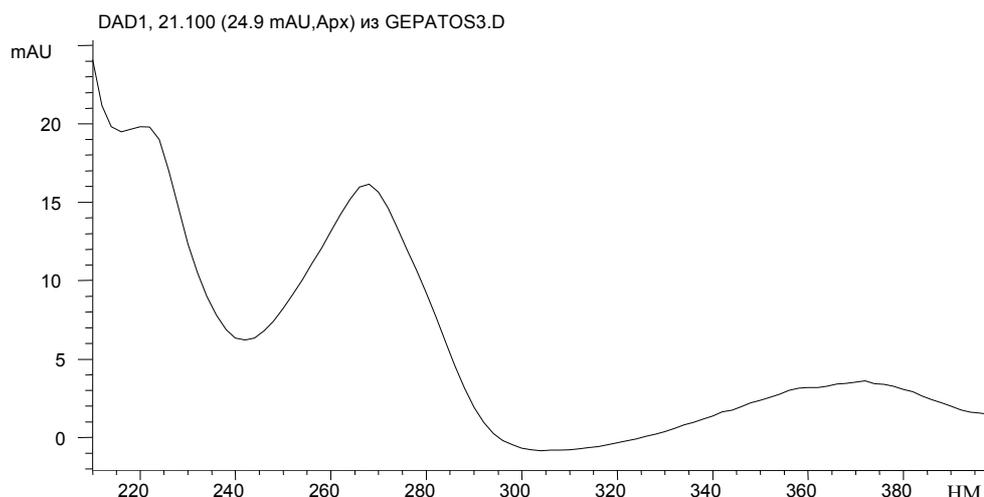


Рисунок 3 – Спектр поглощения РМФ, записанный в ходе хроматографического разделения.

В ходе исследований установлено, что фосфаты рибофлавина в анализируемых растворах неустойчивы. При хранении образцов суспендированного гепатосана в течение 48 часов (комнатная температура, образец защищен от света) производные рибофлавина подвергались гидролизу до свободного рибофлавина, что детектировалось в условиях изократической хроматографии (рис. 1б и 2б). Так, содержание 5'-РМФ за 24 часа уменьшалось на 30-35%, а за 48 часов 5'-РДФ практически полностью подвергался гидролизу до свободного рибофлавина.

Таким образом, состав производных рибофлавина в препарате гепатосан очень сильно зависит как от условий диспергирования, так и от особенностей анализируемой серии препарата (предположительно остаточной ферментативной активности). Однако диспергирование в слабощелочной среде (раствор натрия гидрофосфата) всегда приводило к воспроизводимой картине хроматографического разделения для всех проанализированных образцов. Основным производным рибофлавина в этих условиях является 5'-РМФ, на хроматограмме также присутствуют свободный рибофлавин и 5'-РДФ. Содержание суммы производных рибофлавина в гепатосане составило в пересчете на свободный рибофлавин 78-86 мкг/г препарата.

Выводы

1. Разработаны условия для селективного обнаружения 5'-РМФ в лекарственном препарате.
2. Определение 5'-РМФ и рибофлавина может быть использовано для стандартизации лекарственных форм гепатосана по показателю «подлинность».

Библиографический список

1. Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа лекарственного препарата гепатосан / Е.Б. Нечаева [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. XIII Рос. нац. конгр. – М., 2006. – С. 645.
2. Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа лекарственного средства гепатосан / Е.Б. Нечаева [и др.] // ФИТОФАРМ-2006: материалы Междунар. съезда 27-30 июля 2006 г. – СПб., 2006. – С. 231-235.
3. The United States Pharmacopoeia XXVII ed. / Monograph: Riboflavin 5'-Phosphate Sodium.
4. British Pharmacopoeia 2005 / Monograph: Riboflavin Sodium Phosphate.

УДК 615.281.014.47.008.84.422.3.062

Л.П. Овчаренко, Е.В. Компанцева, В.А. Ушакова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Использование тонкослойной хроматографии для анализа этамбутола гидрохлорида и изониазида в гранулах

Для лечения полирезистентного туберкулеза за рубежом разработаны многокомпонентные лекарственные препараты, в состав которых входят туберкулостатические лекарственные вещества первого и второго ряда. Обеспечение потребностей нашей страны в аналогичных лекарственных средствах может быть достигнуто за счет дженериков. Нами ведутся работы по созданию комбинированного лекарственного препарата изониазида и этамбутола гидрохлорида в гранулах.

Целью данного исследования явилась разработка методик контроля чистоты и стабильности гранул в процессе их приготовления и хранения методом хроматографии в тонком слое сорбента.

В работе использованы изониазид и этамбутола гидрохлорид в субстанциях, отвечающие требованиям действующих НД, а также гранулы изониазида с этамбутола гидрохлоридом, приготовленные в лабораторных условиях. В качестве метода, позволяющего контролировать чистоту, стабильность и специфические примеси выбран метод тонкослойной хроматографии, как высокочувствительный и селективный. Определение проводили восходящим способом на готовых пластинках "Sorbfil" (ТУ 26-11-17-89), имеющих флуоресцентный индикатор (УФ-254). Длина пробега составила 100 мм. Детектирование пятен изониазида и кислоты никотиновой осуществляли с помощью ультрафиолетового осветителя типа «ВЮО-1» (светофильтр УФС-1, $\lambda=254$ нм). Обнаружение зон адсорбции изониазида и гидразина проводили с помощью раствора *n*-диметиламинобензальдегида в спирте этиловом 96% (10 г/л), а этамбутола гидрохлорида и 2-аминобутанола – раствора нингидрина.

Проведенный анализ литературных данных позволил выбрать 10 систем (С) растворителей, используемых для контроля качества изониазида и этамбутола гидрохлорида, как в субстанциях, так и в однокомпонентных лекарственных препаратах. В них сочетаются растворители различной полярности: С 1 – ацетон – вода (98:2), С 2 – хлороформ – кислота уксусная ледяная – вода (80:20:2), С 3 – кислота уксусная ледяная – ацетон – спирт этиловый 95% – бензол – вода (5:5:20:70:2), С 4 – бензол – спирт этиловый 95% – кислота уксусная ледяная (10:5:5), С 5 – ацетон – бензол – спирт этиловый 95% (1:1:1), С 6 – хлороформ – спирт метиловый (9:1), С 7 – хлороформ – спирт метиловый – вода (16:4:0,4), С 8 – *n*-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (6:2:2), С 9 – спирт изопропиловый – раствор аммиака концентрированный – хлороформ (60:20:5), С 10 – ацетон – бензол – хлороформ – спирт этиловый 95% – раствор аммиака концентрированный (15:15:15:30:0,1) [1,2,3,4].

Известно, что на первой стадии процесса деструкции изониазида образуются гидразин и кислота изоникотиновая [2,3]. Согласно действующей НД 42-11319-00 на субстанцию изониазида, гидразин является допустимой примесью в количестве 0,02%. Этамбутола гидрохлорид в качестве специфической примеси по НД 42-8636-98 может содержать до 1% 2-аминобутанола. В связи с этим необходимо подобрать такие условия хроматографического разделения, которые позволят достоверно разделить ингредиенты лекарственного препарата, специфические примеси и другие возможные продукты деструкции изониазида и этамбутола гидрохлорида, которые могут присутствовать в гранулах.

Для установления хроматографической подвижности ингредиентов гранул и их возможных продуктов деструкции готовили модельную смесь изониазида, этамбутола гидрохлорида и вспомогательных веществ, которую подвергали термическому разложению в термостате при 120°C в течение 72 часов. Для хроматографирования готовили водные извлечения из модельных смесей гранул, подвергнутых и не подвергнутых термостатированию, гидразина сульфата, изоникотиновой кислоты и 2-аминобутанола. На хроматографические пластинки наносили по 20 мкл извлечений из термостатированной и нетермостатированной модельной смеси, содержащей 1000 мкг изониазида и 1000 мкг этамбутола гидрохлорида, а также – по 10 мкл растворов СО изониазида (10 мкг) и этамбутола гидрохлорида (10 мкг). Кроме того, наносили 50 мкл раствора гидразина сульфата (0,8 мкг), 10 мкл раствора 2-аминобутанола (10 мкг) и 5 мкл раствора кислоты изоникотиновой (5 мкг), что соответствует содержанию в хроматографируемой навеске гранул гидразина в количестве 0,02%, 2-аминобутанола – 1% и кислоты изоникотиновой – 0,5%. Хроматограммы высушивали на воздухе, хроматографировали в выбранных условиях во всех системах растворителей и проявляли. В табл. 1 представлены результаты средних значений величины R_f с отклонением $\pm 0,05$ из шести параллельных определений.

Таблица 1 – Результаты хроматографического разделения ингредиентов гранул и их возможных продуктов деструкции

R_f	Системы растворителей									
	С 1	С 2	С 3	С 4	С 5	С 6	С 7	С 8	С 9	С 10
Изониазид	0,71	0,72	0,55	0,73	0,71	0,84	0,80	0,43	0,84	0,74
Этамбутола гидрохлорид	0,10	0,47	0,25	0,14	0,12	0,70	0,72	0,64	0,81	0,23
Гидразин	0,76	0,40	0,70	0,30	0,30	0,05	0,86	0,51	0	0,84
Кислота изоникотиновая	0,72	0,70	0,45	0	0,68	0,70	0,79	0,61	0,83	0,24
2-аминобутанол	0,10	0,11	0,13	0,25	0,12	0,38	0,38	0,40	0,74	0,24

Достоверное разделение было достигнуто только в системе растворителей (С 3), представляющей собой смесь кислоты уксусной ледяной, ацетона, спирта этилового 95%, бензола и воды в соотношениях 5:5:20:70:2. Сочетание этих растворителей позволило разделить изониазид, этамбутола гидрохлорид и продукты их деструкции, так как на хроматограмме обнаружены пятна изониазида с $R_f=0,55\pm 0,05$, этамбутола гидрохлорида с $R_f=0,25\pm 0,05$, а также дополнительные пятна с $R_f=0,70\pm 0,05$, $R_f=0,45\pm 0,05$, $R_f=0,13\pm 0,05$, которые соответствуют по положению пятен свидетелей гидразина, кислоты изоникотиновой, 2-аминобутанола, соответственно. Об эффективности разделения судили также и по показателю R_s (коэффициент разделения), который во всех сис-

темах составил 0,89-0,95, кроме С 3 ($R_s=1,00$), что подтверждает селективное разделение компонентов гранул. Учитывая качество и степень чистоты субстанций, использованных для приготовления гранул и возможность присутствия в лекарственном препарате гидразина и 2-аминобутанола, было рассчитано необходимое количество спиртового извлечения из гранул, которое можно нанести на хроматограмму, что составило 20 мкл (1000 мкг изониазида и 1000 мкг этамбутола). Количество нанесенной пробы выбрано с учетом предела обнаружения и норм содержания определяемых примесей в соответствующих субстанциях. Установлено, что при хроматографировании гранул, термостатированных при указанных выше условиях в течение 10 суток появились пятна 2-аминобутанола на 7 сутки, а на 9 сутки – гидразина, превышающие интенсивность окраски пятен растворов СО 2-аминобутанола (10 мкг) и гидразина (2 мкг). Это свидетельствует о том, что первоначально в гранулах происходит деструкция этамбутола гидрохлорида, а затем изониазида. Разработанная методика может быть применена для контроля стабильности гранул в эксперименте определения сроков годности методом «ускоренного старения» и в естественных условиях.

Разработана методика хроматографического разделения изониазида, этамбутола гидрохлорида и продуктов их деструкции в тонком слое сорбента, которая позволит контролировать стабильность изониазида и этамбутола гидрохлорида в гранулах.

Библиографический список

1. Ахрем, А.А. Тонкослойная хроматография / А.А. Ахрем, А.И. Кузнецова. – М.: Наука, 1964. – 174 с.
2. Овчаренко, Л.П. Исследование соединений включений лекарственных веществ производных изоникотиновой кислоты и циклодекстрином: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Овчаренко Людмила Петровна. – Пятигорск, 1991. – 138 с.
3. Халата, А.В. Стандартизация и биологические исследования таблеток и гранул изониазида с пиридоксина гидрохлоридом: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Халата Андрей Валерьевич. – Пятигорск, 2003. – 135 с.
4. United States Pharmacopoeia 27th Edition. The United States Pharmacopoeias Convention, 2004.

УДК 615.07:615.322

Дж. О. Одуладжа, Д.В. Чижиков

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Стандартизация корневищ сабельника болотного экстракта сухого по дубильным веществам

Сабельник болотный (*Comarum palustre L.*) – многолетний полукустарник из семейства розоцветных (*Rosaceae*), широко распространён в России. Произрастает сабельник по болотам и болотистым лугам, берегам озер и рек и заболоченным лесам.

В народной и научной медицине применяют отвар и настойку из корневищ сабельника при воспалительных процессах. Действие сабельника обусловлено свойствами биологически активных веществ (БАВ) растения – флавоноидов, эфирных масел, органических кислот, дубильных веществ и пр., действующих в комплексе [4].

Цель работы заключалась в выборе группы веществ для разработки стандартизации корневищ сабельника болотного экстракта сухого. Объект исследования – экстракт сухой, полученный из корневищ сабельника болотного в лаборатории готовых лекарственных средств и фитопрепаратов СПХФА. Сырьё заготовлено в Алтайском крае России в ноябре 2004 г.

Для получения сухого экстракта измельчённые корневища сабельника болотного были проэкстрагированы водой методом перколяции. Экстракт представлял собой сильногигроскопичный порошок тёмно-коричневого цвета, горького вкуса, с приятным запахом, легко растворимый в воде, нерастворимый в органических растворителях.

Содержание суммы дубильных веществ и флавоноидов в корневищах образца сабельника болотного было определено на основе работ Чемесовой и др. [5] и Дроздовой [3]. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Количественное содержание биологически активных веществ в корневищах сабельника болотного, %

Параметры качества сырья	Серия						
	А	В	С	Д	Е	Ф	Г
Дубильные вещества	4,16	4,01	5,69	4,28	4,25	4,76	4,60
Флавоноиды	0,27	0,26	0,08	0,13	0,11	0,03	0,07
Влажность	8,83	8,74	6,78	6,16	5,61	7,62	8,25

Наличие алкалоидов было подтверждено реактивами Вагнера и Драгендорфа с появлением бурого осадка и тёмно-оранжевого окрашивания соответственно.

Количественное определение суммы алкалоидов было проведено согласно методическому указанию к лабораторным работам кафедры фармакогнозии СПХФА. Метод основан на их выделении из сырья в виде осно-

ваний, их последующей очистке и титриметрическом определении. Для определения использовали две серии сабельника болотного. Результаты определения представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Содержание суммы алкалоидов в корневищах сабельника болотного, %

Серия	Содержание суммы алкалоидов					Среднее значение
	1	2	3	4	5	
A	0,092	0,087	0,090	0,096	0,094	0,092±0,004
B	0,087	0,082	0,079	0,081	0,085	0,083±0,004

Результаты исследований показывают, что в корневищах сабельника болотного, собранных в Алтайском крае, дубильные вещества составляют 4,01-5,69%, флавоноиды – 0,03-0,27% и алкалоиды – 0,083-0,092%.

Таким образом, полученные данные говорят в пользу того, что стандартизацию корневищ сабельника болотного и препаратов из них целесообразно проводить по дубильным веществам.

С этой целью для стандартизации сабельника болотного экстракта сухого по данным веществам выбран спектрофотометрический метод анализа, который даёт наиболее стабильные и точные результаты. Метод более чувствителен, удобен, не громоздок и быстро выполняем [5].

Приготовление испытуемого и стандартного растворов 0,1 г (точная навеска) экстракта растворили в 200 мл дистиллированной воды. 1 мл полученного раствора экстракта помещали в мерную колбу объёмом 25 мл и также разводили водой очищенной. Параллельно готовили стандартный раствор танина. Около 0,02 г (точная навеска) танина помещали в мерную колбу на 200 мл, добавляли воды очищенной 100 мл, растворяли, затем доводили до метки тем же растворителем. 5 мл полученного раствора танина помещали в мерную колбу объёмом 50 мл и также разводили водой очищенной (раствор стандартного образца) [2].

Количество дубильных веществ в процентах в экстракте сухом рассчитали по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 200 \cdot 25 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m_1 \cdot 200 \cdot 50 \cdot (100 - w)} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 25000}{D_0 \cdot m_1 \cdot (100 - w)},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца; m_0 – масса стандартного образца, г; m_1 – масса испытуемого образца, г; w – потеря в массе при высушивании, %.

Таблица 3 – Результаты стандартизации корневищ сабельника болотного экстракта сухого, %

Параметр качества экстракта	Серия						
	A	B	C	D	E	F	G
Дубильные вещества	27,56	26,37	35,26	28,75	27,15	29,34	28,42
Влажность	2,95	2,55	2,14	2,42	2,93	2,68	2,45

Таблица 4 – Метрологические характеристики результатов количественного определения дубильных веществ в корневищах сабельника болотного экстракте сухом [1]

№ п/п	Серия						
	A	B	C	D	E	F	G
1	26,40	26,87	34,06	29,12	26,73	29,78	27,44
2	28,46	25,87	35,96	28,08	27,10	28,90	28,90
3	27,50	25,25	35,70	28,55	27,83	28,98	27,81
4	26,62	27,07	34,62	28,84	26,52	29,40	28,93
5	28,22	26,79	35,96	29,16	27,57	29,64	29,02
Среднее значение	27,56±1,02	26,37±0,97	35,26±1,08	28,75±0,56	27,15±0,68	29,34±0,49	28,42±0,92
Метрологическая характеристика метода							
S_x	0,368	0,347	0,388	0,199	0,246	0,174	0,330
$S_{x,t}$	1,02	0,97	1,08	0,56	0,68	0,49	0,92
$\varepsilon, \%$	3,71	3,66	3,06	1,93	2,52	1,65	3,23
$x \pm S_{x,t}$	27,56±1,02	26,37±0,97	35,26±1,08	28,75±0,56	27,15±0,68	29,34±0,49	28,42±0,92

Вышеуказанные результаты показывают, что стандартизация сабельника болотного корневищ экстракта сухого по дубильным веществам спектрофотометрическим методом даёт небольшую ошибку и отклонение от среднего значения определения для экстракта сухого составляло 1,65-3,71% при доверительной вероятности 95%. Количество суммы дубильных веществ экстракте составляет 26,37-35,26%. Погрешность измерений не более 5%.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Дроздова, И.Л. Стандартизация сухого экстракта из листьев земляники лесной (*Fragaria vesca* L.) по содержанию флавоноидов / И.Л. Дроздова // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию академии. – СПб, 2004. – С. 195-197.
4. Одуладжа, Дж. О. Исследование биологически активных веществ в корневищах *Cotarnum palustre* L. / Дж. О. Одуладжа // Материалы I (IX) Международной конференции молодых ботаников в Санкт-Петербурге. – СПб., 2006. – С. 265-266.
5. Чемесова, И.И. Определение содержания дубильных веществ в корневищах *Cotarnum palustre* L. и настойки из него спектрометрическим методом / И.И. Чемесова, Д.В. Чижигов // Растительные ресурсы. – 2004. – Вып. 3. – С. 122-128.
6. Фитохимический анализ лекарственного сырья: методическое указание по лабораторным работам. – СПб.: СПХФА, 2003.

УДК 615.07

Е.И. Пасько, Е.И. Саканян, К.Э. Кабишев, Е.В. Кобелева

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Разработка и стандартизация субстанции для жидкой лекарственной формы на основе медных производных хлорофилла (МПХ)

Целебные свойства хлорофилла и его производных были открыты швейцарским фармакологом Бюрги, по данным которого хлорофилл оказывает многостороннее действие на организм человека, в частности при введении внутрь он способствует увеличению количества эритроцитов и гемоглобина в крови, вследствие чего может использоваться как эффективное средство для лечения анемии [1,2].

Исследования отечественных препаратов хлорофилла – хлорофиллипта и хлорофиллина натрия позволили выявить положительное влияние этих средств на кроветворение при различных видах анемий, в том числе на нормализацию показателей белой крови [1,2,3].

Однако природные производные хлорофилла легко окисляются [4]. Более стойкими являются медные производные хлорофилла (МПХ), в которых атом магния в пиррольном кольце заменен на атом меди [2].

МПХ имеют такой же спектр биологических свойств, как и другие производные хлорофилла, в том числе обладают гемопоэтическими свойствами. При этом МПХ оказывают более сильное антигемолитическое действие, чем другие производные хлорофилла [2]. В связи с этим проводятся исследования по созданию на основе МПХ лекарственного средства Фитолон как высокоэффективного препарата для лечения железодефицитных анемий [1].

МПХ для производства препарата Фитолон получают из слоевищ ламинарии, предварительно выделив из них субстанцию «Концентрат Ламинария» (КЛ). Субстанцию МПХ-паста получают из КЛ путем омеднения производных хлорофилла с помощью спиртового раствора меди хлорида. Полноту протекания реакции оценивали визуально по изменению окраски пасты в тонком слое от бурого до темно-зеленого, а затем спектрофотометрически. Основными производными хлорофилла, содержащимися в данной субстанции, являются феофитин а и феофорбид а.

Оценка содержания производных хлорофилла в субстанции КЛ и МПХ-пасте, используемых для получения Фитолона, производится спектрофотометрически с использованием в качестве стандарта раствора Гётри. Установлено, что стандартный раствор Гётри, содержащий в заданной пропорции меди сульфат, калия бихромат, аммиака раствор, колориметрически (красный фильтр) эквивалентен раствору хлорофилла заданной концентрации. Однако более точными являются методики с использованием индивидуальных стандартных веществ. Поэтому в качестве стандарта для количественного определения МПХ в субстанции и лекарственном средстве была выбрана медная соль феофитина а. Проведенные комплексные исследования позволили разработать этот стандартный образец и НД на него.

Количественную оценку содержания МПХ с использованием полученного стандартного образца производили спектрофотометрически. Для этого был произведен расчет удельного показателя поглощения ацетонового раствора стандарта при длине волны 650 ± 2 нм. Он составляет 202,6 (табл. 1.)

Таблица 1 – Результаты определения удельного показателя поглощения

№ опыта	1	2	3	4	5	6	Средние
Удельный по-казатель по-глощения	214,7	189,1	199,0	203,0	196,1	207,1	213,4
	224,9	192,1	198,7	203,0	197,0	206,0	196,4
	213,9	194,7	201,1	201,9	194,7	200,0	198,1
	212,1	199,0	197,9	199,5	203,2	214,7	201,2
	199,9	200,1	202,0	202,0	198,6	215,0	199,1
	215,1	203,5	189,9	197,9	204,8	200,0	207,1
среднее	213,4	196,4	198,1	201,2	199,1	207,1	202,6
Δх	9,5	6,4	4,5	3,7	0,8	8,2	4,4
ε, %	4,4	3,2	2,3	1,8	0,4	4,0	2,2

Таблица 2 – Результаты определения МПХ в субстанции

№ серии	Содержание МПХ в субстанции	
	в пересчете на феофитин а, %	по стандартному раствору Гётри
1	2,9	9,0
2	1,6	5,2
3	1,2	3,5

В табл. 2 приведены результаты количественного определения содержания МПХ в субстанции двумя методами. Они наглядно свидетельствуют о том, что использование стандартного образца позволяет получить более точные результаты.

Выводы

1. Разработана технология МПХ-пасты для получения препарата Фитолон, обладающего антенемиической активностью.
2. Для стандартизации субстанции и препарата Фитолон разработан стандартный образец феофитината меди а и НД на него.
3. Разработана методика спектрометрического определения МПХ в субстанции препарата Фитолон с применением стандартного образца.

Библиографический список

1. Применение препарата «Фитолон» в комплексном лечении беременных женщин с железодефицитной анемией / Г.И. Сумская [и др.] // Изучение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ: сборник статей. – СПб.: Эскулап, 2000. – С. 297-299.
2. Моисеева, М.В. Применение производных хлорофилла в медицине / М.В. Моисеева, Г.А. Михайлец // Изучение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ: сборник статей. – СПб.: Эскулап, 2000. – С. 297-299.
3. Гельфонд, М.Л. Некоторые аспекты механизма действия препарата «Фитолон» / М.Л. Гельфонд // Изучение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ: сборник статей. – СПб.: Эскулап, 2000. – С. 297-299.
4. Справочник биохимика: пер. с англ. / Р. Досон [и др.]. – М.: Мир, 1991. – 544 с.

УДК 547.466

О.А. Пахомова, Я.И. Коренман

Воронежская государственная технологическая академия, г. Воронеж

Раздельное определение тирозина и триптофана в концентратах на основе гидрофильных растворителей методом кондуктометрического титрования

Тирозин и триптофан – протеиногенные медиаторы головного и спинного мозга, предшественники нейромедиаторов-аминов и нейропептидов. Нарушение содержания этих аминокислот и их производных в организме человека является одной из причин возникновения различных патологических процессов, проявляющихся в дисфункциях нервной системы [1]. Таким образом, важно не количество, а качество потребляемых с пищей белков. В настоящее время можно получать незаменимые и заменимые аминокислоты в виде биологически активных добавок к пище, которые могут содержать одну или несколько аминокислот. Актуальность контроля качества синтетических лекарственных препаратов обусловлена возрастающими объемами их фальсификации. В этой связи необходимы новые решения, основанные, в частности, на экстракции целевых компонентов и электрохимическом детектировании концентрата. Экстракционное извлечение и кондуктометрический анализ экстракта позволяют контролировать содержание биологически активных веществ в фармацевтических препаратах на каждой стадии их производства.

Межфазное распределение некоторых аминокислот изучено в системах с гидрофобными растворителями [2]. Однако эффективность таких экстрагентов чрезвычайно мала (коэффициенты распределения $D=10^{-1} - 10^{-2}$), эти системы неприменимы для извлечения аминокислот из водных сред. При экстракции органических веществ в последние годы широко применяются гидрофильные растворители [3,4]. В концентратах на их основе возможны определения с применением косвенных электрохимических методов, которые позволяют селективно определять ароматические аминокислоты при однократной экстракции без их предварительного разделения [5]. В качестве экстрагентов для извлечения триптофана и тирозина из водных сред нами изучены спирт бутиловый и смесь спирт бутиловый – ацетон.

Обязательным условием применения гидрофильных растворителей в качестве экстрагентов из водных растворов является насыщение водной фазы электролитом, снижающим растворимость распределяемых соединений в воде в результате гидратации. Установлено, что лития сульфат – наиболее эффективный высаливатель, практически нерастворимый в применяемых экстрагентах [6].

Методика эксперимента состояла в следующем. Готовили водный раствор (30 мл) смеси триптофана и тирозина с исходными концентрациями 0,01 и 0,1 мг/см³ соответственно. К приготовленным растворам добавляли кристаллический лития сульфат до получения раствора с концентрацией соли 20 мас. %. К водно-солевому раствору добавляли 3 см³ спирта бутилового или смеси спирт бутиловый – ацетон, экстрагировали на вибросмесителе 5 мин. (в течение этого времени достигается межфазное равновесие). После расслаивания системы (1-2 мин.) экстракт отделяли, не захватывая водного слоя, и количественно переносили в ячейку для кондуктометрического титрования. Титрант – 0,01 моль/дм³ раствор калия гидроксида в безводном спирте этиловом. Кондуктометрические измерения проводили в стандартной ячейке с двумя платиновыми электродами.

Коэффициенты распределения аминокислот и степень извлечения рассчитывали по известным формулам.

При изучении экстракции триптофана и тирозина спиртом бутиловым установлено, что самоассоциация растворителя снижает вероятность образования водородных связей между аминокислотами и экстрагентом [7]. В системах спирт – вода происходит ослабление водородных связей между молекулами спирта, в результате коэффициенты распределения триптофана и тирозина при экстракции спиртом бутиловым достигают 110 и 98 соответственно. Тем не менее, спирт бутиловый не обеспечивает практически полного (97%-ного и выше) извлечения тирозина и триптофана из водных сред.

Изучена экстракция триптофана и тирозина из водно-солевых растворов смесью спирт бутиловый – ацетон. Эффективность экстракции бинарной смесью возрастает по сравнению с экстракцией индивидуальными растворителями. Максимальные коэффициенты распределения триптофана и тирозина (548 и 600) соответственно достигаются в системах, содержащих 0,6 мол. дол. спирта бутилового и 0,4 мол. дол. ацетона.

Таким образом, в качестве эффективных сред для селективного определения триптофана и тирозина методом кондуктометрического титрования рекомендуется смесь спирт бутиловый – ацетон.

При изучении экстракции триптофана и тирозина гидрофильными растворителями установлены некоторые общие закономерности извлечения аминокислот из водно-солевых растворов.

Библиографический список

1. Якубке, Х.-Д. Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки / Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт. – М.: Мир, 1985. – 456 с.
2. Коренман, Я.И. Коэффициенты распределения органических соединений: справочник / Я.И. Коренман. – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 1992. – 336 с.
3. Коренман, Я.И. Экстракция хлорфенолов гидрофильными растворителями / Я.И. Коренман, С.И. Нифталиев // Журнал прикл. химии. – 1993. – Т. 66, № 6. – С. 1394-1397.
4. Коренман, И.М. Экстракция в анализе органических веществ / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1977. – 200 с.
5. Нифталиев, С.И. Экстракция ароматических кислот гидрофильными растворителями – моделирование, закономерности межфазного распределения, прогнозирование и применение в анализе: дис. ... докт. хим. наук / Нифталиев С.И. – Краснодар: Кубан. гос. ун-т, 2004. – 368 с.
6. Соловкин, А.С. Высаливание и количественное описание экстракционных равновесий / А.С. Соловкин. – М.: Атомиздат, 1969. – 124 с.
7. Экстракция тирозина и фенилаланина гидрофильными растворителями / Н.Я. Мокшина [и др.] // Журн. аналит. химии. – 1994. – Т. 49, № 11. – С. 1193-1196.

УДК 615.21'45.074:543.544.5.068.7

С.В. Печинский

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения кофеина в многокомпонентном лекарственном препарате

Одним из актуальных направлений использования высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе является идентификация и количественное определение ингредиентов

многокомпонентных лекарственных препаратов. Данный метод позволяет совместить стадии разделения и определения, что существенно сокращает время проведения анализа, а также увеличивает его точность [1].

С помощью метода математического планирования эксперимента было выявлено влияние различных факторов на хроматографическое поведение производных пурина, что существенно упрощает определение оптимальных условий проведения ВЭЖХ анализа многокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих производные пурина [2].

В качестве объектов исследования нами был выбран многокомпонентный лекарственный препарат «Кофетамин». Выбор объекта обусловлен в первую очередь тем, что лекарственный препарат является многокомпонентным. Для количественного определения компонентов используются различные варианты спектрофотометрического определения. Предварительные исследования подтвердили, что использование ВЭЖХ не только повышает точность определения, но и позволяет существенно уменьшить продолжительность выполнения анализа. Определение проводили на жидкостном хроматографе «Миличром-А02», используя в качестве неподвижной фазы колонку 75×2 мм, заполненную сорбентом Separon C18. Одним из критериев, позволяющих проводить сравнительную оценку методик, является относительная погрешность. Поэтому было предложено установить предпочтение разработанной или фармакопейной методики по результатам статистической обработки на модельной смеси [3].

Расчет количественного содержания проводили методом абсолютной градуировки. Относительную погрешность определения вычисляли по методике описанной в ГФХІ. В табл. 1 представлены результаты количественного определения компонентов модельной смеси лекарственного препарата «Кофетамин». Результаты сравнительной оценки относительной погрешности определения разработанной и фармакопейных методик представлены в табл. 2.

Таблица 1 – Результаты количественного определения компонентов модельной смеси таблеток «Кофетамин» методом ВЭЖХ, г

Кофеин		Эрготамина тартрат	
Взято	Найдено	Взято	Найдено
0,10505	0,10502	0,01005	0,00106
	0,10601		0,00103
	0,10500		0,00105
	0,10703		0,00102
	0,10406		0,00105
	0,10601		0,00102
Метрологические характеристики			
$\bar{X}=0,10552, S=0,0011, S_x=0,0004, \Delta X=0,0011, \varepsilon=\pm 1,0\%$		$\bar{X}=0,00104, S=0,00002, x=0,000007, \Delta X=0,00002, \varepsilon=\pm 1,7\%$	

Таблица 2 – Результаты сравнительной оценки относительной погрешности определения

Лекарственный препарат	Компонент	Относительная погрешность, %	
		Фармакопейная методика	ВЭЖХ методика
Таблетки «Кофетамин»	Кофеин	2,5	1,0
	Эрготамина тартрат	2,4	1,7

Разработанная методика ВЭЖХ анализа по сравнению со способами испытаний действующей ФС 42-398-98 на таблетки «Кофетамин» позволяет проводить идентификацию и количественное определение одновременно, что сокращает продолжительность выполнения анализа примерно в два раза. Валидационная оценка результатов количественного определения [4] показала, что предлагаемая методика обладает более высокой точностью, чем фармакопейная. Относительная погрешность определения компонентов таблеток «Кофетамин» для кофеина составляет ±1,0%, для эрготамина тартрата ±1,7%, тогда как по фармакопейной методике ±2,5%.

Библиографический список

1. Стыскин, Е.Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Е.Л. Стыскин, Л.Б. Ицксон, Е.В. Брауде. – М.: Химия, 1986. – 272 с.
2. Пономарев, В.Д. Математические методы в фармации / В.Д. Пономарев, В.Г., Беликов, Н.И. Коковкин-Щербак. – М.: Медицина, 1983. – 232 с.
3. Морозов, Ю.В. Основы высшей математики и статистики / Ю.В. Морозов. – М.: Медицина, 2001. – 232 с.
4. Печинский, С.В. Совершенствование методов анализа производных пурина: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Печинский С.В. – Пятигорск, 2003. – 24 с.

УДК 615.322:547.458:544.022.53

Ж.В. Подгорная, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, А.Ю. Щетина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Физико-химическое исследование водорастворимого полисахаридного комплекса, выделенного из цветков бархатцев распростертых (*Tagetes patula* L.)

Полисахаридные комплексы обладают иммуностимулирующим, желчегонным, отхаркивающим, обволакивающим, противовоспалительным, гипополипидемическим и гипогликемическим действием. Сочетание такого спектра фармакологического действия открывает широкие возможности исследования полисахаридов, выделенных из растительного сырья. В настоящее время в медицинской практике наблюдается ярко выраженная тенденция к широкому использованию лекарственных средств растительного происхождения, преимущество которых заключается в умеренном фармакологическом эффекте и отсутствии побочных эффектов, что особенно важно при лечении хронических заболеваний [1].

Цель настоящей работы – изучение физико-химических поверхностных явлений водорастворимого полисахаридного комплекса (ВРПК), полученного из цветков бархатцев распростертых (*Tagetes patula* L.), на границе раздела фаз раствор-воздух.

Данные о свойствах растворов поверхностно-активных веществ (ПАВ) представляют определенный интерес в связи с их специфическим влиянием на проведение технологических процессов и собственной биологической активностью. Причём природные ПАВ имеют преимущества, так как зачастую сами выполняют роль лекарственных средств или биологически активных добавок и не обладают токсичностью. Кроме того, ПАВ влияют на свойства монослоев нерастворимых веществ, которые образуются на границе раздела двух фаз, в том числе в живом организме [2].

Изучались: поверхностная активность, мицеллообразование и солюбилизующая способность ВРПК в водных растворах. Изучение кинетики изменения поверхностного натяжения (σ) на границе раствор-воздух для ВРПК проводилось с помощью прибора Ребиндера [3]. Готовили серию водных растворов в области концентраций 0,01-1% и измеряли перепад давлений манометрической жидкости для растворителя и раствора. Расчет величины поверхностного натяжения растворов при температуре опыта (20°C) проводили по формуле:

$$\sigma_{p-ра} = \sigma_{воды} \times h_{p-ра} / h_{воды},$$

где $\sigma_{воды}$ – поверхностное натяжение воды ($72,75 \cdot 10^{-3}$ Н/м); $\sigma_{p-ра}$ – поверхностное натяжение раствора; $h_{p-ра}$, $h_{воды}$ – перепад давлений манометрической жидкости.

Такой вид уравнения справедлив в случае равенства плотностей разбавленных растворов и растворителя. Результаты эксперимента приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Зависимость величины поверхностного натяжения от концентрации растворов ВРПК

C, %	tg C, %	h, мм	$\sigma \cdot 10^3$ Н/м
0	—	42,0	72,28
0,031	-1,508	41,0	70,37
0,062	-1,207	39,8	68,48
0,5	-0,300	37,6	64,67
1	0,041	35,0	60,87

На основании данных о зависимости σ от C построена изотерма поверхностного натяжения.

Характер полученной кривой свидетельствует о наличии поверхностной активности (g) водорастворимого полисахаридного комплекса в водных растворах. Ее величину находили по тангенсу угла, образованного касательной, проведенной к изотерме поверхностного натяжения при C→0. Тогда:

$$g = -\frac{\partial \sigma}{\partial C} = \text{tg} \beta = 0,194$$

Одним из важнейших свойств коллоидных ПАВ является способность образовывать мицеллы той или иной формы в зависимости от концентрации. Поэтому представляло интерес оценить способность ВРПК к мицеллообразованию. Концентрация, при которой происходит мицеллообразование, называется критической концентрацией мицеллообразования ($C_{КММ}$). Величина ее для каждого ПАВ определяется составом и строением его молекул и может быть определена графически по зависимости $\sigma - \text{tg} C$ (рис. 2).

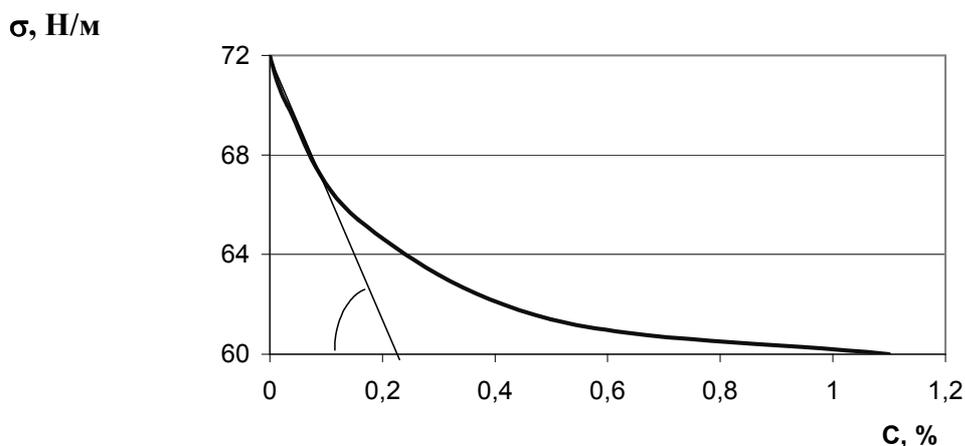
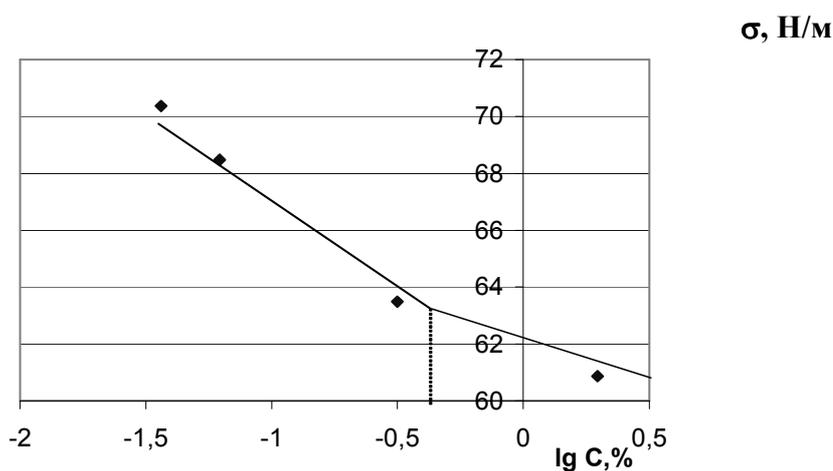


Рисунок 1 – Изотерма поверхностного натяжения водных растворов ВРПК

Рисунок 2 – Изотерма поверхностного натяжения в полулогарифмических координатах $\sigma - \lg C$ для ВРПК

Перегиб на изотерме соответствует началу формирования сферических мицелл Гартли. Таким образом, для образования мицелл требуется концентрация $C_{ККМ}=0,316$ г/100 г раствора.

Наличие мицеллообразования в водных растворах ВРПК позволило направить исследование на оценку его солюбилизирующей способности.

Солюбилизация позволяет увеличить возможности использования плохо растворимых лекарственных веществ, повысив их гидрофильность, а следовательно, и растворимость в воде. При этом у природных высокомолекулярных ПАВ солюбилизация проходит в большом объеме мицелл, что повышает количество гидрофилизированного вещества [4].

Для изучения солюбилизирующего действия готовили водные растворы (0,015-0,5%) путем последовательного разбавления исходного раствора. Солюбилизирующую способность оценивали с помощью липофильного красителя (Судан III). В растворы ПАВ вносили около 10 мг красителя, интенсивно перемешивали и выдерживали в течение 1 часа до установления равновесия.

Содержание солюбилизата в фильтрате определяли, измеряя оптическую плотность раствора на фотоколориметре при 490 нм (табл. 2).

Интенсивность окраски раствора солюбилизата пропорциональна количеству гидрофилизированного красителя. Количество солюбилизированного красителя увеличивалось пропорционально концентрации ВРПК (рис. 3).

Таблица 2 – Результаты изучения солюбилизующей способности ВРПК

Концентрация раствора ВРПК, С, %	Оптическая плотность раствора ВРПК, А	Оптическая плотность раствора ВРПК после солюбилизации, А ₁	Изменение плотности, ΔА	Концентрация солюбилизата S, %
0,009	0	0,03	0,03	0,25
0,018	0,05	0,16	0,11	0,34
0,145	0,01	0,215	0,215	0,60
0,29	0,025	0,22	0,195	0,57
0,58	0,085	0,27	0,185	0,54

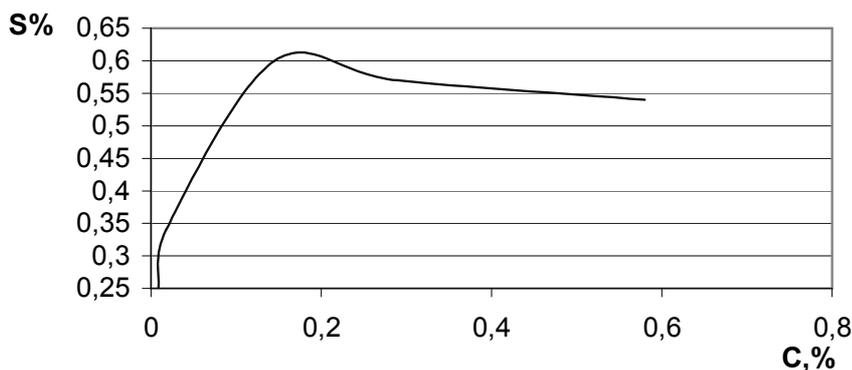


Рисунок 3 – Зависимость солюбилизующей способности ВРПК от его концентрации по отношению к липофильному красителю

В области концентраций 0,125–0,3% наблюдается изгиб кривой. Сопоставляя этот предел с величиной критической концентрации мицеллообразования, можно отметить, что усиление гидрофилизации связано с завершением образования сферических мицелл. Дальнейшее изменение характера кривой объясняется перестройкой мицелл и переходом их в другие формы, возможно, с меньшим мицеллярным объемом. Таким образом, результаты эксперимента показали перспективность применения ВРПК в качестве солюбилизаторов, стабилизаторов.

Выводы

1. Показано, что полисахаридный комплекс, выделенный из бархатцев распротертых, снижает поверхностное натяжение воды пропорционально его концентрации.
2. Определена критическая концентрация мицеллообразования, что позволяет отнести ВРПК к мицеллообразующим ПАВ.
3. Установлена солюбилизующая способность ВРПК по отношению к липофильному красителю.

Библиографический список

1. Применение пектинов в медицине / З.Ж. Аиубаева [и др.]. – Фрунзе: Илим, 1990. – 65 с.
2. Фролов, Ю.Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / Ю.Г. Фролов. – М., 1982. – 478 с.
3. Коллоидные поверхностно-активные вещества / К. Шиноза [и др.]. – М.: Мир, 1966.
4. Иймазова, В.Н. Поверхностные явления в белковых системах / В.Н. Иймазова, Г.П. Ямпольская, Б.П. Сумме. – М.: Химия, 1988. – 225 с.

УДК 615.32:547.9+543.544

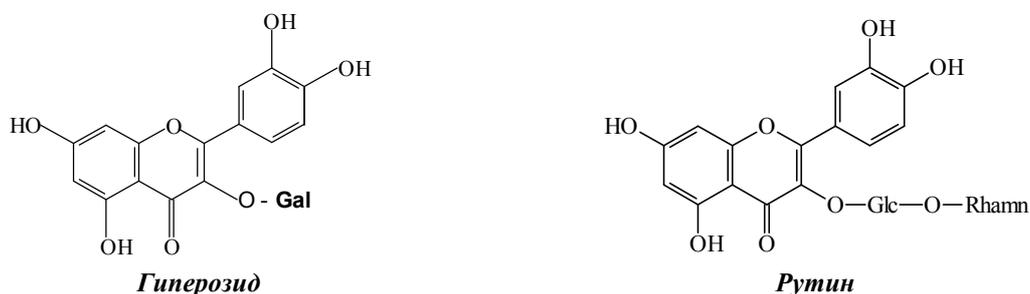
О.Е. Правдивцева, В.А. Куркин

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Проблемы стандартизации препаратов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.)

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L., сем. зверобойные – *Hypericaceae*) – популярное лекарственное растение как в нашей стране, так и за рубежом. В настоящее время трава зверобоя служит сырьем для получения настоев, сборов и препарата «Зверобоя настойка». Они широко применяются в качестве противовоспалительных, антимикробных и вяжущих средств как внутрь, так и наружно [4]. В то же время, за рубежом трава зверобоя служит сырьем получения антидепрессантных препаратов, таких как «Деприм» и «Негрустин», разрешенных для применения на территории РФ. Как известно, трава зверобоя имеет богатый химический состав, представленный флавоноидами (рутин и гиперозид), антраценпроизводными (гиперицин, псевдогиперицин), флороглюцинами (гиперфорин), дубильными веществами, витаминами и др. группами веществ

[3,4,5]. Однако создание новых отечественных лекарственных средств на основе травы зверобоя затруднительно по причине отсутствия унифицированного подхода к стандартизации сырья и препаратов данного растения.



Например, в ГФХІ предусмотрено определение в траве зверобоя содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин [2], в части зарубежных препаратов нормируется содержание гиперозида, а в некоторых – гиперрицина. Более того, в разделе «Качественные реакции» предусмотрена лишь качественная реакция на флавоноиды с раствором алюминия хлорида, хотя известно, что флавоноиды, в том числе рутин и гиперозид, достаточно широко распространены в растительном мире [2]. С другой стороны, фармакологические эффекты, характерные для травы зверобоя продырявленного, обусловлены не только флавоноидами, но и антраценпроизводными, дубильными веществами, флороглюцинами. Несмотря на то, что в нормативной документации на сырье заложены качественный и количественный анализ, и в том и другом случае имеются существенные недостатки, которые необходимо исправить. Так, приготовление исследуемого раствора (Б) делается следующим образом: в мерную колбу на 25 мл помещают 1 мл раствора хлорида алюминия и доводят спиртом 95% до метки. При этом раствор сравнения готовится следующим образом: в колбу на 25 мл помещают 1 мл извлечения из травы (раствора А), 1 каплю раствора уксусной кислоты и доводят до метки спиртом 95%. Совершенно очевидно, что для приготовления испытуемого раствора (Б) необходимо добавить 1 мл извлечения (раствора А). Кроме того, при описании приготовления раствора СО рутина, оптическая плотность которого измеряется параллельно с испытуемым раствором, указано, что он готовится аналогично испытуемому раствору. На наш взгляд, в методике целесообразно привести способ приготовления исследуемого раствора.

Целью нашей работы являлось исследование по совершенствованию методов стандартизации сырья и препаратов зверобоя продырявленного.

Были изучены разнообразные подходы к анализу зверобоя травы, в результате которых мы выбрали в качестве метода количественного анализа дифференциальную спектрофотометрию. Так, нами исследовалась зависимость выхода действующих веществ в зависимости от концентрации экстрагента. Как видно из табл. 1, оптимальным экстрагентом для травы зверобоя является спирт этиловый 70%, а не 50%, как в ГФХІ. Далее нами изучался вопрос оптимального соотношения сырье – экстрагент, кратность и время экстракций при получении извлечения для количественного анализа травы зверобоя. Результаты данных исследований, а также изучение динамики извлечения суммы флавоноидов из травы зверобоя продырявленного свидетельствуют о том, что оптимальным подходом будет однократная экстракция травы зверобоя в течение 90 мин. на кипящей водяной бане, где в качестве экстрагента используется спирт этиловый 70%.

На наш взгляд, определение оптической плотности оптимально проводить при длине волны 412 нм, а не 415 нм, как указано в статье ГФХІ. Это обусловлено тем, что максимум кривой поглощения раствора рутина в присутствии алюминия хлорида находится при длине волны 412 нм. При этом следует отметить, что само извлечение из травы зверобоя действительно имеет максимум кривой поглощения при 415 нм, но поскольку расчет суммы флавоноидов делается на рутин, следует выбрать в качестве аналитической длины волны именно 412 нм. Таким образом, была разработана новая методика определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин.

Таблица 1 – Зависимость выхода флавоноидов от параметров экстракции

Экстрагент	Соотношение сырьё (г) – «экстрагент» (мл)	Время экстракции, мин.	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
Спирт этиловый 40%	1:100	90	5,9
Спирт этиловый 50%	1:100	90	6,0
Спирт этиловый 70%	1:30	90	5,2
Спирт этиловый 70%	1:50	90	6,4
Спирт этиловый 70%	1:100	90	6,4
Спирт этиловый 90%	1:100	90	5,7

В качестве основного метода качественного анализа нами предложено использовать метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol UV 254», «Сорбфил-ПТСХ-П-А-УФ» или «Сорбфил-ПТСХ-А-А-УФ». Результаты четко оцениваются при просматривании пластинки в УФ свете при длине волны 254 и 366 нм, а также после проявления раствором диазотированной сульфаниловой кислоты или диазобензолсульфокислоты. Данный метод позволяет оценить не только содержание флавоноидов в траве зверобоя, но и наличие антраценпроизводных и фенилпропаноидов. При этом в качестве свидетелей предложено использовать растворы ГСО рутина и гиперозида – доминирующих флавоноидов травы зверобоя. Кроме того, на наш взгляд, целесообразно использовать две химические реакции на другие группы веществ, характерные для зверобоя. Реакция на антраценпроизводные: наличие для извлечения из травы зверобоя характерной красной окраски (флуоресцирующей в УФ свете при длине волны 366 нм), переходящей в зелено-желтый цвет после добавления раствора щелочи, и восстановление первоначальной красной окраски после добавления раствора хлороводородной кислоты. Показательна также реакция на конденсированные дубильные вещества, которая заключается в прибавлении к извлечению нескольких капель раствора железоммонийных квасцов или раствора хлорида окисного железа, при котором наблюдается черно-зеленое окрашивание.

Библиографический список

1. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание. – М., 2004. – Т. 1. – С. 1404.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 323-325.
3. Китанов, Г.М. Современное состояние химического изучения видов рода *Hypericum* / Г.М. Китанов, К.Ф. Блинова // Химия природных соединений. – 1987. – № 2. – С. 185-203.
4. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГОУВПО «СамГМУ», 2004. – С. 758-763.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Raeoniaceae-Thymelaceae*. – Л.: Наука, 1985. – С. 16-18.

УДК 613.26:582.711.71:616-084

И.П. Ремезова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Исследование влияния рН среды на антиоксидантную активность пищевых растений сем. *Rosaceae*

Различные по природе биологически активные вещества пищевых растений привлекают особое внимание главным образом за счет участия в предотвращении заболеваний, вызванных в результате окислительного стресса [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния рН среды на антиоксидантную активность пищевых растений сем. *Rosaceae*.

Первоначально нами было определено содержание основных групп антиоксидантов в исследуемых пищевых растениях. Флавоноиды определяли методом спектрофотометрии по реакции с алюминия хлоридом, кислоту аскорбиновую – методом титриметрии, содержание суммы каротиноидов, хлорофилла а и b – методом Вельтштейна и Хольма [1].

Около 1,000 г исследуемого образца помещали в среды по значениям рН, близким к рН ротовой полости (7,0), рН желудка (1,0) и рН кишечника (8,5), затем – в раствор окислителя на 30 мин. Для изучения антиоксидантной активности нами был смоделирован процесс окисления с использованием водорода пероксида как наиболее стабильной формы из промежуточных продуктов восстановления O_2 и действующей на клеточном уровне [2,3]. Полупериод существования этой активной формы кислорода около 100 сек. В процессе окисления может образовываться как гидроксильный радикал, так и пергидроксидный. О проявлении антиоксидантной активности судили по изменению между начальным содержанием антиоксидантов в пищевых растениях и их содержанием после действия растворов с различными значениями рН в условиях окислительного стресса. Полученные данные представлены в табл. 1.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что наблюдается заметное снижение содержания флавоноидов, кислоты аскорбиновой, суммы каротиноидов и хлорофилла а при изменении рН среды в условиях окислительного стресса, что указывает на антиоксидантное действие изучаемых групп соединений в условиях модели пищеварительной системы в течение 30 мин. Эти группы антиоксидантов в изучаемых пищевых растениях расходуются в первую очередь на предотвращение процессов окисления.

Таблица 1 – Результаты исследования антиоксидантной активности пищевых растений в зависимости от pH среды

Название растения	Основные группы антиоксидантов	Первоначальное содержание	Содержание основных групп антиоксидантов при различных pH после окислительного стресса		
			pH 7,0	pH 1,0	pH 8,5
Яблоня восточная (Malus orientalis)	флавоноиды, %	0,0815	0,05038	0,05038	0,04733
	кислота аскорбиновая, мг/%	22,00	15,40	11,00	15,42
	сумма каротиноидов, мг/100 г	0,0525	0,3361	0,8742	0,7586
	хлорофилл а, мг/100 г	3,7806	1,4792	0,5129	1,0871
	хлорофилл b, мг/100 г	14,2949	0,7492	7,3107	1,5516
Груша обыкновенная (Pyrus communis)	флавоноиды, %	0,0992	0,01980	0,00920	0,01300
	кислота аскорбиновая, мг/%	70,40	31,90	26,40	30,80
	сумма каротиноидов, мг/100 г	4,6030	0,6003	0,3931	0,3060
	хлорофилл а, мг/100 г	0,2614	0,4536	0,5790	0,1443
	хлорофилл b, мг/100 г	1,1175	0,5389	0,3702	0,2101
Клубника (Fragaria viridis)	флавоноиды, %	0,1145	0,05340	0,04122	0,04427
	кислота аскорбиновая, мг/%	11,00	26,40	22,00	41,80
	сумма каротиноидов, мг/100 г	6,9304	0,4538	0,3755	0,5276
	хлорофилл а, мг/100 г	1,0297	0,3636	0,0313	0,5301
	хлорофилл b, мг/100 г	1,8619	0,6236	0,0480	1,0578
Черешня (Cerasus avium)	флавоноиды, %	0,1140	0,02140	0,06560	0,01370
	кислота аскорбиновая, мг/%	37,40	8,80	13,20	15,40
	сумма каротиноидов, мг/100 г	3,6581	0,6879	1,3287	0,8777
	хлорофилл а, мг/100 г	0,6517	0,1378	0,2944	0,2394
	хлорофилл b, мг/100 г	0,3441	0,0721	0,5727	0,5149
Вишня обыкновенная (Cerasus vulgaris)	флавоноиды, %	0,1908	0,01680	0,01980	0,01530
	кислота аскорбиновая, мг/%	26,40	30,80	11,00	22,00
	сумма каротиноидов, мг/100 г	0,1271	0,6688	1,4517	0,6341
	хлорофилл а, мг/100 г	0,2598	0,2936	0,5662	0,6400
	хлорофилл b, мг/100 г	0,6938	0,5834	1,1035	1,2675
Абрикос обыкновенный (Armeniaca vulgaris)	флавоноиды, %	0,0992	0,02290	0,03820	0,0350
	кислота аскорбиновая, мг/%	8,80	15,40	19,80	17,60
	сумма каротиноидов, мг/100 г	1,1566	0,5664	0,4034	0,7601
	хлорофилл а, мг/100 г	0,8325	0,1890	0,1050	0,1905
	хлорофилл b, мг/100 г	0,1658	0,4655	0,3168	0,4334

Содержание хлорофилла b при изменении pH среды в условиях окислительного стресса в черешне, вишне обыкновенной и абрикосе обыкновенном увеличивается, что, вероятно, связано с его высвобождением из связанной формы, а значит, более длительным проявлением антиоксидантных свойств во времени.

Библиографический список

1. Кретович, В.Л. Биохимия растений / В.Л. Кретович. – М.: Высшая школа, 1996. – 520 с.
2. Систематический скрининг суммарных антиоксидантов в диетических растениях / Бенге Л. Халворсен [и др.] // Американское общество пищевых наук. – 2002. – Т. 132. – С. 461-471.
3. Харанит, К. Антиоксиданты в плодах и овощах – здоровье тысячелетия / К. Харанит, Харши С. Канур // Международный журнал пищевой науки и технологии. – 2001. – Т. 36. – С. 703.

УДК 615.272.2:546.41:544.016.4

И.П. Рыкунова, Е.Н. Вергейчик, Л.Б. Губанова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение растворимости в системе кальция глюконат – кальция лактат

Применяемые для данного исследования кальция глюконат и кальция лактат соответствовали требованиям фармакопейных статей (ФС 42-3019-94 и ФС 42-3038-94) и были перекристаллизованы из воды.

Методика изучения растворимости в тройных системах описана в ряде руководств и статей [1].

Исследование тройной системы проводили изотермическим методом. Равновесие в системе устанавливалось при температуре 22°C через 6-7 часов при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки. После этого систему выдерживали 2 часа и проводили анализ твердой и жидкой фазы.

Определение состава растворов и донных фаз проводили комплексометрическим методом. Так как оба компонента титруются одинаково, то расчет каждого из них проводили путем решения системы уравнений с двумя неизвестными.

Система уравнений для определения имела следующий вид:

$$m = x + y$$

$$V = \frac{x}{T_1} + \frac{y}{T_2},$$

где m – общая масса солей, г; x – масса кальция глюконата, г; y – масса кальция лактата, г; V – общий объем титранта, мл; T_1 – титр раствора Трилона Б по кальция глюконату, г/мл; T_2 – титр раствора Трилона Б по кальция лактату, г/мл.

Решение этой системы в матричной форме не требует много времени. Определитель системы

$$\Delta x = \begin{vmatrix} 1 & 1 \\ T_1 & T_2 \end{vmatrix} = \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}$$

является величиной постоянной. В числовом выражении он равен:

$$\Delta x = \frac{1}{0,010911} - \frac{1}{0,022418} = 47,05$$

$$\Delta x = \begin{vmatrix} 1 & 1 \\ V & T_2 \end{vmatrix} = m \times \frac{1}{T_2} \times V$$

Определитель для x равен

$$x = \frac{m \times 91,65 - V}{47,05}$$

Тогда

Для нахождения всех значений x в эту формулу подставляем значения m_i и V_i .

$$y = \frac{V - m \times 44,6}{47,05}$$

Аналогично находили значения y :

Для вычисления y_i в формулу подставляли значения V_i и m_i .

Данные о растворимости в системе кальция глюконат – кальция лактат – вода представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Растворимость в системе кальция глюконат – кальция лактат – вода при 22 °С.

Массовая доля, %			Твёрдая фаза
Кальция глюконат	Кальция лактат	Вода	
3,80	—	96,20	Кальция глюконат
1,83	2,00	96,17	Кальция глюконат + кальция лактат
1,90	2,52	95,58	Кальция глюконат + кальция лактат
4,35	2,90	92,75	Кальция глюконат + кальция лактат
5,35	3,10	91,55	Кальция глюконат + кальция лактат
5,00	3,60	91,40	Кальция глюконат + кальция лактат
4,80	4,00	91,20	Кальция глюконат + кальция лактат
4,02	4,20	91,78	Кальция глюконат + кальция лактат
3,03	4,40	92,57	Кальция лактат
2,00	4,60	93,40	Кальция лактат
—	5,00	95,00	Кальция лактат

По полученным данным была построена изотерма растворимости, представленная на рис. 1.

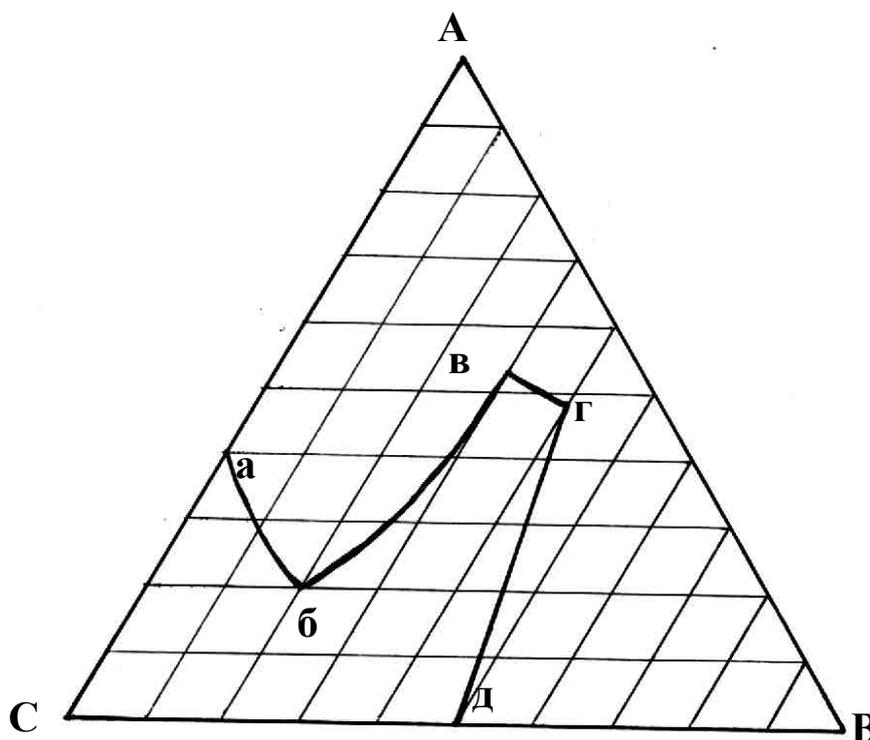


Рисунок 1 – Изотерма растворимости в системе: кальция глюконат (А) – кальция лактат (В) – вода (С) при 22°C

Как видно из рисунка, изотерма растворимости имеет несколько ветвей. Ветвь *ab* показывает снижение растворимости кальция глюконата при увеличении концентрации кальция лактата. Затем наблюдается повышение растворимости кальция глюконата по ветви *бв* до точки *в* (эвтоническая точка *в*). Небольшой участок *вг* показывает незначительное снижение концентрации кальция глюконата при увеличении концентрации кальция лактата. Ветвь *гд* показывает растворимость кальция лактата при изменении концентрации кальция глюконата. Наличие двух эвтонических точек на изотерме растворимости в системе (*в* и *з*) позволяет предположить, что в системе происходит межмолекулярное взаимодействие с образованием двойной соли.

Для подтверждения этого предположения проведено криоскопическое изучение пересыщенных растворов кальция глюконата и кальция лактата, а также их смесей. Депрессию температуры замерзания и моляльность растворов определяли с помощью криоскопа МТ-5. Для этого готовили растворы кальция лактата с концентрацией от 0,03; 0,06; 0,10; 0,50 моль/л. Содержание кальция глюконата было постоянным – 12%, что соответствовало 0,2679 моль/л.

Для определения депрессии температуры замерзания смесей двух солей готовили растворы кальция лактата тех же концентраций и во все растворы добавляли кальция глюконат в количестве, обеспечивающем получение пересыщенного раствора. Это было сделано для того, чтобы кальция глюконат оставался в избытке. Во всех случаях масса кальция глюконата составляла 12% от общей массы системы.

Результаты измерений представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Депрессия температуры замерзания растворов кальция глюконата, кальция лактата и их смесей

Концентрация раствора кальция лактата, моль/л	Δt раствора кальция лактата	Концентрация раствора кальция глюконата, моль/л	Δt раствора кальция глюконата	Δt смеси практическая	Δt смеси рассчитанная
0,03	0,099	0,268	0,595	0,645	0,694
0,06	0,197	0,268	0,593	0,697	0,790
0,10	0,286	0,268	0,595	0,748	0,881
0,50	0,995	0,268	0,594	1,410	1,589

Полученные данные показывают, что депрессия температуры замерзания суммарных растворов отклоняется от рассчитанной аддитивной. Полученные данные показывают, что депрессия температуры замерзания сум-

марных растворов отклоняется от рассчитанной аддитивной величины. Это подтверждает предположение о межмолекулярном взаимодействии в системе кальция глюконат – кальция лактат – вода.

Выводы

1. Показано, что кальция глюконат и кальция лактат оказывают взаимное влияние на растворимость.
2. Изучена изотерма растворимости в системе кальция глюконат – кальция лактат – вода и показаны пределы растворимости солей.
3. На основании изотермы растворимости и криоскопического исследования высказано предположение о межмолекулярном взаимодействии солей.

Библиографический список

1. Бергман, А.Г. *Физико-химические основы изучения и использования соляных месторождений хлорид-сульфатного типа* / А.Г. Бергман, Н.П. Лужная. – М.: АН СССР, 1951. – 301 с.

УДК 615.326.012:546.47`234

А.Б. Саморядова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка методики получения цинка селенита

Селен и его соединения обладают высокой биологической активностью. В организме соединения селена легко включаются в состав фермента глутатионпероксидазы (GPX). Этот фермент способствует накоплению глутатиона, прекращающего или ограничивающего процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1]. Селен регулирует метаболизм витаминов А и Е, участвует в стабилизации структуры и функций мембран, благодаря чему этот микроэлемент оказывает положительное влияние при таких заболеваниях, как атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда и другие [1].

С селеном в организме тесно связано присутствие другого важного микроэлемента – цинка. Селен и цинк – необходимые компоненты для иммунной системы, которые способствуют усвоению витаминов группы В, являются кофакторами многих ферментов, улучшают обменные процессы и синтез половых гормонов. Удержание цинка организмом при введении натрия селенита возрастает в два раза, что позволяет вводить минимальные дозы цинка и достигать значительной антигипоксической активности [2].

В настоящее время разработано и нашло широкое практическое применение большое количество биологически активных добавок, содержащих натрия селенит и соли цинка. На наш взгляд, более целесообразно использовать соединение, содержащее одновременно цинк и селен. Это позволяет исключить из таких добавок ионы натрия и анионы неорганических кислот, которые могут вызывать различные побочные эффекты, связанные с водно-солевым обменом.

Исходя из этого, целью наших исследований явилось получение цинка селенита и разработка методов качественного и количественного анализа данного соединения.

Для приготовления цинка селенита использовали цинка сульфат и натрия селенит в эквимольных соотношениях. Цинка сульфат и натрия селенит предварительно высушивали при температуре 100°C в сушильном шкафу до постоянной массы. В колбу вместимостью 1 л помещали равные объемы 25 г/100 мл раствора цинка сульфата и 15 г/100 мл раствора натрия селенита, затем содержимое колбы перемешивали стеклянной палочкой в течении 1-2 минут. При этом выпадал осадок, который отделяли путем фильтрования, промывали водой до отрицательной реакции на сульфаты, высушивали до постоянной массы при температуре 100°C. Выход составлял 23%.

Полученный цинка селенит представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха, очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей, практически нерастворим в спирте, хлороформе, эфире.

Идентификацию иона цинка в полученном соединении проводили по ГФХІ [3]. Наличие селенит-ионов устанавливали по реакции восстановления селена до элементного с помощью гидросиламина в кислой среде. В результате реакции выпадает красный осадок [5]. Количественное определение цинка селенита проводили по содержанию ионов цинка, а также по содержанию селенит-ионов. Определение ионов цинка в цинка селените проводили методом комплексонометрического титрования [4]. Для определения содержания селенит-ионов использовали метод иодиметрического титрования [5]. Метод основан на восстановлении селена до элементного состояния с выделением молекулярного иода, который оттитровывают раствором тиосульфата натрия.

Результаты определения ионов цинка и селенит-ионов в цинке селените приведены в табл. 1.

Валидационную оценку методик количественного определения проводили по следующим параметрам: правильность, воспроизводимость, сходимость 2-х параллельных определений.

Таблица 1 – Результаты количественного определения цинка селенита

Содержание иона цинка			Содержание селенит-ионов		
а, г	X, %	Метрологические характеристики	а, г	X, %	Метрологические характеристики
0,19545	34,08	$\bar{X} = 33,78$ $S_{\bar{x}} = 0,097$ $\Delta\bar{x} = 0,25$ $\varepsilon_{\alpha} = 0,73\%$	0,08750	64,59	$\bar{X} = 65,31$ $S_{\bar{x}} = 0,229$ $\Delta\bar{x} = 0,59$ $\varepsilon_{\alpha} = 0,90\%$
0,18980	33,70		0,09365	65,18	
0,18670	33,98		0,08700	65,67	
0,19115	33,85		0,09920	65,44	
0,19780	33,46		0,09324	64,86	
0,19710	33,59		0,98318	66,14	

Воспроизводимость методики оценивали по результатам анализа методом добавок: к навеске цинка селенита прибавляли известное количество солей цинка и селенит-иона. Результаты количественного определения не превышали ошибки $\pm 0,5\%$ для иона цинка и $\pm 0,92\%$ для селенит-иона. Анализ сходимости параллельных определений проводили на различных сериях цинка селенита.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами получено соединение цинка селенита, преимуществом которого является постоянное соотношение цинка и селена в индивидуальном соединении, и разработана методика его количественного определения.

Библиографический список

1. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 495 с.
2. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе / В.А. Тутельян [и др.]. – М.: Издательство РАМН, 2002. – 224 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
4. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1078 с.
5. United States Pharmacopeia 24 The National Formulary 19 – United States Pharmacopeia convention, Inc., 2000.

УДК 340.67:615:21:7.099.074:543.544

Т.С. Самоукова, В.Н. Куклин, Е.С. Бушуев, Т.Л. Соловьева

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Определение этамбутола в биологических жидкостях и вещественных доказательствах

Этамбутол – синтетический противотуберкулёзный препарат, в химическом отношении представляет собой N,N'-этилен-бис-(2-аминобутан-1-ол). В медицине применяется этамбутола гидрохлорид, выпускается в виде таблеток и капсул, а также входит в состав комбинированных препаратов с другими противотуберкулёзными средствами. Препарат нередко является объектом химико-токсикологического анализа. Случаи острых отравлений этамбутолом ежегодно регистрируются в центре по лечению острых отравлений НИИ скорой помощи им. Джанелидзе. Тем не менее определение этамбутола в биологических жидкостях и внутренних органах не проводится ввиду отсутствия соответствующих методик.

Цель исследования состояла в разработке методики определения этамбутола в биологических жидкостях и вещественных доказательствах.

В качестве вещественного доказательства исследовались таблетки. Вещество из таблеток экстрагировали хлороформом при pH=2,0 и pH=12,0. Полученные извлечения исследовали. Параллельно исследовали противотуберкулёзные средства изониазид, фтивазид и ванилин как возможный метаболит фтивазида.

Были записаны ИК спектры веществ. Отмечено, что ИК спектры этамбутола и противотуберкулёзных средств имеют различия и могут быть использованы для их идентификации. ИК спектр вещества, выделенного из таблеток при pH=2,0, полностью совпадал с ИК спектром этамбутола гидрохлорида, приведённого в Британской Фармакопее. Вещество растворялось в воде, водный раствор давал положительную реакцию на хлорид-ион, температура плавления его соответствовала температуре плавления соли этамбутола.

Температура плавления вещества, выделенного из таблеток при pH=12,0, соответствовала температуре плавления основания этамбутола, вещество не растворялось в воде, не давало положительной реакции на хлорид-ион, а в ИК спектре наблюдалось смещение полос валентных колебаний вторичной аминной и гидроксильной групп по сравнению со спектром этамбутола гидрохлорида.

Исходя из вышеизложенного следует, что этамбутол экстрагируется хлороформом как из кислых, так и из щелочных водных растворов. При pH=2,0 экстрагируется хлороводородная соль этамбутола, при pH=12,0 – его основание.

Спектрофотометрические исследования показали, что растворы этамбутола в спирте этиловом 96%, кислоте хлороводородной 0,1 М и растворе натрия гидроксида 0,1 М не имеют характерных спектров поглощения, что объясняется отсутствием в их структуре хромофорных групп и сопряжённых двойных связей. Это может

быть использовано для дифференциации этамбутола от изониазида, фтивазида, ванилина, имеющих характерные спектры в указанных растворителях.

Хроматографические исследования в тонком слое сорбента предприняты нами с целью определения оптимальных условий разделения и идентификации веществ. Анализ проводился на пластинках «Силуфол УФ-254», «Сорбфил» восходящим методом. Разделение всех исследуемых веществ наблюдалось в системе растворителей хлороформ – эфир – спирт этиловый (15:5:3). Максимального разделения веществ удалось достичь методом двумерного хроматографирования. Для детекции веществ на хроматограмме использовалось УФ облучение. Однако этамбутол в данных условиях на пластинке не обнаруживался. Для его проявления был применен раствор нингидрина в ацетоне или спирте при нагревании и реактив Драгендорфа в модификации по Мунье.

Хроматомасс-спектрометрия проводилась со спиртовым раствором этамбутола. Масс-спектр вещества, выделенного из таблеток, совпадал с масс-спектром этамбутола, приведённым в литературе.

Разработаны условия анализа этамбутола методом газожидкостной хроматографии. Время удерживания этамбутола составило 3,08 мин.

Цветные реакции проводили с раствором сульфата меди и водным раствором нингидрина.

Разработанные нами условия изолирования и методики качественного анализа этамбутола были апробированы при исследовании мочи и крови крыс. Эксперимент проводился на беспородных белых крысах-самцах массой 180-200 г при однократном пероральном введении дозы 400 мг на 1 кг массы животного. Забор крови проводился через 1 час после введения, мочу собирали в течение суток. Вещество из биожидкостей экстрагировали хлороформом при pH=12,0. Для предварительного обнаружения и очистки извлечений применяли тонкослойную хроматографию в системе растворителей спирт этиловый – раствор гидроксида аммония 25% (100:1,5). Вещество с пластинки элюировали спиртом. Спиртовые элюаты исследовали методами хроматомасс-спектрометрии и газожидкостной хроматографии.

Исследования показали, что изолирование этамбутола из вещественных доказательств и биожидкостей следует проводить методом прямой экстракции хлороформом при pH=12,0. Для обнаружения этамбутола, выделенного из объектов исследования, могут быть использованы ИК спектроскопия, тонкослойная хроматография, хроматомасс-спектрометрия, газожидкостная хроматография.

Библиографический список.

1. Анисимова, О.С. Масс-спектрометрия в исследовании метаболизма лекарственных препаратов / О.С. Анисимова, Л.Ф. Линберг, Ю.Н. Шейнкер. – М.: Медицина, 1978. – 163 с.
2. Гольдберг, К.А. Введение в газовую хроматографию / К.А. Гольдберг, М.С. Вигдергауз. – М.: Химия, 1990. – 352 с.
3. Коренман, И.М. Экстракция в анализе органических веществ / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1977. – 200 с.
4. Крамаренко, В.Ф. Фотометрия в фармацевтическом анализе / В.Ф. Крамаренко, В.И. Попова. – Киев: Здоров'я, 1972. – 192 с.

УДК 615.211.074

О.А. Сараева, Д.Ф. Нохрин, Т.П. Чурина

Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

Изучение кинетики деструкции лидокаина гидрохлорида в инъекционном растворе производства ФЗ «ЭГИС» АО (Будапешт, Венгрия)

В настоящее время инъекционный раствор лидокаина гидрохлорида 20 мг/мл широко применяется в стоматологической и офтальмологической практике, а также в лицевой хирургии при косметологических операциях. У пациентов его применение нередко вызывает ряд побочных эффектов: от головокружения и сонливости до анафилактического шока и остановки сердца, которые могут быть обусловлены продуктами разложения изучаемого вещества. Целью исследования явилось изучение кинетики деструкции лидокаина гидрохлорида в 2% инъекционном растворе производства ФЗ «ЭГИС» АО (Будапешт, Венгрия) для идентификации продуктов распада и научного обоснования срока годности его в лекарственном препарате.

Для работы был взят раствор для инъекций лидокаина гидрохлорида производства ФЗ «ЭГИС» АО, отвечающий требованиям нормативной документации. Ампулы помещали в термостат и хранили при температуре 60, 70, 80°C в течение соответственно 11,5, 30 и 57,5 суток. Количественное содержание действующего вещества определяли через каждые 11,5 суток при 60°C, 6 суток – при 70°C и 3 суток – при 80°C экстракционно-фотометрическим методом [1,2]. Брли 0,5 мл 2% раствора препарата, к которому добавляли 1 мл 1 моль/л раствора меди (II) сульфата, 1,5 мл 1 моль/л раствора натрия салицилата, и объем водной фазы доводили до 5 мл. Смесь экстрагировали 5 мл хлороформа. Измеряли оптическую плотность экстракта с помощью фотоэлектроколориметра КФК-2 (750 нм). Толщина кюветы 5 мм. Продукты разложения изучали методом тонкослойной хроматографии после хранения лекарственного препарата в течение 60 суток при 70°C [1,2].

В процессе хранения раствора изучаемого соединения методом «ускоренного старения» произошло уменьшение действующего вещества и накопление продуктов его распада – диметиламиноуксусной кислоты и

2,6-диметиланилина. Исследование зависимости отрицательного логарифма текущей концентрации лидокаина гидрохлорида от времени показало ее линейный характер, значит, реакция разложения лекарственного вещества может быть описана уравнением первого порядка. На основании законов реакции первого порядка рассчитывали константы скоростей реакции распада лидокаина гидрохлорида при различных температурах. Установлено, что их значения увеличиваются с повышением температуры: $K_{60^{\circ}\text{C}}=0,87 \cdot 10^{-6}$, $K_{70^{\circ}\text{C}}=1,81 \cdot 10^{-6}$ и $K_{80^{\circ}\text{C}}=4,99 \cdot 10^{-6}$.

Для установления подчинения процесса деструкции лидокаина гидрохлорида уравнению Аррениуса строили графическое изображение зависимости обратной величины значения температуры от отрицательного десятичного логарифма константы скорости реакции (рис. 1). Полученная прямая свидетельствует о выполнении закона Аррениуса, что позволяет определить константу скорости реакции при любой температуре. Так, графически установленная константа скорости разложения лидокаина гидрохлорида при 20°C равна $2,56 \cdot 10^{-6}$.

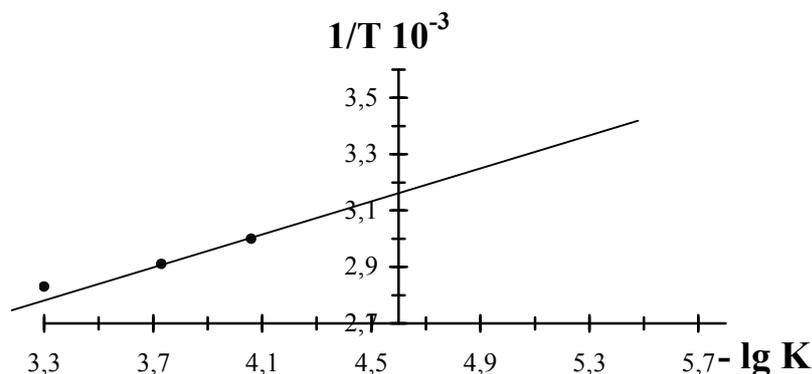


Рисунок 1 – Диаграмма Аррениуса для реакции разложения лидокаина гидрохлорида в 2% растворе для инъекций

Энергия активации для интервала температур 343-333 К составила 14,53 ккал/моль, 353-343 К – 20,10 ккал/моль, 353-333 К – 17,31 ккал/моль. По кинетическим параметрам реакции можно определить изменения количественного содержания препарата в процессе хранения при любых температурах и сроках хранения. Экстраполяция данных, полученных методом «ускоренного старения», показала, что потеря 10% действующего вещества в растворе для инъекций лидокаина гидрохлорида производства ФЗ «ЭГИС» АО происходит к 4,7 годам хранения при температуре 20°C . По нормативной документации срок годности данной лекарственной формы составляет 5 лет. Расчетные данные проверялись определением концентрации лидокаина гидрохлорида экстракционно-фотометрическим методом в процессе естественного хранения в течение 6 лет (90,89%), что свидетельствует о близких значениях потери действующего вещества, полученных расчетным способом (4,7 лет).

Выводы. Изучена кинетика разложения лидокаина гидрохлорида в инъекционном растворе производства ФЗ «ЭГИС» АО (Будапешт, Венгрия). Идентифицированы продукты разложения лидокаина гидрохлорида в лекарственном препарате методом тонкослойной хроматографии после хранения его в течение 60 суток при 70°C . На основе экспериментальных данных рассчитан срок годности лидокаина гидрохлорида в лекарственном препарате (4,7 года), который хорошо согласуется со сроком годности по нормативной документации (5 лет).

Библиографический список

1. Сараева, О.А. Селективный метод количественного определения лидокаина гидрохлорида / О.А. Сараева, Д.Ф. Нохрин // Фармация. – 2006. – № 4. – С. 13-15.
2. Сараева, О.А. Кинетика деструкции некоторых местных анестетиков в растворах для инъекции / О.А. Сараева, Н.С. Копылова // Актуальные проблемы теоретической и экспериментальной и клинической медицины: сб. науч. трудов. – Тюмень, 2006. – С. 25.

УДК 615.32:547.9+543.544

Ф.Ш. Сатдарова, В.А. Куркин

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Перспективы использования схизандрина в фармакопейном анализе в качестве государственного стандартного образца

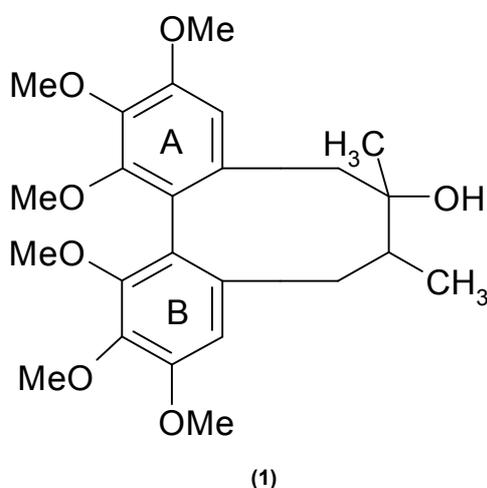
В последнее время остро стоит вопрос химической стандартизации как лекарственного растительного сырья (ЛРС), содержащего в своем составе широкий спектр соединений различных классов, так и препаратов на

его основе. При этом важно подчеркнуть, что залогом успешного решения этой проблемы является принцип системного подхода, заключающегося в унификации методик анализа в ряду ЛРС – лекарственная субстанция – лекарственный препарат [3,4].

Наиболее трудоемкой частью химической стандартизации является изучение химического состава растительного сырья и препаратов путем выделения индивидуальных компонентов и установления их строения [1].

В частности, назрела проблема объективной стандартизации плодов и семян лимонника китайского и препаратов на основе данного вида сырья. Так, на данный момент (ФС 42-1822-90) стандартизацию лимонника семян настойки и лимонника плодов настойки проводят по содержанию эфирного масла, сумме жирного и эфирного масел, не являющихся биологически активными соединениями (БАС) данного растения с точки зрения токсизирующей активности.

В этом отношении к БАС относятся лигнаны (группа сложных фенолпропаноидов), которые по химической структуре представляют собой дибензо–циклооктаны. В данном растении их насчитывают более 20 соединений, при этом наиболее характерными являются схизандрин (1), изосхизандрин, схизандрол, дезоксисхизандрин, гомизины [2].



Существующие в настоящее время методики стандартизации плодов и семян лимонника китайского и препаратов на их основе, на наш взгляд, объясняются отсутствием в нашей стране государственного стандартного образца (ГСО) схизандрина. Зарубежный стандартный образец схизандрина отечественные фармацевтические предприятия не могут широко использовать ввиду его дороговизны.

Цель настоящего исследования – выделение в чистом виде доминирующего лигнана лимонника китайского – схизандрина из субстанции «СО₂-экстракт плодов лимонника китайского» (ООО «Роджер-Медика», г. Новосибирск; ООО «Экспро», г. Железногорск).

Методами исследования служили хроматографические методы (адсорбционная жидкостная колоночная хроматография, ТСХ-анализ), спектральные методы (прямая спектрофотометрия).

В результате проведенной колоночной хроматографии с использованием различных органических растворителей в некоторых фракциях было выделено белое кристаллическое вещество. Окончательную очистку проводили методами перекристаллизации. Отсутствие примесей в получаемом соединении контролировалось методом ТСХ. ТСХ-анализ (хроматографические пластинки «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ», система растворителей: хлороформ – спирт (9:1)) показал, что выделенное соединение обнаруживается в виде пятна с R_f около 0,8 при просматривании в УФ свете при длине волны 254 нм в виде пятна фиолетового цвета, тогда как раствором диазобензосульфокислоты оно не проявляется.

Кроме того, методом прямой спектрофотометрии выявлено, что максимум поглощения данного соединения находится при 280 нм, что соответствует приведенным в литературе спектральным характеристикам лигнанов, и, в частности, схизандрина [2].

Таким образом, в результате проведенного исследования:

1. Обоснована целесообразность проведения стандартизации плодов и семян лимонника китайского и препаратов на их основе по лигнанам.
2. Выделено вещество лигнановой природы, идентифицированное как схизандрин.
3. Разработан способ обнаружения схизандрина в субстанции «СО₂-экстракт плодов лимонника китайского», подобраны условия ТСХ-анализа, позволяющие обнаружить целевое вещество в данной субстанции.

Библиографический список

1. Запесочная, Г.Г. Методические основы химической стандартизации растительного сырья и фитопрепаратов / Г.Г. Запесочная // Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фарм. факультета СамГМУ, 11-12 сент. 1996 г. – Самара, 1996. – С. 127.
2. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2004. – 1180 с.
3. Самылина, И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств / И.А. Самылина // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы 1-го Международного науч. конгресса. – М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ, 1994. – С. 203.
4. Самылина, И.А. Современные аспекты изучения лекарственных растений / И.А. Самылина, И.С. Грицаенко, Н.К. Горчакова // Современные аспекты изучения лекарственных растений: науч. труды. – М., 1995. – Т. 34. – С. 3-6.

УДК 615.217'453.6.074.014.4

А.С. Саушкина, А.М. Шевченко, Т.Ю. Арчинова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение таблеток дротаверина шипучих в процессе хранения

В настоящее время в медицинской практике всё большее распространение получают растворимые в воде лекарственные формы, такие, как шипучие таблетки. Преимуществом их является высокая скорость всасывания в ЖКТ, биологическая доступность. По скорости терапевтического эффекта они приближаются к инъекционным лекарственным средствам. Особенно актуален перевод многих лекарственных средств (таблеток, капсул, гранул), содержащих психотропные, спазмолитические, сердечно-сосудистые вещества в шипучие таблетки.

Целью настоящей работы явилось изучение доброкачественности нового лекарственного препарата – таблеток дротаверина гидрохлорида 40 мг шипучих, разработанного на кафедре фармацевтической технологии Пятигорской государственной фармацевтической академии [1].

Анализ проводили на пяти сериях таблеток после хранения в течение двух лет в естественных условиях при комнатной температуре в тубах в присутствии водоотнимающего средства. Для этого использовали показатели, включённые в ранее разработанный проект ФСП: описание, средняя масса, распадаемость, рН, подлинность, посторонние примеси, количественное определение.

Качество таблеток по первым четырём показателям определяли согласно общепринятым методикам, включённым в ГФХИ [2] (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты определения качества таблеток дротаверина гидрохлорида шипучих после двух лет хранения

Нормы качества согласно проекта ФСП			
Описание	Средняя масса	Распадаемость	рН
Таблетки круглые, плоские, светло-жёлтого цвета. Диаметр – 20 мм с насечкой. Растворяются с интенсивным выделением газа, запах слабый цитрусовый, вкус горьковато-сладковатый	2,68 г ±5%	Не более 5 мин.	3,0-6,0 (потенциометрически)
Полученные результаты			
Соответствует	2,74 г (соотв.)	соотв.	3,58 (соотв.)

Испытания на подлинность проводили в соответствии с требованиями разработанного проекта ФСП по спектру поглощения в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты. Кроме того, была выполнена качественная реакция на хлориды с раствором серебра нитрата в извлечении из таблеток (табл. 2). Исследования по обнаружению продуктов деструкции методом ТСХ показали их отсутствие (табл. 2).

Количественное определение действующего вещества в таблетках проводили методом непосредственной спектрофотометрии. Растворителем служил 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, аналитическая длина волны 354 нм. Валидационная оценка показала линейность результатов в аналитической области методики, отсутствие систематической ошибки (правильность), сходимость результатов (2%).

Расчёт количественного содержания в граммах в пересчёте на среднюю массу таблетки осуществляли по оптической плотности раствора стандартного образца дротаверина гидрохлорида. Испытания проводили на 5 сериях таблеток, хранившихся в естественных условиях в течение двух лет (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты определения качества таблеток дротаверина гидрохлорида шипучих 0,04 в процессе хранения

Нормы качества согласно проекта ФСП					
Подлинность		Посторонние примеси	Количественное определение		
УФ спектры поглощения в 0,1 М растворе к-ты хлороводородной должны иметь максимумы в областях 241; 302; 354 нм	Водное извлечение из таблеток должно давать белый осадок с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде	Должно быть одно пятно (ТСХ) ($R_{\text{станд}}=0,73$)	Непосредственная спектрофотометрия. Растворитель: 0,1 М р-р кислоты хлороводородной. Должно быть в одной таблетке: от 0,038 г до 0,042 г		
Результаты анализа					
241±2 нм 302±2 нм 355±2 нм	Соотв.	В пяти сериях наблюдается одно пятно с $R_f=0,73$	№ серии	Найдено, г	Отклонения, %
			1	0,0395	-1,25
			2	0,0399	-0,25
			3	0,0388	-3,0
			4	0,0401	+0,25
5	0,0398	-0,5			

Таким образом, проведённые исследования показали, что разработанные шипучие таблетки соответствуют требованиям проекта ФСП по истечении двух лет хранения в естественных условиях.

Библиографический список

1. Шевченко, А.М. Обоснование выбора вспомогательных веществ для производства шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2003. – №1. – С. 68-72.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 539.1.07:577.125.53:547.814.5

М.С. Сетченков, С.И. Усманова, Ю.Г. Афанасьева, Е.Р. Фахретдинова,
Л.В. Спирихин, Р.С. Насибуллин

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Взаимодействие некоторых молекул группы флавоноидов с фосфатидилхолином

Исследование молекулярного механизма взаимодействия 5,7,3',4'-тетраоксифлавонол-3-рутинозида (рутина) и 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонола (кверцетина) с фосфатидилхолином (лецитином) – структурообразующей молекулой клеточной мембраны.

В настоящее время описано около 4000 природных флавоноидных соединений различной структуры [1], для которых выявлено более 40 видов биологической активности. Большинство из них обладает Р-витаминной активностью, способностью уменьшать хрупкость и проницаемость стенок капилляров. Установлено также, что флавоноиды обладают противовоспалительными, гепатопротекторными, антиоксидантными, антиаллергическими, противовирусными и многими другими свойствами.

Широкий спектр биологического действия флавоноидов дает возможность предположить, что фармакологическая активность указанной группы соединений обусловлена взаимодействием физического характера. Она проявляется при значительных изменениях в структуре заместителей, в частности в том случае, когда они создают пространственные затруднения при сближении молекул на необходимое для образования водородной связи расстояние с объектом воздействия. Эта особенность взаимодействия свидетельствует о том, что для данной группы соединений характерен механизм взаимодействия, слабо зависящий от структуры и положения заместителей. Указанный механизм позволяет предположить, что флавоноидные соединения могут препятствовать действию различных веществ, в том числе и аллергенов. Анализ литературных данных и результатов квантово-химических расчетов показал, что молекулы, имеющие сопряженные системы *p*-электронов, образуют многочисленные комплексы с клеточными фосфолипидами [2].

Молекулы 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонола (кверцетин) (рис. 1), 5,7,3',4'-тетраоксифлавонол-3-рутинозид (рутин) являются типичными представителями группы флавоноидов, сохраняющими основную структуру при изменении некоторых заместителей. Хотя этот класс соединений давно вызывает пристальный интерес исследователей, в литературе практически отсутствуют сведения о молекулярном механизме биологической активности этих молекул. Особенно интересным является механизм их противоаллергического действия, препятствующий выделению из тучных клеток гистамина, дающего типичную патогенетическую картину аллергических реакций.

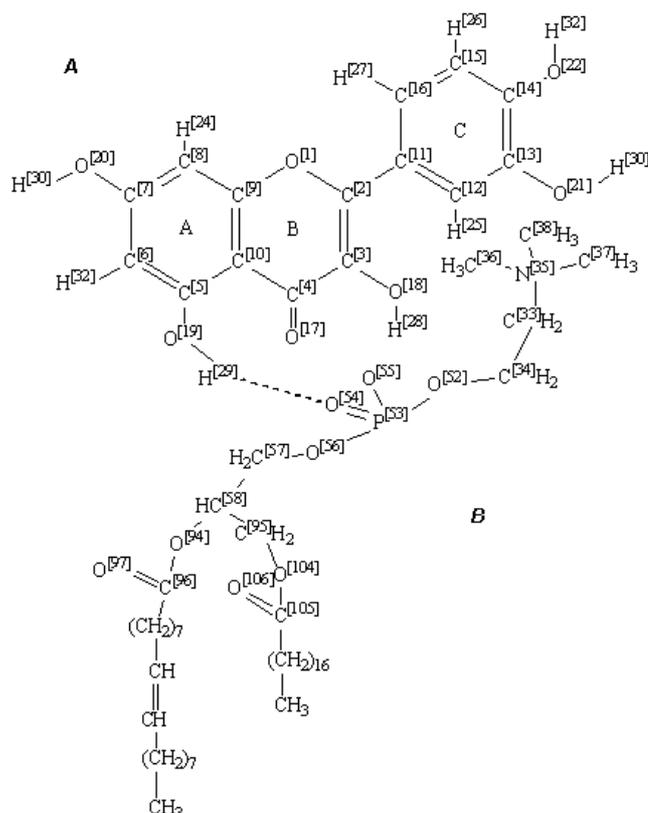


Рисунок 1 – Структура комплекса: А – молекула 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонола, В – молекулы фосфатидилхолина

Для решения поставленной задачи нами был модернизирован спектрометр “Tesla BS-567A” на частоте 40,4 МГц [3]. Прибор позволяет производить запись и суммирование накопленных спектров, а также суммирование точек в интервалах, на которые разбивается исследуемый спектр. На данном спектрометре были проведены исследования растворов рутина с фосфатидилхолином, выделенного из куриных яиц по известному методу. Очистка препаратов проводилась колоночной хроматографией; чистота препарата контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Растворы готовили с концентрацией фосфатидилхолина – 0,005 М и различными концентрациями рутина и кверцетина.

Исследования велись при относительно малых концентрациях обоих реагентов. При использовании больших концентраций фосфатидилхолина сигналы ЯМР уширяются вследствие мицеллообразования, и точность измерения химического сдвига (ХС) уменьшается. Одновременно возникает препятствие для доступа кверцетина к точкам связывания, оказывающимся внутри мицелл. При этом плато кривой титрования кверцетина фосфатидилхолином не достигается. Очень малая концентрация приводит к тому, что время накопления спектра делается несоразмерно большим. Необходимость использования низкой концентрации кверцетина обуславливается также его способностью формировать цепочечные структуры посредством водородных связей.

Значение pD среды поддерживалось равным 7,1. Величина pD контролировалась прибором ОР-165/3 (МОМ, Венгрия) с точностью измерения 0,01. Ранее было показано, что зависимость ХС в области $pD=7,0$ на спектре ЯМР ^{13}C является наиболее слабой. Молекулы указанной группы локализуются на нескольких точках лецитина, поэтому эксперименты проводились в условиях, когда концентрация каждого из флавоноидов превышала концентрацию лецитина. Повышение концентрации лецитина по сравнению с кверцетином не влияло на изменение ХС.

Спектры ЯМР ^{13}C кверцетина и фосфатидилхолина и их смеси сняты при температуре 30°C на спектрометре АМ-300 (“Bruker”, ФРГ) с рабочей частотой на ядрах ^{13}C 75 МГц. Температура образца, равная 30°C, поддерживалась с точностью 0,2°C. Спектры ^{13}C записаны с использованием стандартных методик, запрограммированных в спектрометре Bruker серии АМ-300, с полным подавлением по протонам в режиме CPD. Длительность импульса составляла 45°, задержка между импульсами 1,5 с, число накоплений составило 20000. При таком числе накоплений соотношение сигнал/шум было не меньше 60. Накопление проводилось на 64-128 к точек шириной развертки 100-150 м.д. При развертке в 100 м.д. на 128 к точек, времени выборки 8,65 с получает-

ся цифровое разрешение 0,06 Гц, что дает возможность определить значение ХС с точностью до 0,001 м.д. На основании усреднения полученных по нескольким экспериментам данных можно сделать вывод о том, что точность измерения ХС не хуже 0,005 м. д. Методика снятия спектров в режиме модуляции константы С-Н взаимодействия является стандартной (JMODCH) и имеется в библиотеке спектрометра. Число сканирований одного интервала составляло 400. Погрешность измерения частоты сигнала P^{31} не превышала 0,05 Гц (рис. 2).

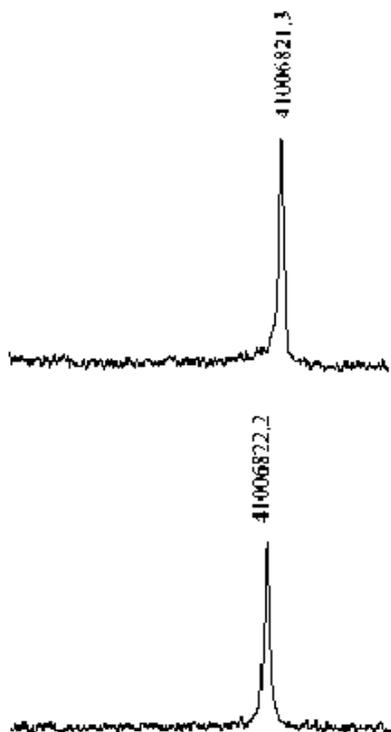


Рисунок 2 – ЯМР спектры от ^{31}P : А – фосфатидилхолина и В – комплекса фосфатидилхолин – рутин

Предварительный поиск минимума энергии систем проводили методом молекулярной механики. Определенные таким образом структуры и электронные строения комплексов уточняли полуэмпирическим методом MNDO. Использовалась программа, реализующая метод MNDO из фонда программ по квантовой химии ИХК и ГРАН.

Для установления строения комплексов методами квантовой химии производились многократные расчеты с начальными конфигурациями расположения центров составляющего комплекса по сетке с последующей оптимизацией геометрии и поиском локального минимума энергии. Многократно проведенные подобным образом расчеты из различных исходных точек показали, что группы молекул с участием системы p -электронов образуют три комплекса. Энергия образования комплекса с кольцами А, В, С для кверцетина имеет значение 34,1; 21,6; 34,9 кДж/моль, соответственно. Энергия образования комплекса, определяемая как разность достаточно больших величин, получается со значительной погрешностью и приведение соотношения значений энергии комплексообразования имеет качественный характер. Это соотношение энергии сохраняется при расчетах другими полуэмпирическими методами (MNDO) и подтверждается более значительными изменениями ХС углеродных атомов кольца С. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее прочным является комплекс, образующийся с кольцом С. Табл. 1 содержит рассчитанные числа заполнения некоторых атомных состояний кверцетина и фосфатидилхолина, активно участвующих в образовании этого комплекса, и их изменения при взаимодействии друг с другом.

Рассчитанные данные показывают, что комплексы формируются за счет кулоновского взаимодействия, вызванного переносом некоторой части заряда между составляющими комплекса. Величина переносимого с кверцетина заряда составляет около -0,12 е. Расстояние между центром кольца С и атомом азота равно 6,34 Å. Метод MNDO систематически завышает длины связей в подобных комплексах. Оценка этой ошибки описана в работе [4].

Таблица 1 – Электронное строение и заряды в а.е. 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонола, фосфатидилхолина и их комплекса

N атома	Величина	Кверцетин		N атома	Величина	Лецитин	
		свободный	связанный			свободный	связанный
C ₁₅	S	1,206	1,207	N ₃₅	S	1,548	1,545
	Px	0,907	0,906		Px	1,184	1,210
	Py	0,928	0,981		Py	1,226	1,184
	Pz	1,079	1,027		Pz	1,188	1,191
	q	-0,121	-0,121		q	-0,145	-0,131
C ₁₆	S	1,206	1,210	C ₃₄	S	1,205	1,207
	Px	0,925	0,929		Px	0,846	0,875
	Py	0,910	0,933		Py	0,832	0,813
	Pz	0,963	0,944		Pz	0,852	0,848
	q	-0,007	-0,018		q	0,265	0,257
H ₂₆	S	0,934	0,930	C ₃₆	S	1,247	1,246
	q	0,066	0,069		Px	0,936	0,919
H ₂₇	S	0,925	0,917		Py	0,927	0,784
	q	0,075	0,083		Pz	0,774	0,946
					q	0,116	0,105
					H ₄₆	S	0,941
				q	0,059	0,083	
				H ₄₇	S	0,965	0,915
					q	0,051	0,085
				H ₄₈	S	0,949	0,982
					q	0,051	0,018

Результаты квантово-химических расчетов изменения электронного строения атома фосфора лецитина в свободном состоянии и при взаимодействии с рутином представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Электронное строение и заряд в а.е. атома фосфора молекулы фосфатидилхолина

N атома	Величина	Лецитин	
		свободный	связанный
P ₁₂	S	-0,007	-0,029
	Px	0,041	-0,022
	Py	-0,025	-0,009
	Pz	-0,005	0,033
	q	-0,512	1,359

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для изучаемого комплекса характерно изменение распределения электронов в *p*-электронной системе пирокатехинового кольца и связанных с ним атомах водорода.

Спектральные линии ЯМР от ядер ¹³C кольца С кверцетина при введении в раствор фосфатидилхолина смещаются навстречу друг другу (рис. 3). При образовании комплекса через π -систему электронов ХС-углеродов кольца сближаются. В нашем случае при введении 0,005 М раствора фосфатидилхолина и 0,01 М раствора кверцетина ХС уменьшается у С(16) от 121,740 до 121,530, а у С(15) 116,414 м.д. При дальнейшем возрастании концентрации кверцетина ХС заметно не меняется, по-видимому, из-за формирования цепочечных структур. На остальных атомах углерода, как видно из табл. 3, изменение ХС не наблюдается, что дает возможность предположить одновременное существование комплексов, образованных через водородные связи.

Наиболее устойчивая конфигурация комплекса соответствует случаю, когда молекулы одновременно взаимодействуют с фосфатной группой. Расстояние между О(54) фосфатной группы лецитина и гидроксильной группой кольца А кверцетина – О(19) Н(29) составляет 5,38 Å.

Формирование комплекса вызывает изменение ХС и от углеродов фосфатидилхолина. Химический сдвиг от С(36), С(37), С(38) метильных групп, связанных с атомом азота, равный 53,203, смещается в слабое поле и становится равным 54,787 м.д., а от С(34), примыкающего к фосфатной группе, смещается на 2,052 м.д. в сторону сильного поля, что подтверждает взаимодействие фосфатной группы лецитина с кверцетином [4]. Изменение ХС качественно согласуется с полученными значениями изменения электронной плотности табл. 1, если в расчетах одновременно учитывается взаимодействие π -системы электронов кверцетина с холиновой головкой и фосфатной группой лецитина с О(19)Н(29) кольца А. Эти значения электронного строения представлены в скобках для С(34) и С(36).

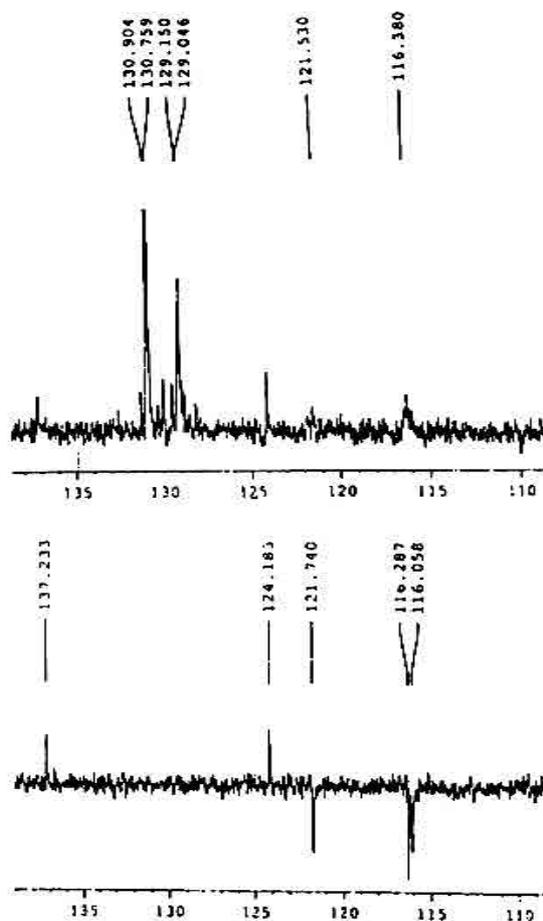


Рисунок 3 – Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C : А – раствор 0,01 М кверцетина и 0,005 М фосфатидилхолина в CD_3OD ; В – 0,01 М раствор кверцетина

Таблица 3 – Значение химических сдвигов 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонола

Элемент	ХС		Элемент	ХС	
	свободный	в комплексе		свободный	в комплексе
C ₄	177,357	177,264	C ₁₁	124,181	124,110
C ₇	165,589	165,640	C ₁₆	121,740	121,530
C ₉	162,513	162,480	C ₁₅	116,287	113,380
C ₅	158,254	158,191	C ₁₂	116,050	113,260
C ₁₄	148,795	148,848	C ₆	99,286	99,457
C ₁₃	146,246	146,304	C ₈	99,482	94,589
C ₃	137,257	137,231			

В системе фосфатидилхолин – кверцетин возникает несколько конкурирующих взаимодействий, между которыми происходит быстрый обмен (в шкале времени ЯМР), поэтому наблюдается усредненная величина ХС.

Таким образом, спектры ЯМР на ядрах ^{13}C , ^{31}P и результаты квантово-химических расчетов изменения заряда, возникающих при взаимодействии кверцетина и рутина с фосфолипидом, показывает, что наиболее вероятным является комплекс с участием π -системы электронов кольца С, чему способствует и образование водородной связи между ОН группой кольца А и фосфатной группой лецитина. Образующиеся комплексы являются достаточно прочными и, по-видимому, могут блокировать точки взаимодействия патогенных веществ с фосфолипидами клеточных мембран.

Библиографический список

1. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комисаренко, С.Е. Дмитрук. – Новосибирск: Наука, 1990. – С. 101-104; 107-113.

2. Nasibullin, R.S. Formation of pyrazole molecule – phospholipids complexes / R.S Nasibullin, L.V. Spirichin, V.A. Ponomareva // *Биофизика*. – 1991. – Т. 36, № 4. – С. 594-598.
3. Сетченков, М.С. О модернизации спектрометра TESLA BS-567 A / М.С. Сетченков, Р.Р. Шарафутдинова, Р.С. Насибуллин // *Датчики и системы*. – 2006. – № 2. – С. 38-39.
4. Комплекс 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонола с фосфатидилхолином / Р.С. Насибуллин [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2002. – Т. 36, № 9. – С. 33-37.

УДК 615.272:547.466.6:543

В.И. Сигова, Н.В. Ленчик, В.Ф. Гуськов, А.Ю. Чичканов

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Валидационная оценка методик количественного определения кислоты глутаминовой

В системе обеспечения качества лекарств важную роль играет аналитический контроль. В соответствии с правилами GMP методы, используемые для контроля качества лекарственных средств, должны быть валидированы. Валидации должны подвергаться вновь разрабатываемые методики, в которые внесены новые изменения, а также известные методики, но впервые рекомендуемые для лекарственного средства.

Целью настоящей работы является оценка пригодности методик формольного титрования кислоты глутаминовой в сравнении с фармакопейной методикой с помощью процедуры валидации по некоторым валидационным параметрам.

По фармакопейной методике алкалиметрическое титрование кислоты глутаминовой проводится с индикатором бромтимоловым синим и реакция идет по одной карбоксильной группе, а при формольном титровании – по двум карбоксильным группам за счет блокирования аминогруппы формальдегидом.

Перед проведением процедуры валидации были разработаны оптимальные условия алкалиметрической методики формольного титрования: установлены объём формалина 25 мл; скачок в точке эквивалентности рН 7,2-8,4 потенциметрическим титрованием и подобраны индикаторы, переход окраски которых лежит в этой области, это крезоловый красный, нейтральный красный, фенолфталеин. Валидация методов предполагает оценку её параметров: точность, правильность, прецизионность, линейность, специфичность, предел обнаружения, диапазон применения, предел количественного определения, устойчивость (робастность). В настоящей работе приводятся данные расчета валидационных параметров: правильность, повторяемость и линейность. Каждый параметр имеет свой критерий, в пределах которого должна находиться экспериментально рассчитанная величина, в результате чего судят о пригодности или непригодности методики.

Для определения валидационных параметров и однородности выборок (табл. 1) с каждым индикатором был проведен трехуровневый эксперимент: нижний, средний, верхний, по три опыта на каждом уровне (табл. 2) Выбран диапазон измерения, исходя из возможного варьирования навесок – 0,30±0,01 г.

Полученные данные не имеют грубой ошибки: рассчитанные контрольные критерии Q_1 (и Q_n) < Q (9,95%), т.е. Q_1 (и Q_n) < 0,51; и не имеют систематической ошибки, так как вычисленные критерии Стьюдента меньше табличного ($t < 2,36$).

Валидационный параметр «правильность» означает степень близости к нулю величины систематической ошибки. Для титриметрических методов в некоторой степени критерием правильности является относительная погрешность (ϵ , %). Из табл. 3 видно, что наименьшее значение ϵ имеет методика с фенолфталеином по всем трем уровням, что позволяет судить о большей пригодности этой методики.

Повторяемость (сходимость) – это степень близости друг к другу результатов измерений. Критерием повторяемости является стандартное отклонение. Из табл. 4 видно, что наименьшее значение имеет методика с фенолфталеином (наиболее близко к фармакопейной методике).

Линейность – это способность показать, что результаты измерения пропорциональны концентрации анализируемого образца. Критерием линейности является коэффициент корреляции (r , не менее 0,997) и относительное стандартное отклонение определений (Sy , %). Табл. 5 показывает, что все методики неотягощены систематическими ошибками и наименьшее значение Sy имеет методика с фенолфталеином.

Таблица 1 – Проверка однородности выборки результатов количественного определения

Индикатор	Объём выборки (n)	Контрольный критерий (Q_1)	Контрольный критерий (Q_n)	Вычисленный критерий Стьюдента (t)
Крезоловый красный	9	0,31	0,48	0,13
Нейтральный красный	9	0,27	0,12	0,27
Фенолфталеин	9	0,04	0,17	0,10
Бромтимоловый синий (по ФС)	9	0,02	0,03	0,19

Таблица 2 – Результаты количественного определения кислоты глутаминовой

Уровень диапазона	Навеска, г	Объём титранта, мл	Найденное количество		Навеска, г	Объём титранта, мл	Найденное количество	
			г	%			г	%
	<i>Методика формольного титрования с использованием индикатора фенолфталеина</i>				<i>с использованием индикатора крезолового красного</i>			
Нижний	0,2928	38,16	0,2858	97,62	0,2912	38,27	0,2806	96,36
	0,2900	37,85	0,2835	97,76	0,2904	38,28	0,2807	96,65
	0,2870	37,51	0,2810	97,90	0,2917	38,49	0,2822	96,75
Среднее значение уровня	0,2899	37,84	0,2834	97,76	0,2911	38,35	0,2812	96,59
Средний	0,2998	38,86	0,2911	97,09	0,3030	40,01	0,2934	96,82
	0,3004	38,95	0,2917	97,12	0,3023	39,93	0,2928	96,85
	0,3013	39,10	0,2929	97,20	0,2986	39,63	0,2906	97,31
Среднее значение уровня	0,3005	38,97	0,2919	97,14	0,3013	39,86	0,2922	96,99
Верхний	0,3093	40,22	0,3013	97,40	0,3074	40,45	0,2966	96,48
	0,3095	40,32	0,3020	97,58	0,3107	41,05	0,3010	96,87
	0,3090	40,27	0,3016	97,62	0,3104	41,02	0,3008	96,90
Среднее значение уровня	0,3093	40,27	0,3016	97,53	0,3095	40,84	0,2994	96,75
<i>с использованием индикатора нейтрального красного</i>				<i>Методика, включенная в ФС с индикатором бромтимоловым синим</i>				
Нижний	0,2909	34,24	0,2511	86,30	0,2921	19,51	0,2923	100,06
	0,2900	34,30	0,2515	86,72	0,2872	19,23	0,2881	100,31
	0,2898	34,33	0,2517	86,86	0,2958	19,82	0,2924	100,38
Среднее значение уровня	0,2902	34,29	0,2514	86,63	0,2917	19,52	0,2924	100,25
Средний	0,2996	35,43	0,2598	86,71	0,3001	20,09	0,3010	100,29
	0,2997	35,71	0,2618	87,36	0,3011	20,09	0,3010	99,95
	0,2987	35,65	0,2614	87,51	0,2985	19,88	0,2978	99,77
Среднее значение уровня	0,2993	35,60	0,2610	87,19	0,2999	20,02	0,2999	100,00
Верхний	0,3108	36,72	0,2692	86,63	0,3151	20,89	0,3120	99,76
	0,3111	36,87	0,2703	86,90	0,3128	20,66	0,3095	99,97
	0,3093	36,79	0,2698	87,21	0,3096	21,11	0,3162	100,36
Среднее значение уровня	0,3104	36,79	0,2698	86,91	0,3125	20,87	0,3136	100,03

Таблица 3 – Данные валидационной оценки методик по параметру «правильность»

Индикатор	Относительная погрешность	Уровень диапазона		
		нижний	средний	верхний
Крезоловый красный	ε, %	0,52	0,71	0,60
Нейтральный красный	ε, %	0,83	1,22	0,84
Фенолфталеин	ε, %	0,35	0,15	0,29
Бромтимоловый синий	ε, %	0,39	0,32	0,46

Таблица 4 – Данные валидационной оценки методик по параметру «повторяемость»

Индикатор	Стандартное отклонение	Уровень диапазона		
		нижний	средний	верхний
Крезоловый красный	S	0,2018	0,27667	0,2327
Нейтральный красный	S	0,28948	0,42693	0,29333
Фенолфталеин	S	0,13821	0,06862	0,11545
Бромтимоловый синий (по ФС)	S	0,09143	0,07544	0,10911

Таблица 5 – Данные валидационной оценки методик по параметру «линейность»

Индикатор	Критерии	
	коэффициент корреляции, r	относительное стандартное отклонение определений (Sy, %)
Крезоловый красный	0,99875	2,5
Нейтральный красный	0,99843	3,1
Фенолфталеин	0,99886	2,1
Бромтимоловый синий (по ФС)	0,99989	0,1

Таким образом, показана процедура валидационной оценки методик количественного определения на примере кислоты глутаминовой по трем валидационным параметрам. После сравнительного анализа данных эксперимента установлена наибольшая пригодность алкалометрической методики формольного титрования с фенолфталеином.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Беликов, В.Г. Валидационная оценка методики количественного определения триазоприма / В.Г. Беликов, А.В. Бережной // Фармация. – 2005. – № 5. – С. 10-12.
3. Валидация аналитических методик: теория и практика (часть I) / П. Носырев [и др.] // Ремедиум. – 2003. – № 10. – С. 69-71.
4. Валидация аналитических методик: теория и практика (часть I) / П.Носырев [и др.] // Ремедиум. – 2003. – № 11. – С. 62-64.
5. Валидация аналитических методик: теория и практика (часть II, практика) / П. Носырев [и др.] // Ремедиум. – 2003. – № 12. – С. 65-67.
6. ГОСТ Р. ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения. – Введ. 23.04.02. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2002. – 32 с.
7. ГОСТ Р. ИСО 5725-4-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений. – Введ. 23.04.02. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2002. – 32 с.
8. Проект ОФС «Валидация фармакопейных методов» // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – 2001. – № 1. – С. 28.

УДК 615.451.22+615.076

Т.Д. Синева, И.Г. Витенберг, Н.И. Котова, М.П. Блинова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Сравнительная оценка методов количественного определения сорбита в сиропе

Цель исследования – разработка методики спектрофотометрического определения сорбита в его сиропе и сравнение воспроизводимости рефрактометрического и спектрофотометрического методов количественного определения.

За основу разработанной нами методики спектрофотометрического определения была взята методика определения сорбита в препарате Корибар-Д [1]. В связи с тем, что анализируемый препарат является не гетерогенной системой (суспензией), как Корибар-Д, а гомогенной системой (раствором), нам удалось, используя мерную посуду, повысить точность определений. Метод определения основан на измерении оптической плотности окрашенного в синий цвет комплекса сорбита с раствором меди сульфата в щелочной среде. Предварительно регистрировали спектр поглощения раствора этого комплекса и установили максимум поглощения при длине волны 660 нм. К сиропу, разбавленному водой очищенной, добавляли 15% раствор натрия гидроксида и 10% раствор меди сульфата. Полученную смесь фильтровали через бумажный фильтр. Измерение оптической плотности фильтрата проводили на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 660 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора сорбита, обработанного аналогично исследуемому сиропу. Массо-объемную концентрацию сорбита в сиропе (C_x , г/100 мл) рассчитывали по формуле:

$$C_x = \frac{A_x \cdot a_{ст} \cdot 100}{A_{ст} \cdot a_x}$$

где $A_{ст}$ – оптическая плотность фильтрата из стандартного раствора сорбита; A_x – оптическая плотность фильтрата анализируемого сиропа; $a_{ст}$ – навеска субстанции сорбита для стандартного раствора, г; a_x – навеска анализируемого препарата, мл.

Количественное определение сорбита в его сиропе можно проводить также рефрактометрическим методом. Рефрактометрическое определение сорбита в сиропе проводили по методике ГФХИ [2]. Показатель преломления сиропа оценивали на рефрактометре марки RL-3. Предварительно нами изучена зависимость показателя преломления растворов сорбита от концентрации в процентах. Установлена линейная зависимость в интервале концентраций от 1 до 64%. Фактор показателя преломления, определенный нами экспериментально, составляет 0,00143, что согласуется с данными литературы [3]. Содержание сорбита в сиропе (C_c , %) рассчитывали по формуле:

$$C_c = \frac{n - n_0}{F_c},$$

где n – показатель преломления исследуемого сиропа; n_0 – показатель преломления воды очищенной; F_c – фактор показателя преломления сорбита.

Сравнение воспроизводимости спектрофотометрической и рефрактометрической методик количественного определения сорбита в сиропе проводили по методу ГФХИ [2]. Для этого вычисляли критерий Фишера ($F_{\text{выч.}}$) и сравнивали его с табличным значением ($F_{\text{табл.}}$) для 6 определений (при $P=95\%$, $F_{\text{табл.}}=5,05$). Статистическую обработку результатов проводили по методике ГФХИ [2] на ПЭВМ, используя пакет STATISTUCA. Результаты статистической обработки представлены в табл. 1.

$$F_{\text{выч.}} = \frac{S_1^2}{S_2^2} \qquad F_{\text{выч.}} = \frac{S_1^2}{S_2^2} = \frac{0,00237}{0,00167} = 1,42,$$

где S_1^2 – величина дисперсии для спектрофотометрического метода; S_2^2 – величина дисперсии для рефрактометрического метода.

Таблица 1 – Сравнение воспроизводимости спектрофотометрического и рефрактометрического методов анализа сорбита в его сиропе ($f=5$, $P=95\%$, $t(P,f)_{\text{табл.}}=2,57$)

Метод анализа сиропа	C , %	\bar{X}	S^2	S	ΔX	ϵ , %
Спектрофотометрический	59,66	59,73	0,00237	0,04865	0,125	0,25
	59,68					
	59,72					
	59,76					
	59,76					
	59,80					
Рефрактометрический	59,86	59,89	0,00167	0,04087	0,105	0,21
	59,86					
	59,88					
	59,90					
	59,90					
	59,97					

Так как $F_{\text{выч.}} < F_{\text{табл.}}$, то различие значений S_1^2 и S_2^2 не может быть признано значимым. Следовательно, воспроизводимость сравниваемых методов анализа (при $P=95\%$) является одинаковой.

Таким образом, для количественного определения сорбита в его сиропе при необходимости могут быть использованы как спектрофотометрический, так и рефрактометрический методы анализа.

Библиографический список

1. ВФС 42-3475-99 "Корибар-Д".
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Вереникина, Г.С. Проблемы и перспективы создания эффективной технологии получения сорбита / Г.С. Вереникина, В.В. Заруцкий // Химико-фармацевтическое производство: обзорная информация. – М.: ВНИИСЭНТИ Минмедпрома СССР, 1991. – Вып. 1. – 40 с.

УДК 615.214.099.074:543.544.32

А.Б. Скорнякова, Д.С. Лазарян, А.Г. Рассказов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Разработка условий газохроматографического анализа галоперидола при комбинированных отравлениях

В современной медицинской практике для лечения различного рода психических расстройств довольно широко используют комбинации нейролептиков и антидепрессантов для достижения наилучшего терапевтического эффекта. Для лечения различных видов шизофрении, депрессий, маниакальных состояний, хронических алкогольных психозов наиболее часто применяют комбинации галоперидола с производными фенотиазина (левопромазин, хлорпромазин) и трициклическими антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин) [4]. Наряду с положительным терапевтическим эффектом эти лекарственные вещества как индивидуально, так и в смеси могут приводить к тяжелым отравлениям вплоть до летального исхода [1,3].

Целью работы явилась разработка условий газохроматографического анализа галоперидола при совместном присутствии с производными фенотиазина (хлорпромазин, левопромазин) и антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин).

Газохроматографический метод отвечает необходимым требованиям для определения токсических соединений, в том числе наркотических и лекарственных веществ, обеспечивая возможность проведения серийных анализов в малом количестве объекта за короткое время. Выбор условий хроматографирования основывают на оценке полярности исследуемых веществ и неподвижной жидкой фазы. Для разделения исследуемых лекарственных веществ наиболее целесообразно использование неполярных фаз. Детектирование проводят с помощью пламенно-ионизационного детектора, обладающего достаточной чувствительностью к исследуемым соединениям. Важным параметром хроматографического процесса является температурный режим колонки и испарителя. Если в пробе находятся вещества, разные по физико-химическим свойствам, то для улучшения их разделения и предотвращения разложения (при наличии в пробе одновременно термолабильных и термостабильных соединений) рекомендуется программирование температуры колонки.

Исследования методом газожидкостной хроматографии выполняли на аппаратно-программном комплексе на базе хроматографа «Кристалл 2000М» производства ЗАО СКБ «Хроматэк», г. Йошкар-Ола.

Нами выбраны условия разделения и обнаружения исследуемых веществ при их совместном присутствии с использованием капиллярной колонки НР-5 с неполярной неподвижной жидкой фазой (5% дифенил- и 95% диметилполисилоксан). Было изучено влияние температурных параметров на поведение исследуемых веществ в процессе хроматографирования. Установлено, что наиболее существенными факторами, способствующими термическим превращениям левопромазина, являются высокие температуры в испарителе и в колонке хроматографа. Из литературных источников известно, что левопромазин имеет температуру плавления 187°C с последующей деструкцией, а остальные исследуемые вещества устойчивы к действию высоких температур [5]. Галоперидол детектируется при температуре колонки более 250°C, что, очевидно, связано с его высоким сродством к неподвижной жидкой фазе. В связи с этим предложены условия хроматографирования исследуемых веществ в режиме ступенчатого программирования колонки. Наибольшая эффективность колонки при оптимальной чувствительности определения была получена при следующих условиях:

температурные параметры: детектор ПИД – 180°C; испаритель – 180°C; колонка – 150°C – 10 мин., подъем до 280°C со скоростью 25°C в минуту, выдержка при 280°C – 15 мин. Общее время хроматографирования – 30 минут.

расход газов (мл/мин): азот – 9,8, водород – 20, воздух – 200. Коэффициент деления потока газа-носителя 1:7,8; объемная скорость потока азота, проходящего через колонку, с учетом коэффициента деления составила 0,9 мл/мин.

При хроматографировании в выбранных условиях смеси стандартных растворов галоперидола, амитриптилина, имипрамина, левопромазина и хлорпромазина получено 5 пиков, соответствующих по величине времени удерживания пикам рабочих стандартных образцов индивидуальных исследуемых веществ (рис. 1).

Как видно из рис. 1, имеет место разделение всех компонентов смеси в виде достаточно узких и симметричных пиков. Для всех анализируемых веществ были рассчитаны коэффициент разделения и эффективность колонки, которая измеряется числом теоретических тарелок. Полученные данные представлены в табл. 1.

Учитывая особенности химико-токсикологического анализа, нами выбраны следующие валидационные характеристики: специфичность, воспроизводимость, линейность, точность, диапазон применения методики, предел обнаружения и предел количественного определения [2]. Определение специфичности разработанной методики проводили путем хроматографирования извлечения из крови и модельной крови, содержащей смесь галоперидола, амитриптилина, имипрамина, левопромазина, хлорпромазина, смесь растворов стандартных образцов данных веществ и используемого растворителя (спирт этиловый).

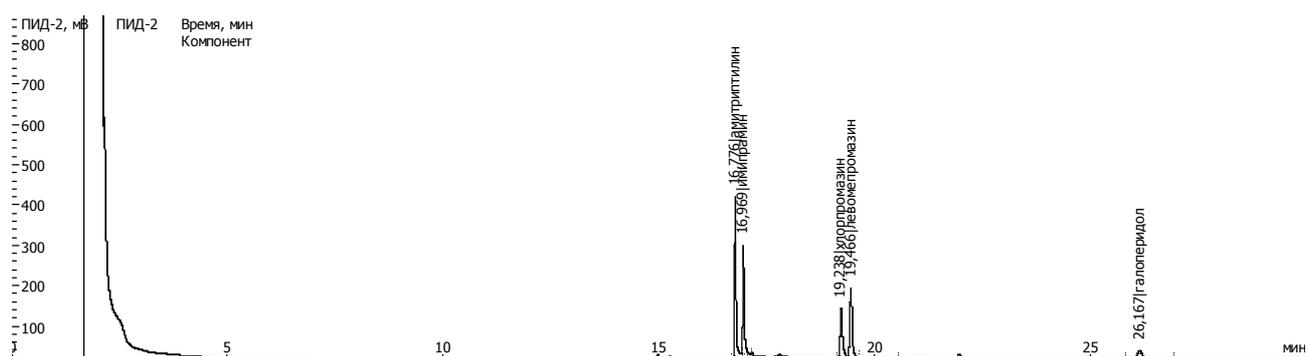


Рисунок 1 – Хроматограмма раствора смеси СО исследуемых лекарственных веществ

Таблица 1 – Хроматографические параметры разделяемых лекарственных веществ

Анализируемое вещество	Время удерживания	Число теоретических тарелок	Коэффициент разделения
Амитриптилин	16,77	315777	амитриптилин-имипрамин (2,8)
Имипрамин	16,96	1158509	имипрамин-хлорпромазин (19,2)
Хлорпромазин	19,23	571295	хлорпромазин-левомепромазин (2,4)
Левомепромазин	19,46	732211	левомепромазин-галоперидол (24,1)
Галоперидол	26,16	174086	—

Идентификацию исследуемых веществ проводили по величинам времени удерживания. Значения коэффициентов разделения пиков исследуемых веществ (табл. 1) и коэффициентов селективности для трициклических антидепрессантов – амитриптилин/имипрамин (1,01) и производных фенотиазина – хлорпромазин/левомепромазин (1,03) свидетельствует о специфичности разработанной методики.

Для определения селективности методики анализа изучаемых лекарственных веществ в извлечении из крови рассчитывали коэффициент разделения их пиков от пиков не идентифицированных компонентов крови на хроматограмме (рис. 2). При этом коэффициент разделения для амитриптилина от соэкстрактивного вещества № 1 составил 2,6; имипрамина от вещества № 2 – 3,0; хлорпромазина от вещества № 3 – 2,1 и галоперидола от вещества № 4 – 19,5.

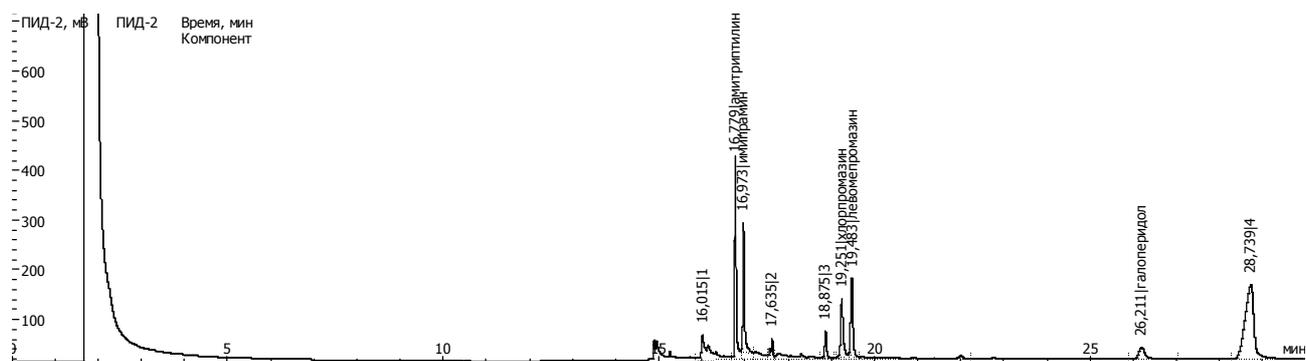


Рисунок 2 – Хроматограмма раствора извлечения из модельной крови, содержащей исследуемые вещества: 1, 2, 3, 4 – неидентифицированные компоненты крови

Для проверки точности методики готовили методом добавок модельные смеси извлечения из контрольной пробы крови (плацебо) и растворов точных навесок стандартных образцов исследуемых веществ, охватывающих всю область ожидаемых концентраций действия методики, и хроматографировали не менее трех раз в предложенных условиях. Для расчета использовали площадь пиков стандартных растворов исследуемых веществ в концентрациях, отличающихся не более чем на 10% относительно концентраций их испытуемых растворов. Открываемость ($n=6$, $P=95\%$) галоперидола составила $99,8 \pm 1,5\%$, амитриптилина $99,6 \pm 1,2\%$, имипрамина $99,7 \pm 1,7\%$, хлорпромазина $99,1 \pm 1,9\%$ и левомепромазина $98,5 \pm 1,4\%$. Относительное стандартное отклонение детектирования рассчитывали для галоперидола по площади пика, а для остальных исследуемых веществ – по высоте. Для галоперидола данное значение составило 3,0%, амитриптилина – 0,70%, имипрамина – 1,70%, хлорпромазина – 1,30%, левомепромазина – 2,07%.

Воспроизводимость рассматривали на уровне внутрिलाбораторной повторяемости. Линейность и диапазон применения методики проверяли на растворах стандартных образцов анализируемых лекарственных веществ. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Валидационные характеристики методики определения исследуемых лекарственных веществ методом газожидкостной хроматографии

Анализируемое вещество	Метрологические характеристики (n=9)	Линейность в диапазоне концентраций, мкг/мл	Предел обнаружения в растворе, мкг/мл
Галоперидол	$\bar{x} = 99,05$; $S \bar{x} = 0,41$; $\Delta \bar{x} = 1,05$; $\epsilon = 1,06\%$	50-1000	$2,8 \times 10^{-5}$
Амитриптилин	$\bar{x} = 99,6$; $S \bar{x} = 0,37$; $\Delta \bar{x} = 0,90$; $\epsilon = 0,97\%$	25-1500	$1,5 \times 10^{-6}$
Имипрамин	$\bar{x} = 99,00$; $S \bar{x} = 0,26$; $\Delta \bar{x} = 0,67$; $\epsilon = 0,68\%$	25-1500	$4,4 \times 10^{-6}$
Хлорпромазин	$\bar{x} = 99,13$; $S \bar{x} = 0,51$; $\Delta \bar{x} = 0,32$; $\epsilon = 1,33\%$	25-1500	$6,3 \times 10^{-6}$
Левомепромазин	$\bar{x} = 99,33$; $S \bar{x} = 0,30$; $\Delta \bar{x} = 0,77$; $\epsilon = 0,78\%$	25-1500	$5,0 \times 10^{-6}$

Таким образом, предложенная методика отличается достаточной точностью, селективностью, воспроизводимостью и может применяться в химико-токсикологическом анализе при отравлении галоперидолом, амитриптилином, имипрамином, хлорпромазином, левомепромазином как индивидуально, так и их смесями.

Библиографический список

1. Алмазова, И.Г. Изменения нервной системы при острых отравлениях некоторыми лекарственными препаратами у детей: дис. ... канд. мед. наук / Алмазова И.Г. – М., 1971. – 21 с.
2. Вигдергауз, М.С. Расчеты в газовой хроматографии / М.С. Вигдергауз. – М., Химия, 1978. – 248 с.
3. Клиническая токсикология детей и подростков / под ред. И.В. Марковой [и др.]. – СПб.: Интермедика, 1998. – Т. 1. – 304 с.
4. Руководство по психиатрии: в 2 т. / под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – 2 т.
5. Clarke, I.G.K. / Isolation and identification of Drugs // I.G.K. Clarke. – 1986. – P. 648-649; 460-461; 757-758; 346-347; 679-680.

УДК 615.241.099.074:543.219.3

А.Б. Скорнякова, Е.М. Маслова, Д.С. Лазарян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Микрорентгенографический анализ галоперидола

Галоперидол является производным бутирофенона – 4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-пиперидиния]-1-(4-фторфенил)-1-бутанон. Относится к одним из наиболее активных современных нейролептиков. Обладает мощным антипсихотическим действием с умеренным седативным эффектом. Потенцирует действие наркотических и ненаркотических анальгетиков. Широко используется в психиатрической практике для лечения различных форм шизофрении [3]. Отравление нейролептиками происходит при передозировке, злоупотреблении и повышенной чувствительности организма к ним. В психиатрической практике отравления галоперидолом составляет 10,6% из общего числа отравлений нейролептиками антипсихотического действия [1].

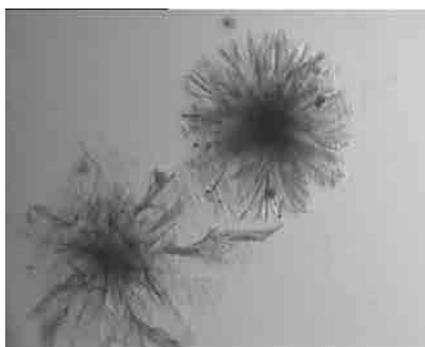
Цель настоящей работы – обнаружение галоперидола в малых количествах с помощью микрорентгенографических реакций.

Исследование проводили с использованием более чем 30 свежеприготовленных реактивов, относящихся по своей природе к различным классам химических соединений, при температуре окружающей среды $25 \pm 2^\circ\text{C}$ [2].

Спиртовой раствор галоперидола (1 мг/мл) наносили на чистые предметные стекла, после удаления органического растворителя к сухому остатку галоперидола добавляли каплю 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и каплю реактива. Параллельно проводили реакции без добавления раствора кислоты хлороводородной. Исследуемые капли на предметных стеклах соединяли стеклянной палочкой и помещали во влажные камеры для образования и роста кристаллов. Затем под микроскопом при увеличении в 56 раз наблюдали форму и окраску образовавшихся кристаллов. Параллельно проводили контрольный опыт (каплю реактива на предметном стекле соединяли с каплей 0,1 М раствора кислоты хлороводородной), для подтверждения того, что образовавшиеся кристаллы являются продуктом взаимодействия галоперидола и реактива. Результаты исследования представлены в табл. 1. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что галоперидол образует характерные кристаллы из тридцати двух использованных реактивов только с шестью в присутствии 0,1 М кислоты хлороводородной. Рост кристаллов во влажной камере, обнаруживаемых и распознаваемых, проходил от 6 до 12 часов. Форма кристаллов представлена на фотографиях (рис. 1).

Таблица 1 – Результаты микрокристаллоскопических реакций на галоперидол

Реактивы	Галоперидол	
	в присутствии 0,1 М раствора кислоты хлороводородной	предел обнаружения, мкг
Хлорцинкйод	кристаллы	0,5
Стефана 1	кристаллы	1,0
Стефана 2	кристаллы	0,4
Рахматова	кристаллы	0,8
Бушарда	кристаллы	0,7
Раствор соли Рейнеке 1%	кристаллы	0,5



А



Б



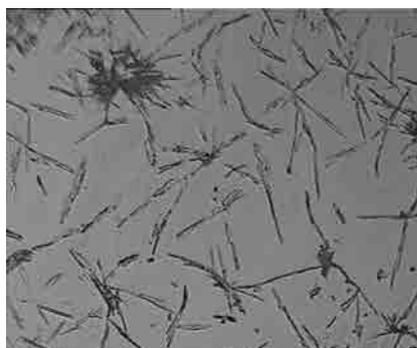
В



Г



Д



Е

Рисунок 1 – Микрокристаллы галоперидола с реактивами: раствора соли Рейнеке (А), Рахматова (Б), Стефана 1 (В), Бушарда (Г), хлорцинкйода (Д), Стефана 2 (Е)

Предложенные реакции могут быть использованы для доказательства наличия галоперидола в лекарственных формах и в биологическом материале после проведения предварительной очистки извлечений от соэкстрактивных веществ.

Библиографический список

1. Клиническая токсикология детей и подростков / под ред. И.В. Марковой [и др.]. – СПб.: Интермедика, 1998. – Т. 1. – 304 с.
2. Позднякова, В.Т. Микрорентгенографический анализ фармацевтических препаратов и ядов / В.Т. Позднякова. – М.: Медицина, 1968. – 228 с.
3. Руководство по психиатрии: в 2 т. / под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – 2 т.

УДК 615.214.099.074:543.544.943.3

А.Б. Скорнякова, Е.М. Маслова, С.Н. Степанюк, Д.С. Лазарян, М.Г. Цыбулина
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Идентификация амитриптилина, галоперидола и тригексифенидила в моче методом тонкослойной хроматографии

В настоящее время в психиатрической практике широко применяются нейрорепрессанты, антидепрессанты, противопаркинсонические лекарственные средства для лечения различных форм шизофрении, маниакальных состояний, для профилактики суицидального поведения у лиц с пограничными расстройствами психики [1]. При совместном применении эти препараты могут оказывать токсическое действие на организм человека ввиду их взаимного потенцирования [2].

Целью нашего исследования явилась разработка методик идентификации амитриптилина, галоперидола и тригексифенидила в лекарственных формах и извлечениях из мочи с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ).

В качестве хроматографических пластинок были использованы пластинки с закреплённым слоем силикагеля отечественного производства – «Сорбфил» ПТСХ-II-A-УФ, производимые ЗАО «Сорбполимер», г. Краснодар. Поиск оптимальных условий идентификации лекарственных веществ проводили путём изучения их хроматографической подвижности в индивидуальных растворителях с различной полярностью. Хроматографирование в каждой системе проводили в шести повторностях с последующей статистической обработкой полученных результатов (табл. 1).

Таблица 1 – Хроматографическая подвижность амитриптилина, галоперидола и тригексифенидила в индивидуальных растворителях

Растворитель	Диэлектрическая проницаемость (ϵ)	R_f исследуемых веществ		
		амитриптилин	галоперидол	тригексифенидил
Апротонные растворители		0,00	0,00	0,00
Диоксан	2,2	0,51	0,86	0,77
Этилацетат	6,0	0,10	0,21	0,36
Ацетон	20,9	0,17	0,43	0,55
Этанол	24,3	0,28	0,60	0,55
Метанол	32,6	0,40	0,67	0,56

В результате анализа хроматографической подвижности выявлено, что в апротонных растворителях (гексан, гептан, бензол, толуол, хлороформ, раствор аммиака 25%, петролейный эфир) амитриптилин, галоперидол и тригексифенидил проявляют нулевую подвижность, подъем их происходит в протолитических растворителях. Для повышения хроматографической подвижности изучаемых лекарственных веществ в состав подвижной фазы вводили модификаторы основного характера (раствор аммиака 25%, пиридин, диэтиламин). Наилучшим в качестве модификатора оказался диэтиламин. Подвижность изучаемых веществ в нем составила у галоперидола – 0,76, амитриптилина – 0,68, тригексифенидила – 0,75.

Детекцию пятен проводили путём просмотра пластинок в УФ свете при длине волны 254 нм, после обработки парами йода, а также с помощью реактива Драгендорфа в модификации по Мунье и раствора калия йодоплатината. Наиболее чувствительным проявителем является калия йодоплатинат (предел обнаружения: амитриптилин – 0,1 мкг, тригексифенидил – 0,2 мкг, галоперидол – 0,2 мкг в пробе).

При химико-токсикологическом анализе необходимо учитывать влияние эндогенных соединений, экстрагируемых из биологических объектов. Хроматографирование проводили в общих системах растворителей, предложенных для ТСХ-скрининга при ненаправленном анализе: хлороформ – ацетон (9:1); диоксан – хлороформ – ацетон – 25% раствор аммиака (47,5:45:5:2,5); толуол – ацетон – этанол – 25% раствор аммиака (45:45:7,5:2,5); бензол; метанол – 25% аммиак (100:1,5) [3]. При хроматографировании в данных системах не наблюдается разделение изучаемых веществ. Поэтому был произведён поиск частных систем растворителей, позволяющих разделить амитриптилин, галоперидол и тригексифенидил, результаты исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Оптимальные системы растворителей для хроматографирования амитриптилина, галоперидола и тригексифенидила

Подвижная фаза	Соотношение растворителей	Значение R_f изучаемых веществ		
		амитриптилин	галоперидол	тригексифенидил
Гептан – этанол – этилацетат – 25% аммиак (S_1)	36:4:28:2	0,72	0,47	0,86
Толуол – гексан – диэтиламин (S_2)	10:40:10	0,75	0,26	0,86
Толуол – гексан – ацетон – диэтиламин (S_3)	10:30:5:5	0,75	0,44	0,86

Разработанные методики идентификации изучаемых веществ в извлечениях из мочи методом хроматографии в тонком слое сорбента отличаются экспрессностью, селективностью, чувствительностью и хорошей воспроизводимостью.

Библиографический список

1. Балткэйс, Я.Я. Взаимодействие лекарственных веществ / Я.Я. Балткэйс, В.А. Фатеев. – М., 1991. – 152 с.
2. Клиническая токсикология детей и подростков / под ред. И.В. Марковой [и др.]. – СПб.: Интермедика, 1998. – Т. 1. – 304 с.
3. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание / Б.Н. Изотов [и др.]. – М.: Медицина, 1997. – С. 22-23.

УДК 615.453:615.412.5

**Ф.М. Смагулова, Г. Хабдолда, Х.И. Итжанова, Г.Х. Тулеуова,
Т.А. Арыстанова, Б.И. Тулеуов, С.М. Адекенов**

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан

Стандартизация серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) экстракта сухого и разработка на его основе пероральной лекарственной формы «Экдифит»

В НПЦ «Фитохимия» разработан первый в Республике Казахстан актопротекторный препарат «Экдифит», созданный на основе серпухи венценосной экстракта сухого (СВЭ), содержащий в качестве основных биологически активных веществ экдистероиды и флавоноиды [1-3]. Способ получения СВЭ заключается в экстракции надземной части серпухи венценосной (высушенных или свежих листьев, соцветий, бутонов) с применением спирта этилового 70% и последующей очистке фракции экдистероидов и полифенолов от гидрофобных и гидрофильных примесей. Очищенный таким образом СВЭ пригоден для производства различных лекарственных форм, как твердых, так и жидких: таблетки, капсулы, сиропы и др. Ранее определена терапевтическая доза СВЭ для крыс – 40 мг/кг [4]. При пересчете дозы установлена дозировка для человека 6 мг/кг или 400 мг/сут (при весе 65 кг).

Целью данной работы является стандартизация СВЭ – основы препарата «Экдифит» и получение его таблетированной формы.

СВЭ представляет собой аморфный порошок, от светло-зеленого до бурого цвета, со специфическим запахом, гигроскопичен. Подлинность СВЭ устанавливают по экдистерону и флавоноидам. Предварительно около 1 г препарата помещают в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл спирта этилового 70%, колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на водяной бане при температуре 50–60°C в течение 15 мин. Извлечения охлаждают, фильтруют через ватный тампон. 0,01 мл фильтрата наносят на линию старта пластинки «Сорбфил» размером 10×15 см. Пластинку помещают в камеру и хроматографируют восходящим способом в системе растворителей хлороформ – спирт метиловый (4:1). Когда фронт растворителей пройдет 13 см, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе до удаления следов растворителей. Затем хроматограмму нагревают в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 2 мин., после чего обрабатывают 1% раствором ванилина в кислоте серной и снова помещают в сушильный шкаф при тех же условиях. На хроматограмме появится пятно зеленого цвета с R_f 0,3 (экдистерон).

Около 1 г препарата кипятят в течение 5 мин. с 20 мл воды очищенной и фильтруют через бумажный фильтр. К 5 мл фильтрата прибавляют 3 мл 2% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95%, появляется желто-зеленое окрашивание (флавоноиды).

Содержание влаги должно быть не более 5,0%, тяжелых металлов – не более 0,01% [5].

Испытания на микробиологическую чистоту проводили в соответствии с требованиями ГФХИ [5]. Препарат в условиях испытания не обладал антимикробным действием. В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение СВЭ проводили по действующему веществу – экистерону. Для определения экистерона в экстракте предложен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл спирта этилового 20%, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. По 20 мкл полученного фильтра и раствора стандартного образца (СО) экистерона хроматографировали на жидкостном хроматографе с УФ детектором, получая не менее 5 хроматограмм в следующих условиях:

- колонка размером 4,6×150 мм, заполненная “Zorbax XDB-C₈” с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: спирт изопропиловый – вода очищенная (10:90), дегазированная любым удобным способом;
- скорость подвижной фазы – 1,0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм;
- температура колонки – 20°С;

Для раствора А длительность анализа должна превышать время удерживания экистерона не менее чем в 2 раза. Содержание экистерона (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – среднее значение площадей пиков экистерона, вычисленное по хроматограммам испытуемого раствора; S_0 – среднее значение площадей пиков экистерона, вычисленное по хроматограммам раствора СО экистерона; m_0 – СО экистерона, г; m_1 – навеска препарата, г; W – влажность, %; 25, 25 – разведения.

Содержание суммы экистероидов в пересчете на экистерон в препарате должно быть не менее 0,5%.

При разработке таблеток «Экифит» для определения вида и количества вспомогательных веществ были учтены физико-химические и технологические свойства серпухи венценосной экстракта сухого. На основании экспериментальных данных использовали вспомогательные вещества: лактозу (ГФХ, статья 589), микрокристаллическую целлюлозу (ФС 42-3728-99) (МКЦ), крахмал картофельный (ГОСТ 7699-78), тальк (ГФХ, ст. 675), кальция стеарат (ФС 42-1194-98).

Доза экстракта в одной таблетке составляла 0,24 г серпухи венценосной экстракта сухого (табл. 1).

Таблица 1 – Состав на 1 таблетку «Экифит»

Ингредиенты	Средняя масса, г
СВЭ	0,24
Лактоза	0,24
Крахмал	0,165
МКЦ	0,025
Тальк	0,005
Кальция стеарат	0,005
$m_{\text{таб. расчетная}}$	0,68

Технология приготовления таблеток «Экифит» заключалась в следующем: СВЭ сухой протирали, а вспомогательные вещества (крахмал, высушенный до конечной влаги 6,6%, микрокристаллическую целлюлозу, тальк и кальция стеарат) просеивали через сито диаметром 20 мм. Все компоненты тщательно перемешивали. Таблетирование проводили методом прямого прессования, на таблетпрессе марки «Манести» (Англия) со скоростью 800 табл./мин., на пуансонах диаметром 12 мм.

Полученные таблетки на основе СВЭ имели темно-зеленый цвет с вкраплениями, по геометрической форме и размерам соответствующие требованиям ГФХI [5]. Физические параметры полученных таблеток приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Физические параметры таблеток с СВЭ

Средняя масса, г	Отклонения от средней массы, %	Диаметр, мм	Высота таблетки, мм	Прочность на истирание, %	Твердость, кПа	Распадаемость, мин	Растворение, %
0,6769	+4,5; -3,6	12-12,05	4,45-4,5	99,4	4,2-5,3	13	не менее 75

Технологическая схема производства таблеток препарата «Экифит» приведена на рис. 1.

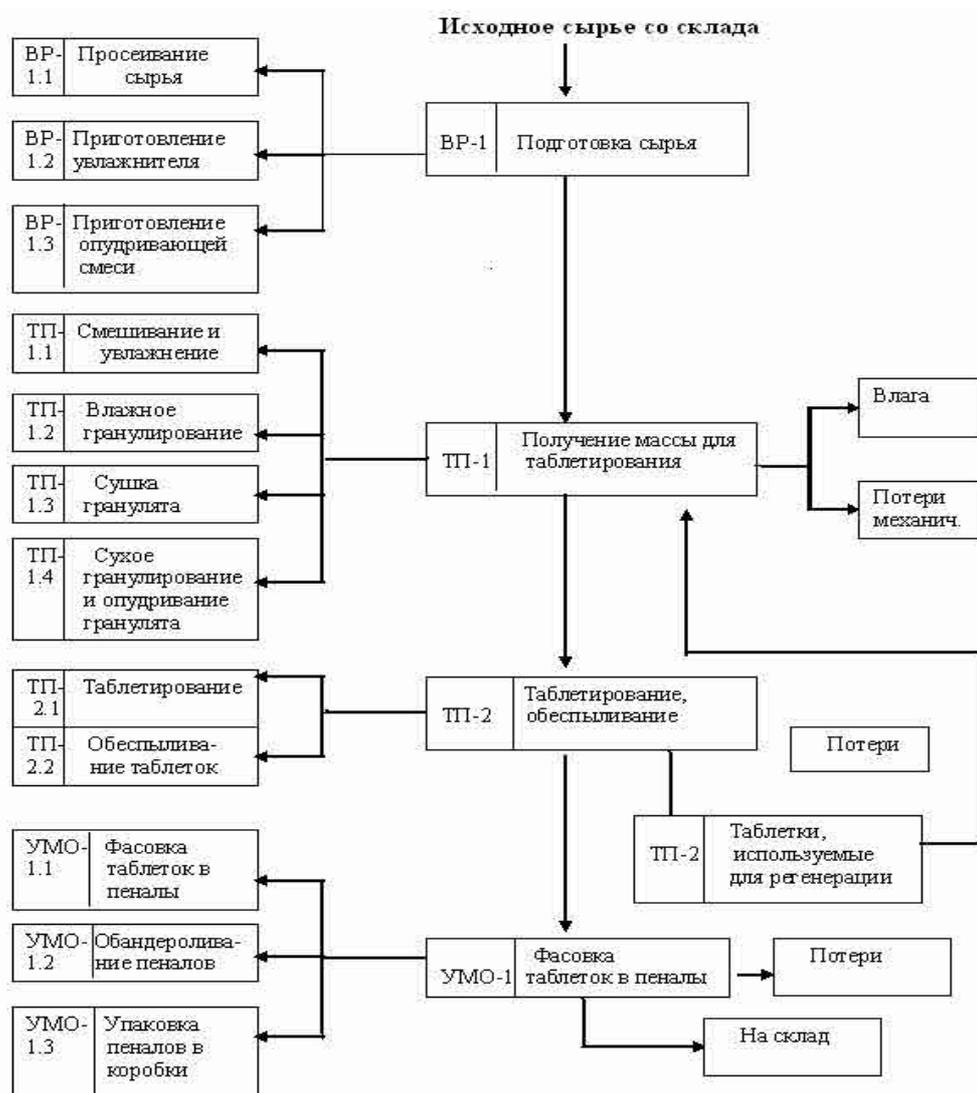


Рисунок 1 – Технологическая схема производства таблеток «Экдифит»

Таким образом, проведена стандартизация серпухи венценосной экстракта сухого, разработана и утверждена ВФС РК 42-1323-04 и получено регистрационное удостоверение РК-ЛС-3-№000497.

Библиографический список

1. Биологически активные компоненты и технология комплексной химической переработки сырья *Serratula coronata* L. / А.Г. Бердин [и др.] // Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности: материалы Республиканской науч.-практ. конф. – Караганда, 2000. – С.89-92.
2. Состав и содержание эдистероидов в растениях и культуре ткани *Serratula coronata* / Э.Н. Ануфриев [и др.] // Физиология растений. – 1998. – Т. 45, № 3. – С. 382-389.
3. Бердин, А.Г. Перспективы использования видов *Rhaponticum* и *Serratula* в качестве источников оригинальных фитопрепаратов / А.Г. Бердин // Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов. – Алматы, 2004. – Книга 2. – С. 341-356.
4. Адаптогенные свойства экстракта серпухи венценосной / И. Карилхан [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. X Рос. нац. конгр. – М., 2003. – С. 719-720.
5. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.33+615.453.42

И.Е. Смехова, О.А. Ватанская, Б.Л. Молдавер, И.П. Соколова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Изучение растворения и антимикробной активности дженериков рифампицина

В настоящее время подавляющую часть фармацевтического рынка России занимают многоисточниковые лекарственные препараты (дженерики). Для обеспечения взаимозаменяемости они должны быть эквивалентны (фармацевтически, терапевтически и биологически) оригинальному препарату или препарату сравнения. Фармацевтически эквивалентными считаются дженерики, которые полностью воспроизводят состав и выпускаются в той же лекарственной форме, что и оригинальный препарат.

Для приближенной оценки относительной биодоступности ЛП в последнее время большое значение приобрели испытания *in vitro* по тесту «Растворение».

В рамках обсуждения проблемы эффективности и безопасности применения многоисточниковых ЛП в настоящем сообщении представлены результаты исследования высвобождения и антимикробной активности рифампицина капсул 150 мг российских и зарубежных производителей.

Туберкулез в последнее десятилетие стал одной из наиболее распространенных в мире инфекций и представляет огромную опасность для здоровья населения. Рифампицин по классификации Международного противотуберкулезного Союза относится к препаратам первой группы для лечения туберкулеза, он включён в Перечень ЖНВЛС. На рынке РФ зарегистрировано более 13 коммерческих синонимов препаратов рифампицина [3].

Рифампицин практически нерастворим в воде, однако при приеме внутрь он быстро и практически полностью всасывается в пищеварительном тракте. По биофармацевтической классификации лекарственных средств (BCS) его относят к веществам II класса [4]. Для ЛП этой группы скорость растворения является лимитирующей стадией, а *in vitro* к 30 минуте должно растворяться не менее 80% вещества. Лекарственные средства (ЛС) этого класса являются традиционными объектами для исследования по тесту «Растворение», так как именно для них наибольшее значение имеют физико-химические свойства субстанции, свойства лекарственной формы, технология производства.

В качестве объектов исследования были выбраны капсулы рифампицина по 150 мг российского (производители Бр, И) и зарубежного производства (производители Б серии 1, 2, 3; Л, Ю, К), зарегистрированные в России. Все объекты соответствовали требованиям действующих нормативных документов (НД) и фармакопейных статей предприятий-изготовителей (ФСП).

Тест «Растворение» проводили, используя прибор Erweka DT 6 (Германия), технические и эксплуатационные характеристики которого полностью соответствуют требованиям Фармакопеи США [5], Европейской [6] и Общей фармакопейной статье (ОФС) 42-0003-04 [7]. Использовали аппарат «вращающаяся корзинка» (ВК) при различной скорости вращения (50 и 100 мин⁻¹); среду растворения – раствор HCl 0,1 М объёмом 900 мл. Для каждой серии исследовали 6 капсул. Отбор проб осуществляли через 10, 20, 30 и 45 мин. после начала испытания. Количество рифампицина, высвободившегося в среду растворения, определяли методом УФ спектрофотометрии при длине волны 475 нм. Все экспериментальные данные статистически обработаны при доверительном уровне P=95% и соответствующих коэффициентах Стьюдента (t_p) в соответствии с рекомендациями ГФХИ, вып. 1, с. 200. Определение антимикробной активности проводили методом диффузии в агар с использованием трехдозного варианта по методике ГФХИ, вып. 2, с. 210. В качестве тест-микроорганизма был использован штамм *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Все полученные экспериментальные данные обработаны согласно статистической обработке результатов определения специфической фармакологической активности препаратов биологическими методами (ГФХИ, вып. 1, с. 221).

На рис. 1 и 2 представлены усредненные профили растворения.

Сравнительный анализ уровня требований к тесту «Растворение» восьми различных НД на «Рифампицин, капсулы, 150 мг» показал, что условия проведения данного испытания, предлагаемые различными предприятиями-производителями, отличаются незначительно. В основном испытание рекомендуется проводить на аппарате ВК при скорости вращения 50 или 100 мин⁻¹. Лишь в одном НД предлагается проводить испытание на аппарате «лопастная мешалка» (ЛМ) при скорости вращения 50 мин⁻¹. В качестве среды растворения рекомендуется раствор кислоты хлороводородной 0,1 М или 0,01 М (в одном НД). Во всех случаях за 45 мин. должно высвободиться не менее 75% рифампицина.

Экспериментально установлено, что общему требованию растворения соответствовали все исследованные препараты: за 45 мин. из капсул высвобождалось не менее 75% рифампицина, независимо от скорости вращения корзинки (рис. 1.). В то же время, требованию ВКС (высвобождение более 80% за 30 мин.) не удовлетворяли капсулы производителей Бр, Ю и одна из серий Б.

Согласно данным литературы [8], большей селективности теста можно добиться, как правило, на более низких скоростях вращения корзинки (мешалки). Чаще всего для аппарата ВК рекомендуемой скоростью является 100 мин⁻¹ [5-7], в то же время могут быть использованы и более низкие скорости [1].

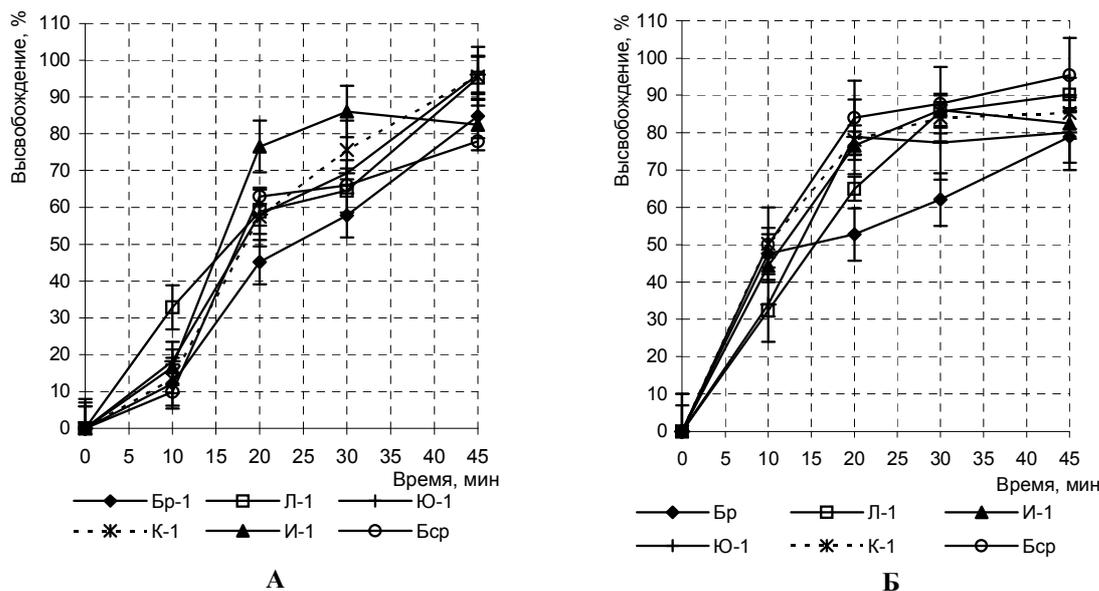


Рисунок 1 – Профили растворения рифампицина из капсул ВК, 0,1 М НСl (А – 50 мин⁻¹; Б – 100 мин⁻¹)

Снижение скорости вращения корзинки не позволило выявить статистически значимых различий между исследуемыми препаратами шести производителей. В то же время оно приводило к уменьшению на 30% количества высвобождающегося рифампицина в первые 10 мин. высвобождения (рис. 1). Полученные результаты согласуются с данными литературы [1,2].

При исследовании растворения трех серий капсул производителя Б не установлено значительных различий в профилях растворения ни при скорости 50 мин⁻¹, ни при 100 мин⁻¹, что может свидетельствовать о стандартности условий производства и используемой субстанции (рис. 2).

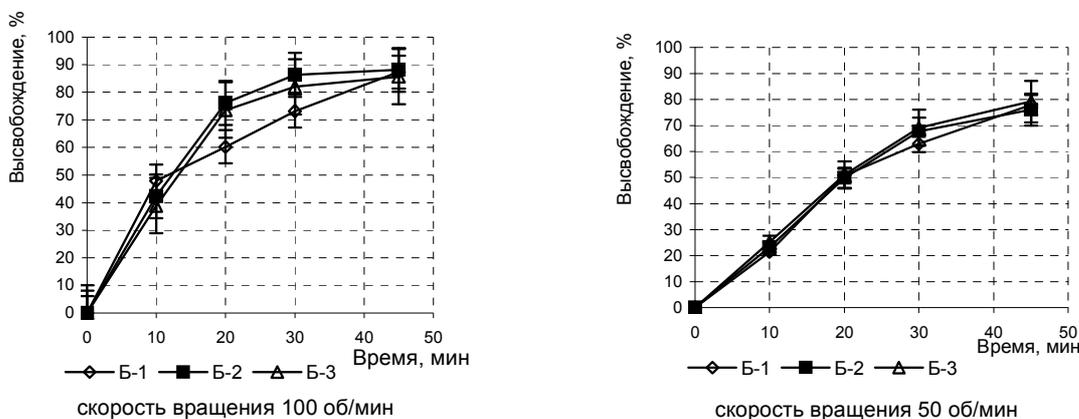


Рисунок 2 – Профили растворения рифампицина из капсул трёх серий производителя Б (ВК, 0,1 М НСl, 900 мл)

Анализ состава содержимого капсул показал, что некоторые производители (Л, Ю, К) изготавливают их без добавления вспомогательных веществ (ВВ). Другие (Бр, Б, И) – добавляют в качестве ВВ магния карбонат основной, кальция стеарат, сахар молочный до получения соответствующей массы содержимого капсулы. Возможно, это связано с размером используемых твердых желатиновых капсул. Так, производители Бр, Б и И используют капсулы размером № 1, а производители Л, Ю и К – капсулы № 2. Тем не менее, наличие или отсутствие ВВ, как установлено, не влияет на высвобождение рифампицина из капсул.

Терапевтический эффект дженериков зависит от качества субстанции, поэтому представляло интерес оценить препараты по такому показателю, как «Количественное содержание», устанавливаемому микробиологическим методом. Определяли антимикробную активность капсул производителей Л, Б, Бр и И. Установлено, что исследованные дженерики обладали практически одинаковой антимикробной активностью в отношении *Bacillus subtilis* (рис. 3).

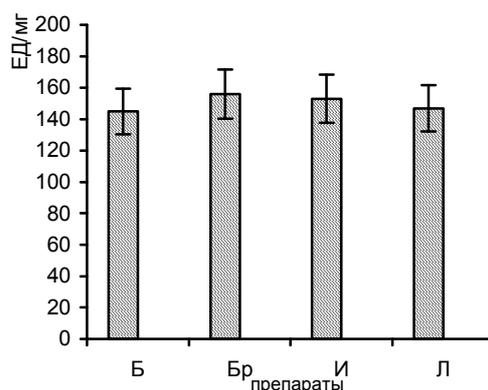


Рисунок 3 – Антимикробная активность рифампицина капсул

Таким образом, исследованные препараты рифампицина шести различных отечественных и зарубежных предприятий можно признать фармацевтически эквивалентными между собой, т.к. они обладали сопоставимыми профилями растворения и соответствующей антимикробной активностью.

Библиографический список

1. Ammar, H.O. Discrepancy among dissolution rates of commercial tablets as a function of dissolution method. *Rifampicin* / H.O. Ammar, R.M. Khalil // *Pharmazie*. – 1996. – Vol. 51, № 3. – P. 165-168.
2. Phkla, R. Comparative bioavailability of three different preparations of rifampicin / R. Phkla, J. Lambert, P. Ansko // *Journal Clinical Pharmaceutics Therapies*. – 1999. – V. 24, № 3. – P. 219-225.
3. Государственный реестр лекарственных средств Министерства Здравоохранения РФ / под ред. А.В. Катлинского. – М., 2000. – 1204 с.
4. *Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release. Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000 BP.*
5. *Pharmacopoeia of the United States. The National Formulary. USP 28/NF 23.* – 2005.
6. *European Pharmacopoeia. 4th ed.* – Strasbourg, 2003. – Ver. 4.8. – 2004.
7. ОФС 42-0003-04 МЗУСР РФ. Растворение. Государственный стандарт качества лекарственного средства. – 9 с.
8. Influence of higher rates of agitation on release patterns of immediate-release drug products / V.P. Shah [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1992. – V. 81, № 6. – P. 500-503.

УДК 615.322'454.1.074:633.842

С.Н. Степанюк, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Н.Н. Войнова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение каротиноидов в масле перца однолетнего и содержащей его мази

Перец однолетний является пищевым растением, плоды которого широко используются в качестве пищевых продуктов. Различают сладкие и острые сорта [1]. Перспективным сырьём для получения растительного масла являются семена перца однолетнего сладких сортов, представляющие отходы плодопереработки.

Целью данной работы является разработка методик качественного и количественного определения каротиноидов в масле семян перца однолетнего сладких сортов и полученной на его основе мази.

Для получения масла были использованы высушенные при температуре 60°C семена перца однолетнего сладких сортов, очищенные от плодовой мякоти, без учёта сортовых характеристик. Полученное путём экстракции масло представляет собой вязкую жидкость тёмно-оранжевого цвета, практически нерастворимую в воде, легко растворимую в хлороформе, гексане. Проведённые фитохимические исследования состава полученного масла свидетельствуют о высоком содержании в нём каротиноидов. Учитывая их противовоспалительные и ранозаживляющие свойства, были проведены исследования по разработке мази на основе масла семян перца. В качестве основы для её получения был использован аэросил. Мазь готовили в соотношении: масло перца однолетнего – аэросил (10:1). Она представляла собой однородную густую сметанообразную массу оранжевого цвета.

Для идентификации каротиноидов в масле и мази были использованы химические реакции, методы спектрофотометрии и ТСХ. Подтверждение подлинности каротиноидов в исследуемых объектах проводили с помощью цветных реакций. Для качественного обнаружения каротиноидов использовали их способность образовывать с концентрированными кислотами продукты разного цвета. С концентрированной азотной кислотой наблюдалось окрашивание в синий цвет, переходящий в зелёный, потом в жёлтый; с концентрированной серной

кислотой – синяя окраска; с раствором хлорида сурьмы (III) в хлороформе (реакция Карра-Прайса) образуются продукты синего цвета. При изучении спектров поглощения хлороформных растворов масла и мази в области 320-600 нм было установлено совпадение максимумов светопоглощения исследуемых веществ с максимумами β -каротина в указанных растворителях (450 нм). Это является качественной характеристикой и даёт основание определять сумму каротиноидов в пересчёте на β -каротин. Учитывая сложный фитохимический состав масла перца однолетнего, для идентификации каротиноидов был применён метод ТСХ. Определения проводили на пластинках «Сорбфил» в системе растворителей н-гексан – бензол (85:15). Рассчитанные значения R_f пятен, принадлежащих хлороформным растворам масла, мази и β -каротина, совпадали.

Количественное содержание каротиноидов в масле перца однолетнего и мази определяли фотоколориметрическим методом. Для этого готовили хлороформные растворы указанных выше веществ и измеряли оптическую плотность на фотоэлектроколориметре при длине волны 440 нм. Расчёт количественного содержания каротиноидов проводили по удельному показателю поглощения стандартного раствора β -каротина. Полученные результаты анализа приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты фотоколориметрического определения каротиноидов в масле перца однолетнего и содержащей его мази

Масло семян перца однолетнего				Мазь, содержащая масло			
Навеска, г	Оптическая плотность, А	Найдено β -каротина, %	Метрологические характеристики	Навеска, г	Оптическая плотность, А	Найдено β -каротина, %	Метрологические характеристики
0,0930	0,54	0,0108	$\bar{x} = 0,0108$	0,2501	0,2	0,0080	$\bar{x} = 0,0080$
0,0935	0,55	0,0110	$S = 1,5 \cdot 10^{-4}$	0,2459	0,19	0,0076	$S = 2,5 \cdot 10^{-4}$
0,0940	0,55	0,0110	$S_{\bar{x}} = 0,64 \cdot 10^{-4}$	0,2505	0,2	0,0080	$S_{\bar{x}} = 1,04 \cdot 10^{-4}$
0,0927	0,53	0,0106	$\Delta x = 1,64 \cdot 10^{-4}$	0,2502	0,21	0,0084	$\Delta x = 2,67 \cdot 10^{-4}$
0,0930	0,54	0,0108	$\varepsilon = 1,52\%$	0,2504	0,2	0,0080	$\varepsilon = 3,34\%$
0,0933	0,54	0,0108		0,2500	0,2	0,0080	

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о возможности использования для определения показателя «подлинность» исследуемого масла из семян перца однолетнего сладких сортов и содержащей его мази цветных реакций, методов ТСХ на пластинках «Сорбфил» в системе растворителей н-гексан – бензол (85:15) и спектрофотометрии в видимой области оптического спектра. Для количественного определения каротиноидов может быть применён фотометрический метод. Содержание каротиноидов в пересчёте на β -каротин в масле из семян перца однолетнего сладких сортов находится в пределах $10,0 \pm 0,16$ мг %, в мази – $8,0 \pm 0,27$ мг %. Проведена валидационная оценка [3] разработанной методики по следующим показателям: линейность, специфичность, аналитическая область методики, воспроизводимость, точность, которые подтвердили возможность её использования в количественном анализе.

Библиографический список

1. Путьрский, И. Перец, баклажаны... / И. Путьрский, В. Прохоров, П. Родионов. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2004. – 96 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное раст. сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Validation of analytical procedures: methodology Q2B / International conference on Harmonization (ICH) of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. – Geneva. 1996. – 8 p.

УДК 615.276'454.1.014.43

Д.А. Стрельцов, Д.В. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение степени и скорости высвобождения бишофита и глюкозамина гидрохлорида из мазей на различных основах

Ревматические заболевания суставов, такие как ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз за последние годы привлекли к себе внимание, т.к. составляют значительный удельный вес в структуре ревматических заболеваний. В связи с тем, что заболевания ревматического происхождения являются хроническими и больные зачастую вынуждены годами проводить лечение, на первый план выходит проблема побочных действий препаратов. Длительное использование стероидных препаратов приводит к развитию побочных явлений и осложнений. Также следует отметить, что многие нестероидные противовоспалительные средства при перо-

ральном приёме оказывают ulcerогенное действие, проявляющееся в повреждении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, зачастую приводящее к язве желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Решением данной проблемы может служить создание мягких лекарственных форм, содержащих в своём составе природный минерал бишофит, обладающий противовоспалительным и противоотёчным действием и глюкозамина гидрохлорид, являющийся хондропротектором.

Целью данного исследования явился выбор оптимальной основы для мази с бишофитом и глюкозамина гидрохлоридом, которая обеспечивала бы наибольшую степень высвобождения ионов магния и глюкозамина гидрохлорида. С целью установления биологической доступности были изучены гидрофильные и липофильные композиции основ (в состав некоторых из них был введен димексид в качестве пенетратора) и определена кинетика высвобождения магния хлорида и глюкозамина гидрохлорида. Концентрации бишофита 20% и глюкозамина гидрохлорида 10% в мази были избраны, исходя из данных литературы [2,3]. Составы использованных мазевых основ приведены в табл. 1

Таблица 1 – Составы мазей с бишофитом и глюкозамина гидрохлоридом на различных основах

Название компонента мази	Состав № (содержание, г)						
	1	2	3	4	5	6	7
Бишофит	10	10	10	10	10	10	10
Глюкозамина гидрохлорид	5	5	5	5	5	5	5
Вода очищенная			30,0	25	25		4
Глицерин			2,5	2,5	1,5	7,5	
Эмульгатор Т-2							7
Вазелин							24
ПЭГ-1500	27	25,5				27,5	
ПЭГ-400	8	4,5					
Метилцеллюлоза			2,5	2,5			
Na-КМЦ					3,5		
Димексид		5		5	5		
Общая масса	50	50	50	50	50	50	50

Критерием оценки была избрана скорость и степень высвобождения ионов магния и глюкозамина гидрохлорида из изучаемых мазевых основ методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Диализ осуществляли из 1 г мази, отбор проб в объёме 5 мл проводили через 30, 45, 60, 90 минут с восполнением диализной среды. Содержание ионов магния в диализате определяли комплексонометрически, используя в качестве титранта 0,01 моль/л раствор трилона Б. Содержание глюкозамина гидрохлорида в диализате определяли меркуриметрически, (вычитая содержание хлорид иона, содержащегося в магния хлориде) используя в качестве титранта 0,01 моль/л раствор ртути нитрата (II) и в качестве индикатора дифенилкарбазид.

Степень высвобождения бишофита и глюкозамина гидрохлорида из образцов мазей представлена в табл. 2

Таблица 2 – Степень высвобождения бишофита и глюкозамина гидрохлорида из образцов мазей, %

Время, мин	№ мази						
	1	2	3	4	5	6	7
	Бишофит						
30	33,0	39,3	30,7	24,0	32,1	25,6	21,0
45	57,6	61,0	42,1	35,7	50,0	46,5	38,5
60	84,1	90,3	46,8	57,6	59,7	71,3	45,2
90	97,0	99,1	51,9	83,4	72,0	84,2	48,0
	Глюкозамина гидрохлорид						
30	21,3	24,1	12,0	18,8	30,1	20,8	9,0
45	55,5	57,3	21,0	29,3	34,4	27,7	11,3
60	83,1	80,2	37,0	42,0	51,6	48,7	21,4
90	98,5	95,0	49,0	64,0	62,2	81,2	28,2

В результате проведённого исследования выяснено, что мазь № 1 на основе полиэтиленгликолей высвобождает наибольшее количество бишофита и глюкозамина гидрохлорида от взятого на диализ.

Библиографический список

1. Сигидин, Я.А. *Нестероидная противовоспалительная терапия в ревматологии* / Я.А. Сигидин // *Терапевтический архив*. – 1986. – Т. 58, № 7. – С. 3-8.
2. Спасов, А.А. *Магний в медицинской практике: монография* / А.А. Спасов. – Волгоград: ООО «Отрок», 2000. – С. 27-29.

3. *Компанцев, Д.В. Разработка мягких лекарственных форм нового препарата глюкозамина гидрохлорида / Д.В. Компанцев // Актуальные проблемы медицины и фармации: материалы 63-й итоговой науч.-практ. конф. – Курск, 1998. – С. 203-204.*

УДК 547.833.7:615.225

О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшалова, О.В. Цепилов, М.И. Вахрин

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Реакции производных 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с бинуклеофилами

Конденсированные изохинолины присутствуют в структуре многих алкалоидов. Некоторые из их производных применяются в качестве лекарственных веществ. Практическая значимость этих соединений не ограничивается одной только медициной.

Цель данной работы – синтез и исследование реакционной способности конденсированных гетероциклов, содержащих в своей структуре карбонильные фрагменты, преимущественно – 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов. Ранее нами сообщалось о синтезе и реакционной способности енаминов ряда гидрированного изохинолина [1]. Благодаря разнообразию исходных енаминов мы могли целенаправленно варьировать структуру 2,3-диоксо-пирроло[2,1-а]изохинолинов [2,3].

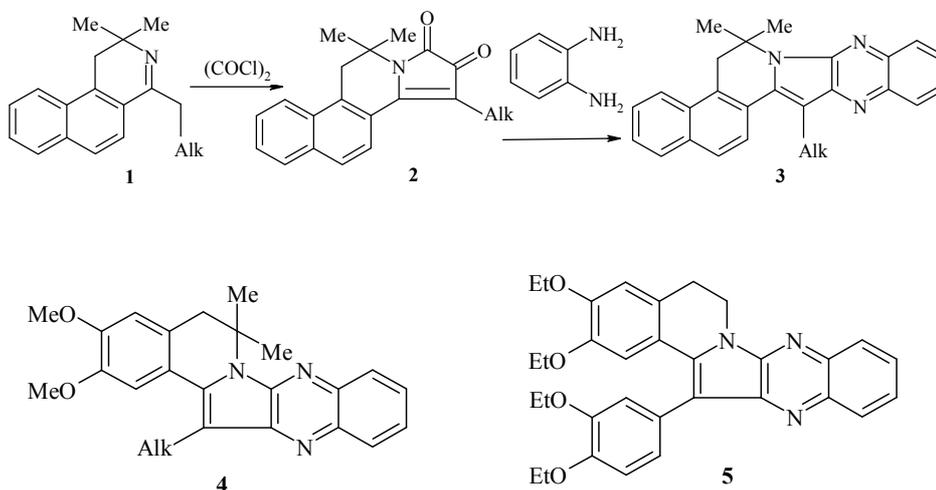


Схема 1

Синтез конденсированных диоксопирролинов осуществлен обычным путем по реакции между енаминами и оксалилхлоридом [4,5]. Продолжая нашу работу в этой области, мы установили, что в определенных условиях, даже в случае азометинов **1**, содержащих в положении 1(4) алкильные радикалы ($C_2 - C_4$) возможно аннелирование пиррольного цикла (схема 1). Этот факт является довольно необычным по причине +I-эффекта алкильных групп, который должен дестабилизировать структуру енамина. Реакция соединений **2** с *o*-фенилендиамином делает возможным получать структуры гексациклических хиноксалинов **3**. Таким же способом 6,7-диметокси-изохинолины образуют соединения **4**, а соответствующие производные дротаверина (но-шпы) образуют хиноксалин **5**. Растворы хиноксалинов **3-5** обладают люминесцирующими свойствами. Их окраска и спектральные свойства зависят также от кислотности среды, наличия заместителя в положениях 6,7 изохинолинового фрагмента и бензо[*f*]аннелирования (соединения **3**).

Дальнейшие исследования реакций производных пирроло[2,1-а]изохинолина соединения **6** показали, что структура его продуктов зависит также от условий проведения реакции (схема 2). Так, при кипячении в спирте в условиях катализа газообразным хлористым водородом соединения **6** образуют спиропроизводные имидазолина **7** ($R=H, C(O)N=$), а нагревание этих соединений с *o*-аминофенолом в ледяной уксусной кислоте приводит к веществам общей формулы **8**.

Алифатические диамины, такие как этилендиамин и пентаметилендиамин, расщепляют пиррольный цикл, образуя бис-изохинолиновые амиды **9**.

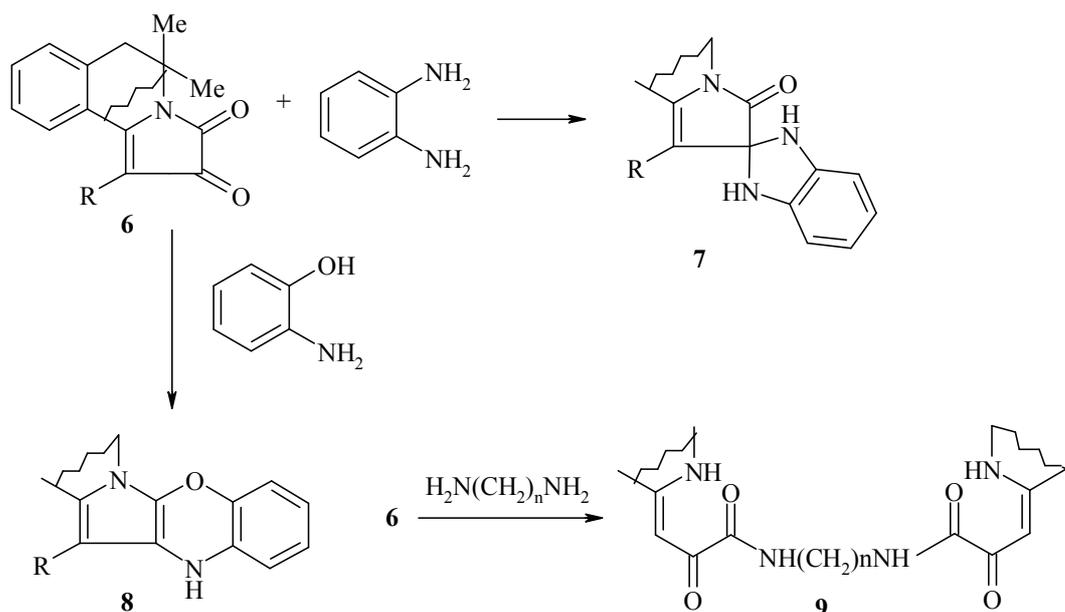


Схема 2

Некоторые из полученных веществ, например конденсированные хиноксалины **3-5**, образуют устойчивые гидрохлориды, что благоприятно для фармакологических исследований. Обращает на себя внимание тот факт, что при солеобразовании окраска этих соединений переходит из желтой в ярко-красную.

Библиографический список

1. *Directed synthesis and cardiovascular activity of isoquinoline and phenanthridine derivatives* / A.G. Mikhailovskii [et al.] // *Nitrogen-containing Heterocycles and Alkaloids*. – Moscow: Iridium-Press, 2001. – Vol. 1. – P. 393-397.
2. Михайловский, А.Г. Пирроло[2,1-а]изохинолины: обзор / А.Г. Михайловский, В.С. Шкляев // *Химия гетероцикл. соед.* – 1997. – № 3. – С. 291-317.
3. Михайловский, А.Г. Синтез и свойства диоксопирролинов ряда изохинолина и фенантридина / А.Г. Михайловский, В.С. Шкляев // *Енамины в органическом синтезе: сб. тр. III регион. конф.* – Екатеринбург: УрОРАН, 2001. – С. 39-47.
4. Mikhailovskii, A.G. *Carbonyl derivatives of condensed isoquinolines: synthesis and reactivity* / A.G. Mikhailovskii, N.N. Polygalova, M.I. Vakhnin // *Nitrogen-containing Heterocycles*. – Moscow: ICSPF-Press, 2006. – Vol. 1. – P. 402-405.
5. Полягалова, Н.Н. Реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с активными N-нуклеофилами / Н.Н. Полягалова, А.Г. Михайловский // *Химия гетероцикл. соед.* – 2005. – № 9. – С. 1383-1387.

УДК 543.544+615

А.С. Сухих, П.В. Кузнецов

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

Новый тандемный хроматографический способ выделения и очистки гуминовых кислот и их аналогов из природных объектов и лекарственных препаратов

Как было показано в недавнем обзоре [1], до сих пор нет однозначной физико-химической оценки гуминовых кислот (ГК) и гуминоподобных веществ (ГПВ) гриба Чага (*Inonotus obliquus*). Интересно, что недавно в исследованиях И.В. Перминовой были сформулированы базисные принципы классификационных признаков ГК и ГПВ как отдельного класса природных соединений, отвечающих трём иерархическим признакам: элементному, фрагментному и молекулярному блокам химической структуры [2].

Однако остаются неоднозначными подходы к выделению и очистке ГК и ГПВ; так называемый хроматографический блок в число иерархических признаков не попал. Это отражено в ряде обзоров [3,4,5], где показано, что работы по сопоставлению процессов изолирования и очистки как ГК, так и ГПВ, в том числе из ряда фармацевтических препаратов, единым хроматографическим методом не известны.

В ряде наших последних работ [6,7] была рассмотрена возможность тандемного варианта хроматографической очистки с использованием перешитых полисахаридных гелей (ППГ), в том числе и сефадекса LH-20 (СФ-20). Являясь мощным универсальным адсорбентом, СФ-20 проявляет как липофильные, так и гидрофиль-

ные свойства, сохраняя характерные параметры полисахаридных сорбентов, работающих в режиме геле-проникающей хроматографии [8].

Поэтому целью данной работы является сравнительная характеристика ГК и ГПВ из природных объектов, имеющих различный генезис и находящихся применение в современной медицине и фармации. Так, в качестве объектов для выделения гуминовых и гумино-подобных кислот были использованы препараты аптечного ассортимента: Чага (*Inonotus obliquus*) (ГКЧ), полифепан ГКП, а также лечебная грязь курорта Шира (ГКШ). Выделение гуминовых кислот из объектов осуществлялось в одинаковом режиме натрия гидроксидом 0,1 М, по ранее описанной методике [7]. Полученное щелочное извлечение подвергли тандемному хроматографированию с использованием сефадекса СФ-20 и сефадекса G-100 (СФ-100). Использование СФ-20 обусловлено возможностью удаления низкомолекулярных примесей, минерального фона и приведению элюатов к нейтральной рН. Очищенные растворы ГКШ, ГКЧ, ГКП подвергали фракционированию с использованием СФ-100 в режиме работы [6]. Хроматографический профиль изученных образцов представлен на рис. 1.

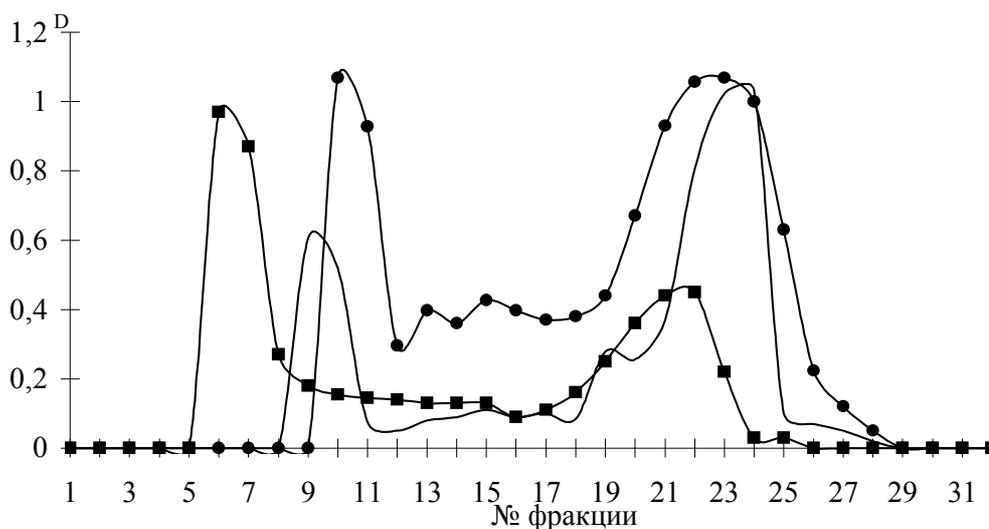


Рисунок 1 – Хроматографический профиль образцов ГК на сефадексе G-100, где (—) ГКШ, (-■-) ГКП, (-●-) ГКЧ

Обладая близким хроматографическим профилем, хроматограммы имеют некоторые отличия. Как видно из рис. 1, у различных образцов отличается время выхода первых хроматографических пиков, представленных наиболее высокомолекулярными компонентами (зона 5-12 фракции). Выделенные пиковые хроматографические фракции (I и II), а также фракции, полученные после очистки на СФ-20 и нативные вытяжки, были накоплены в необходимом количестве и проанализированы методами СNH-элементного анализа, ИК-, ЯМР C^{13} - и ЭПР-спектроскопией. Для большей информативности данные СNH-элементного анализа были представлены в виде процентных отношений в режиме работы [9], данные исследуемых образцов и их хроматографических фракций представлены в табл. 1. Данные отношения С/Н к С/Н, представлены на диаграмме на рис. 2.

Таблица 1 – Атомные отношения СNH-параметров образцов ГК и ГПВ, в полученных хроматографических фракциях после СФ-100 и СФ-20

№ п/п	Образец	Н/С	Н/С	О/С
1	ГКШ	1,49	0,084	1,085
2	ГКЧ	1,054	0,004	1,337
3	ГКП	1,11	0,002	1,076
4	ГКШ СФ-100 пик I	1,52	0,074	0,873
5	ГКЧ СФ-100 пик I	1,078	0,028	0,563
6	ГКП СФ-100 пик I	1,128	0,007	0,324
7	ГКШ СФ-100 пик II	1,171	0,08	1,569
8	ГКЧ СФ-100 пик II	0,991	0,0106	0,832
9	ГКП СФ-100 пик II	1,09	0,018	0,851
10	ГКШ после СФ-20	1,695	0,078	1,318
11	ГКЧ после СФ-20	0,986	0,006	0,796
12	ГКП после СФ-20	1,105	0,007	0,624

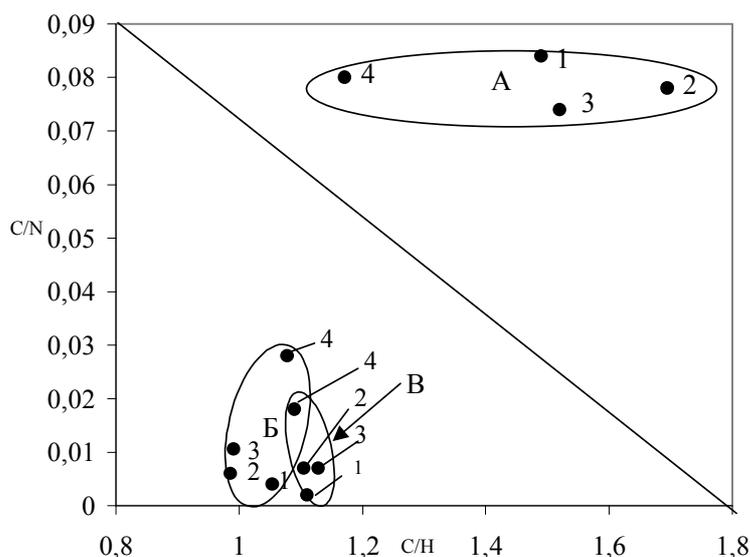


Рисунок 2 – Отношение атомов С/Н и С/Н с зонами (А) – ГКШ, (Б) – ГКЧ, (В) – ГКП. Точки внутри зоны соответствуют: 1 – нативный образец, 2 – после СФ-20, 3 – после СФ-100 (Пик I), 4 – после СФ-100 (Пик II)

Из рис. 2 видно, что распределение точек, соответствующих как нативным образцам, так и их хроматографическим фракциям, происходит регионарно, в зависимости от типа образца. Области (Б) ГКЧ и (В) – ГКП располагаются ниже линии диагонали, тогда как точки, соответствующие ГКШ, образуют свою характерную область расположения (область А). Интересно, что внутри области точки, соответствующие хроматографическим образцам ГКЧ и ГКШ, имеют одинаковую динамику распределения. Так, у образцов ГКЧ и ГКП наблюдается низкий уровень С/Н, однако после хроматографирования на СФ-20 он увеличивается и достигает максимума у второго хроматографического пика после СФ-100 (точки 4 см. рис. 2). Обратная тенденция наблюдается у ГКШ – у образцов после хроматографирования уровень С/Н уменьшается.

Содержание кислорода, рассчитанное по разности и расположенное в виде отношений атомов С/О к С/Н см. рис. 3.

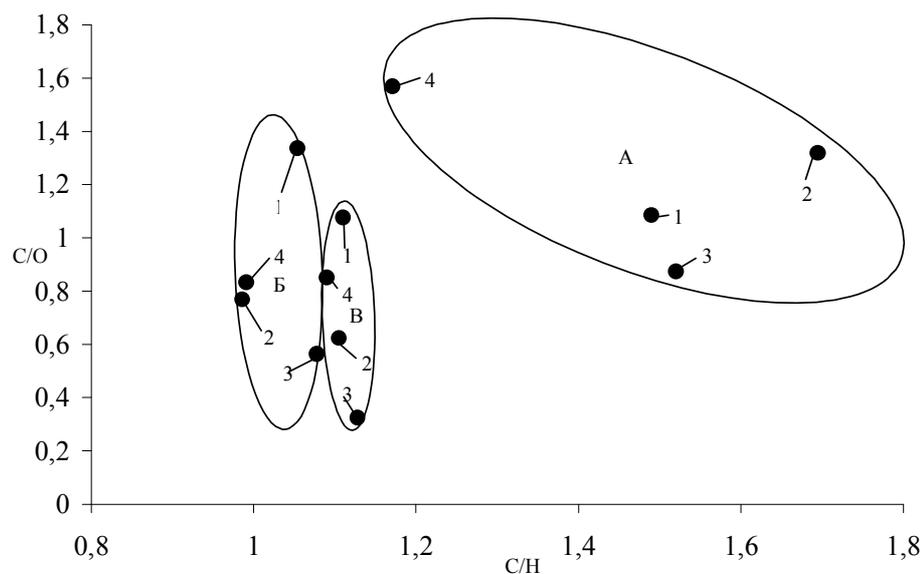


Рисунок 3 – Отношение атомов С/О к С/Н с зонами (А) – ГКШ, (Б) – ГКЧ, (В) – ГКП. Точки внутри зоны соответствуют: 1 – нативный образец, 2 – после СФ-20, 3 – после СФ-100 (Пик I), 4 – после СФ-100 (Пик II)

Из рисунка видно, что распределение точек сохраняет тенденцию регионарности предыдущей диаграммы. Характерно, что после хроматографии на СФ-20 и СФ-100 уровень окисленности хроматографических фракций чаги и полифепана становится ниже, чем у исходных образцов. Иная динамика происходит при хроматографировании ГКШ, (рис. 3): после СФ-20 уровень окисленности повышается, достигая максимума у второй хроматографической фракции после СФ-100, однако окисленность первой хроматографической фракции после СФ-100 ниже, чем у исходного образца.

Данные по содержанию кислорода в хроматографических образцах согласуются с данными ЭПР-анализа. Данным методом проанализированы пиковые хроматографические фракции образцов, после СФ-100. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2 – ЭПР активность пиковых образцов после СФ-100

Образец	g-фактор образца	Интенсивность, ед/мг
ГКШ пик I	2,00170	1,24129
ГКШ пик II	2,00194	3,36963
ГКЧ пик I	2,00264	1,06828
ГКЧ пик II	2,00235	0,88033
ГКП пик I	2,00219	0,83521
ГКП пик II	2,00264	0,40379

По данным литературы [10], образцы с относительно высоким содержанием ароматических фрагментов регистрируются в области $g=2,02$, тогда как образцы с преобладанием алифатических структур дают сигналы парамагнитного центра (ПМЦ) с регистрацией при $g=2,001$. Характерно, что высокое количество ПМЦ присутствует во второй хроматографической фракции ГКШ.

Для детального анализа по фрагментным структурам молекулы ГК и ГПВ, использован метод ИК спектроскопии. Спектры в ИК области были получены в таблетке калия бромид в режиме работы [6] и представлены на рис. 4.

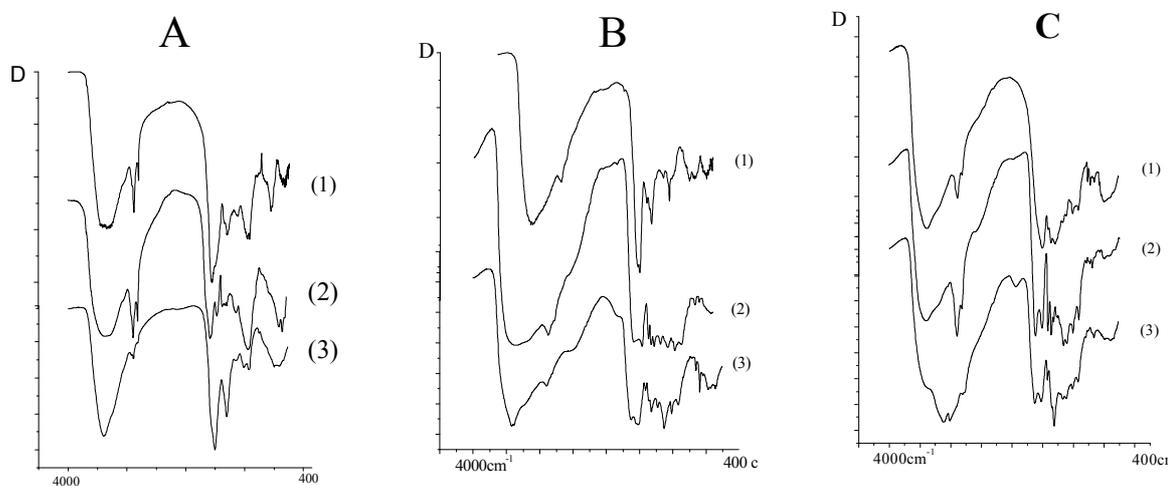


Рисунок 4 – ИК спектры ГКШ (А), ГКЧ (В), ГКП (В) исходных образцов (1), после СФ-100 I пиковая фракция (2) и СФ-100 II пиковая фракция (3)

Как видно из рисунка, основные изменения ИК спектров у ГКШ после хроматографирования на СФ-100 связаны с уменьшением интенсивности углеводных структур (зона $1090-1030\text{ см}^{-1}$) в молекуле, относительно исходного образца (А1), и высоким уровнем карбоксильных групп (А3) (зона $1720-1620\text{ см}^{-1}$). У хроматографических образцов Чага и полифепан после СФ-100 отмечается снижение интенсивности полосы поглощения, характерной для карбоксильной группы, и повышение содержания углеводных структур.

Исследование структурных особенностей исходных образцов и их хроматографических фракций по данным ЯМР ^{13}C представлено на рис. 5.

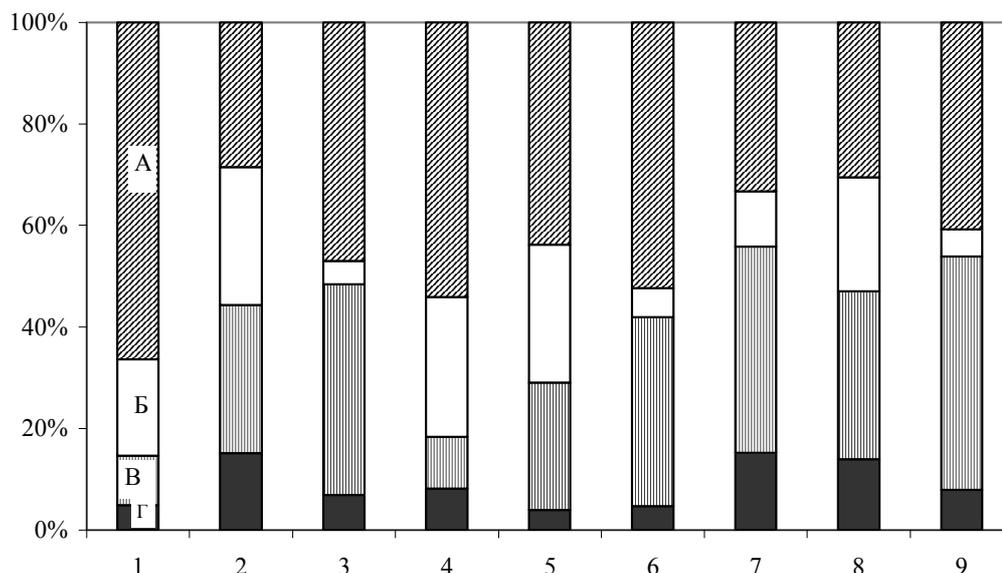


Рисунок 5 – ЯМР спектр по ядрам углерода C^{13} , где зона: А – соответствует алифатическому углероду (65-0 м.д), Б – полисахаридному углероду (110-65 м.д), В – ароматическому углероду (160-110 м.д), Г – карбоксильному углероду (зона 200-160 м.д). Порядковый номер образцов соответствует нумерации в табл. 1

Из рис. 5 видно, что для первых хроматографических фракций (4,5,6) после СФ-100 характерно относительно высокое содержание алифатического углерода (зона А) и относительно низкое содержание карбоксильного углерода (зона Г). Вторые пиковые фракции (7,8,9) отличаются высоким содержанием ароматического углерода (зона В) и карбоксильного углерода (зона Г).

По нашему мнению, ключевым механизмом стабилизации выделенных фракций I и II после СФ-100 являются мощные супрамолекулярные взаимодействия между адсорбентом СФ-20 и химической структурой изученных образцов ГК.

Таким образом, в ГК, выделенных из лечебной грязи, преобладают алифатические структуры, а из препаратов полифепан и чага – ароматические. Предложенный нами вариант тандемной хроматографии с использованием ППГ может быть использован как альтернативный способ фракционирования и очистки ГК и ГПВ.

Библиографический список

1. Шашкина, М.Я. Химические и медико-биологические свойства Чаги: обзор / М.Я. Шашкина, П.Н. Шашкин, А.В. Сергеев // *Хим.-фармац. журнал.* – 2006. – № 10. – С. 37-44.
2. Перминова, И.В. Анализ, классификация и прогноз свойств гумусовых кислот: дис. ... д-ра хим. наук / Перминова И.В. – М., 2000. – 359 с.
3. Janoš, P. Separation methods in the chemistry of humic substances (Review) / Pavel Janoš // *J. Chromatography.* – 2003. – V. 983. – P. 1-18.
4. Peña-Mendez, E. Humic substances – compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine. Review / E. Peña-Mendez, J. Havel, J. Patočka // *J. Appl. Biomed.* – 2005. – № 3. – P. 13-24.
5. Graber, E.R. Atmospheric HULIS: How humic – like are they? A comprehensive and critical review / E.R. Graber, Y. Rudich // *Atmos. Chem. Phys.* – 2006. – № 6. – P. 729-753.
6. Сухих, А.С. Выделение и очистка гуминоподобного комплекса фармацевтического препарата полифепан / А.С. Сухих, П.В. Кузнецов // *Химия в XXI веке: сборник трудов IX Междунар. науч.-практ. конф.* – Кемерово, 2006. – С. 392-394.
7. Кузнецов, П.В. Разделение полифенольного комплекса чаги на полисахаридных гелях перешитого типа / П.В. Кузнецов, А.С. Сухих, Е.А. Гуров // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов.* – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 233-234.
8. *Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам* / О. Мекиш [и др.]. – М.: Мир, 1982. – 185 с.
9. Nature and properties of suspended solids in the Amazon basin / T. Allard [et al.] // *Bull. Soc. Geol. France.* – 2002. – V. 173, № 1. – P. 67-75.
10. Эфендиева, Л.М. Сравнительное изучение гуминовых кислот грязей и торфов, методами электронного парамагнитного резонанса и инфракрасной спектроскопии / Л.М. Эфендиева, Г.Н. Богданов, М.А. Шыхов // *Вопросы куртологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* – 1985. – № 4. – С. 45-48.

УДК 615.243'453.074:544.032.12

А.А. Талдыкина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение стабильности лекарственных веществ в многокомпонентной лекарственной форме противовоспалительного действия

Ранее нами предложена многокомпонентная лекарственная форма (ЛФ), содержащая облепиховое масло, метилметионинсульфония хлорид (витамин U), метронидазол, ранитидина гидрохлорид и магния оксид [1]. Этот состав показал хороший терапевтический эффект в эксперименте при исследовании на животных. Однако для дальнейшего исследования и возможности применения необходимо изучение стабильности всех компонентов в лекарственной форме.

Учитывая физико-химические свойства всех веществ, можно предположить, что при хранении большинство из них могут претерпевать различные изменения. По литературным данным, метронидазол может отщеплять нитрогруппу [2], каротиноиды при хранении могут подвергаться окислению [3], а витамин U может подвергаться деметилированию и окислению [4]. Нами не найдено сведений по стабильности ранитидина. Поэтому в данном сообщении представляем сведения по изучению стабильности веществ, входящих в данную лекарственную форму.

Изучение стабильности противовоспалительной лекарственной формы проводили методом «ускоренного старения» при температуре 20°C в течение двух лет и при температуре 40°C в течение 6 месяцев [5]. Анализ на количественное содержание каждого компонента проводили через каждые 30 суток.

Стабильность облепихового масла изучали по изменению суммы каротиноидов (в пересчёте на β-каротин) спектрофотометрическим методом [1].

Для этого к точной навеске лекарственной формы добавляли спирт этиловый 95%, перемешивали при нагревании на водяной бане до получения однородной суспензии. Смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Остаток на фильтре промывали подогретым до 50°C спиртом этиловым 95%. Фильтрат охлаждали до 20°C и доводили объём колбы до метки тем же растворителем. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, в качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 95%.

Содержание суммы каротиноидов (в мг%) в лекарственной форме рассчитывали по формуле:

$$X_{\text{мг}\%} = \frac{A \cdot 50 \cdot 100 \cdot 1000}{a \cdot 2500 \cdot 100} = \frac{A \cdot 20}{a},$$

где A – значение оптической плотности раствора испытуемого образца; a – масса навески, г; 2500 – удельный показатель поглощения β-каротина; 1000 – коэффициент пересчёта на мг%.

Результаты определения суммы каротиноидов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание каротиноидов в лекарственной форме при хранении, мг%

Время	0 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.	1 год	1,5 года	2 года
Температура 20°C	42,8	42,8	42,7	42,8	42,9	38,0	32,9
40°C	42,7	42,5	42,7	34,6	—	—	—

Представленные данные показывают, что содержание каротиноидов в лекарственной форме при температуре 20°C в течение года практически не изменяется, однако к концу второго года хранения их содержание уменьшается примерно на 20%. При температуре 40°C сохраняемость каротиноидов в лекарственной форме ниже и в течение 6 месяцев их содержание уменьшается примерно на 20%.

Определение содержания витамина U проводили фотометрическим методом по реакции с нингидрином [1]. Для этого точную навеску лекарственной формы вносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл воды и нагревали в течение 10 мин. на водяной бане при температуре 45-50°C. Смесь охлаждали до 20°C и доводили водой до метки. Содержимое колбы фильтровали, первые 20 мл фильтрата отбрасывали. Затем 15 мл фильтрата вносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 1 мл 0,25% раствора натрия карбоната и 2 мл 1% спиртового раствора нингидрина и нагревали в течение 10 мин. на кипящей водяной бане. После охлаждения раствор доводили водой до метки и измеряли его оптическую плотность (A_x) при длине волны 570 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды.

Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного 0,002% раствора витамина U ($A_{\text{ст}}$). Содержание витамина U в лекарственной форме (в г) рассчитывали по формуле:

$$X_r = \frac{A_x \cdot 0,002 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 0,5}{A_{ст} \cdot 100 \cdot 15 \cdot a} = \frac{A_x \cdot 0,1 \cdot 0,5}{A_{ст} \cdot 15 \cdot a},$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого раствора; $A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного раствора; 0,5 – общая масса лекарственной формы, г; a – масса навески, г.

Результаты определения содержания витамина U в лекарственной форме при хранении представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Содержание витамина U в лекарственной форме при хранении, г

Время / Температура	0 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.	1 год	1,5 года	2 года
20°C	0,0512	0,0512	0,0516	0,0512	0,0516	0,0514	0,0512
40°C	0,0510	0,0512	0,0510	0,0450	—	—	—

По полученным результатам видно, что в процессе хранения лекарственной формы при 20°C содержание витамина U практически не изменялось в течение всего срока хранения, а при её хранении при 40°C к концу срока хранения наблюдалось снижение содержания витамина U. Это связано с процессами разложения витамина U при повышенных температурах, поэтому было проведено ТСХ-определение продуктов разложения витамина U. Для этого навеску лекарственной формы массой 0,1 г взбалтывали с 10 мл воды при нагревании до 50°C, смесь охлаждали и фильтровали. На пластинку «Сорбфил» размером 8×12 см наносили 20 мкл полученного раствора. В качестве свидетеля наносили 20 мкл 0,1% раствора витамина U. Подвижной фазой служила смесь бутанола, уксусной кислоты и воды в соотношении 6:2:2. Пластинку высушивали в вытяжном шкафу, проявляли в йодной камере.

При исследовании образцов лекарственной формы, хранившихся при 20°C, проявлялось 1 пятно на уровне пятна свидетеля со значением $R_f=0,63-0,65$. При исследовании образцов лекарственной формы, хранившихся при 40°C, появлялось дополнительное бледно-жёлтое пятно со значением R_f около 0,73.

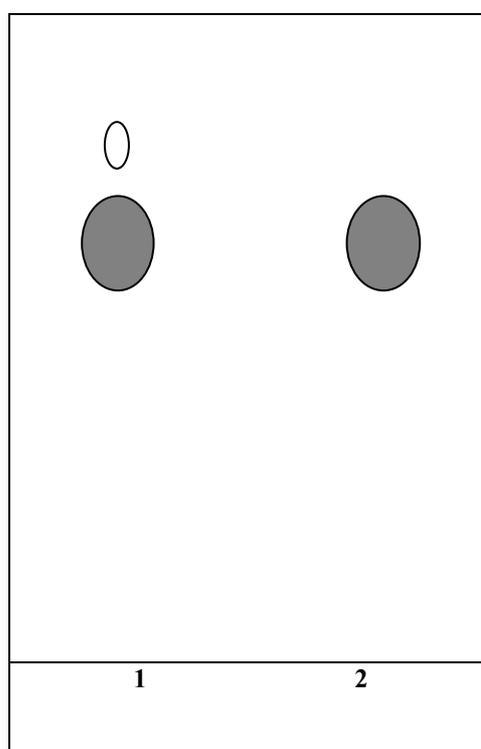


Рисунок 1 – Хроматограмма витамина U: 1 – образец ЛФ после хранения при 40°C в течение 6 месяцев; 2 – стандартный образец витамина U

Таким образом, при повышенной температуре (40°C) в лекарственной форме может происходить деструкция витамина U в течение 6 месяцев хранения (пробы образцов лекарственной формы через 3-4 месяца не давали положительных результатов на продукты разложения витамина U). Содержание магния оксида в лекарственной форме в течение всего срока хранения практически не изменялось.

Определение содержания метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме проводили спектрофотометрическим методом [1]. Точную навеску лекарственной формы помещали в колбу вместимостью 250 мл, добавляли 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, тщательно перемешивали до образования однородной суспензии и фильтровали. 6,25 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и доводили объём водой до метки. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длинах волн 280 и 315 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды.

Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора при тех же длинах волн. В качестве стандарта служил модельный образец лекарственной формы с номинальным содержанием всех компонентов, стандартный раствор готовили аналогично исследуемому образцу. Содержание метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме рассчитывали по формулам:

$$X_{\text{метр}} = \left(\frac{A_{280}}{A_{280}^{\text{ст}}} \times b_1 - \frac{A_{315}}{A_{315}^{\text{ст}}} \times b_2 \right) \times C_{\text{ст}}$$

$$X_{\text{ран}} = \left(\frac{A_{315}}{A_{315}^{\text{ст}}} \times b_3 - \frac{A_{280}}{A_{280}^{\text{ст}}} \times b_4 \right) \times C_{\text{ст}}$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора при соответствующих длинах волн; $A^{\text{ст}}$ – оптическая плотность стандартного раствора при соответствующих длинах волн; $C_{\text{ст}}$ – содержание метронидазола и ранитидина гидрохлорида в стандартной смеси; b – расчётные аналитические коэффициенты метронидазола и ранитидина гидрохлорида.

Результаты определения метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме при хранении представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты определения метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме при хранении, г

Температура \ Время		0 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.	1 год	1,5 года	2 года
		0 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.	1 год	1,5 года	2 года
Метронидазол	20°C	0,0505	0,0507	0,0506	0,0504	0,0506	0,0504	0,0504
	40°C	0,0506	0,0506	0,0505	0,0504	—	—	—
Ранитидина гидрохлорид	20°C	0,0500	0,0498	0,0501	0,0500	0,0493	0,0490	0,0483
	40°C	0,0501	0,0495	0,0500	0,0480	—	—	—

Полученные данные показывают, что содержание метронидазола при температуре 20°C практически не изменяется в течение двух лет. По характеру изменения содержания ранитидина гидрохлорида можно сказать, что он стабилен в данной лекарственной форме в течение 1 года при нормальной температуре. Этот срок подтверждается также методом ускоренного хранения при температуре 40°C.

Учитывая характер изменения содержания других компонентов, можно сказать, что предельным сроком хранения данной лекарственной формы является один год.

Выводы

1. Изучено изменение содержания компонентов лекарственной формы при хранении и показано, что скорость их разложения различна.
2. Стабильность каротиноидов, метилметионинасульфония хлорида (витамина U) и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме сохраняется в течение 1 года.
3. Стабильность метронидазола и магния оксида в лекарственной форме сохраняется 2 года.
4. Установлен предельный срок хранения противоязвенной лекарственной формы – 1 год.

Библиографический список

1. Талдыкина, А.А. Разработка методики анализа пятикомпонентной лекарственной формы противоязвенного действия / А.А. Талдыкина, Е.Н. Вергейчик // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 305-308.
2. Хартюнова, Е.И. Обоснование состава и стандартизация инфузионного раствора метронидазола: автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / Хартюнова Е.И. – Пятигорск, 2005. – 25 с.
3. Купянская, В.Н. Получение и исследование соединения включения облепихового масла с β -циклодекстрином / В.Н. Купянская, А.А. Талдыкина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С.236-237.

4. Лецинский, А.Л. Витамин U: природа, свойства, применение / А.Л. Лецинский, В.В. Трусов, Я.Н. Вахрушев. – М.: Медицина, 1973. – С. 72-85.
5. И 42-2-82. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре / МЗ СССР. – М., 1983. – 13 с.

УДК 615.322.014.47:547.915:544.032.12

А.А. Талдыкина, Е.Н. Вергейчик, Л.Б. Губанова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Сравнительное изучение стабильности облепихового масла и его соединения включения

Масло облепихи находит широкое применение в медицинской практике в качестве репаративного, регенерирующего, противовоспалительного, болеутоляющего средства. В последнее время его включают в состав сложных лекарственных форм (олазол, гипозоль, облекол, гастробиол). В связи с этим возникла проблема изучения стабильности облепихового масла и возможности ее повышения.

Стабильность жирных масел определяют по нескольким характеристикам, которые разделяют на две группы: характеристики самого масла и характеристики главных действующих веществ, растворенных в нем, которые чаще всего и определяют ценность жирных масел [1].

Целью данного исследования является сравнительное изучение стабильности масла облепихи в нативном виде и в соединении включения (СВ).

Получение соединения включения облепихового масла с β -циклодекстрином проводили методом растирания, описанным нами ранее [2]. Изучение стабильности масла облепихи проводили по изменению кислотного числа, йодного числа и по содержанию суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин). Определение данных характеристик проводили в соответствии с требованиями НД [3,4].

Для определения кислотного числа около 1 г облепихового масла (точная навеска) помещали в стакан вместимостью 100 мл, прибавляли 80 мл спирта этилового, нейтрализованного до pH 9,9, перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 1 мин. и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида до pH 9,9 (потенциометрически).

Значение кислотного числа (в мг КОН/г) масла облепихи рассчитывают по формуле:

$$K_{\text{ч}} = \frac{a \times 5,61}{b},$$

где a – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, мл; b – навеска препарата, г; 5,61 – коэффициент пересчета объема раствора натрия гидроксида на калия гидроксид.

Для определения йодного числа около 0,2 г (точная навеска) облепихового масла помещали в сухую колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 3 мл хлороформа, 2,0 мл 0,1 М раствора йодмоноклорида, закрывали пробкой, смоченной раствором калия йодида, взбалтывали и оставляли на один час в темном месте. Затем прибавляли 10 мл раствора калия йодида, 50 мл воды и титровали 0,1 М раствором натрия тиосульфата до светло-жёлтой окраски, затем прибавляли 3 мл хлороформа, взбалтывали, прибавляли 1 мл раствора крахмала и титровали 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. Параллельно проводили контрольный опыт.

Йодное число масла облепихи (в %) рассчитывали по формуле:

$$I_{\text{ч}} = \frac{(V - V_{\text{x}}) \times 0,01269 \times 100}{a},$$

где V – объем раствора натрия тиосульфата в контрольном опыте, мл; V_{x} – объем раствора натрия тиосульфата в опыте с образцом, мл; a – масса навески образца, г.

Для расчета суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин) около 0,05 г (точная навеска) облепихового масла растворяли в 20 мл 95% спирта этилового в мерной колбе вместимостью 50,00 мл, доводили содержимое колбы до метки тем же растворителем. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 95% спирт этиловый.

Содержание каротиноидов в масле облепихи рассчитывали по формуле

$$x_{\text{мг}\%} = \frac{A \times W \times 1000}{a \times 2500},$$

где A – значение оптической плотности; W – объем мерной колбы, мл; a – масса навески, г; 2500 – удельный показатель поглощения β -каротина; 1000 – коэффициент пересчета на мг%.

Изучение этих характеристик облепихового масла проводили при температуре 20°C в течение двух лет и при температуре 40°C методом «ускоренного старения» в течение шести месяцев [5]. Результаты изучения характеристик масла облепихи при хранении представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения основных характеристик облепихового масла при хранении

t°,C	Показатель	Количество суток							
		0	30	60	90	180	360	540	720
20°	Кислотное число, мг КОН/г	5,88	5,88	5,89	5,86	5,86	5,87	5,69	5,46
	Йодное число, %I ₂	54,00	53,96	54,12	53,87	53,81	53,90	52,29	50,18
	Содержание каротиноидов, мг%	192,2	192,3	192,2	192,1	182,2	162,2	152,1	144,2
40°	Кислотное число, мг КОН/г	5,88	5,87	5,86	5,83	5,29	—	—	—
	Йодное число, %I ₂	54,00	53,92	53,83	53,59	48,57	—	—	—
	Содержание каротиноидов, мг%	192,2	192,2	192,1	150,6	130,3	—	—	—

На основании полученных результатов можно сказать, что изменения характеристик облепихового масла хорошо согласуются между собой. Это очень важно, т.к. не всегда существует возможность определения всех характеристик. В частности, в соединении включения определение кислотного числа и йодного числа практически невозможно, т.к. β-циклодекстрин взаимодействует с йодом и адсорбирует щелочь. Поэтому для контроля стабильности облепихового масла в соединении включения мы использовали только изменение содержания каротиноидов.

Для определения суммы каротиноидов СВ облепихового масла с β-циклодекстрином около 0,075 г препарата (точная навеска) растворяли в 20 мл 95% спирта этилового в мерной колбе вместимостью 50,00 мл, доводили содержимое колбы до метки тем же растворителем. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 95% спирт этиловый. Вносили в химический стакан вместимостью 100 мл, добавляли 30 мл спирта этилового 95%, перемешивали и помещали на водяную баню, нагретую до 50°C, и выдерживали при этой температуре 15-20 минут. Смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 50,00 мл. Остаток в стакане и фильтр промывали подогретым до 50°C спиртом этиловым 95%. Фильтрат охлаждали до 20°C и доводили содержимое колбы до метки спиртом этиловым 95%. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствором сравнения служил спирт этиловый 95%.

Содержание каротиноидов соединения включения облепихового масла (в мг%) рассчитывали по формуле:

$$X_{\text{мг}\%} = \frac{A \times 50 \times 100 \times 1000}{a \times 2500 \times 100} = \frac{A \times 20}{a},$$

где *A* – значение оптической плотности; *W* – объем мерной колбы, мл; *a* – масса навески, г; 2500 – удельный показатель поглощения β-каротина; 1000 – коэффициент пересчета на мг%.

Изучение стабильности соединения включения облепихового масла проводили при температуре 20°C в течение двух лет и при температуре 40°C методом «ускоренного старения» в течение шести месяцев [5]. Результаты определения содержания каротиноидов СВ масла облепихи при хранении представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты определения содержания каротиноидов СВ облепихового масла при хранении

Температура \ Время	0 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.	1 год	2 года
20°C	30,79	31,13	31,06	31,14	26,4	21,7
40°C	30,77	30,91	29,08	27,98	-	-

Полученные данные показывают, что изменение содержания каротиноидов в соединении включения происходят значительно медленнее по сравнению с нативным маслом. Это указывает на то, что стабильность облепихового масла в соединении включения выше, чем в нативном состоянии.

Выводы

1. При повышении температуры хранения до 40°C стабильность облепихового масла снижается, следовательно хранить облепиховое масло необходимо при температуре не выше 20°C.
2. Для контроля стабильности масла облепихи в соединении включения лучше использовать изменение содержания каротиноидов.
3. Стабильность облепихового масла в соединении включения выше, чем в нативном образце.

Библиографический список

1. Компанцева, Е.В. Получение и использование соединения включения рыбьего жира с β -циклодекстрином / Е.В. Компанцева, М.В. Гаврилин, А.М. Куянцова // Фармация. – 1992. – № 5. – С. 29-32.
2. Купянская, В.Н. Получение и исследование соединения включения облепихового масла с β -циклодекстрином / В.Н. Купянская, А.А. Талдыкина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 236-237.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
4. ФС 42-1730-95. Масло облепиховое, доп. – М., 1995. – 8 с.
5. И 42-2-82. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре / МЗ СССР. – М., 1983. – 13 с.

УДК 615.073+615.074:615.35

А.А. Таубэ, Е.И. Саканян, Е.В. Галушина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Флуориметрическая методика определения кислоты аскорбиновой с использованием в качестве окислителя раствора меди (II) ацетата

Кислота аскорбиновая входит в состав многочисленных лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище. Способность кислоты аскорбиновой обратимо окисляться в кислоту дегидроаскорбиновую обуславливает ее биологическую активность и широкое применение в фармацевтической практике.

Популярность кислоты аскорбиновой и ее использование в большом количестве лекарственных и лечебно-профилактических средств обусловили интерес к разработке методик контроля ее качества. Традиционно кислота аскорбиновая определялась титриметрическими методами с использованием в качестве титрантов различных окислителей, таких как йод, калия йодат [1], 2,6-дихлорфенолиндофенол [7], метиленовый синий [3] и др. Для количественного определения кислоты аскорбиновой также применяются потенциометрия [10], хроматография [6], полярография [3], различные спектральные методы [2,5] и другие методы физико-химического анализа.

Титриметрия характеризуется низкой специфичностью, так как определению мешают многие компоненты, обладающие восстанавливающими свойствами. Недостатками фотоэлектроколориметрических методик являются низкая специфичность и неустойчивость окраски продуктов реакции. Хроматографические методы характеризуются трудоёмкостью и длительностью проведения испытаний, в связи с чем происходит преждевременное окисление кислоты аскорбиновой. Флуориметрический метод определения кислоты аскорбиновой зарекомендовал себя как наиболее избирательный, чувствительный и экспрессный.

Этот метод является наиболее селективным, так как позволяет избирательно количественно определять кислоту аскорбиновую в присутствии других биологически активных соединений, входящих в состав лекарственных средств и биологически активных добавок. Он, являясь точным и высокочувствительным, позволяет использовать по сравнению с популярными титриметрическими методиками меньшие количества образцов кислоты аскорбиновой для количественного определения, а также может применяться для оценки качества многокомпонентных препаратов и образцов, содержащих незначительные концентрации кислоты аскорбиновой. По сравнению с фотоэлектроколориметрическими методиками флуориметрический метод имеет более высокий уровень воспроизводимости и селективности.

Однако существующие флуориметрические методики количественного определения кислоты аскорбиновой [4,8,9] обладают рядом недостатков. В связи с этим целью работы явилась разработка методики флуориметрического определения кислоты аскорбиновой в различных витаминных смесях в составе таких лекарственных форм, как витаминные порошки, таблетки кислоты аскорбиновой, витаминные глазные капли.

Методика проведения исследований заключается в том, что к 5 мл водного раствора кислоты аскорбиновой прибавляют 4 мл раствора меди (II) ацетата, содержащего 5 мг/мл меди (II) ионов. Выдерживают 25 мин., прибавляют 1 мл раствора Трилона Б 5×10^{-4} М. Далее прибавляют 1 мл раствора о-фенилендиамина 0,007 М и через 35 мин. измеряют интенсивность флуоресценции раствора. Измерение интенсивности флуоресценции проводят на флуориметре «Флуорат 02-2М». Между измерениями кюветы промывают 2 раза водой очищенной и 1 раз измеряемым раствором. Интенсивность сигнала рассчитывают по разнице сигналов анализируемого и контрольного раствора. В контрольный раствор кислоты аскорбиновой прибавляют водный раствор, содержащий меди (II) ионы в концентрации 5 мг/мл и раствор Трилона Б в концентрации 5×10^{-4} М в соотношении 4:1. По истечении 25 мин. прибавляют 1 мл раствора о-фенилендиамина гидрохлорида 0,007 М и через 35 мин. измеряют интенсивность флуоресценции раствора. Содержание кислоты аскорбиновой в растворе образца рассчитывают с использованием стандартного образца кислоты аскорбиновой. Результаты определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Определение содержания аскорбиновой кислоты в различных лекарственных формах методом флуориметрии и титриметрии

Лекарственный препарат	Найденное содержание кислоты аскорбиновой в %, флуориметрическим методом	Найденное содержание кислоты аскорбиновой в %, титриметрическим методом
Таблетки кислоты аскорбиновой	98,92	97,00
Порошки	100,46	99,90
Глазные капли	98,87	99,00

В результате проведенных экспериментов были подобраны оптимальные условия проведения реакции окисления кислоты аскорбиновой в кислоту дегидроаскорбиновую: концентрация раствора меди (II) ионов 5 мг/мл, раствора Трилона Б 5×10^{-4} М, рН среды равная 4,77, температура – 18-22°C, время проведения окислительной реакции – 25 мин. В этих условиях происходит полное окисление кислоты аскорбиновой и ее переход в кислоту дегидроаскорбиновую.

Кислота дегидроаскорбиновая количественно взаимодействует с о-фенилендиамином [4] с образованием флуоресцирующего продукта. Продукт конденсации квиноксалин обладает способностью флуоресцировать при длине волны возбуждения 360 нм и длине волны испускания 440 нм.

Смесь раствора меди (II) ионов концентрации 5 мг/мл и раствора Трилона Б концентрации 5×10^{-4} М в соотношении 4:1 содержит избыточное количество Трилона Б, не связанное с меди ионами. Как показали проведенные нами эксперименты, незначительные количества свободного Трилона Б оказывают стабилизирующее действие на кислоту аскорбиновую в течение трех часов и предупреждают ее окисление в дегидроаскорбиновую в водном растворе.

Наблюдается линейная зависимость интенсивности флуоресценции квиноксалина и концентрации кислоты аскорбиновой в диапазоне 0,005-1,0 мг/мл. Лимит определения составил 0,001 мг/мл. Относительное стандартное отклонение для концентраций 0,05, 0,1 мг/мл стандартного раствора кислоты аскорбиновой было определено как 0,78, 1,14 % соответственно.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР / МЗ СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
2. Фарайзаде, М.А. Простой и надежный спектрофотометрический метод определения аскорбиновой кислоты в фармацевтических препаратах / М.А. Фарайзаде, С.А. Нагизаде // Журнал аналит. химии. – 2003. – Т. 58. – № 10. – С. 1037.
3. Arya, S.P. Non-spectrophotometric methods for the determination of Vitamin C / S.P. Arya, M. Mahajan, P. Jain // *Analytica chimica acta*. – 2000. – V. 417, № 1. – P. 1-14.
4. Chung, H.K. Fluorimetric kinetic method for the determination of total ascorbic acid with o-phenylenediamine / H.K. Chung, J.D. Ingle // *Analytica Chimica Acta*. – 1991. – V. 243. – № 1. – P. 89-95.
5. Spectrophotometric determination of ascorbic acid using copper(II)-neocuproine reagent in beverages and pharmaceuticals / K. Guclu [et al.] // *Talanta*. – 2005. – V. 65, № 5. – P. 1226-1232.
6. Hernandez, Y. Determination of vitamin C in tropical fruits: A comparative evaluation of methods / Y. Hernandez, M.G. Lobo, M. Gonzalez // *Food Chemistry*. – 2006. – V. 96, № 4. – P. 654-664.
7. *The Japanese Pharmacopoeia. Fourteenth edition (official from April, 1.2001)*. – Tokyo, 2001.
8. Successive determination of thiamine and ascorbic acid in pharmaceuticals by flow injection analysis / T. Perez-Ruiz [et al.] // *J. of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2004. – V. 34, № 3. – P. 551-557.
9. *The Pharmacopoeia of the United States of America, XXVIII Rev. The National Formulary, XVIII Rev.*, N.-Y., 2005.
10. Veltsistas, P.G. All-solid-state potentiometric sensors for ascorbic acid by using a screen-printed compatible solid contact / P.G. Veltsistas, M.I. Prodromidis, C.E. Efstathiou // *Analytica chimica acta*. – 2004. – V. 502, № 1. – P. 1-15.

УДК 615.213.099.074:543.544.5

**С.Г. Тираспольская, Л.В. Соболева, Т.И. Максименко, Д.С. Лазарян,
М.Г. Цыбулина, Г.В. Алфимова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Химико-токсикологический анализ фенитоина и фенобарбитала при совместном присутствии

Фенитоин и фенобарбитал широко применяются в медицинской практике в качестве противосудорожных средств как индивидуально, так и при совместном присутствии [1]. Данные литературы свидетельствуют о том, что изучаемые вещества обладают рядом побочных эффектов и при определенных условиях оказывают токсическое действие. Однако методики химико-токсикологического анализа изучаемых веществ при их совместном присутствии в изучаемом объекте не разработаны.

Характерной особенностью проведения химико-токсикологической экспертизы является необходимость быстрого ее выполнения с использованием чувствительных и селективных методов анализа. Наиболее перспективным в этом случае является применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Для разработки методики обнаружения и количественного определения фенитоина и фенобарбитала в извлечениях из биологических жидкостей использовали модельные образцы крови и мочи, содержащие смесь исследуемых лекарственных веществ [2,3]. С целью изучения влияния эндогенных веществ, экстрагируемых из плазмы крови и мочи, в выбранных условиях проводили хроматографирование спиртовых растворов сухих остатков из биологических жидкостей, не содержащих искомого вещества.

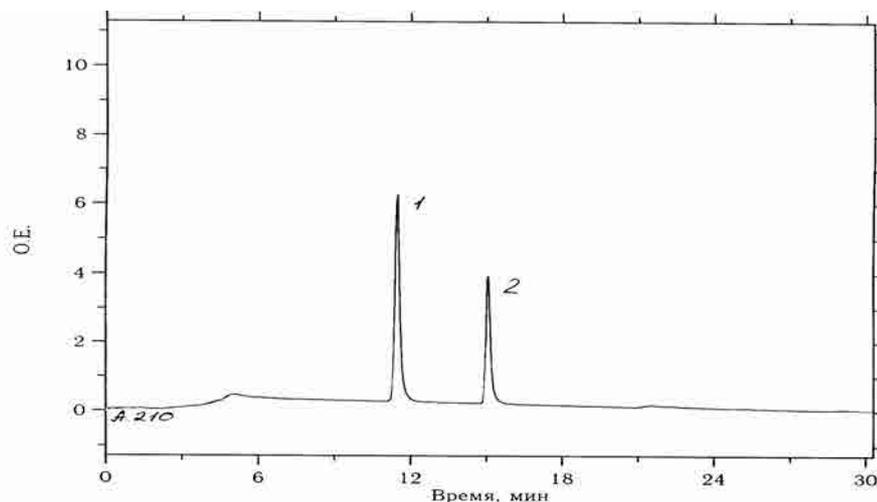


Рисунок 1 – Хроматограмма извлечения из мочи, содержащей смесь фенитоина и фенобарбитала: 1 – фенобарбитал; 2 – фенитоин

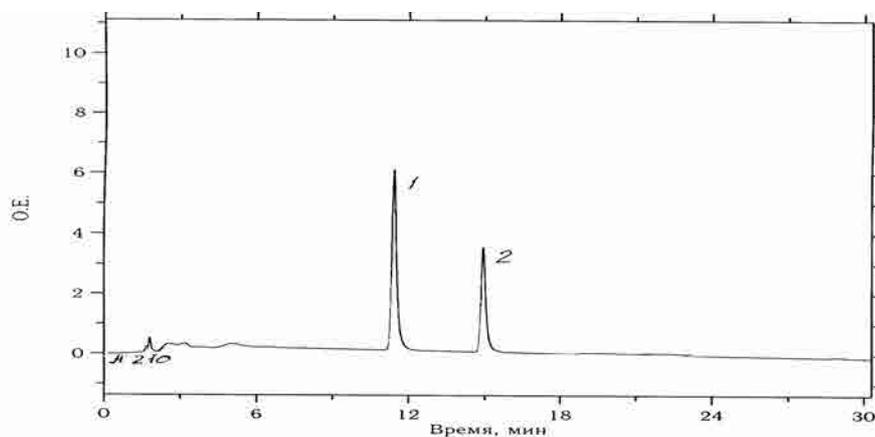


Рисунок 2 – Хроматограмма извлечения из плазмы крови, содержащей смесь фенитоина и фенобарбитала: 1 – фенобарбитал; 2 – фенитоин

Исследование проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А02» производства ЗАО «ЭкоНова» (г. Новосибирск) в предварительно найденных оптимальных условиях анализа ряда лекарственных веществ [4].

Хроматографические пики идентифицировали по временам удерживания. Время удерживания фенобарбитала в предложенных условиях хроматографирования составило 12,2 мин., фенитоина – 15,8 мин., эндогенные вещества из плазмы крови – 1,5 мин. и мочи – 1,2 мин.

Количественное содержание рассчитывали методом внешнего стандарта. В качестве измеряемой величины использовали площадь хроматографического пика.

Полученные данные статистически обработаны. Разработанные методики изолирования позволяют выделить из мочи около 84,8% фенобарбитала и 73,7% фенитоина. Относительная погрешность определения не превышает 1,9 и 1,6% соответственно.

Статистическая обработка результатов анализа на модельных смесях плазмы крови показала, что погрешность методики не превышает 3,3 и 2,1% соответственно. При этом определено около 54,8% фенobarбитала и 50,1% фенитоина.

Библиографический список

1. *Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд., перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – 2 т.*
2. *ФС 42-2424-93. Фенobarбитал. – М., 1993. – 5 с.*
3. *ФС 42-2045-99. Фенитоин. – М., 1999. – 4 с.*
4. *Разработка методик обнаружения наркотических и сильнодействующих веществ с помощью газо-жидкостной и высокоэффективной хроматографии / Т.Х. Вергейчик [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 151-153.*

УДК 543:615.454:615.28

И.В. Толкачева, Л.И. Котлова, Т.А. Смолянюк

Отдел специальных экспертиз экспертно-криминалистического центра ГУВД Тюменской области, г. Тюмень
Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

Использование фотометрических методов анализа в комплексной оценке лекарственных желатиновых плёнок, содержащих метронидазол

В фармацевтическом анализе ведущее место занимают физико-химические методы исследования, которые отличает ряд преимуществ:

- высокая чувствительность, точность и воспроизводимость результатов;
- небольшой расход используемых реактивов;
- возможность унификации методик;
- возможность использования методик как для идентификации, испытания степени чистоты, так и для количественного анализа.

Ввиду того, что лекарственные пленки (ЛП) относятся к группе иммобилизованных лекарственных препаратов и являются относительно новой лекарственной формой, методики УФ, ИК спектрометрического определения, хроматографического анализа (газовой и высокоэффективной хроматографии) и другие мало изучены или вообще отсутствуют.

Целью нашей работы является разработка методик определения метронидазола в ЛП с помощью УФ спектрометрии как для качественного, так и количественного анализа, а также оценка возможностей ИК спектрометрии для мониторинга метронидазола в присутствии желатина в процессе хранения.

Исследования проводились с субстанцией метронидазола и желатином медицинским, отвечающими требованиям нормативной документации. Предложенные методики разрабатывались на приборах: спектрофотометре – “SPECORD S 600” и ИК – Фурье спектрометре «Инфролум ФТ-801», с использованием микрофокусировочной приставки. Взвешивание производилось на электронных весах “AND GX-2000”, с дискретностью 0,00001 г.

Водный раствор метронидазола имеет полосу поглощения в УФ свете в интервале длин волн 277-380 нм. При разработке методик спектрофотометрического определения метронидазола по собственному поглощению учитывалось влияние желатина на результаты анализа. Для этого предварительно был изучен его УФ спектр, который сравнивали со спектром водного раствора метронидазола. В качестве основных характеристик спектров поглощения использовались критерии максимумов поглощения и интенсивность поглощения. Полученные спектры представлены в виде графиков на рис. 1, 2 в координатах по оси абсцисс – А (оптическая плотность), по оси ординат – длина волны.

Установлено, что при аналитической длине волны желатин, при отсутствии максимума в диапазоне 220-350 нм, не оказывает существенного влияния на спектры поглощения исследуемого вещества в пленках; максимальное светопоглощение желатина находится в коротковолновой области (меньше 238 нм). За аналитическую длину волны для определения водных растворов метронидазола выбран максимум светопоглощения при длине волны 320 ± 2 нм.

Метод УФ спектрофотометрии приобретает важное значение при проведении количественного определения метронидазола в лекарственных пленках в силу таких достоинств, как сравнительная простота и экспрессность определения, возможность проведения анализа в присутствии желатина, отсутствие стадии сложной предварительной пробоподготовки объекта.

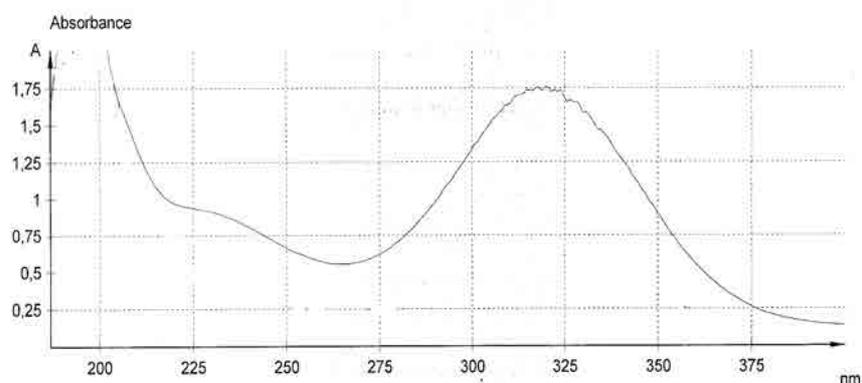


Рисунок 1 – УФ спектр 0,01% водного раствора метронидазола

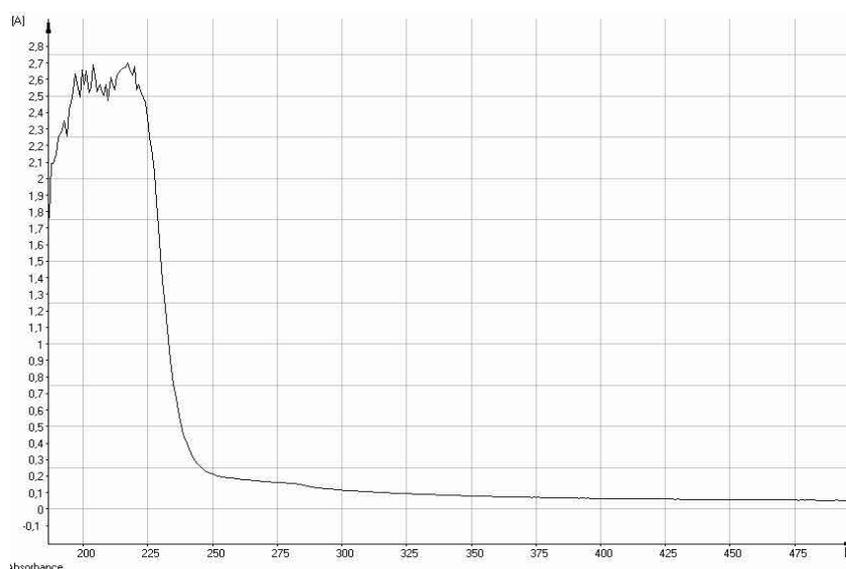


Рисунок 2 – УФ спектр 0,2% водного раствора желатина

При серийном или полупромышленном использовании метода УФ спектрофотометрии для количественных определений метронидазола необходимо иметь построенный на данном приборе градуировочный график, который ежедневно проверяется по стандартным образцам. Для этой цели готовились серии стандартных растворов с различной концентрацией исследуемого вещества и измерялись их оптические плотности. На основе полученных данных был построен градуировочный график, представленный на рис. 3, который имеет линейный характер в диапазоне концентраций 2,5-10 мг/мл.

Полученные результаты УФ спектрофотометрического определения метронидазола в растворах позволяют в дальнейшем провести количественный анализ модельных смесей, а затем – и непосредственно лекарственных пленок. Данные исследований модельных смесей метронидазола в присутствии желатина представлены в табл. 1.

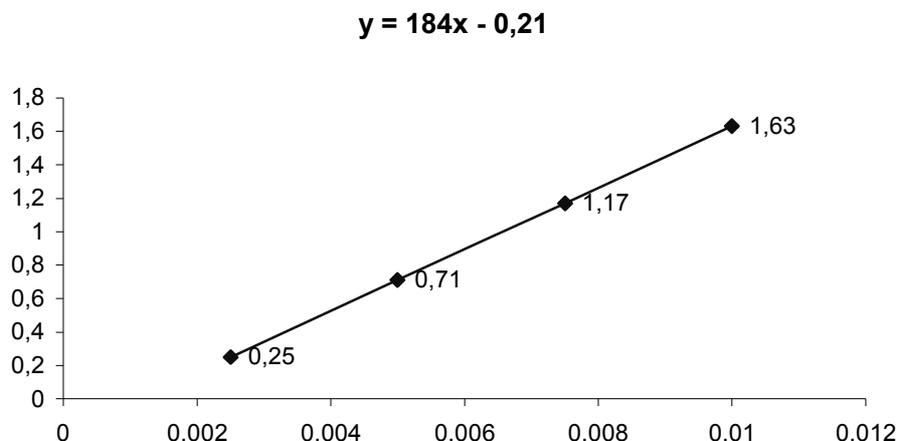


Рисунок 3 – Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации метронидазола

Таблица 1 – Результаты УФ спектрометрического определения метронидазола в модельных смесях

Взято на анализ, г	Получено в результате анализа		Среднее содержание		Метрологические характеристики
	г	%	г	%	
0,0100	0,01019	101,90	0,00993	99,30	$\bar{X}=99,31$ $S^2=1,993$ $S=1,412$ $S_x=0,534$ $\Delta x=1,305$ $\epsilon, \%=1,31$
0,0100	0,00978	97,80			
0,0100	0,00983	98,30			
0,0100	0,00994	99,40			
0,0100	0,00992	99,20			
0,0100	0,01010	101,00			
0,0100	0,00976	97,60			

Полученные результаты статистической обработки дают основание утверждать, что разработанная нами методика УФ спектрофотометрического определения метронидазола в желатиновых пленках является точной. Методика апробирована на нескольких сериях желатиновых пленок с метронидазолом и доказана возможность её использования.

Наряду с разработкой методов качественного и количественного анализа, актуальной проблемой остается определение сроков годности, что является важной и в то же время достаточно сложной задачей. Для решения этой проблемы необходимо найти специфичный метод определения лекарственного вещества в присутствии продуктов деструкции. С этой целью предварительно был получен ИК спектр 0,01% водного раствора метронидазола в следующих режимах регистрации спектра: разрешение в спектре – 4 см^{-1} , степень усиления – 1, число сканов – 16, диапазон волновых чисел от 4000 до 500 см^{-1} . ИК спектр 0,01% водного раствора метронидазола представлен на рис. 4.

Полученный ИК спектр по интенсивностям и положению полос поглощения совпадает с ИК спектром метронидазола, имеющимся в библиотеке системного обеспечения. При непосредственном воспроизведении разработанной методики ИК спектрометрического определения на модельной смеси (0,01 г метронидазола, 0,40 г желатина и 100 мл воды) на первый план вышла проблема выбора оптимального экстрагента для выделения метронидазола из модельной смеси с желатином. Применение для этих целей этилового спирта, диэтилового эфира, ацетона нецелесообразно, поскольку процесс экстракции происходит не полностью. В качестве экстрагента был выбран хлороформ. Была приготовлена трехкратная хлороформная экстракция в щелочной среде. Хлороформные экстракты отстаивались, затем отбирались после предварительного застывания водного слоя в морозильной камере. В результате исследования был получен ИК спектр хлороформного экстракта метронидазола, представленный на рис. 5.

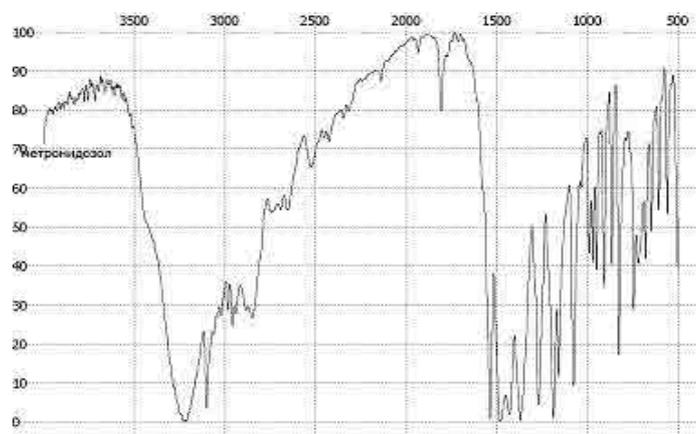


Рисунок 4 – ИК спектр 0,01% водного раствора метронидазола

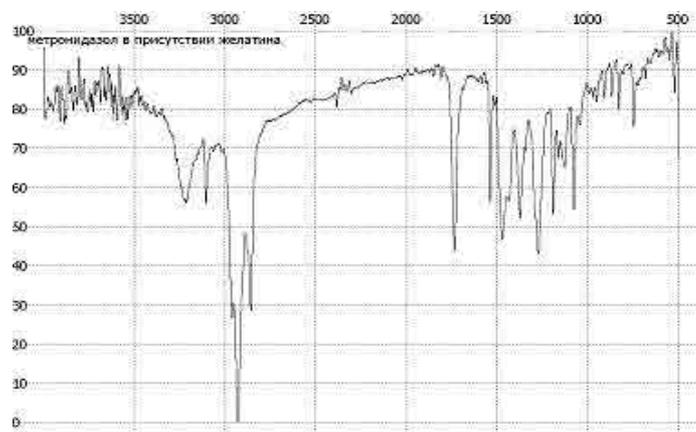


Рисунок 5 – ИК спектр хлороформного экстракта метронидазола в присутствии желатина

Таким образом, нами разработана методика спектрофотометрического определения метронидазола в лекарственных пленках, сделано предположение о возможном использовании полученного ИК спектра хлороформного экстракта метронидазола из модельной смеси для сравнения с полученными в дальнейшем ИК спектрами хлороформных экстрактов метронидазола непосредственно из желатиновых пленок после длительного хранения. Эти исследования являются необходимыми для изучения кинетики деструкции метронидазола в ЛП.

Библиографический список

1. Применение лекарственных желатиновых пленок в медицине / В.Н. Ананьев [и др.]. – М.: Медицина, 2001.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Общие требования и показатели качества лекарственной формы – пленки лекарственные. Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств / ГосНИИ по стандартизации и контролю качества лекарственных средств. – М., 1991. – Т. 1.

УДК 615.322.547.39.06:543.544.32

Л.С. Ушакова, О.Д. Губанов, Е.А. Цыганкова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение жирнокислотного состава масел дурнишника калифорнийского и змееголовника молдавского

В последние годы возрос интерес к лекарственным препаратам из растительного сырья. Это связано с наличием в растениях биологически активных веществ, которые оказывают комплексное воздействие на организм с минимальными побочными эффектами.

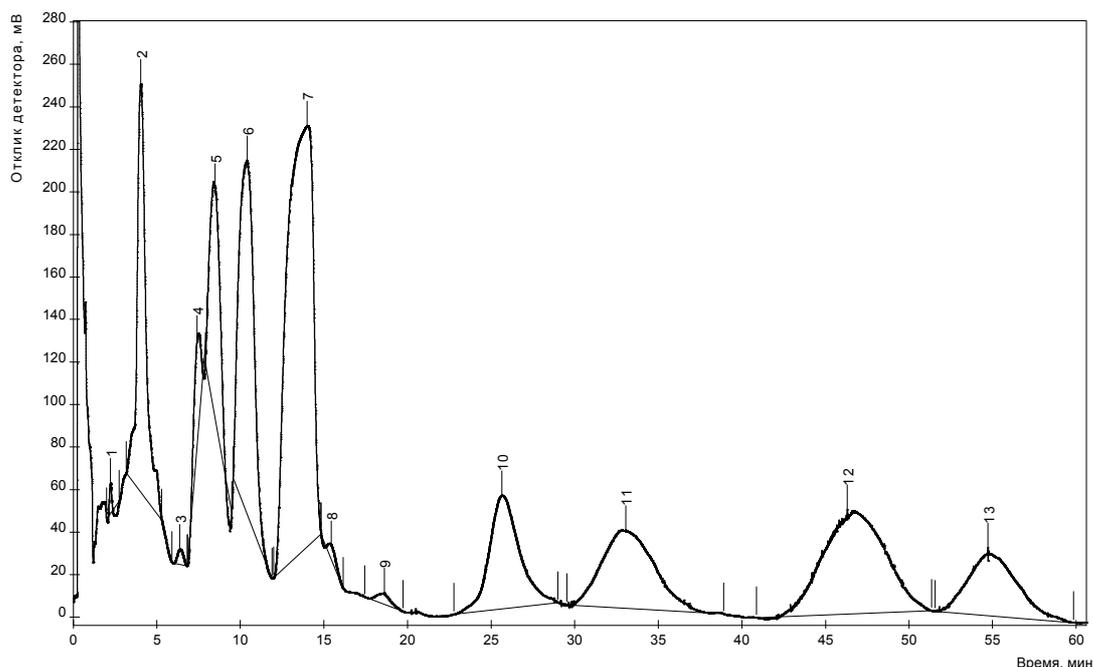


Рисунок 1 – Хроматограмма смеси метиловых эфиров масла змееголовника молдавского.
 Последовательность выхода пиков на хроматограмме исследуемого образца масла змееголовника: 1 – эфир метиловый кислоты миристиновой; 2 – эфир метиловый кислоты пальмитиновой; 4 – эфир метиловый кислоты стеариновой; 5 – эфир метиловый кислоты олеиновой; 6 – эфир метиловый кислоты линолевой; 7 – эфир метиловый кислоты α-линоленовой; 8 – эфир метиловый кислоты γ-линоленовой; 9 – эфир метиловый кислоты эйкозодиеновой; 10 – эфир метиловый кислоты бегеновой; 13 – эфир метиловый кислоты лигноцериновой; пики 3,11, 12 – не идентифицированы)

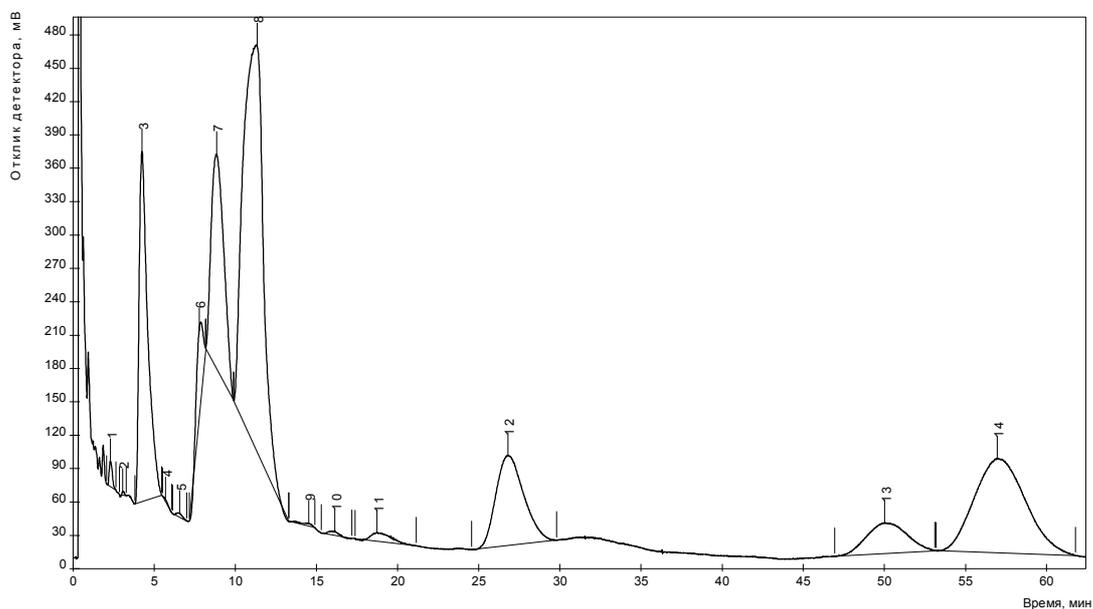


Рисунок 2 – Хроматограмма смеси метиловых эфиров масла дурнишника калифорнийского.
 Последовательность выхода пиков на хроматограмме исследуемого образца масла дурнишника: 1 – эфир метиловый кислоты миристиновой; 2 – эфир метиловый кислоты пентадекановой; 3 – эфир метиловый кислоты пальмитиновой; 4 – эфир метиловый кислоты пальмитолеиновой; 5 – эфир метиловый кислоты маргариновой; 6 – эфир метиловый кислоты стеариновой; 7 – эфир метиловый кислоты олеиновой; 8 – эфир метиловый кислоты линолевой; 9 – эфир метиловый кислоты линоленовой; 10 – эфир метиловый кислоты эйкозеновой; 11 – эфир метиловый кислоты эйкозодиеновой; 12 – эфир метиловый кислоты бегеновой; 14 – эфир метиловый кислоты лигноцериновой; пик 13 не идентифицирован

Объектом наших исследований стали жирные масла, полученные из семян дурнишника калифорнийского и семян змееголовника молдавского. Жирное масло получали на кафедре фармацевтической химии методом исчерпывающей экстракции диэтиловым эфиром в аппарате Сокслета. Выход жирного масла из семян змееголовника молдавского составил в среднем 21%, из семян дурнишника калифорнийского – 31%. Определение жирнокислотного состава масел осуществляли методом газо-жидкостной хроматографии. Анализ проводили на газовом хроматографе «Цвет 500» с пламенно-ионизационным детектором согласно методике ФС-42-1730-95 «Масло облепиховое» и ГОСТ 30418-96 [1,2]. Компоненты идентифицировали по стандартным образцам (Sigma) метиловых эфиров жирных кислот и относительным временам удерживания. Количественное определение состава анализируемой смеси проводили методом внутренней нормализации. Хроматограммы метиловых эфиров жирных кислот приведены на рис. 1 и 2.

Полученные результаты показывают, что исследованные масла содержат значительное количество моно- и полиненасыщенных жирных кислот и являются перспективными для изучения возможности их применения в медицинской практике.

Библиографический список

1. ФС-42-1730-95. Масло облепиховое.
2. ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава.

УДК 615.252.349.7:546.881

Е.В. Федорова, Е.А. Бахтин, Н.И. Баранова, С.П. Зиновьева

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Синтез и структура новых терапевтических средств для лечения сахарного диабета на основе ванадия

Сахарный диабет определен Всемирной организацией здравоохранения как эпидемия особого неинфекционного заболевания. Борьба с ним является приоритетом для национальных систем здравоохранения [1]. Открытие лекарственных агентов для лечения сахарного диабета на основе ванадия позволит создать новое поколение терапевтических средств для лечения сахарного диабета I и II типов.

Ванадийсодержащие соединения рассматриваются в настоящее время как потенциальные антидиабетические средства, имитирующие действие инсулина. В последние годы было установлено, что ряд неорганических соединений, а именно, соли ванадия, селена, молибдена и вольфрама – имитирует эффекты инсулина.

С целью создания новых потенциально антидиабетических лекарственных средств проведен синтез трех комплексных соединений ванадия с органическими лигандами: бисацетилацетонатванадия – $C_{10}H_{14}O_5V_1$ (I), моногидрата оксованадия (S)-[2-(N-салицилиден)аминопропановой кислоты] – $C_{10}H_9N_1O_5V_1$ (II) и оксомонопероксоцистамината ванадия $C_4H_{14}N_2Cl_2O_3S_2V_1$ (III). Подробно изучено их строение и структура методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Комплексы, полученные в кристаллическом виде, исследованы методом рентгеноструктурного анализа. Синтез комплексных соединений ванадия I–III проводили по модифицированным методикам [2,3]. В каждом случае в результате реакции из раствора выпадали кристаллы, устойчивые в течение длительного времени. ИК спектры регистрировали в области $400-4000\text{ см}^{-1}$ на ИК-Фурье спектрометре Bruker 113v с разрешением $1-4\text{ см}^{-1}$. Образец прессовали в таблетки с бромидом калия. КР спектры кристаллов оксоацетилацетоната ванадия I изучали в области $100-4000\text{ см}^{-1}$ на Фурье спектрометре Equinox 55 с приставкой FRA-106 (Bruker) в геометрии 180° при возбуждении линией 1064 нм Nd-YAG лазера мощностью около 50 мВт . Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений для I и II получены при комнатной температуре на четырехкружном дифрактометре CAD-4 [4] (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарных ячеек для I определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов $\theta 15-16^\circ$, для II – $\theta 15-17^\circ$. Первичная обработка массивов экспериментальных данных для I и II проводилась по комплексу программ WinGX [5]. Для обоих кристаллов вводилась эмпирическая поправка на поглощение по Нортгу-Филлипсу-Метьюзю [6]. Все последующие расчёты выполнялись в рамках комплекса программ SHELX97 [7]. Спектры ЯМР ^{51}V ($52,6\text{ МГц}$) регистрировали на приборе Tesla Bruker AC-200 по одноимпульсной программе с длительностью импульсов возбуждения 4 мкс , периодом следования 1 сек . и числом накоплений 460 . В качестве внешнего стандарта использовался $VOCl_3$ ($\delta=0\text{ м.д.}$).

[VO(acac)₂]: ИК спектр (см^{-1}): 2931, 2972, 2857, 1558, 1377, 610, 486. КР-спектр (см^{-1}): 3086, 2931, 2972, 2857, 993, 466. РСА: $a=7,4997(19)$, $b=8,2015(15)$, $c=11,339(3)\text{ \AA}$; $\alpha=91,37(2)^\circ$, $\beta=110,36(2)^\circ$, $\gamma=113,33(2)^\circ$, $Z=2$, $V=589,7(2)\text{ \AA}^3$, пр. гр. P-1, $\rho(\text{выч.})=1,493\text{ г/см}^3$, $\mu_{Mo}=0,843\text{ мм}^{-1}$.

[VO(Sal:L-аланин)(H₂O)]: т.пл. 250°C . ИК спектр (см^{-1}): 1000, 970, ^{51}V -NMR ($52,6\text{ МГц}$, $VOCl_3$): $\delta=-642.345\text{ м.д.}$ Найдено, %: С 43,12, Н 4,06, N 5,16. Вычислено, % $C_{10}H_{11}NO_5V$: С 43,30, Н 3,98, N 5,07.

[VO(O-O)(cys)]·2HCl: Найдено, %: С 14,8, Н 4,68, N 8,97. Вычислено, %: $C_4H_{14}N_2Cl_2O_3S_2V$: С 14,8, Н 4,35, N 8,64.

В высокочастотной области в ИК спектре комплекса **I** наблюдается интенсивная полоса 2931 см^{-1} с плечом 2909 см^{-1} , полоса средней интенсивности 2972 см^{-1} и слабая полоса 2857 см^{-1} , отнесенные к симметричным и антисимметричным валентным колебаниям групп CH_3 . Интенсивные в ИК спектре полосы 1558 см^{-1} (с высокочастотным плечом) и 1377 см^{-1} отнесены к С-О валентным колебаниям. В последнем случае, судя по рассчитанным формам нормальных колебаний, $\nu(\text{CO})$ сильно смешана с СС-валентными колебаниями, проявляющимися также в спектрах в областях 1535 и $1320\text{--}1270\text{ см}^{-1}$. Между этими областями в спектрах проявляются деформационные колебания групп CH_3 . В интервале $1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ также проявляются $\delta(\text{H}_3\text{C-C})$ колебания, смешанные с неплоскими деформациями углов ССС, т.е. выхода метильных групп из плоскостей колец лигандов. В районе 950 см^{-1} расположены плоские колебания циклических фрагментов, представляющие собой одновременное растяжение связей С-С и изменения углов между ними. Чуть ниже, в характеристической для $\nu\text{C-C}$ области, наблюдаются колебания экзо-связей С-С. Колебания, связанные с выходом из плоскостей циклов связей CH , имеют частоту около 800 см^{-1} . В спектрах КР дополнительно наблюдается слабая линия 3086 см^{-1} , отнесенная нами к симметричным и антисимметричным С-Н валентным колебаниям. Самые интенсивные в спектре КР линии при 993 и 466 см^{-1} отнесены, соответственно, к валентному колебанию связи V=O и полносимметричному колебанию связей V-O . Еще к двум (из трех оставшихся) колебаниям $\nu_{\text{as}}(\text{VO})_4$ отнесены средняя и сильная полосы 610 и 486 см^{-1} . В ИК спектрах комплекса **II** наиболее интенсивные полосы отвечают колебаниям кристаллизационной воды ($3450\text{--}3200\text{ см}^{-1}$), а также валентным колебаниям связи V=O , линия 980 см^{-1} . К колебаниям лигандов в спектре комплекса можно прежде всего отнести полосу 1625 см^{-1} , отвечающую валентным колебаниям связи CH=N . В спектрах ЯМР V^{51} комплекса **II**, наблюдаются два сигнала большей и меньшей интенсивности в области -554 и -579 м.д., принадлежащие монопероксокомплексам ванадия. Основываясь на данных литературы [13], мы полагаем, что имеет место существование двух диастереомерных *эндо*- и *экзо*- форм комплекса.

Структура нейтрального пятикоординационного комплекса **I** представлена тетрагональной пирамидой. Атом ванадия по основанию пирамиды координирован четырьмя атомами кислорода $\text{O}(11)$, $\text{O}(12)$, $\text{O}(21)$ и $\text{O}(22)$, двумя ацетилацетонатными лигандами и оксоатомом $\text{O}(1)$ в вершине. Ацетилацетон в этом соединении выступает в качестве бидентатного лиганда. Связь V=O в комплексе **I** почти перпендикулярна плоскости, в которой лежат четыре атома кислорода $\text{O}(11)$, $\text{O}(12)$, $\text{O}(21)$ и $\text{O}(22)$, два ацетилацетонатных лиганда, а атом ванадия немного отклоняется внутрь полиэдра. Структура соединения **II** – искаженная тетрагональная пирамида.

Вершиной координационной пирамиды является атом кислорода $\text{O}(5)$, тетрагональная плоскость образована двумя атомами кислорода $\text{O}(3)$, $\text{O}(2)$, атомом азота $\text{N}(8)$ тридентатного лиганда и атомом кислорода $\text{O}(4)$ молекулы воды. Длина связи $\text{V}(1)\text{--O}(5)$ составляет $1.589(4)\text{ \AA}$, длина связи $\text{V}(1)\text{--O}(4)$ $2.031(4)\text{ \AA}$. Лигандом в комплексе **II** является двувалентное тридентатное основание Шиффа. Длины одинарных связей $\text{V}(1)\text{--O}(2)$ и $\text{V}(1)\text{--O}(3)$ практически одинаковы и составляют $1.957(4)$ и $1.925(4)\text{ \AA}$ соответственно. Длина связи $\text{C}(10)\text{--O}(1)$ карбоксильной группы составляет $1.214(7)\text{ \AA}$.

По данным элементного анализа комплексного соединения (**III**), соотношение металл – лиганд в комплексе равно 1:1. Вопрос о способе координации лиганда в комплексе на данный момент изучается.

Библиографический список

1. Беляева, Н.Ф. Ванадийсодержащие соединения – новый класс терапевтических средств для лечения сахарного диабета / Н.Ф. Беляева, В.К. Городецкй / Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 4. – С. 123.
2. Synthesis and Crystal Structure of Sodium (2,2-Bipyridyl)oxodiperoxovanadate(V) Octahydrate / E.V. Fedorova [et al.] / Russian Journal of Coordination Chemistry. – 2002. – V. 28, № 7. – P. 483.
3. Vanadium peroxocomplexes as oxidation catalysts of sulfur organic compounds by hydrogen peroxide in bi-phase systems / A.V. Anisimov [et al.] / Catalysis Today. – 2003. – V. 78, № 1. – P. 319.
4. Enraf-Nonius CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1989.
5. Farrugia, L.J. WinGX. X-Ray Crystallographic Programs for Windows. University of Glasgow: U.K., 2003.
6. North, A.C.T. Phillips, D.C. Mathews, F.S. / Acta Crystallography. Sec. A. – 1968. – V. 24. – P. 351.
7. Sheldrick, G.M. SHELX97. Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. University of Gottingen. Germany, 1997.

УДК 615.277.3:547.823:546.56:546.73-74

Е.В. Федорова, Л.С. Кожевникова, С.П. Зиновьева, А.В. Москвин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

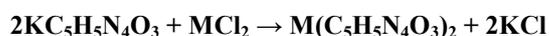
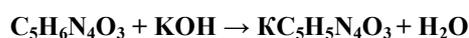
Изучение процесса формирования комплексных соединений на основе полигидроксипиримидинов методом кондуктометрического титрования

Производные полигидроксипиримидинов используются в качестве базовых структур для синтеза субстанций лекарственных препаратов, обладающих широким спектром биологической активности [1]. Важное биохимическое значение имеет их способность образовывать прочные комплексы с ионами металлов. Изучение ко-

ординационных соединений, содержащих в качестве лигандов биологически активные молекулы, является задачей одной из наиболее перспективных областей химии – бионеорганической химии, и открывает новые возможности на пути создания потенциально биологически активных веществ, которые в будущем могли бы найти успешное применение в фармации.

Современные исследования в области биохимии, посвященные поиску ингибиторов ферментов, участвующих в репарации ДНК, показали, что некоторые 5-нитрозопиримидины являются ингибиторами *O*-алкилгуанин-ДНК-трансферазы и в комплексе с цитостатиками могут быть использованы в химиотерапии рака [2]. В то же время такие соединения представляют интерес как потенциальные лиганды, имеющие в своей структуре несколько электронодонорных центров.

В настоящей работе была разработана удобная методика для установления стехиометрического состава комплексных соединений, в которых в качестве лигандов были использованы 6-амино-1-метил-5-нитрозопиримидин-2,4(*1H,3H*)-дион, а в качестве комплексообразователей – переходные металлы Cu(II), Co(II), Ni(II) методом кондуктометрического титрования. Процесс комплексообразования между калиевой солью лиганда и ионами вышеперечисленных металлов проводили в водном растворе. При этом в каждом случае получали устойчивые, аморфные, окрашенные соединения, плохо растворимые в воде и в большинстве органических растворителей. Образование комплексных соединений происходило согласно следующей схеме (M = Co, Ni, Cu):



Калиевая соль 6-амино-1-метил-5-нитрозопиримидин-2,4(*1H,3H*)-диона была получена путем добавления к суспензии лиганда в воде спиртового раствора калия гидроксида. Продуктом реакции было соединение яркого розового цвета, хорошо растворимое в воде.

Для данного соединения ($C_5H_5KN_4O_3$) характерны следующие характеристики: С 28,8, Н 2,36, N 26,2%; вычислено для $C_5H_5KN_4O_3$: С 28,8, Н 2,4, N 26,9%. ИК спектр (cm^{-1}): 1640 $\nu(C=O)$, 1479 $\nu(N=O)$.

Данные элементного анализа и ИК спектров свидетельствуют, что ион калия замещает атом водорода лиганда при эндоциклическом атоме азота в третьем положении пиримидинового кольца. Сравнительный анализ ИК спектров исходного лиганда и его соли показал, что наибольшие изменения наблюдаются в области валентных колебаний связи N-H, что подтверждает образование соли по атому азота пиримидинового кольца. Полосы, соответствующие остальным функциональным группам, не затронуты.

В ходе дальнейшей работы исследовали процесс комплексообразования калиевой соли лиганда с ионами металлов методом кондуктометрии. Анализ полученных в работе кондуктограмм показал стехиометрическое соотношение металл:лиганд в образующихся комплексных соединениях 1:2, что свидетельствует об образовании комплексных соединений общей формулой $M(HL)_2$, где M = Co^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} . Для всех трех случаев были получены кондуктограммы, имеющие аналогичный ход, что свидетельствует об образовании комплексных соединений сходной структуры.

При этом в результате проводимого эксперимента в каждом случае наблюдалось образование устойчивых окрашенных соединений, плохо растворимых в воде. Соединения были выделены и охарактеризованы с помощью набора физико-химических методов анализа, таких как элементный анализ и ИК спектроскопия. ИК спектры регистрировали на ИКС Фурье спектрометре ФСМ 1201 в области 4000–400 cm^{-1} с разрешением 1-4 cm^{-1} . Образцы пресовали в таблетки с бромидом калия. При этом были получены следующие результаты:

$Ni(HL)_2 \cdot 8H_2O$: Найдено: С 28,8, Н 2,36, N 26,2%; вычислено для $Ni(C_5H_5N_4O_3)_2 \cdot 8H_2O$: С 28,8, Н 2,4, N 26,9%. ИК спектр (cm^{-1}): 1637 $\nu(C=O)$, 1437 $\nu(N=O)$.

$Co(HL)_2 \cdot 8H_2O$: Найдено: С 28,5, Н 2,30, N 26,8%; вычислено для $Co(C_5H_5N_4O_3)_2 \cdot 8H_2O$: С 28,8, Н 2,4, N 26,9%. ИК спектр (cm^{-1}): 1635 $\nu(C=O)$, 1437 $\nu(N=O)$.

$Cu(HL)_2 \cdot 2H_2O$: Найдено: С 27,54, Н 3,0, N 25,6%; вычислено для $Cu(C_5H_5N_4O_3)_2 \cdot 2H_2O$: С 27,43, Н 3,22, N 25,59%. ИК спектр (cm^{-1}): 1640 $\nu(C=O)$, 1465 $\nu(N=O)$.

По данным элементного анализа, все полученные в работе комплексные соединения имеют соотношение металл:лиганд – 1:2, что подтверждает результаты кондуктометрического титрования.

Таким образом, на данном этапе исследования была разработана удобная методика по установлению стехиометрического состава комплексных соединений. В будущем предполагается изучение влияния кислотности среды, температуры рассматриваемой системы и концентрации реагентов на стехиометрический состав получаемых соединений.

Библиографический список

1. *Inhibition of DNA repairs glycosylases by base analogs and tryptophan pyrolysate, Trp-P-1* / E. Speina [et al.] / *Acta Biochimica Polonica*. – 2005. – V. 52. – P. 167-178.
2. *Dolan, M.E. O6-benzylguanine and its role in chemotherapy* / M. E. Dolan, A. E. Pegg / *Clin. Cancer Res.* – 1997. – V. 3. – P. 837-847.

УДК 615.457:[615.074+615.014.425]

О.М. Хабибова, В.В. Тыжигирова

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Разработка методики количественного определения стабилизаторов в растворах для инъекций и глазных каплях

Соли кислоты сернистой широко применяются для стабилизации лекарственных веществ, легко окисляющихся при термической стерилизации. Механизм защитного действия сульфитов сводится к поглощению кислорода в герметической упаковке или разложению сульфитами гидроперекисных соединений, образующихся в процессе окисления лекарственных веществ [1,2].

Для гарантии качества стерильных лекарственных препаратов (ЛП), изготовленных в аптеках, предусмотрено наряду с другими показателями обязательное определение стабилизаторов.

По литературным данным [3,5], содержание сульфитов в лекарственных средствах определяют прямой или обратной йодометрией в нейтральной и слабкокислой средах. В работе [3] с помощью процедуры валидации установлено, что наиболее правильной и точной является методика определения натрия сульфита обратной йодометрией в нейтральной среде. Эта методика включена в фармакопейную статью на вспомогательное вещество «Натрия сульфит безводный». Однако такая методика недостаточно специфична при титровании сульфитов в ЛП, содержащих кислоту аскорбиновую, натрия пара-аминосульфидат, новокаин, сульфацил-натрий и другие лекарственные вещества, реагирующие с раствором йода.

Нами разработана методика определения солей кислоты сернистой в ЛП, основанная на предварительном окислении сульфитов раствором перекиси водорода и последующем титровании образовавшихся сульфатов стандартным раствором бария хлорида. Для оценки точности разработанной методики готовили модельные смеси по прописям с добавлением точных навесок стабилизаторов (табл. 1). Титрование проводили по следующей методике: к 5, 2 и 1 мл растворов модельных смесей 1, 2 и 3 соответственно прибавляли 3 мл раствора перекиси водорода, 2 мл кислоты уксусной разведенной, перемешивали 2 минуты, прибавляли 10 мл ацетона, 2 капли 0,1% раствора торона и титровали раствором бария хлорида 0,05 М до розового окрашивания. Приготовление и установку титра раствора бария хлорида 0,05 М проводили по методике Международной фармакопеи [4]. Результаты титрования и данные их статистической обработки представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, методика характеризуется воспроизводимостью. Для обнаружения систематической ошибки рассчитывали критерий Стьюдента. Полученные значения были ниже табличного для всех модельных смесей, что свидетельствует о правильности методики.

Таблица 1 – Результаты количественного определения стабилизаторов в модельных смесях

Состав модельных смесей	Взято смеси на анализ, мл	Найдено натрия сульфита (метабисульфита), г	Метрологические характеристики, P=95%
1. Кислоты аскорбиновой 5 г Натрия гидрокарбоната 2,4 г Натрия сульфита безводного 0,2000 г Воды для инъекций до 100 мл	5	0,1937	$\bar{X} = 0,2036$
	5	0,1962	$S = 0,0063$
	5	0,2061	$S\bar{x} = 0,0022$
	5	0,2011	$\Delta X = 0,015$
	5	0,2111	$\Delta \bar{X} = 0,0053$
	5	0,2111	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 0,2036 \pm 0,0053$
	5	0,2036	$\varepsilon = 2,58\%$
2. Сульфацил-натрия 5 г Натрия метабисульфита 0,1250 г Раствора натрия едкого 1 М 0,45 мл Воды очищенной до 25 мл	2	0,1263	$\bar{X} = 0,1254$
	2	0,1263	$S = 0,0012$
	2	0,1262	$S\bar{x} = 0,00044$
	2	0,1239	$\Delta X = 0,0029$
	2	0,1239	$\Delta \bar{X} = 0,0010$
	2	0,1264	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 0,1254 \pm 0,0010$
	2	0,1263	$\varepsilon = 0,85\%$
3. Натрия пара-аминосульфидата 3 г Натрия сульфита безводного 0,5000 г Воды для инъекций до 100 мл	1	0,4904	$\bar{X} = 0,4951$
	1	0,4966	$S = 0,0081$
	1	0,4966	$S\bar{x} = 0,0029$
	1	0,5028	$\Delta X = 0,019$
	1	0,4904	$\Delta \bar{X} = 0,0068$
	1	0,5091	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 0,4951 \pm 0,0068$
	1	0,4904	$\varepsilon = 1,37\%$

Разработанную методику использовали для определения стабилизаторов в лекарственных препаратах экспортного изготовления. Относительная погрешность не превышала допустимых норм, регламентированных приказом МЗ РФ № 305 от 16.10.97.

Таким образом, предложена селективная методика определения сульфитов в лекарственных препаратах, основанная на титровании раствором бария хлорида после предварительного окисления сульфитов до сульфатов.

Библиографический список

1. *Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек / О.И. Белова [и др.]. – М.: Медицина, 1982. – С. 47.*
2. *Исследование механизма защитного действия сульфитов при стабилизации водных растворов лекарственных средств / Г.Н. Асмолов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1985. – Т. 19, № 5. – С. 607-611.*
3. *Использование валидации при выборе методики количественного определения натрия сульфита / А.В. Титова [и др.] // Фармация. – 2002. – № 4. – С. 9-12.*
4. *Международная фармакопея / ВОЗ. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1981. – Т. 1. – С. 142-144.*
5. *Разработка методик количественного определения стабилизаторов в глазных каплях сульфацил-натрия / И.В. Марьянчик [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 1. – С. 43-45.*

УДК 543.544+615.00

В.В. Халахин, П.В. Кузнецов

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

Полимерные адсорбенты в исследовании физиологически активных веществ XXIII (Скрининг модельных смесей ноотропных препаратов на азэпоксиадсорбентах нового поколения)

Известно, что в последние годы методом неклассической аффинной хроматографии (НАФХ) активно изучались препараты ФиБС, Гумизоль и некоторые природные соединения из группы флавоноидов [1]. Начаты исследования методом НАФХ и ноотропных препаратов (НП) [2]. НП широко применяются в медицине (в гериатрической и педиатрической практике, при ишемии, инсульте, алкогольной интоксикации и т.д.) [3,4,5]. Как правило, в терапевтической практике используют НП разных групп: вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот, нейропептиды и их аналоги, холинэстеразные препараты и т.д.

В последние годы в нашей стране получены и исследованы новые производные ГАМК: гаммоксин, глипрофен, мефебут, активно внедряемые в практику [6]. В перспективе эти и иные НП, в том числе с экстрактом Гинко Билобы, также могут входить в состав комбинированных лекарственных средств.

Цель настоящей работы – хроматографический скрининг исследуемых модельных смесей НП на азэпоксиадсорбентах аффинного типа (азо-ААФТ) с лигандами из группы флавоноидов, витаминов, нуклеотидов и т.д. Растворы НП готовили следующим образом: гаммоксин, глипрофен, мефебут получали из готовых субстанций, любезно предоставленных д.ф.н., проф. Т.И. Ярыгиной. Растворы фенибута, фенотропила, пикамилона готовили из таблеток: фенибут 250 мг № 20 АО «Олайнфарм», фенотропил 100 мг № 10 Щелковский витаминный завод, пикамилон 50 мг № 30 ЗАО НПК «Эхо», соответственно. Оптическая плотность НП по данным УФ спектрофотометрии на 260 нм была равной 1 D, что составило для гаммоксина 0,05 г/л, глипрофена – 0,2 г/л, мефебута – 0,2 г/л, фенотропила – 0,2 г/л, фенибута – 0,25 г/л, пикамилона – 0,05 г/л.

Синтез азо-ААФТ проводили известным способом по [1] аминоксильному варианту. Имобилизацию вставки и фенольных лигандов проводили по следующей методике: 20 мл полученного эпоксиадсорбента суспендировали в 10 мл насыщенного раствора натрия тетрабората и смешивали с 10 мл смеси состава: диметилсульфоксид – насыщенный раствор натрия тетрабората (1:1), в которой предварительно растворили 0,25-0,3 г п-нитробензгидразида (пНБГ). Реакционную смесь нагревали 1 ч. при температуре 40-45°C, после чего гель отмывали на стеклянном фильтре насыщенным раствором натрия тетрабората, 50% раствором диметилсульфоксида и дистиллированной водой. Контроль за отмывкой пНБГ проводили реактивом Инмана-Динтзиса (желто-оранжевое окрашивание). Затем восстанавливали нитрогруппу в пНБГ на геле дитионитом натрия (Япония). На полученный аминоксиль проводили имобилизацию лигандов: кокарбоксилаза (ККБ), аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) и др. по реакции азосочетания [1]. Синтезированные азо-ААФТ имели окраску от желтой до оранжево-красной.

Колоночную хроматографию проводили на колонках (Pharmacia 125×5 мм) с объемом адсорбента 5 мл. Адсорбент промывали на стеклянном фильтре 200 мл дистиллированной водой, затем 50 мл 0,1 М раствором натрия гидроксида, 100 мл дистиллированной водой и 0,1 М раствором кислоты хлороводородной и окончательно отмывали дистиллированной водой до pH 7 (по универсальному индикатору) промывных вод. Подготовленный адсорбент затем переносили в колонку с последующей упаковкой геля.

Таблица 1 – Состав модельных смесей НП

Номер смеси	Состав исследуемой модельной смеси ноотропных препаратов
1	1 мл гаммоксин+1мл глипрофен
2	1 мл фенебут +1мл фенотропила
3	1мл гаммоксин + 1 мл фенотропила
4	1 мл гаммоксин + 1 мл фенибут,
5	1 мл мефебут + 1 мл фенибута
6	1 мл фенибут +1 мл пикамилон
7	1мл пикамилон + 1 мл фенотропила
8	1мл пикамилон + 1мл глипрофен
9	1мл глипрофен + 1 мл фенотропила
10	1 мл гаммоксин+1мл мефебут +1мл пикамилон
11	1 мл гаммоксин + 1 мл мефебут

Элюцию осуществляли водой с заменой элюента на 0,1 М раствор натрия хлорида, объем фракций – 3 мл. Скорость элюции 0,2 мл/мин. Детектирование проводили методом УФ спектрофотометрии при длинах волн 230 и 260 нм (СФ-26, Россия).

Полученные данные, представленные в табл. 2, показали, что смеси № 1, 2, 3, 7, 8 делятся на всех типах адсорбентов; для смесей № 6, 4, 9, 10 разделение, к сожалению, не было достигнуто.

Таблица 2 – Результаты разделения исследуемых модельных смесей НП

Тип геля	Номер смеси										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
6В-СL	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+
6В-СL-ДЭЭГ – пНБГ – 8 оксихинолин	+	+	+	—	—	—	+	+	—	—	+
6В-СL-ДЭЭГ – пНБГ – морин	+	+	+	*	—	—	+	+	—	—	+
6В-СL-ДЭЭГ – пНБГ – дигидроквер	+	+	+	*	—	—	+	+	—	—	+
6В-СL-ДЭЭГ – пНБГ – рутин	+	+	+	—	—	—	+	+	—	*	+
6В-СL-ДЭЭГ – пНБГ – ККБ	+	+	+	—	—	—	+	+	—	*	+
6В-СL-ДЭЭГ – пНБГ – АТФ	+	+	+	—	—	—	+	+	—	—	+

Примечание: «—» – разделения нет, «+» – полное разделение смеси, «*» – тенденция к разделению.

Интересно, что смеси № 5, 10 разделены только на немодифицированных азо-ААФТ, так как в эти модельные смеси входил мефебут, который сорбируется на сефарозе 6В-СL. На азо-ААФТ он элюируется вместе со вторым компонентом смеси (гаммоксин, фенибут). Проверка сорбционных свойств модельных смесей № 1 и № 2 на адсорбентах промежуточных стадий синтеза (нитро- и аминокели), показала, что на нитрогеле сорбция отсутствовала, зато аминокель достаточно хорошо сорбировал НП кислотного типа (пикамилон, гаммоксин, фенибут).

Таким образом, можно заключить, что общий сорбционный эффект связан не только со структурой иммобилизованных лигандов, но и реализуется за счет ионообменных эффектов минорных примесей аминокислотных, пНБГ. Полученные экспериментальные данные вполне доказывают возможность применения метода НАФХ как перспективного и альтернативного хроматографического способа изучения лек. средств, в том числе и НП. В отличие от других методов НАФХ позволяет проводить при необходимости полумикропрепаративное выделение (и накопление) исследуемых компонентов комбинированных лекарственных средств.

Библиографический список

1. Кузнецов, П.В. Эпоксидноактивированные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ / П.В. Кузнецов. – Кемерово: Кузбассвузиздат, 2002. – 103 с.
2. Халахин, В.В. Первичный хроматографический скрининг модельных смесей ноотропных препаратов на эпоксидно-модифицированных гелях сефадекса G-10 / В.В. Халахин, П.В. Кузнецов // Вестник Кузбасского научного центра: Инновационные технологии медицинской науки и здравоохранения. – Кемерово, 2006. – Вып. 2. – С. 161-162.
3. Заваденко, Н.Н. Ноотропные препараты в практике педиатра и детского невролога: методические рекомендации / Н.Н. Заваденко. – М.: РКИ Соверо-пресс, 2003. – 25 с.
4. Захаров, В.В. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М.: Гэотар-Мед, 2003. – 158 с.
5. Bullock, R. New drugs for Alzheimer's disease and other dementias / R. Bullock // Br. J. Psychiatry. – 2002. – V. 180. – P. 135-139.
6. Ярыгина, Т.И. Теоретическое и экспериментальное обоснование методов контроля качества и стандартизации новых производных гамма-аминомасляной кислоты и амидов кислот: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Ярыгина Т.И. – Пермь, 2000. – 38 с.

УДК 547.78

Т.О. Хубаева, М.Г. Тотиков, А.А. Подлужная

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ

**Исследования в области новых антиоксидантов – производных
1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2-арилбензимидазолов**

В связи с обилием новых синтетических лекарственных средств и большими затратами на их биологические испытания, актуальность приобретает разработка экспресс-методов с использованием принципов электрохимии для направленного скрининга веществ на фармакологическую активность.

Нами проводилось научное обоснование прогнозирования антиоксидантного действия 1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2-арилбензимидазолов на основании исследования их электрохимических свойств.

В развитии этих исследований использовался метод циклической вольтамперометрии (ЦВА) в ацетонитриле на стационарном платиновом электроде для проведения подробного электрохимического анализа исследуемых веществ. Установлено, что редокс-процессы протекают через стадию одноэлектронного переноса с образованием ион-радикалов, далее трансформирующихся в радикалы. При химическом окислении веществ зафиксированы стабильные феноксильные радикалы, структура которых охарактеризована ЭПР-спектрами. Спектры представляют собой триплеты с соотношением интенсивностей 1:2:3 и обусловлены расщеплением энергетических уровней неспаренного электрона на протонах 3,5-ди-трет-бутил-феноксильного радикала. Расчеты молекул производных пространственно-затрудненных фенолов и их интермедиатов проводились полумпирическими методами – AM1, PM3 (пакет MOPAC 6.0). Предварительную оценку антиоксидантной активности проводили с помощью компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS [2].

Для экспериментального исследования антиоксидантной активности и выявления корреляции структура – электрохимические свойства – антиоксидантная активность, вещества исследовались *in vitro* на модели Fe^{2+} – аскорбатиндуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) постъядерной фракции печени белых крыс по сравнению с рутином. Малоновый диальдегид (МДА) определяли по методике, разработанной Владимировым и Арчаковым [1]. Измерение интенсивностей поглощения ТБК-активных продуктов проводили на СФ-26 и рассчитывали их количество в эквивалентах МДА, принимая молярный коэффициент светопоглощения равным $1,5 \cdot 10^5$ М. см⁻¹. Показано, что 1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2-(2-гидроксифенил) бензимидазол и 1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2-(4-гидроксифенил) бензимидазол проявляют выраженный антиоксидантный эффект. Начиная с концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М, они полностью подавляют ПОЛ, снижая накопление ТБК-активных продуктов на 80% ($P < 0,01$). На основании полученных данных были построены аппроксимирующие кривые зависимости накопления ТБК-активных продуктов от концентрации исследуемых веществ в среде инкубации и по уравнениям этих кривых рассчитаны величины I_{50} , равные концентрациям антиоксидантов, ингибирующих ПОЛ на 50%. Выбор в качестве параметров сравнительной активности ОН-групп электрохимических потенциалов окисления ($E_{П\Delta}$) отражает на качественном уровне данные биологического эксперимента.

Таким образом, прогноз антирадикальных свойств на основании электрохимических исследований подтверждается экспериментальным изучением антиоксидантной активности новых производных пространственно-затрудненных фенолов, что позволяет проводить направленный скрининг веществ среди этого класса соединений.

Библиографический список

1. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – С. 252.
2. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu. // J. Chem. Inform. Comput. Sci. – 2000. – 40 (6). – P. 1349-1355.

УДК 615.322:616.379-008.64

Н.А. Цимбалист, Т.А. Степанова, В.Е. Зазулина

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Институт тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина, г. Хабаровск

Изучение элементного состава сбора противодиабетического

Минеральные вещества играют существенную роль в организме человека [2,4]. Они определяют нормальное течение физиологических процессов, являясь составной частью некоторых ферментов, гормонов и витаминов. Существенным преимуществом растений как источников минеральных веществ является то, что в них микроэлементы находятся в сбалансированном составе и наиболее доступной и усваиваемой форме. В этой свя-

зи интерес представляют сборы из лекарственных растений. Микроэлементы в составе биологического комплекса растений могут усиливать терапевтический эффект сбора.

Цель настоящего исследования – изучение элементного состава оригинального сбора противодиабетического и водного извлечения из него. Определение элементного состава проводили на базе института тектоники и геофизики ДВО РАН. Анализ элементного состава проводили с помощью масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой ISP-MS Elan DRC II PerkinElmer. В качестве объектов использовали три серии сбора (образцы 1, 2, 3) и сухой остаток водного извлечения сбора, приготовленного по технологии получения настоя.

Как видно из представленных данных (табл. 1), в сборе обнаруживается 27 элементов. Их количественное содержание (среднее их трех значений) соответствует следующему ряду Mg>P>Mn>Si>Al>Fe>Ba>Sr>Zn>B>Pb>Cu>Ti>Sn> Ni>Cr>Mo>La>Y>V>Ga>Zr>Co=Sc>As=Li>Cd. Не были обнаружены Yb, W, Be, Nb, Ag, Sb.

Таблица 1 – Элементный состав образцов сбора противодиабетического*

Элемент	Содержание, мг/кг				Коэффициент варьирования, %
	1	2	3	\bar{X}	
литий	0,04	0,05	0,02	0,04	42
бор	20,60	27,06	24,99	51,96	14
магний	1886,13	4141,97	2338,40	2788,83	43
алюминий	336,77	347,59	125,24	269,87	46
кремний	499,49	424,64	587,20	503,78	16
фосфор	2375,51	2994,66	2647,86	2672,68	12
скандий	0,05	0,03	0,06	0,05	33
титан	4,60	3,91	1,59	3,37	47
ванадий	0,08	0,18	0,02	0,09	87
хром	0,19	0,43	0,66	0,43	55
марганец	1546,56	1035,02	1306,16	1295,91	20
железо	85,18	345,45	320,16	250,26	57
кобальт	0,05	0,04	0,06	0,05	20
никель	1,03	0,06	2,74	1,28	106
медь	7,14	13,31	5,80	8,75	46
цинк	32,79	70,17	52,91	51,96	36
галлий	0,08	0,09	0,08	0,08	7
мышьяк	0,02	0,05	0,04	0,04	42
стронций	52,01	55,60	136,16	81,26	59
иттрий	0,1	0,10	0,09	0,10	6
цирконий	0,06	—	—	0,06	173
молибден	0,23	0,50	—	0,37	103
кадмий	0,02	0,05	0,03	0,03	46
олово	—	3,45	0,34	1,90	154
барий	88,07	82,92	93,46	88,15	6
лантан	0,19	0,26	0,44	0,30	43
свинец	7,46	13,37	10,26	51,96	29

*Примечание: прочерк означает отсутствие или содержание элемента в образце ниже предела обнаружения.

Обращает на себя внимание широкое варьирование между содержанием отдельных элементов в разных образцах сбора, что может объясняться рядом причин, в первую очередь разным происхождением сырья, то есть заготовкой в разных географических районах. Наибольший коэффициент варьирования наблюдается для Sn и Ni. Менее всего изменяется в образцах содержание Ba, Ga и Y.

Наличие в сборе таких микроэлементов, как цинк, хром, марганец, медь, ванадий способно оказывать положительное влияние в терапии сахарного диабета [1,4].

Известно, что в водные извлечения различные микроэлементы переходят по-разному: обычно переходит в настои до 50% от содержания минеральных веществ в сырье [3]. В табл. 2 представлены данные по абсолютному содержанию элементов в настое и их процентному выходу. Как видно, наибольший выход отмечен для ванадия (100%) и титана (57%), наименьший – для свинца (1%). Не превышает 10% переход в настой Y>Fe>La, в интервале от 10 до 30% извлекаются Sc>Mn=Zn>Ga>Sr>B>Si=Cr>Ba>Sn>Cd, от 30 до 50% – Mg>As>Li>Al>P>Cu>Ni>Co.

Количественное соотношение элементов в настое хорошо коррелирует с таковым в сборе ($r=0,98$).

Таблица 2 – Элементный состав сбора противодиабетического и водного извлечения из него

Элемент	Содержание в сборе, мг/кг	Содержание в настое, мг/кг	Выход в настое, %
литий	0,02	0,001	45
бор	24,99	0,48	19
магний	2338,40	111,71	48
алюминий	125,24	5,56	44
кремний	587,20	10,42	17
фосфор	2647,86	108,14	41
скандий	0,06	0,002	29
титан	1,59	0,09	57
ванадий	0,02	0,002	100
хром	0,66	0,01	17
марганец	1306,16	32,61	25
железо	320,16	2,45	8
кобальт	0,06	0,002	31
никель	2,74	0,10	37
медь	5,80	0,23	40
цинк	52,91	1,33	25
галлий	0,08	0,002	23
мышьяк	0,04	0,002	47
стронций	136,16	2,66	20
иттрий	0,09	0,001	9
кадмий	0,03	0,0003	10
олово	0,34	0,004	11
барий	93,46	1,44	15
лантан	0,44	0,001	3
свинец	10,26	0,01	1

Данные показали, что микроэлементы, содержание которых имеет наибольшее значение для противодиабетических средств, переходят в настой из сырья. Марганец содержится в настое в количестве, соответствующем среднесуточной потребности. Содержание остальных элементов, хотя не соответствует терапевтически значимым концентрациям, но может служить дополнительным источником микроэлементов. Следует отметить, что микроэлементы в растениях находятся в органически связанной форме и более естественно вступают в биохимические процессы [5].

Библиографический список

1. Ванадийсодержащие соединения – новый класс терапевтических средств для лечения сахарного диабета / Н.Ф. Беляева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 4. – С. 344-360.
2. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / под ред. В.А. Тутельяна. – М.: Палея-М, 2001. – 560 с.
3. Гравель, И.В. Содержание микроэлементов в БАД и водных извлечениях из них / И.В. Гравель // Фармация. – 2005. – № 3. – С. 43-44.
4. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
5. Почему растения лечат / М.Я. Ловкова [и др.]. – М.: Наука, 1989. – 256 с.

УДК 615.451+577.346

Б.А. Чакчир, В.Ф. Апраксин, В.Ц. Болотова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Исследование радиационной стабильности кофеина бензоата натрия 10% и 20% растворов для инъекций

Радиационная стабильность многих лекарственных средств остается малоизученной [1,6]. Настоящая работа посвящена исследованию возможности радиационной стерилизации препаратов, представляющих собой достаточно концентрированные (массовая доля 10% и 20%) растворы кофеина бензоата натрия.

Для облучения образцов использовали мощную γ -облучательную установку «Исследователь». Суммарная активность всех кобальтовых (^{60}Co) источников радиации в облучательной установке составляла 19460 Кюри. Дозиметрия γ -излучения выполнялась химическим методом с помощью ферросульфатного дозиметра [7]. Влияние ионизирующего излучения на препараты изучали физико-химическими, химическими и фармакологическими методами [2,3,5].

Данные исследования химического состава облученного и необлученного препаратов свидетельствуют об относительно высокой радиационной стабильности фармакопейных растворов кофеина бензоата натрия 10% и 20% для инъекций. Никаких различий не было обнаружено в УФ, ИК и ЯМР спектрах кофеина бензоата натрия в радиостерилизованных (доза 25 кГр) и необлученных 10% и 20% растворах для инъекций. ИК спектры γ -облученных и нативных образцов совпадают по положению полос поглощения и по относительным интенсивностям. Спектры ЯМР кофеина бензоата натрия в радиостерилизованных и контрольных инъекционных растворах идентичны. Положение, форма и характер мультиплетности сигналов одинаковы. Хроматограммы радиостерилизованного (доза 25 кГр) и необлученного 20% раствора препарата практически не отличаются друг от друга. Это указывает на отсутствие в γ -облученном препарате продуктов радиолитического распада кофеина. Количественные характеристики хроматограмм γ -облученных и необлученных растворов кофеина бензоата натрия 20% для инъекций приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Количественные характеристики хроматограмм γ -облученных и необлученных растворов кофеина-бензоата натрия

Содержание, %	20	20	0,1	0,1
Доза облучения, кГр.	0	25	0	25
Относительная высота кофеина $\times 100$	33	33	3,3	1,2
Относительная высота продукта радиолитического распада $\times 100$	0	0,8	0	1,2

Как видно из результатов измерений, представленных в таблице, разложение кофеина бензоата натрия в 20% растворах для инъекций, подвергшихся радиационной стерилизации, весьма незначительно; изменение относительной высоты пика кофеина находится в пределах случайной погрешности хроматографического анализа. Тем не менее, в радиостерилизованном 20% растворе присутствуют следовые количества неидентифицированного продукта радиолитического распада.

В отличие от фармакопейных препаратов разбавленные водные растворы кофеина бензоата натрия обладают относительно высокой радиационной чувствительностью. Как показали результаты газохроматографического исследования (рис. 1 и 2), в γ -облученных 0,1% растворах кофеина бензоата натрия, кроме исходного алкалоида, находится неидентифицированный продукт его радиационно-химических превращений с временем удерживания 3,42 минуты. Количественно степень разложения кофеина оценивали как отношение разности относительных высот пиков для экстрактов облученного и контрольного растворов к высоте пика контрольного.

В результате выполненных расчетов установлено, что в 0,1% растворе кофеина бензоата натрия, подвергшемся радиационной обработке дозой 25 кГр, кофеин разрушается на $\approx 64\%$.

Радиационно-химические выходы разложения кофеина в разбавленных растворах относительно невелики (< 10). Отсюда следует, что радиационно-химические процессы, приводящие к разрушению кофеина в исследованных растворах, протекают по нецепному механизму [7].

Для фармакологической оценки препаратов до и после радиационной стерилизации использовали способы, позволяющие на достаточном для биологической статистики числе животных определить именно специфическую эффективность образцов [3,5]. Исследования проводились на половозрелых беспородных белых крысах – самцах, массой 180-250 г и белых мышах – самцах, массой 18-22 г.

Влияние препаратов на эмоциональную лабильность крыс-самцов и выраженность психоседативного эффекта определяли по результатам теста «открытое поле». Психоседативный эффект оценивали в условных единицах как сумму баллов в ответ на звуковой (хлопок) и тактильный (захват рукой) раздражители. Эмоциональную лабильность также определяли в условных единицах как сумму баллов при подсчете числа уриаций и дефекаций животных в течение 3 мин. пребывания их на площадке. Полученные результаты обрабатывали статистически [2]. По результатам эксперимента оценивали действие препарата на центральную нервную систему в условных единицах как сумму баллов. Данные представляли как средние значения по группам [5]. Результаты, характеризующие влияние ионизирующего излучения на биологическую активность указанных растворов, представлены в табл. 2.

Приведенные результаты свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между необлученными и подвергшимися радиационному воздействию инъекционными растворами кофеина бензоата натрия. Отсюда следует, что радиационная обработка указанных препаратов в дозах до 25 кГр существенно не влияет на их специфическую эффективность.

Вместе с тем 0,1% раствор кофеина бензоата натрия, подвергшийся воздействию стерилизующей дозы γ -излучения, частично инактивируется, что указывает на отсутствие у продуктов радиолитического распада соответствующей биологической активности.

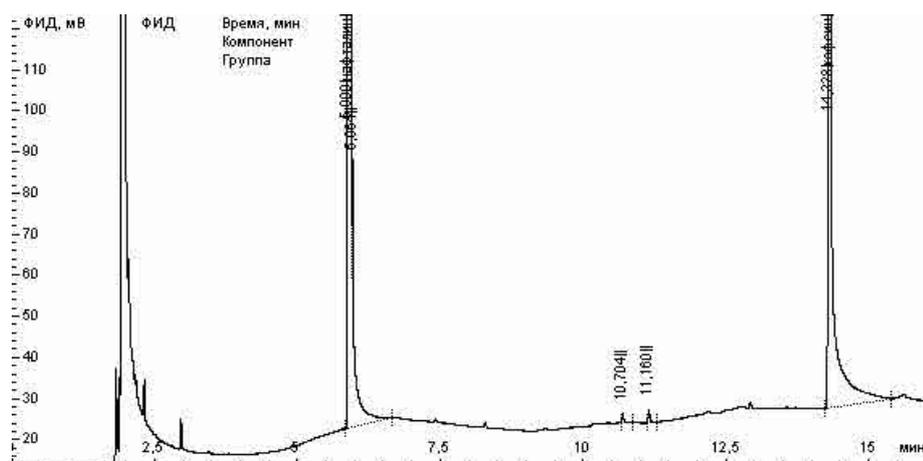


Рисунок 1 – Хроматограмма хлороформенного экстракта 0,1% раствора кофеина необлученного (скрининговый режим)

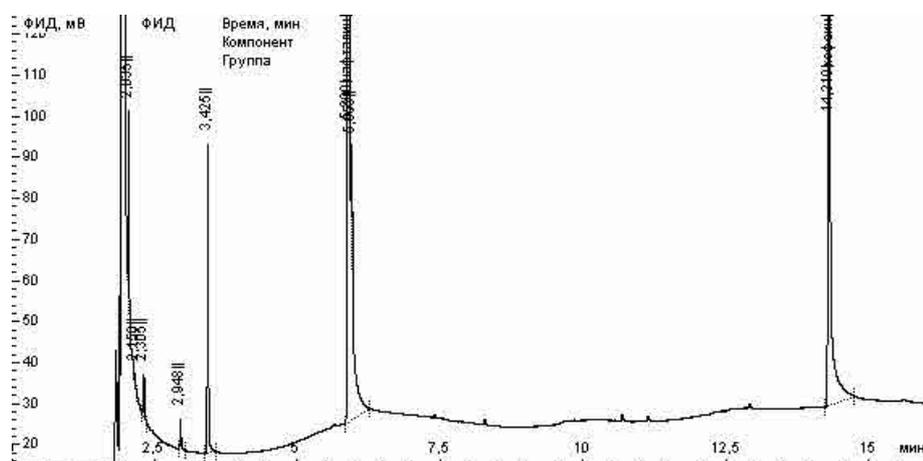


Рисунок 2 – Хроматограмма хлороформенного экстракта 0,1% раствора кофеина, облученного 25 кГр (скрининговый режим)

Таблица 2 – Влияние нативных и радиостерилизованных растворов кофеина бензоата натрия на этологический профиль крыс на модели «открытое поле» (n=10)

Содержание, %	Поглощённая доза радиации, кГр	Ориентировочная активность	M±m		
			Поисковая активность	Эмоциональная лабильность	Агрессивность
20	25	2,3±0,1	3,3±0,4	2,7±0,3	3,0±0,3
20	0	2,5±0,3	3,4±0,5	3,0±0,1	2,7±0,5
10	25	2,6±0,3	3,6±0,1	2,9±0,2	3,5±0,2
10	0	2,9±0,1	3,7±0,3	3,1±0,1	3,6±0,3
0,1	25	2,2±0,3	1,8±0,1	2,5±0,2	5,0±0,4

Острую токсичность оценивали при внутрибрюшинном введении крысам по методу Миллера-Гейтнера. Средние летальные дозы рассчитывали графическим способом. Наблюдение за животными осуществляли в течение 48 часов. Результаты проверки острой токсичности фармакопейных растворов кофеина бензоата натрия 10% и 20% для инъекций до и после облучения γ -квантами в дозе 25 кГр представлены в табл. 3. Из таблицы видно, что при внутрибрюшинном введении препаратов крысам и мышам средние летальные дозы необлучённых и γ -облучённых (доза 25 кГр) растворов кофеина бензоата натрия 10% и 20% для инъекций существенно не отличаются друг от друга.

Таблица 3 – Влияние стерилизующей дозы γ -излучения (25 кГр) на острую токсичность 20% раствора кофеина бензоата натрия

Животные	Поглощённая доза радиации, кГр	ЛД ₁₆ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₈₄ , мг/кг
Белые мыши-самцы	25	680,0	700,0±9,2	718,0
Белые мыши-самцы	0	686,0	710,0±10,5	723,0
Белые крысы-самцы	25	408,0	420,0±7,2	430,8
Белые крысы-самцы	0	411,6	426,0±8,5	433,8

Получены данные, указывающие на отсутствие достоверных различий между показателями биологической активности и острой токсичности радиостерилизованных и необлученных растворов кофеина бензоата натрия для инъекций. Установлено отсутствие в облученных γ -квантами в дозах 5 и 25 кГр фармакопейных препаратах продуктов радиолитического распада кофеина. Выявлено наличие таких продуктов в радиостерилизованных разбавленных растворах кофеина бензоата натрия.

Таким образом, в результате фармакохимического и фармакологического исследования обоснована возможность радиационной стерилизации фармакопейных растворов кофеина бензоата натрия 10% и 20% для инъекций. Вместе с тем показана непригодность радиационного метода стерилизации разбавленных растворов кофеина без их предварительной стабилизации из-за существенных радиационных повреждений кофеина.

Приведенные результаты позволяют также принять решение о пригодности к применению по назначению изученных препаратов, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения при авариях на объектах ядерной энергетики и в других экстремальных ситуациях.

Библиографический список

1. Чакчир, Б.А. Оценка радиационной стабильности дитироксима 15% раствора для инъекций / Б.А. Чакчир, В.Ф. Апраксин // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.* – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 396-398.
2. Бельский, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Бельский. – Л., 1963. – 151 с.
3. Вебер, В.Р. Клиническая фармакология: учебное пособие для студентов и врачей / В.Р. Вебер. – СПб.: Человек, 2004. – 448 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ЗАО «ИИА» Ремедиум», 2000. – 398 с.
6. Румянцев, В.В. Радиационная стерилизация медицинских изделий и пищевых продуктов / В.В. Румянцев // *Новые промышленные технологии.* – 2003. – № 1 (312). – С. 53-56.
7. Pikaev, A.K. Applied aspects of radiation chemistry of aqueous systems / A.K. Pikaev // *Radiat. Phys. Chem.* – 1983. – Vol. 22. – № 1-2. – P. 241.

УДК 615.451+577.346

О.Б. Чакчир, Е.И. Саканян**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург**

Влияние ионизирующей радиации на содержание эфирных масел в лекарственном растительном сырье и водных извлечениях из него

Снижение микробной загрязненности лекарственного растительного сырья до уровней, установленных нормативной документацией, может успешно достигаться его радиационной обработкой [2,3]. Однако подобная обработка конкретных объектов возможна только при отсутствии в них заметных радиационных повреждений, возникающих в результате радикал-радикальных, радикал-молекулярных и других процессов [4,5]. Вместе с тем радиационная стабильность лекарственного растительного сырья (ЛРС) и фитопрепаратов остаётся малоизученной.

Цель настоящей работы заключалась в определении радиационной стабильности действующих веществ, содержащихся в эфирномасличном растительном сырье и водных извлечениях из него.

Объектами исследования служили листья мяты, листья шалфея, листья эвкалипта, цветки ромашки, трава чабреца и настои из указанных видов эфирномасличного сырья, а также эфирные масла (мятное, эвкалиптовое и шалфея). Для изготовления настоев использовали методику, изложенную в Государственной фармакопее [1]. Образцы облучали, используя гамма-облучательную установку «Исследователь», суммарная активность кобальтовых (⁶⁰Co) источников в облучателе которой составила 19460 Кюри. Дозиметрию гамма-излучения проводили ферросульфатным дозиметром. Средняя мощность поглощённой дозы фотонного излучения равнялась 42,5 Гр/мин.

Содержание эфирных масел в гамма-облучённых и необлучённых образцах ЛРС определяли описанным в ГФХI методом перегонки с водяным паром (табл. 1) [1].

Таблица 1 – Влияние величины поглощённой дозы ионизирующей радиации на содержание эфирного масла в лекарственном растительном сырье

Лекарственное растительное сырьё	Поглощённая доза гамма-излучения, Гр	Содержание эфирного масла в сырье
Листья мяты перечной; влажность – 9,5%	0	1,26±0,10
	10000	1,20±0,11
	25000	1,21±0,09
Цветки ромашки аптечной; влажность – 7,4%	0	0,44±0,02
	10000	0,43±0,02
	25000	0,42±0,02
Листья шалфея лекарственного; влажность – 6,3%	0	1,96±0,10
	10000	1,95±0,17
	25000	1,86±0,07
Трава тимьяна ползучего (чабреца); влажность – 7,5%	0	0,91±0,04
	10000	0,92±0,03
	25000	0,92±0,04

Результаты определения, представленные в табл. 1, свидетельствуют о достаточно высокой устойчивости эфирномасличного ЛРС к радиационной обработке. Количественное содержание эфирного масла в исследованных видах ЛРС практически не изменяется даже при радиационном воздействии в дозе 25 кГр, обеспечивающей в условиях эксперимента стерильность облучённого объекта.

С целью выявления радиационных повреждений в облучённом ЛРС предварительно методами ГЖХ, ИК и ЯМР спектроскопии изучали качественный состав эфирных масел, выделенных из ЛРС методом перегонки, а также нативных и радиостерилизованных эфирных масел мяты, эвкалипта и шалфея промышленного производства.

Проведённое исследование показало, что качественный состав эфирных масел (количество пиков на хроматограммах, соответствующее количеству компонентов масла) и количественное содержание каждого компонента практически не изменяются после воздействия стерилизующей дозы радиации на исследуемые виды ЛРС и эфирные масла. Следовательно, гамма-излучение не приводит к появлению в образцах каких-либо продуктов радиационно-химических превращений действующих веществ эфирных масел.

Анализ ИК и ЯМР спектров показал, что у всех исследованных гамма-облучённых и необлучённых образцов они совпадают по наложению полос поглощения (по частотам) и относительным интенсивностям. В ЯМР спектрах изученных образцов отсутствуют различия между необлучёнными и облучёнными дозами до 25 кГр образцами по положению, форме и характеру мультиплетности сигналов.

Исследование зависимости радиационно-химического выхода разложения и степени радиолитического разложения эфирных масел в настоях из изученного ЛРС от величины поглощённой дозы (табл. 2) свидетельствует об их относительно высокой радиационной чувствительности. Так, гамма-излучение в дозе 0,5 кГр приводит к разложению эфирных масел в настоях от 15,5 до 6,1% в зависимости от вида ЛРС. Дальнейшее увеличение дозы гамма-излучения до 10 кГр приводит к значительному радиоиндуцированному снижению содержания эфирных масел во всех изученных настоях.

Таблица 2 – Влияние величины поглощённой дозы ионизирующей радиации на степень радиолитического разложения и радиационно-химический выход разложения эфирных масел, G (-M), в настоях из ЛРС

Водное извлечение из ЛРС	Поглощённая доза гамма-излучения, кГр			
	5,0		10,0	
	Степень радиолитического разложения	G (-M), мол./100 эВ	Степень радиолитического разложения	G (-M), мол./100 эВ
Настой из травы чабреца	15,5±0,4	9,87	67,7±0,9	2,14
Настой из листьев эвкалипта	6,1±0,2	7,56	14,2±0,4	0,89
Настой из листьев мяты	7,5±0,2	9,14	18,0±0,5	1,10
Настой из листьев шалфея	8,7±0,3	8,74	46,5±0,6	2,39

Таким образом, воздействие гамма-излучения радиоактивного кобальта (^{60}Co) в дозах до 25 кГр не оказывает заметного влияния на качественный состав и количественное содержание эфирного масла в эфирномасличном растительном сырье. Радиационный метод может применяться для деконтаминации листьев мяты перечной, цветков ромашки аптечной, листьев шалфея лекарственного и травы тимьяна ползучего (чабреца). Ра-

диационная деконтаминация водных извлечений из указанного сырья без предварительной стабилизации невозможна из-за существенных радиационных повреждений действующих веществ.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. К вопросу использования ионизирующей радиации для деконтаминации лекарственного растительного сырья / О.Б. Чакчир [и др.] // Итоги и перспективы развития традиционной медицины в России: материалы науч. юбил. конф., посвящ. 25-летию со дня открытия в Москве Центрального научно-исследовательского института рефлексотерапии. – М., 2002. – С. 233-234.
3. Чакчир, О.Б. Некоторые закономерности деконтаминации лекарственного растительного сырья ионизирующими излучениями / О.Б. Чакчир, Т.С. Потехина, Е.И. Саканян // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы V Междунар. съезда. – СПб., 2003. – С. 557-559.
4. Румянцев, В.В. Радиационная стерилизация медицинских изделий и пищевых продуктов / В.В. Румянцев // Новые промышленные технологии. – 2003. – № 1 (312). – С. 53-56.
5. Pikaew, A.K. Applied aspects of radiation chemistry of aqueous systems / A.K. Pikaew // Radiat. Phys. Chem. – 1983. – Vol. 2, № 1-2. – P. 241-257.

УДК 543(001.8)+54.062+547.56+543.22+615.43:633.88

Ю.И. Шабалдина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Разработка методик качественного и количественного анализа нового сбора и экстракта для лечения и профилактики заболеваний пародонта

Терапия заболеваний пародонта является одной из самых сложных проблем современной стоматологии [2]. В связи с чем актуальной задачей представляется поиск новых эффективных и безопасных средств для лечения данной патологии. Широкое применение в стоматологии препаратов на основе лекарственного растительного сырья обусловлено их относительной безопасностью, низким уровнем аллергических и нежелательных лекарственных реакций в сочетании с выраженной эффективностью, благодаря содержанию целого спектра биологически активных веществ, оказывающих воздействие на различные звенья патогенеза заболеваний [1].

В состав сбора включены кровохлебки лекарственной корневища и корни, имбиря корневища и солодки корни. Компоненты отобраны на основе данных о химическом составе сырья, с учетом оказываемого им фармакологического действия.

Целью нашей работы явилось исследование по разработке методов контроля качества сбора и сухого экстракта для лечения и профилактики заболеваний пародонта. Объектом исследования служил сбор и сухой экстракт, полученный на его основе. Для качественной характеристики и количественной оценки сбора и сухого экстракта нами разработаны методики анализа с использованием хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) и спектрофотометрии.

Экспериментальная часть

Тонкослойную хроматографию проводили на хроматографических пластинках Kieselgel 40 F254; E. Merck, Darmstadt.

Методика проведения анализа. 1 г измельченного сбора помещали в колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 70% и нагревали на кипящей водяной бане 30 минут при периодическом перемешивании. Извлечение охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр.

На стартовую линию, отстоящую на 1,5 см от края хроматографической пластинки наносили 5 мкл извлечения и 1% спиртовых растворов свидетелей: рутина, кверцетина, лютеолин-7-гликозида, галловой кислоты, танина, ликуразида. Пластинку помещали в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение 1 часа смесью растворителей этилацетат – уксусная кислота – вода (25:5:5), и хроматографировали восходящим способом. Затем пластинку высушивали на воздухе и просматривали в УФ свете при длине волны 254 и 360 нм. На хроматограмме спиртового извлечения из сбора при длине волны 360 нм проявлялись зоны адсорбции желтовато-коричневого цвета с R_f около 0,11 – ликуразид, коричневого цвета с R_f около 0,53 – лютеолин-7-гликозид, желтоватого цвета с R_f около 0,61 – танин; при длине волны 254 нм: зона адсорбции синеволетового цвета с R_f около 0,93 – галловая кислота.

Для количественной оценки разработана методика определения суммы фенольных соединений методом спектрофотометрии. Исследование проводили с помощью спектрофотометра Gelious (США).

Согласно полученным данным максимум поглощения исследуемого раствора находится в УФ области спектра при длине волны 271,5±2 нм и совпадает с максимумом поглощения спиртового раствора кислоты галловой 267±2 нм. Таким образом, в качестве аналитической длины волны возможно использование 269 нм.

Методика определения. Около 2,5 г (точная навеска) сбора, измельчённого до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, помещали в колбу объёмом 200 мл, прибавляли 30 мл спирта этилового 70%, и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. После охлаждения смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл через бумажный фильтр и объём доводили соответствующим растворителем до метки (раствор А), 2 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводили соответствующим растворителем до метки и перемешивали (испытуемый раствор).

Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя жидкости 10 мм при длине волны 269 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО галловой кислоты. Для этого 0,05 г (точная навеска) кислоты галловой помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл спирта этилового 70% и перемешивали до растворения, затем доводили объём до метки тем же растворителем. 2 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки тем же растворителем (СО).

Содержание суммы фенольных соединений в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырьё рассчитывали с помощью формулы:

$$X_{\%} = \frac{A_* \times M \times 2 \times 100 \times 250 \times 100 \times 100}{A \times 100 \times 100 \times a \times 2 \times (100 - W)}$$

где A_* – оптическая плотность испытуемого раствора; A – оптическая плотность СО галловой кислоты; M – масса СО галловой кислоты, г; a – масса навески сбора; W – содержание влаги в сборе, %.

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенольных соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы фенольных соединений в исследуемом сборе

f	X, %	S ²	S	P, %	t(f,P)	ΔX	E, %
4	5,3	0,025	0,158	95	2,78	0,20	±3,70

Качественное исследование экстракта проводили методом ВЭЖХ на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы “GILSTON”, модель 305 (Франция); инжектор ручной, модель RHEODYNE 7125 USA с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для Windows.

В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка размером 4,6×250 мм PLATINUM EPS C 18 100, размер частиц 5 микрон.

В качестве подвижной фазы метанол – вода – фосфорная кислота концентрированная в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 0,5 мл/мин. Продолжительность анализа 60 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ детектора “GILSTON” UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм.

Методика проведения анализа. Около 1,0 г (точная навеска) экстракта помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли по 50 мл спирта этилового 70%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания спиртоводной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объёмом 100 мл и доводили спиртом этиловым 70% до метки (исследуемый раствор).

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения в спирте этиловом 70%: рутина, кверцетин, лютеолин, лютеолин-7-гликозида, кислоты галловой, кислоты кофейной, кислоты хлорогеновой, гиперозида, геспередина, апигенина, кислоты феруловой, витексина, робинина, гликуразида, кислоты глицирризиновой, байкалина. По 20 мкл исследуемых растворов и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали по приведенной выше методике. Результаты проведенных исследований приведены на рис. 1.

Для количественного определения использована методика определения суммы фенольных соединений в экстракте. Согласно полученным данным максимум поглощения исследуемого раствора находится в УФ области спектра при длине волны 271,5±2 нм и совпадает с максимумом поглощения спиртового раствора кислоты галловой 267±2 нм. Таким образом, в качестве аналитической длины волны возможно использование 269 нм.

Методика определения. Около 0,5 г (точная навеска) экстракта помещали в колбу объёмом 200 мл, прибавляли 30 мл спирта этилового 70% и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. После охлаждения смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл через бумажный фильтр и объём доводили соответствующим растворителем до метки (раствор А). 2 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл доводили соответствующим растворителем до метки и перемешивали (испытуемый раствор).

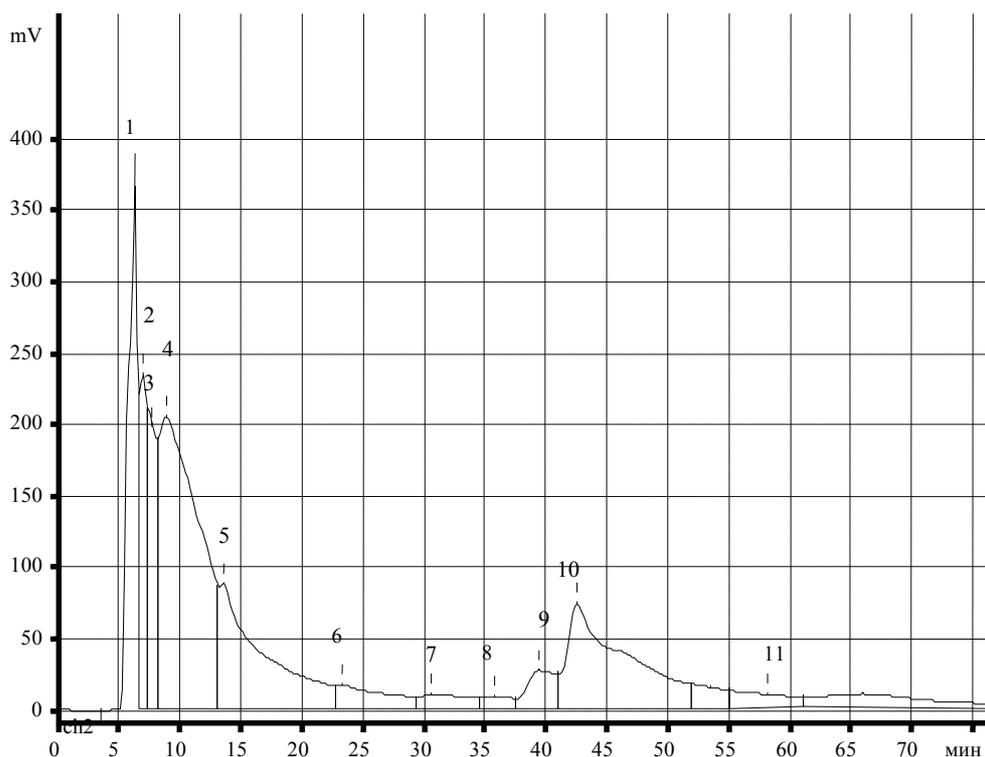


Рисунок 1 – Хроматограмма ВЭЖХ экстракт: 1 – кислота галловая, 2 – катехин, 3 – кислота хлорогеновая, 4 – кислота кофейная, 5 – лютеолин-7-гликозид, 6 – кислота глицирризиновая, 7 – ликуразид, 8 – робинин, 9 – байкалин, 10 – кверцетин, 11 – дигидрокверцетин

Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 269 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО кислоты галловой. Формула расчета содержания суммы фенольных соединений аналогична таковой для сбора. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенольных соединений представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы фенольных соединений в исследуемом сборе

f	X, %	S ²	S	P, %	t(f,P)	ΔX	E, %
4	15,3	0,025	0,158	95	2,78	0,20	±3,70

Таким образом, содержание суммы фенольных соединений в пересчете на кислоту галловую в экстракте составляет около 15,3%. Полученные в результате данные могут быть использованы при разработке нормативной документации на исследуемый экстракт.

Библиографический список

1. Барер, Г.М. Обоснование применения фитоконцентратов в реабилитации больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Г.М. Барер, Т.Н. Суворова // *Топ-медицина*. – 1997. – № 2. – С. 29-30.
2. Цепов, Л.М. Лечение хронического генерализованного пародонтита: движение стоматологов по замкнутому кругу. Является ли оно эффективным? / Л.М. Цепов // *Пародонтология*. – 2006. – № 3. – С. 15-17.

УДК 615.32:547.9+543.544

О.В. Шарова

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Проблемы стандартизации сырья и создания препаратов на основе цветков календулы лекарственной

В настоящее время на фоне такого явления, как фальсификация лекарственных средств особую актуальность приобретают исследования, направленные на совершенствование методик качественного анализа лекарственного растительного сырья (ЛРС) и фитопрепаратов.

Одним из растительных объектов, представляющих в этом отношении интерес, является календула лекарственная, или ноготки лекарственные (*Calendula officinalis* L.), относительно которой в ГФХІ отсутствует раздел «Качественные реакции».

Календула лекарственная – это однолетнее растение с красивыми оранжево-желтыми душистыми цветками, которое пришло к нам из Средиземноморья и широко используется не только в декоративном цветоводстве, но и введено в отечественную фармакопею как ценнейшее лекарственное растение [1]. Календула находит применение как ранозаживляющее, противовоспалительное средство, обладающее также регенерирующими, желчегонными и отхаркивающими свойствами [5].

Широкий спектр фармакологического действия цветков календулы обусловлен содержанием различных классов биологически активных соединений (БАС). К ведущей группе БАС относятся витамины, а именно: каротиноиды (α - и β -каротин, ликопин, лютеин, виолаксантин, флавоксантин, рубиксантин и др.) (около 30 мг%). Установлено, что содержание каротиноидов в сырье коррелирует со степенью махровости соцветий, а также зависит от способа сушки и условий хранения [2]. Вторая группа биологически активных соединений представлена флавоноидами (0,33-0,88%), в частности, гликозидами кемпферола, кверцетина и изорамнетина. К группе БАС следует также относить сапонины (календулозиды – гликозиды олеаноловой кислоты). Среди тритерпеноидов обнаружены также производные лупеола – арнидиол и фаррадиол. Запах цветков обусловлен наличием следов эфирного масла (до 0,12%). Кроме того, в соцветиях ноготков содержатся дубильные вещества (6%), смолы, органические кислоты, горечи, слизи, β -ситостерин, следы салициловой кислоты, алкалоидов [2,3].

Цель настоящей работы – исследование по разработке методик качественного анализа сырья «Ноготков цветки» и препаратов на основе этого сырья.

Объекты исследования

1. Лекарственное растительное сырье – цветки календулы лекарственной, или ноготки (сорт «Рыжик»), культивируемые промышленным способом в специализированных предприятиях Самарской области: СГПУ «Сергиевский» (п. Антоновка), ЗАО «Самаралектравы» и ООО «Кентавр» (с. Березовка).

2. Промышленные образцы лекарственного средства «Календулы настойка» и календулы лекарственной настойка, полученная в лабораторных условиях на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ.

3. Рабочий стандартный образец β -каротина.

4. Государственные стандартные образцы (ГСО) гиперозида и рутина.

5. Индивидуальные флавоноиды, выделенные из цветков календулы лекарственной.

Для получения настойки использовали метод модифицированной реперколяции, разработанный на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ [4]. Экстракцию суммы веществ проводили спиртом этиловым 70%.

Образцы цветков ноготков для получения настойки в лабораторных условиях были собраны в соответствующие сроки заготовки, высушены воздушно-теневым способом и соответствовали требованиям, предъявляемым ГФХІ к данному виду сырья по разделам «Внешние признаки», «Микроскопия», «Числовые показатели» [1].

Для проведения качественного химического анализа использовали химические реакции, хроматографию в тонком слое сорбента на пластинках «Силуфол УФ-254», «Сорбфил ПТСХ-ПА-УФ», УФ спектроскопию.

Результаты и обсуждение

С целью обоснования методик качественного и количественного анализа нами проведена препаративная хроматографическая работа по выделению доминирующего флавоноида.

С использованием колоночной хроматографии и последующей перекристаллизацией получено индивидуальное вещество, которое по физико-химическим константам, данным УФ и ЯМР спектрам, охарактеризовано как 3-О-рутинозид изорамнетина.

В целях совершенствования методик стандартизации лекарственного растительного сырья календулы мы считаем целесообразным включение в раздел «Качественные реакции» метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием государственного стандартного образца (ГСО) рутина. На наш взгляд, использование ГСО рутина более рационально по сравнению с другими стандартами в силу его доступности и широты применения в фармацевтическом анализе.

Данный метод позволяет ориентироваться на наличие в цветках календулы лекарственной доминирующего диагностического флавоноида (3-О-рутинозид-изорамнетина) данного лекарственного растительного сырья, близкого по хроматографической подвижности к рутину (R_s около 1,1).

Для достижения поставленной цели проводили фитохимическое исследование по содержанию БАС в цветках календулы с использованием тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Силуфол УФ-254». На линию старта пластинки «Силуфол УФ-254» микропипеткой наносили 0,02 мл водно-спиртового извлечения.

Хроматографическую пластинку помещали в камеру, которую предварительно насыщали не менее 24 ч. смесью растворителей: хлороформ – спирт – вода (26:14:3), и хроматографировали восходящим способом.

Когда фронт растворителей проходил около 13 см, пластинку вынимали из камеры, сушили на воздухе в течение 5 мин. и просматривали в видимом свете. На хроматограмме извлечения обнаруживается пятно желтого цвета с величиной R_f около 0,9 (β -каротин). При просмотре хроматограммы в УФ свете при длине волны 254 нм обнаруживаются также три пятна с фиолетовой флуоресценцией (флавоноиды).

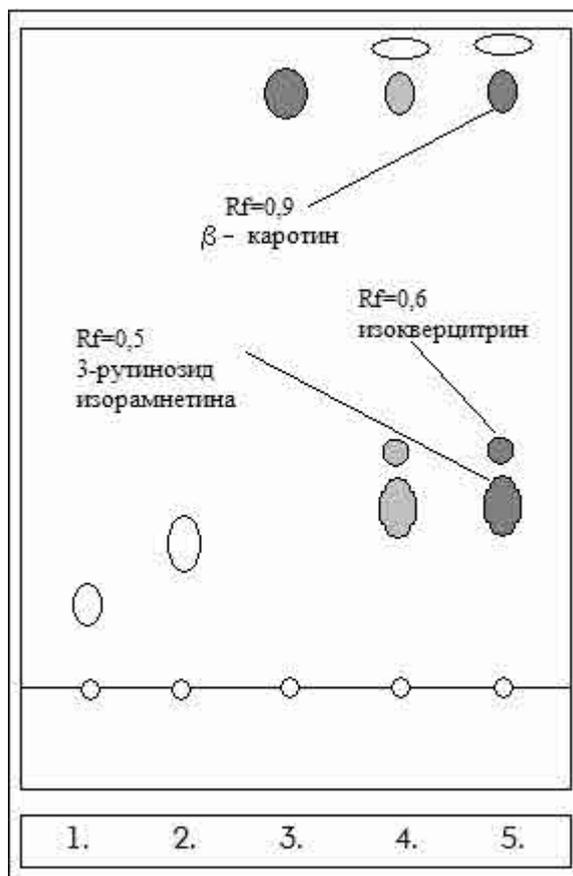


Рисунок 1 – ТСХ-анализ сырья «Ноготков цветки» («Силуфол УФ -254», система растворителей: хлороформ – спирт этиловый (2:1), проявитель: раствор фосфорновольфрамовой кислоты): 1 – Государственный стандартный образец рутина; 2 – Государственный стандартный образец гиперозида; 3 – рабочий стандартный образец β -каротина; 4 – извлечение из цветков календулы лекарственной на спирте этиловом 40%; 5 – извлечение из цветков календулы лекарственной на спирте этиловом 70%

При проявлении хроматограммы извлечений щелочным раствором диазобензолсульфоуксусной кислоты (рис. 2) обнаруживается доминирующее пятно желто-оранжевого цвета с R_f около 0,5 (3-О-рутинозид изорамнетина). Это вещество по отношению к пятну ГСО рутина имеет значение R_s около 1,1. Кроме того, в этих условиях обнаруживается второе менее интенсивное пятно желтого цвета ($R_f=0,6$), которое, предположительно, соответствует изохверцитрину.

С целью обнаружения терпеноидов хроматограмму проявляли раствором кислоты фосфорновольфрамовой (рис. 1) (нагревание при 100-105°C). При этом пятно β -каротина (с R_f около 0,9) приобретает розоватое окрашивание и наблюдается появление вещества с R_f около 0,85 (олеаноловая кислота и β -ситостерин), а также веществ с R_f около 0,2 и 0,3 (тритерпеновые сапонины), имеющих величину R_s относительно рутина 0,5 и 0,8. На наш взгляд, использование в качестве стандарта эсцина (компонента семян каштана конского), упоминаемого в одной из статей [7] не рационально в связи с тем, что эсцин не содержится в цветках календулы. Роль стандарта в данном случае может выполнить рутин. Применение рутина позволит упростить методику качественного анализа цветков календулы лекарственной.

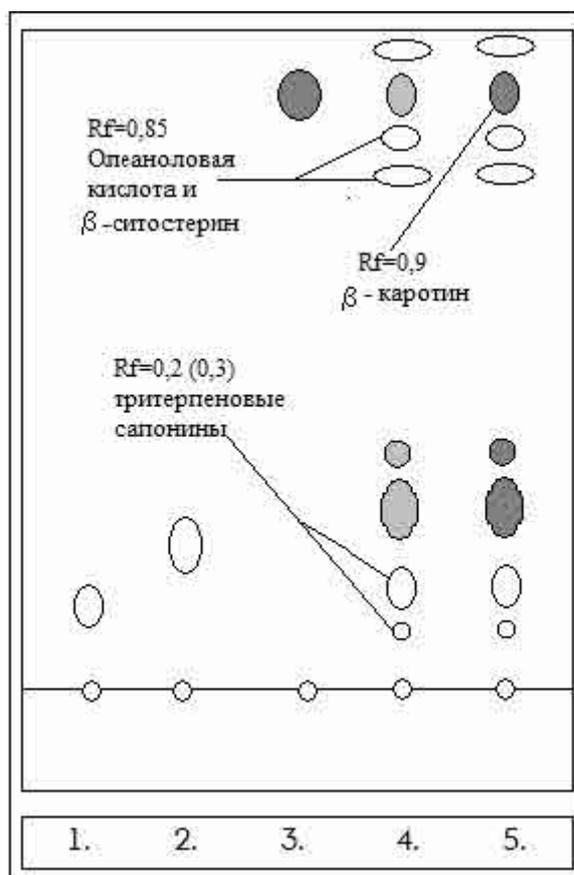


Рисунок 2 – ТСХ-анализ сырья «Ноготков цветки» («Силуфол УФ -254», система растворителей: хлороформ – спирт этиловый (2:1), проявитель: раствор диазобензолсульфокислоты): 1 – Государственный стандартный образец рутина; 2 – Государственный стандартный образец гиперозида; 3 – рабочий стандартный образец β -каротина; 4 – извлечение из цветков календулы лекарственной на спирте этиловом 40%; 5 – извлечение из цветков календулы лекарственной на спирте этиловом 70%

Подготовка пластинок. Пластины «Силуфол УФ 254» 15×15 см или «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» (ТУ 26-11-17-89) разрезают поперек линий накатки соответственно на 2 части размером 15×7,5 см или на 2 части 10×5 см (сорбфил) и перед использованием активируют в сушильном шкафу при 100-105°C в течение 1 ч.

Приготовление раствора диазобензолсульфокислоты. 0,01 г диазобензолсульфокислоты (ГФХ, стр. 876) растворяют в 10 мл раствора натрия карбоната, 10 г/100 мл.

Раствор используют свежеприготовленным.

Приготовление раствора кислоты фосфорновольфрамовой. 0,3 г фосфорновольфрамовой кислоты (ГФХ, стр. 912) растворяют в 0,8 мл разведенной хлороводородной кислоты и разбавляют водой до 10 мл.

Для целей стандартизации цветков календулы предложена также цианидиновая реакция, с помощью которой определяют наличие флавоноидов в спирте этиловом 95%.

Выводы

1. Проведено изучение качественного состава биологически активных веществ лекарственного растительного сырья «Ноготков цветки» и установлен доминирующий флавоноидный компонент, идентифицированный как 3-О-рутинозид изораментина.

2. На основе результатов химического исследования цветков календулы разработаны методологические подходы к стандартизации сырья и препаратов календулы лекарственной, заключающиеся в определении каротиноидов, флавоноидов и сапонинов.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 237-238.

2. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт»; СамГМУ, 2004. – 1180 с.
3. Куркин, В.А. Иллюстрированный словарь терминов и понятий в фармакогнозии: учебное пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов, врачей и фармацевтических работников / В.А. Куркин, В.Ф. Новодранова, Т.В. Куркина. – М.-Самара: ГП «Перспектива»; СамГМУ, 2002. – 188 с.
4. Пат. 134584 Российская Федерация, А61К35/78. Способ получения иммуномодулирующего препарата «Настойка эхинацеи пурпурной» / В.А. Куркин [и др.] (РФ). – Бюл. – 1999. – № 23.
5. Ладыгина, Е.Я. Календула лекарственная / Е.Я. Ладыгина // Фармация. – 1992. – Т. 40, № 4. – С. 84-86.
6. Самылина, И.А. Сравнительное изучение настоек календулы / И.А. Самылина, Н.С. Терешина // Фармация. – 2005. – Т. 53, № 6. – С. 6-8.
7. Оценка содержания суммы флавоноидов в настойке календулы / Е.К. Слеува [и др.] // Фармация. – 2003. – Т. 51, № 1. – С. 13-15.

УДК 615.31:547.458].011

Г.Н. Шестаков

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Сравнительная оценка продуктов взаимодействия «Тризофлана-М» с β-циклодекстрином и с пектином

Известно, что вещества флавоноидной природы обладают низкой растворимостью в воде, а следовательно, и низкой биологической доступностью. Для повышения биодоступности используют различные методы, одним из которых является получение продуктов взаимодействия флавоноидов с β-циклодекстрином и композиций с пектином.

Предварительными опытами были определены оптимальные условия получения продуктов взаимодействия индивидуальных флавоноидных соединений таких как рутин и кверцетин с β-циклодекстрином, а также изучено влияние перемешивания, температуры и концентрации исследуемых веществ на выход продукта. Учитывая полученные результаты, был получен продукт взаимодействия кверцетина с ЦД в молярном соотношении 1:3.

Для сравнительной оценки биологической доступности полученного продукта с чистым кверцетином и физической смесью кверцетин – ЦД в молярном соотношении 1:3 мы использовали тест «растворение» по известной методике [2].

Применение пектина основано на его антитоксическом и противовоспалительном действии и усилении детоксицирующего действия флавоноидов. Пектин способен связывать ионы тяжелых металлов [1], что имеет большое значение для стабилизации лекарственных препаратов. Пектину также отводится очень важная роль вспомогательного вещества в процессе приготовления такой лекарственной формы, как гранулы. Используемый «Тризофлан-М» представляющий собой сумму флавоноидов травы клевера красного, трудно растворим в воде, вследствие чего в водной среде он находится в виде осадка кристаллических и аморфных компонентов. Кроме того, он образует конгломераты, которые могут иммобилизоваться на стенках желудочно-кишечного тракта. Пектин был использован для солюбилизации нерастворимых компонентов и повышения вязкости среды, так как водные растворы пектина обладают высокой вязкостью, большой поверхностной активностью и гелеобразующей способностью, что значительно повышает биодоступность лекарственных препаратов в сочетании с пектином, снижает их токсичность. Согласно литературным данным [3] установлено, что применение сахарозы в качестве вспомогательного вещества значительно усиливает желирующие свойства пектина за счет образования структурированных гелей и снижает вязкость пектина без нарушения фармакологической активности готовой лекарственной формы. Также было установлено, что в качестве увлажнителя оптимальным является спирт этиловый 40%. Учитывая всё вышесказанное, нами были составлены сложные комбинированные сочетания. Для выбора оптимальной прописи полученные гранулы контролировали по показателю распадаемости [2]. Установлено, что оптимальным сочетанием по показателю распадаемости является «Тризофлан-М» – сахараза – пектин (1:5:5). С учетом полученных результатов была разработана следующая технологическая схема лекарственных гранул, которые не комкуются, т.е. не обладают гигроскопичностью.

Для выбора оптимальной лекарственной формы с улучшенными биофармацевтическими свойствами нами было изучено изменение растворимости субстанции «Тризофлана-М» по сравнению с физическими смесями в различных соотношениях продуктов взаимодействия «Тризофлана-М» с ЦД и с пектином. Изучение изменения растворимости проводили методом «вращающаяся корзинка». Полученные результаты представлены на рис. 1.

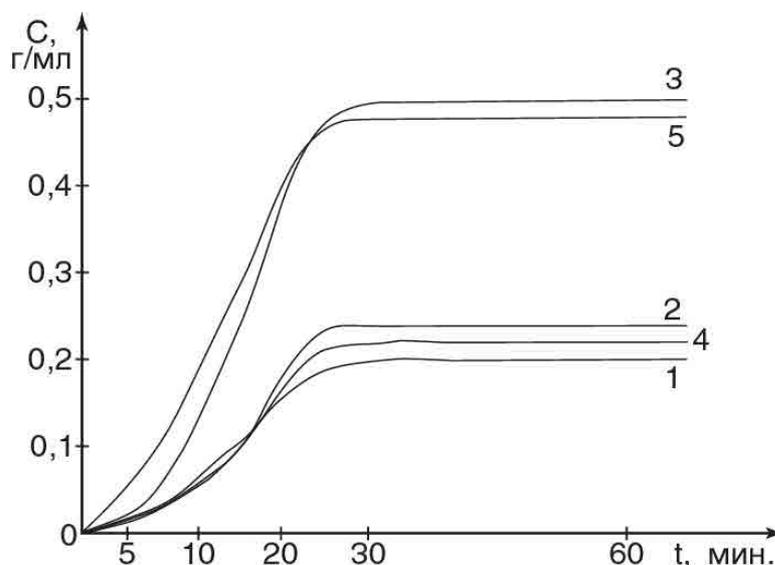


Рисунок 1 – Кривые высвобождения «Тризофлана-М», физических смесей, продуктов взаимодействия «Тризофлана-М» с ЦД и с пектином: 1 – «Тризофлан-М»; 2 – физическая смесь «Тризофлан-М» – ЦД (1:3); 3 – продукт взаимодействия, полученный методом замешивания в соотношении «Тризофлан-М» – ЦД (1:3); 4 – физическая смесь «Тризофлан-М» – пектин – сахароза (1:5:5); 5 – продукт взаимодействия: «Тризофлан-М» – пектин – сахароза (1:5:5)

Как следует из рисунка, для «Тризофлана-М» наблюдается повышение растворимости в 2,2 раза по сравнению с чистым «Тризофланом-М» как в продукте взаимодействия с пектином, так и в продукте взаимодействия с ЦД, что может служить основанием для использования разработанных лекарственных форм (гранулы) в качестве нового лекарственного средства, обладающего гипополипидемическим действием.

Библиографический список

1. Аналитические исследования по изучению взаимодействия пектиновых веществ с металлами / В.А. Компанцев [и др.] // Изв. Северо-Кавказского науч. центра высшей школы. Серия: Тех. науки. – 1991. – № 3. – С. 25-29.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Пектин. Применение пектина / Т.И. Костенко [и др.]. – Киев: Изд-во Ассоциация «Пектин», 1992. – 52 с.

УДК 615.27.074:543.422.3-74

Т.Н. Шкарина, И.В. Исаева

Институт стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва

ИК спектроскопия гликозаминогликанов

Одним из методов идентификации отдельных представителей гликозаминогликанов (ГАГ) является метод ИК спектроскопии. В настоящее время в Фармакопею USP 29-NF 24 [3] и Европейскую Фармакопею EP [4] включен метод ИК спектроскопии для подтверждения подлинности хондроитин сульфата (ХС) и гиалуроната натрия. Этот метод используется зарубежными компаниями для идентификации препаратов на основе гепарина и хондроитин сульфата. В отечественных нормативных документах этот метод не получил широкого признания. Объектом настоящего исследования является ХС. Для получения рисунка типичного ИК спектра ХС с целью включения его в действующую ФС были изучены спектры в ИК области в диапазоне длин волн от 4000 до 400 см⁻¹ ХС из различных источников и различных представителей ГАГ. Помимо этого, была изучена возможность использования метода ИК спектроскопии горизонтального нарушенного полного внутреннего отражения (НАТР) для подтверждения подлинности различных типов ГАГ. Метод НАТР по сравнению с методом пропускания является более простым и экспрессным, не требующим дополнительной пробоподготовки образца. Были получены ИК спектры горизонтального нарушенного полного внутреннего отражения хондроитина сульфата (ХС), гепарина, сульфатированных гликозаминогликанов роговицы глаз свиней (СГАГ), гиалуроновой кислоты, дерматан сульфата (ДС) и кератан сульфата (КС).

Исследование проводили на однолучевом интерференционном ИК спектрометре Digilab Co Pharmalyzir, США, параметры записи 4000-400 см^{-1} . Перед получением ИК спектров испытуемых образцов снимали фоновый спектр (воздух). Обработку спектров проводили с использованием программы Digilab Merlin.

В работе использовали ХС фирм Bioiberica, Испания, ОАО «Синтез», г. Курган, BIOFAC, Дания, гепарин Chemo Iberica, Испания, СГАГ ООО НЭП «Микрохирургия глаза», ДС фирмы Sigma, КС (керакол, НПО «Иммунопрепарат»), калиевую соль гиалуроновой кислоты Олайнского завода.

ИК спектры различных типов ГАГ в дисках с калия бромидом представлены на рис. 1. Характеристические полосы поглощения для ХС наблюдаются при длинах волн 590, 720, 820, 850, 925, 1030, 1060, 1120, 1150, 1235, 1310, 1375, 1410, 1560, 1630-1650 см^{-1} ; для гепарина – при 690, 795, 815, 890, 940, 990, 1020, 1115, 1140, 1230, 1380, 1415, 1615 см^{-1} ; для гиалуроновой кислоты – при 610, 895, 945, 1049, 1080, 1150, 1235, 1280, 1315, 1375, 1410, 1615 см^{-1} , соответственно, что согласуется с литературными данными [1].

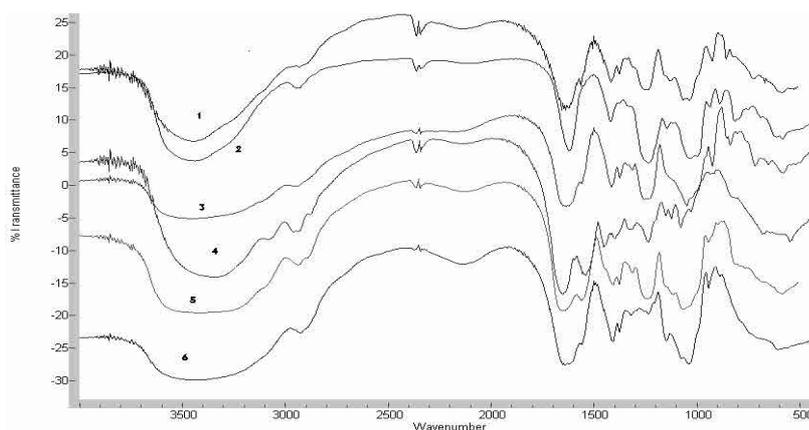


Рисунок 1 – ИК спектры ГАГ: 1 – ХС; 2 – гепарина; 3 – ДС; 4 – КС; 5 – СГАГ; 6 – гиалуроновой кислоты

ХС и гепарин являются сульфатированными ГАГ. В ХС сульфогруппы обнаруживают себя в виде полос поглощения при 850, 820 см^{-1} для ХС и 795, в гепарине – при 815, 990, 1235 см^{-1} , в спектрах гиалуроновой кислоты они отсутствуют. В ИК спектре ХС при длине волны 1632 см^{-1} наблюдается сильная полоса поглощения, обусловленная колебаниями амид I N-ацетильных остатков D-галактозамина, в ИК спектре гепарина – полоса поглощения при длине волны 1610 см^{-1} , обусловленная неацетилованным глюкозамином. ИК спектр СГАГ из роговицы глаз свиней имеет следующие характеристики: полоса в области 1640-1650 см^{-1} (амид I), два пика в области 1425-1380 см^{-1} (COO-), 1377 и 1240 см^{-1} (S=O), небольшое плечо при 1260 см^{-1} , пик в области 1070 см^{-1} , небольшие полосы 1115, 990 см^{-1} и плечи при 1150 и 1030 см^{-1} . В результате установлено, что ИК спектр СГАГ из роговицы глаз свиней согласуется по расположению полос с ИК спектром ГАГ из роговицы глаз КРС [2].

ХС обычно выделяют из трахей крупного рогатого скота (КРС), носовых хрящей свиней, а также хрящей крупных рыб (акул) и китов. Для подтверждения подлинности ХС в лекарственных средствах используется государственный стандартный образец ХС, выделенный из трахей КРС и представляющий собой смесь ХС-4 и ХС-6. ХС-4 и ХС-6 – изомеры, отличающиеся локализацией сульфатной группы – у 4-го или 6-го углеродного атома в молекуле галактозамина. Были сняты ИК спектры ХС из различных источников – трахей КРС, хрящевой ткани свиньи, куриного хряща и хряща акулы (рис. 2).

В области 1000-400 см^{-1} выявлены различия между ХС из хрящей акулы и остальными образцами ХС. ИК спектры ХС из трахей КРС, куриного хряща и хрящевой ткани свиньи сходны и отличаются от ИК спектра ХС из хряща акулы, представляющего собой ХС-6.

В диапазоне длин волн 4000-400 см^{-1} сняты ИК спектры горизонтального нарушенного полного внутреннего отражения различных представителей ГАГ – ХС, гепарина, СГАГ, КС, гиалуроновой кислоты.

Установлены различия в ИК-спектрах отражения различных представителей ГАГ в области длин волн 1500-400 см^{-1} (область отпечатков пальцев), что согласуется с различиями в ИК спектрах поглощения различных ГАГ, снятых в таблетках с калия бромидом.

На основе экспериментальных данных в ФС на «Сульфатированные гликозаминогликаны-стандартный образец» включен ИК спектр, позволяющий отличить СГАГ роговицы от ХС, гепарина и других ГАГ. По результатам работы в проект ФС на ХС для ГФ XII изд. включён ИК спектр.

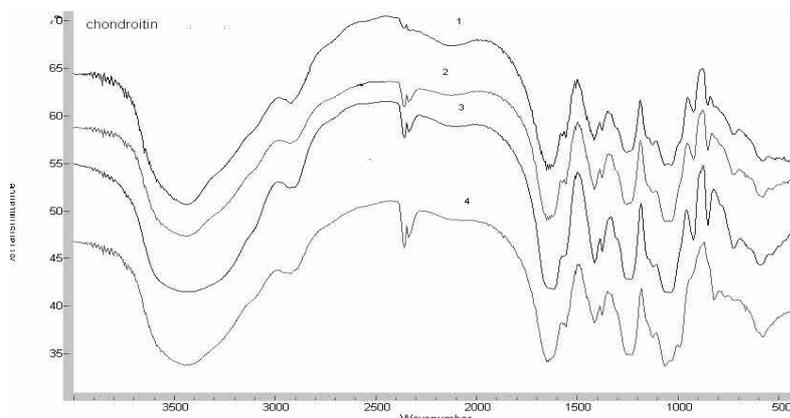


Рисунок 2 – ИК спектры горизонтального нарушенного полного внутреннего отражения ХС:
1 – ХС из трахей КРС; 2 – ХС из хрящевой ткани свиньи; 3 – ХС из куриного хряща; 4 – ХС из хряща акулы

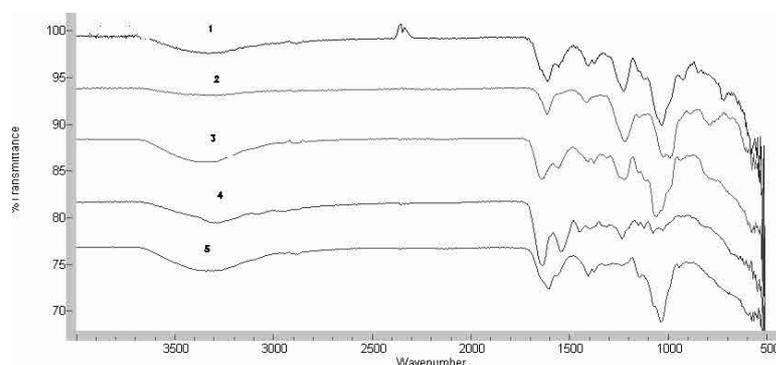


Рисунок 3 – ИК спектры горизонтального нарушенного полного внутреннего отражения ГАГ:
1 – ХС; 2 – гепарин; 3 – СГАГ; 4 – КС; 5 – гиалуроновая кислота

Кроме этого, получены ИК спектры горизонтального нарушенного полного внутреннего отражения отдельных представителей ГАГ и показана возможность использования указанного метода для подтверждения их подлинности.

Библиографический список

1. Бычков, С.М. Сравнительное изучение ИК спектров гликозаминогликанов и их мономеров / С.М. Бычков, В.Н. Богатов, С.А. Кузьмина // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 1981. – Вып. 4. – С. 442-445.
2. Гликозаминогликаны роговицы крупного рогатого скота как потенциальное лекарственное средство для применения в офтальмологической практике / Н.Н. Сигаева [и др.] // Хим.-фармац. журнал. – 1997. – Вып. 6. – С. 40-43.
3. United States Pharmacopoeia 29 and National Formulary 24. [Электронный ресурс]. – Электронный оптический диск (CD ROM).
4. European Pharmacopoeia. – 4.08.E.ф. – Strasbourg, France. – Электронный оптический диск (CD ROM).

УДК 615.276:547.459.5:543.422.3.062

Л.И. Щербакова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Подбор оптимальных условий для спектрофотометрической методики анализа глюкозамина гидрохлорида в щелочной среде

Известно, что под действием кислот, щелочей и температуры глюкозамина гидрохлорид превращается в продукты деструкции, основным из которых является 5-оксиметилфурфурол [1].

Ранее установлено, что глюкозамин в щелочной среде разлагается с образованием веществ, дающих стабильный максимум поглощения при 273 нм [2].

Целью настоящего исследования является изучение возможности использования реакции разложения глюкозамина гидрохлорида в щелочной среде для его количественного определения.

Для изучения влияния рН среды на интенсивность поглощения и стабильность полученных растворов были приготовлены 10^{-4} М растворы глюкозамина гидрохлорида с различными значениями рН среды.

Полученные растворы помещали на кипящую водяную баню на 10 минут, затем растворы охлаждали и измеряли спектры поглощения с помощью спектрофотометра СФ 56 в качестве раствора сравнения использовали воду, полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние рН среды на процессы деструкции глюкозамина гидрохлорида

рН	С (NaOH), моль/л	λ max	Стабильность, мин*	Оптическая плотность
8,0	1×10^{-6}	273 нм	60 и более	0,7143
9,0	1×10^{-5}	273 нм	60 и более	0,8012
10,0	1×10^{-4}	273 нм	60 и более	0,7953

*Примечание: оптическую плотность растворов измеряли через каждые 5 мин. после первого измерения.

Поскольку были получены очень близкие значения оптической плотности при различных рН, представляло интерес, изучить влияние рН на кинетику процесса деструкции. Для этого в равных условиях нагревали 10^{-4} М растворы глюкозамина гидрохлорида с различным рН, отбирали пробы через каждую минуту и после охлаждения измеряли оптические плотности полученных образцов (рис. 1).

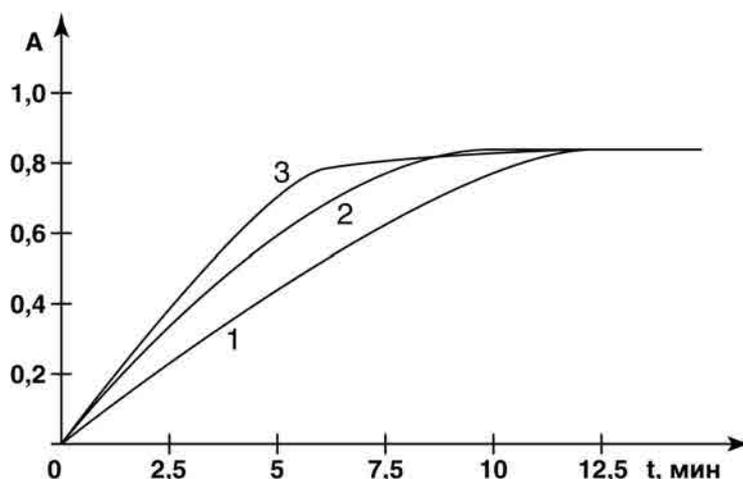


Рисунок 1 – Влияние рН растворов глюкозамина гидрохлорида на кинетику деструкции: 1 – раствор глюкозамина гидрохлорида (рН=8,0); 2 – раствор глюкозамина гидрохлорида (рН=9,0); 3 – раствор глюкозамина гидрохлорида (рН=10,0)

Полученные данные свидетельствуют о том, что рН среды влияет на кинетику деструкции. Оптимальным, на наш взгляд, является рН=9,0, поскольку при этом деструкция происходит более полно за меньший промежуток времени и оптическая плотность стабилизируется в течении 10 минут.

Необходимо отметить, что оптическая плотность всех полученных растворов оставалась стабильной в течение 60 и более мин. (максимальное время наблюдения – 8 часов).

Следующим этапом исследования явилось изучение влияния температуры и времени нагревания на скорость и полноту деструкции глюкозамина гидрохлорида.

Для этого готовили три 10^{-4} М раствора глюкозамина гидрохлорида при рН=9,0 и нагревали их при 70, 80 и 90°C соответственно. Из растворов отбирали пробы через каждую минуту, охлаждали и измеряли оптическую плотность. Полученные данные представлены на рис. 2.

Как следует из рис. 2, оптическая плотность полученных растворов зависит от температуры нагревания. Оптимальной температурой нагревания оказалась температура в 80°C, при которой оптическая плотность раствора растет равномерно и стабилизируется через 10 минут.

Таким образом, нами найдены оптимальные условия спектрофотометрического определения глюкозамина гидрохлорида.

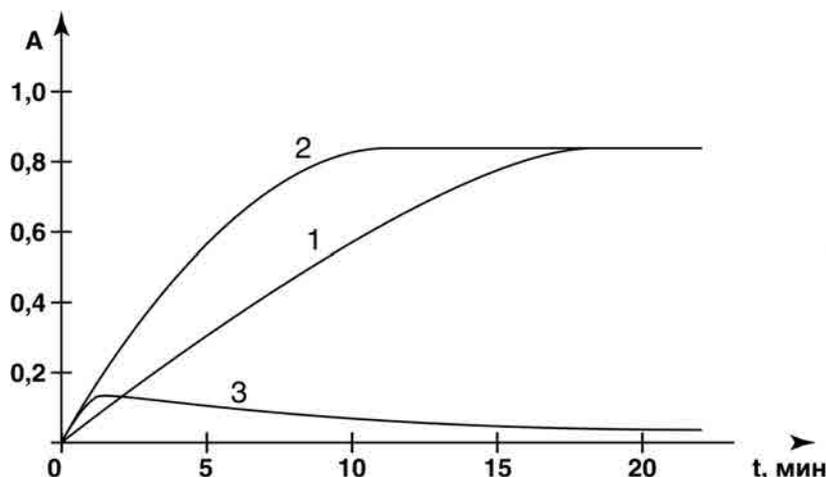


Рисунок 2 – Влияние времени на продукты деструкции глюкозамина гидрохлорида:
1 – нагревание при 70°C; 2 – нагревание при 80°C; 3 – нагревание при 90°C

Для определения линейности поглощения в зависимости от концентрации вещества и чувствительности реакции были приготовлены растворы глюкозамина гидрохлорида различной концентрации при pH=9,0. Полученные растворы помещали на водяную баню ($t=80^{\circ}\text{C}$) на 10 мин. После охлаждения измеряли оптическую плотность растворов при 273 нм относительно контрольного раствора. По полученным значениям оптической плотности строили и рассчитывали значения удельного показателя поглощения. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты определения оптической плотности растворов глюкозамина гидрохлорида различной концентрации

Исходная концентрация раствора, %	Объем аликвоты, мл	Концентрация полученного раствора, %	Оптическая плотность раствора	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
0,01	7	0,0028	0,34067	121,667
0,01	8	0,0032	0,38567	120,521
0,01	9	0,0036	0,43757	121,547
0,01	10	0,004	0,47943	119,857
0,01	11	0,0044	0,54001	122,729
0,01	12	0,0048	0,58673	122,235
0,01	13	0,0052	0,63211	121,559
0,01	14	0,0056	0,66879	119,426
0,01	15	0,006	0,72827	121,378
0,01	16	0,0064	0,78114	120,053
0,01	17	0,0068	0,81573	119,96
$\bar{E}_{1\text{cm}}^{1\%}$				120,9938
Метрологические характеристики				
$\bar{X}=120,993$		$S_x=0,326$	$\Delta x=1,979$	$\varepsilon=\pm 1,63\%$

Относительная ошибка определения глюкозамина гидрохлорида находится в пределах $\pm 1,63\%$, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости методики анализа.

Таким образом, нами предложена методика количественного определения глюкозамина гидрохлорида, основанная на определении вещества по фармакологически активной части молекулы. Данная методика имеет высокую чувствительность и хорошую воспроизводимость, что позволяет рекомендовать её в дальнейшем как альтернативную методику для включения в нормативную документацию на глюкозамина гидрохлорид.

Библиографический список

1. Компанцев, В.А. Аминогликаны. Методы получения, исследования и медицинское применение: монография / В.А. Компанцев, И.И. Самокиш // Хим.-фармац. пр-во: обзор. информ. – М.: НИИСЭНТИ, 1994. – Вып. 6. – 28 с.
2. Щербакова, Л.И. Разработка спектрофотометрической методики количественного определения глюкозамина гидрохлорида / Л.И. Щербакова, А.А. Алябьев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 298-300.

УДК 340.67:615:21:7.099.074:543.544

Н.А. Юрова, А.Б. Зеленцова, А.В. Киреева, В.Н. Куклин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Химико-токсикологическое исследование сиропа Туссин Плюс

Туссин Плюс – комбинированный препарат, оказывает противокашлевое, муколитическое и отхаркивающее действие. Содержит декстрометорфан и гвайфенезин. Выпускается в виде сиропа. Декстрометорфан – противокашлевое средство, по силе действия близок к кодеину, по химическому строению представляет собой 3-метокси-17метил-9 α , 13 α , 14 α -морфина гидробромид. Гвайфенезин – муколитическое, отхаркивающее средство, стимулирует секрецию жидких частей мокроты и повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи, в химическом отношении – 3-(2-метоксифенокси)-1,2-пропандиол.

Несмотря на то, что данный препарат сравнительно недавно появился на российском фармацевтическом рынке, по данным Бюро судебно-медицинских экспертиз и наркологических диспансеров Северо-Западного региона, его все чаще стали применять наркоманы и токсикоманы для снятия абстиненции.

Исходя из этого, было проведено исследование, целью которого являлась разработка и внедрение в практику судебно-химических экспертиз методов химико-токсикологического анализа Туссина Плюс в биологических жидкостях (кровь, моча) и вещественных доказательствах (сиропы).

Методы анализа разрабатывались с учетом необходимости определения Туссина Плюс при совместном приеме с другими токсическими веществами в биологических жидкостях и вещественных доказательствах.

Исследования проведены с лекарственными препаратами, содержащими декстрометорфан (сиропы) и с биологическими жидкостями (кровь, моча) экспериментальных животных (белых беспородных крыс), которым через зонд в желудок вводили препарат в виде раствора. Забор крови проводили через 1 ч после введения, мочу собирали в течение суток.

Изолирование декстрометорфана и гвайфенезина из вещественных доказательств проводили двумя способами. Первый – прямая экстракция хлороформом при разных значениях pH, в результате чего получали смесь веществ, которые не могли разделить. Второй – гептаном при pH 10,0-12,0, гептановый слой отделяли, а к водному прибавляли этилацетат и повторно проводили экстракцию. Органические растворители упаривали до сухого остатка. Этот способ основан на способности декстрометорфана растворяться в гептане, а гвайфенезина – нет, тем самым эти два вещества можно разделить, что доказано методом тонкослойной хроматографии с последующей детекцией реактивом Драгендорфа. Для идентификации декстрометорфана и гвайфенезина и очистки полученных извлечений использовали тонкослойную хроматографию на пластинках «Сорбфил» и «Силуфол» в системе растворителей диоксан – бензол – раствор аммиака 25% (35:60:5). Детектирование зон адсорбции проводили с рядом реактивов, выявленные аналитические эффекты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Выявленные аналитические эффекты

Используемые реактивы	Эффекты реакции
Реактив Марки	фиолетовое
Реактив Фреде	светло-зеленое
Реактив Драгендорфа	желто-оранжевое
Реактив Либермана	черное
Смесь кислот серной и азотной концентрированных	желтое
Сахароза в присутствии кислоты серной концентрированной	буро-коричневое

Кроме того, для качественного анализа декстрометорфана в объектах исследования (сироп, моча) также следует применять хроматомасс-спектрометрию, УФ и ИК спектроскопию, также эти методы большей специфичностью. С помощью спектрофотометра “Specord-M-40” были записаны спектры поглощения декстрометорфана и гвайфенезина в пределах длин волн от 220 до 340 нм в растворе кислоты хлороводородной 0,1 М. Полученные спектры имеют максимумы абсорбции при следующих длинах волн: декстрометорфан – 278 \pm 2 нм и гвайфенезина – 273 \pm 2 нм после разделения. В масс-спектрах наблюдаются следующие ионы: декстрометорфан – 59, 141, 150, 171, 184, 203, 214, 271; гвайфенезин – 53, 65, 77, 95, 109, 124, 138, 198, 149.

Библиографический список

1. НД 42-7900-03. Сироп Туссин Плюс.
2. Jackson, J.V. Clarke's isolation and identification of drugs in Pharmaceuticals, body fluids, and post – mortem material / J.V. Jackson, M.S. Moss, B. Widdop // The Pharmaceutical Press (London). – 1986. – 576 p.
3. РЛС – Энциклопедия лекарств. – 12-е изд., перераб. и доп. / под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: РЛС, 2005. – 1440 с.

**Фармакологическое
исследование биологически
активных соединений**

УДК 615.272.015:612.824:616-092.9

Абдулмаджид Али Кулейб, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние таурина на мозговое кровообращение в условиях экспериментальной нормы

Цель работы – изучение влияния таурина в эксперименте на объёмную скорость мозгового кровотока, системное артериальное давление и сопротивление сосудов мозга в условиях экспериментальной нормы.

Динамику изменения объёмной скорости мозгового кровотока (ОСМК) изучали с помощью метода водородного клиренса [4,5]. В качестве наркоза использовали хлоралгидрат 300 мг/кг. Полученные в результате экспериментов данные обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы “Excel” [3]. Результаты в таблицах представлены в виде средних величин с доверительным интервалом ($M \pm m$) или среднеквадратичным отклонением. Системное артериальное давление (САД) регистрировали с помощью ртутного манометра в общей сонной артерии. Исследуемый препарат вводился внутривенно в виде водного раствора в дозах 5,0, 0,5 и 0,1 мг/кг после записи исходных значений. В контрольных опытах вводили 0,9% физиологический раствор в эквивалентном объёме. На основании полученных показаний ОСМК и САД рассчитывали сопротивление сосудов мозга (ССМ). Эксперименты проведены на 32 наркотизированных белых беспородных крысах массой 220-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Результаты экспериментов представлены в табл. 1-4 и на рис. 1. Исходные данные приведены в виде абсолютных значений, изменения представлены в процентном отношении к исходному.

Таблица 1 – Динамика изменения объёмной скорости мозгового кровотока, системного артериального давления и сопротивления сосудов мозга в контрольных опытах – физраствор, ($M \pm m$, $n=8$, $\Delta\%$)

Время после введения	ОСМК, мл/100 г/мин	САД, мм рт. ст.	ССМ, мм рт. ст./100 г/мин
Исход	106,9±5,7	123,0±1,4	1,15±0,04
Через 5 мин.	-4,0±1,9	-1,5±0,7	-0,5±1,8
15 мин.	-1,6±5,6	0,1±0,8	-1,0±1,2
30 мин.	-4,1±1,6	-1,7±0,8	2,4±1,5
45 мин.	-4,5±3,6	-0,6±0,8	2,0±1,4
60 мин.	-10,6±4,5	-0,7±0,7	2,1±2,5

Как видно из табл. 1, физиологический раствор при внутривенном введении практически не вызывал значимых изменений САД, ССМ у наркотизированных животных. ОСМК незначительно снижалась к 60 минуте эксперимента (изменения недостоверны). Исходные значения ОСМК, САД и ССМ были соответственно равны: 106,9±5,7 мл/100г/мин, 123,0±1,4 мм. рт. ст. и 1,15 мм рт.ст./100 г/мин.

Таблица 2 – Динамика изменения объёмной скорости мозгового кровотока, системного артериального давления и сопротивления сосудов мозга у белых крыс при введении таурина в дозе 5,0 мг/кг, ($M \pm m$, $n=8$, $\Delta\%$)

Время после введения	ОСМК, мл/100 г/мин	САД, мм рт. ст.	ССМ, мм рт. ст./100 г/мин
Исход	150,8±21,6	105,7±4,2	0,78±0,14
Через 5 мин	-25,2±4,0*\$	-7,3±2,4	25,9±6,7*
15 мин	-34,0±4,1*\$	-9,5±2,1*\$	40,6±9,6*\$
30 мин	-40,5±9,8*\$	-14,1±3,4*\$	63,9±13,5*\$
45 мин	-51,31±7,0*\$	-16,5±2,1*\$	85,3±13,0*\$
60 мин	-50,3±8,3*\$	-17,9±3,5*\$	84,2±20,6*\$

Примечание: * – достоверные сдвиги относительно исходных значений; \$ – достоверные сдвиги относительно контроля ($p < 0,05$).

Таурин в дозе 5,0 мг/кг, введённый внутривенно, оказывал значительное понижение уровня системного артериального давления. Данные достоверны на 15-60 мин записи экспериментов. Объёмная скорость мозгового кровотока под влиянием таурина в дозе 5,0 мг/кг у наркотизированных животных снижалась с 5 по 60 мин регистрации параметров (в среднем на 40,2±6,6%) относительно исходных и контрольных значений, причем максимальное снижение наблюдали на 45-60 мин наблюдения. Достоверные отличия наблюдали с 5-й по 60 мин. регистрации. Сопротивление сосудов мозга в дозе 5,0 мг/кг повышалось, начиная с 5 мин. до конца экспериментов (в среднем на 59,9±12,6%), причём достоверные данные получены с 15 по 60 мин. по отношению к контрольным и исходным значениям.

Таблица 3 – Динамика изменения объёмной скорости мозгового кровотока, системного артериального давления и сопротивления сосудов мозга при введении таурина в дозе 0,5 мг/кг, (M±m, n=8, Δ%)

Время после введения	ОСМК, мл/100г/мин	САД, мм рт. ст.	ССМ, мм рт. ст./100 г/мин
Исход	209,4±10,9	87,2±7,4	0,42±0,04
Через 5 мин.	-11,7±7,4	-6,1±2,5	18,2±2,8*\$
15 мин.	-16,4±5,3*\$	-8,4±3,8	12,8±6,2
30 мин.	-26,7±6,0*\$	-8,7±3,4	37,7±12,1*\$
45 мин.	-32,6±6,0*\$	-14,2±4,1*\$	34,5±9,3*\$
60 мин.	-34,5±6,0*\$	-14,2±4,3*\$	60,2±20,6*\$

Примечание: * – достоверные сдвиги относительно исходных значений; \$ – достоверные сдвиги относительно контроля (p<0,05).

Объёмная скорость мозгового кровотока при однократном внутривенном введении таурина в дозе 0,5 мг/кг достоверно снижалась (в среднем на 26,4±5,8%) относительно исходных данных с 15-60 мин, системное артериальное давление достоверно (на 45-60 мин) снижалось относительно исходных и контрольных значений (в среднем на 14,2±4,2%). Сопротивление сосудов мозга повышалось (в среднем на 37,6±11,2%), данные достоверны на 5, 30, 45 и 60 мин относительно исходных и контрольных значений. В дозе 0,1 мг/кг под влиянием таурина наблюдали повышение объёмной скорости мозгового кровотока (в среднем на 21,0±3,1%).

Таблица 4 – Динамика изменения объёмной скорости мозгового кровотока, системного артериального давления и сопротивления сосудов мозга после введения таурина в дозе 0,1 мг/кг, (M±m, n=8, Δ%)

Время после введения	МК, мл/100г/мин	САД, мм рт. ст.	ССМ, мм рт. ст./100 г/мин
Исход	110,9±8,9	105,7±3,6	1,00±0,11
Через 5 мин.	10,9±5,7	-11,1±5,2	-9,4±1,9*
15 мин.	18,8±5,3*\$	-11,1±5,5	-14,3±3,8*
30 мин.	25,0±3,1*\$	-11,6±5,0	-12,9±2,4*
45 мин.	18,2±2,9*\$	-11,3±2,4*	-4,4±1,5
60 мин.	18,3±1,3*\$	-11,7±3,0*	-12,5±1,3*

Примечание: * – достоверные сдвиги относительно исходных значений; \$ – достоверные сдвиги относительно контроля (p<0,05).

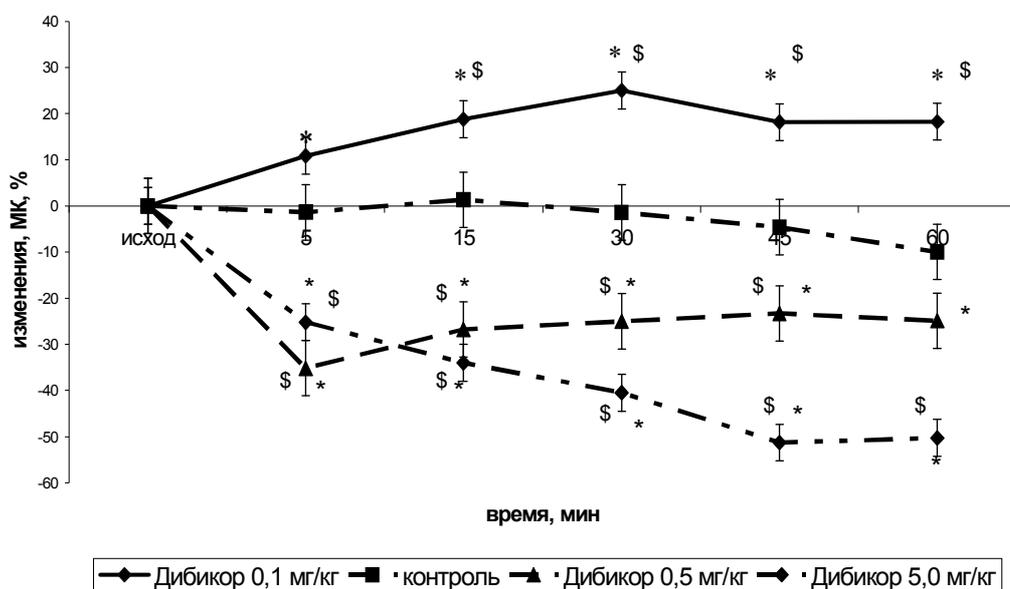


Рисунок 1 – Влияние таурина на объёмную скорость мозгового кровотока

Системное артериальное давление на протяжении всего периода исследования незначительно снизилось и стабилизировалось на данном снижении без значимых изменений (в среднем на $11,3 \pm 2,6\%$).

Сопrotивление сосудов мозга снижалось (в среднем на $12,3 \pm 2,3\%$), достоверно на протяжении всего периода исследования относительно исхода.

При введении таурина в дозах 5,0 и 0,5 мг/кг наблюдали повышение сопротивления сосудов мозга, начиная с 5-й минуты наблюдения, причём пик повышения наблюдался на 45-60 мин. В дозе 0,1 мг/кг значимое понижение сопротивления сосудов мозга наблюдали с 5 по 60 мин наблюдения относительно исходных значений (изменения достоверны). В контрольной серии экспериментов значительной динамики изменений сопротивления сосудов мозга не наблюдали.

При введении таурина в дозе 5,0 мг/кг у наркотизированных крыс наблюдалось достоверное снижение системного артериального давления с 5 по 60 мин эксперимента (в среднем на $46,5 \pm 4,5\%$) относительно исходных и контрольных значений.

Сравнительный анализ, полученный в ходе проведённых фармакологических исследований, показал необходимость дальнейшего более углублённого изучения таурина на мозговое кровообращение при патологии (ишемия, инсульт).

На основании полученных данных (доза – эффект) в качестве дальнейшего изучения перспективна доза таурина 0,1 мг/кг, оказавшая повышение объёмной скорости мозгового кровотока и снижающая САД и сопротивление сосудов мозга. Учитывая полученные данные, выбранная доза таурина (0,1 мг/кг) наиболее перспективна для дальнейшего изучения.

Выводы

1. В опытах на наркотизированных крысах в условиях экспериментальной нормы таурин в дозах 5,0 и 0,5 мг/кг вызывал снижение скорости мозгового кровотока, с одновременным снижением системного артериального давления и значительным повышением сопротивления сосудов мозга.

2. Таурин в дозе 0,1 мг/кг на протяжении всего периода экспериментов вызывал повышение объёмной скорости мозгового кровотока и снижение системного артериального давления и сопротивления сосудов мозга.

Библиографический список

1. Гацура, В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – 48 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В.П. Фисенко [и др]. – М.: Изд-во «Ремедиум», 2000. – 399 с.
3. Макарова, Н.В. Статистика в Excel: учеб. пособие / Н.В. Макарова, В.Я. Трофимец. – М.: Финансы и статистика, 2002. – 368 с.
4. Демченко, И.Т. Непрерывная количественная регистрация локального мозгового кровотока с помощью водородного клиренса и ЭПГ / И.Т. Демченко, С.В. Буров // Физиол. журн. СССР. – 1971. – Т. 57, № 10. – С. 1553-1555.
5. Демченко, И.Т. Измерение органного мозгового кровотока с помощью водородного клиренса / И.Т. Демченко // Физиол. журн. СССР. – 1981. – Т. 67, № 1. – С. 178-183.

УДК 615.322:578.085.23:615.281

**О.В. Азарова, В.М. Брюханов, С.А. Федореев, В.П. Булгаков, Я.Ф. Зверев,
В.В. Лампатов, О.Н. Зяблова, И.В. Макарова**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Биолого-почвенный институт Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток

Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток

Антимикробная активность клеточных культур некоторых представителей дальневосточной флоры

С учётом современных представлений об этиопатогенезе заболеваний мочевыделительной системы возникает необходимость поиска растительных диуретиков и уроантисептиков. В этом контексте перспективными являются препараты клеточных культур дальневосточных растений: воробейника краснокорневого (*Lithospermum erythrorhizon Sieb. et Zucc.*), незабудочника шелковистого (*Eritrichium sericeum Lehm. (Boraginaceae)*) и марены сердцелистной (*Rubia cordifolia L. (Rubiaceae)*), у которых в эксперименте на животных нами выявлена диуретическая и противовоспалительная активность [1,2]. Накопленный опыт использования различных частей нативных растений в этномедицине в качестве антибактериальных средств, а также данные о бактерицидном действии ряда биологически активных веществ, содержащихся в упомянутых растениях, свидетельствуют о перспективности проведения исследования антимикробной активности препаратов клеточных культур воробейника краснокорневого, незабудочника шелковистого и марены сердцелистной [3].

Объектом исследования являлись препараты из каллусов воробейника краснокорневого (штамм ВК-39 F), незабудочника шелковистого (культура Ег-1) и марены сердцелистной (штамм RC-I), созданные в Биологическом институте Дальневосточного отделения РАН из различных вегетативных частей дикорастущих растений, заготовленных в Приморском крае и на Камчатке. Используемые в исследовании экспериментальные препараты клеточных культур представляли собой комплекс полифенолов – олигомеров кофейной кислоты воробейника и незабудочника и комплекс антрахинонов марены.

Определение антимикробной активности проводили методом культивирования тест-культур микроорганизмов на средах с добавлением исследуемого препарата (метод репликаций) по модифицированной методике ГФХI. В качестве тест-культур использовали стандартные штаммы бактерий из Государственных коллекций: *Pseudomonas aeruginosa* ГИСК 453, ATCC 27853; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P (FDA 209-P), ATCC 25923.

Для проведения исследований к 20 мл расплавленной и охлажденной до 45°C среды – мясо-пептонного агара (МПА), добавляли препараты клеточных культур воробейника (ПККВ) и незабудочника (ПККН), а также раствор препарата клеточных культур марены (ПККМ) в димексиде в таком количестве, чтобы получить требуемую концентрацию на миллилитр среды. На поверхность остывшей смеси засеивали стандартизированную взвесь микроорганизмов в объеме 0,02 мл откалиброванной петлей. В качестве контроля высевали вышеуказанные культуры микробов на МПА без добавления исследуемых препаратов. Из ПККМ готовили растворы, содержащие 0,5, 1,0 и 1,5 г препарата в 2 мл димексида, для получения требуемой концентрации 25, 50 и 75 мг/мл среды. В холостом опыте димексид, добавленный в количестве 2 мл к 20 мл среды, не подавлял роста исследуемых штаммов тест-микроорганизмов. Учёт растущих культур микроорганизмов проводили после инкубирования при температуре 37°C в течение суток и выдерживания при температуре 22,5°C в течение 3 суток [4]. Антимикробную активность определяли по отсутствию или задержке роста исследуемых тест-культур бактерий, используя следующую градацию действия препарата на микробы:

«+» – отсутствие действия препарата (рост тест-микроорганизма, совпадающий с контролем);

«-» – отсутствие роста микроорганизмов, свидетельствующее об антимикробном действии в отношении определённого тест-микроорганизма в данном разведении;

«+/-» – слабый или замедленный рост.

ПККВ проявил антимикробное действие в отношении *Staphylococcus aureus* в концентрациях 25, 50, 75 мг/мл (табл. 1). Для данных бактерий кокковой группы отмечена высокая чувствительность к ПККВ в диапазоне всех исследованных разведений, начиная с самого малого. Устойчивостью к ПККВ отличались представители грамотрицательных энтеробактерий и псевдомонад. Задержка роста тест-культур *Escherichia coli* в присутствии ПККВ наблюдалась лишь в высоких концентрациях: в концентрации 75 мг/мл зарегистрирована бактериостатическая активность растительного препарата.

Таблица 1 – Антимикробная активность препарата клеточных культур *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. (ПККВ), *Eritrichium sericeum* Lehm. (ПККН) и *Rubia cordifolia* L. (ПККМ)

Препарат и его разведение, мг/мл	Контрольная культура	Вид микроорганизмов		
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ПККВ	+			
25		-	+	+
50		-	+	+
75		-	+/-	+
ПККН	+			
50		+/-	+	+
75		+/-	+/-	+
ПККМ	+			
25		-	-	-
50		-	-	-
75		-	-	-

Исследуемые штаммы микроорганизмов оказались наиболее устойчивыми к препарату ПККН. Максимальный бактериостатический эффект ПККН проявлялся в замедлении роста грамположительной кокковой флоры, начиная с разведения 50 мг/мл.

В условиях эксперимента установлено выраженное антимикробное действие ПККМ в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* в концентрациях 25, 50, 75 мг/мл (табл. 1). Для данных бактерий отмечена высокая чувствительность к ПККМ, начиная с самой малой его концентрации в диапазоне исследованных разведений.

Таким образом, по эффективности противомикробного действия препараты клеточной культуры некоторых представителей дальневосточной флоры можно расположить в ряд: марена сердцелистная > воробейник

краснокорневой > незабудочник шелковистый. Учитывая обнаруженную в эксперименте выраженную антимикробную активность ПККМ, в частности в отношении грамотрицательной флоры, наиболее перспективным для дальнейших исследований в качестве растительного уроантисептика можно рассматривать препарат клеточной культуры марены сердцелистной – *Rubia cordifolia* L.

Библиографический список

4. Сравнительное влияние растений семейства бурачниковые на функцию почек у крыс / О.В. Азарова [и др.] // *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики: сборник научных статей*. – Запорожье, 2006. – Т. 3. – Вып. 15. – С. 571-574.
1. Фармакологическая активность препаратов клеточных культур некоторых растений семейства бурачниковые / В.М. Брюханов [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 60-62.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование: Семейства *Caryophyllaceae – Plantaginaceae*. – Л.: Наука, 1990. – С. 254-276.
6. Навашин, С.М. Рациональная антибиотикотерапия / С.М. Навашин, И.П. Фомина. – М.: Медицина, 1982. – 496 с.

УДК 615.214'31:544.165:004.4

А. Дж. Алькаф, И.П. Кодониди, С.Х. Муцуева, Т.А. Лысенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Логико-структурный и компьютерный прогноз сульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4, обладающих психостимулирующей активностью

Эндогенный нуклеозид – уридин обладает психо- и нейротропными свойствами, причем его анксиолитическая активность сравнима с активностью диазепама [1]. Гетероцикл пиримидина и наличие карбонильного атома кислорода, особенно в положении 4 ядра гетероцикла, являются определяющим структурным признаком психофармакологических свойств гетероциклических систем ряда 1,3-диазинов-4.

Доказано влияние уридина на дофаминовые D-2 рецепторы, бензодиазепиновые рецепторы обладают родством с ГАМК рецепторами и блокируют обратный захват ГАМК синапсами. Все приведенные выше факты позволяют предположить модулирующие свойства N-производных 1,3-диазинов-4, влияющие на функциональное состояние ЦНС.

Для обоснования прогнозируемых структур использовали логико-структурный анализ и компьютерную программу PASS.

Психостимулирующая активность прогнозируется у большинства целевых соединений, максимальный уровень, который предполагается у производных хиназолинона-4.

Изучение влияния веществ на продолжительность сна, вызванного хлоралгидратом, позволяет довольно точно судить об их влиянии на функции ЦНС [2].

Исследование проводили на крысах линии Wistar обоего пола массой 250-300 г. В каждой группе подопытных животных было по 6 крыс. Исследуемые объекты вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг веса за час до эксперимента. Контрольной группе вводили физраствор. Модель сна создавали с помощью хлоралгидрата, который вводили внутрибрюшинно в дозе 330 мг/кг. Критерием нейротропной активности служила продолжительность сна животных с момента приобретения ими бокового положения (через 5-7 минут после введения хлоралгидрата). Окончанием сна служил переход крыс на лапы.

Синтезированные N-сульфаниламидные производные достоверно уменьшают продолжительность сна вызванного хлоралгидратом: соединение 4-(2-фенил-4-оксохиназолил)-N-(4,6-диметилпиримидил-2)-бензолсульфамид (QPhSN) оказывает наибольший эффект возбуждения ЦНС [3] и превосходит контроль на 59,5%, соединения PDMS, PDES и QPhS, также превосходят контроль по уровню возбуждения ЦНС [3]. Синтезированные соединения с фрагментом 4-аминодифенилсульфона также достоверно уменьшают продолжительность сна, вызванного хлоралгидратом. Эти соединения оказывают выраженный фармакологический эффект, превосходят контроль и препарат сравнения по степени возбуждения ЦНС [3] (табл. 1, 2).

Можно предположить, что стимулирующее действие на ЦНС обусловлено гетероциклической системой 4-оксопиримидина, а для производных хиназолинона-4 предполагаем, что центром комплементарности является атом кислорода карбонильной группы в положении 4 как ядра 4-оксопиримидина, так и хиназолинона-4. Атомы азота в положении 1 предположительно обуславливают высокую биологическую активность, так как являются общим фармакоформным фрагментом обеих гетероциклов.

Выводы. Психостимулирующей активностью, превосходящей контроль и кофеин-бензоат натрия, обладают соединения QPhSN, PDMD, QPhS, PDMS, QPhD, PDES, BisQPhD, PDED, BisPDED, QPhSLNa, BisPDMD, PDMSLNa.

Таблица 1 – Влияние синтетических N-сульфаниламидных производных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4 на продолжительность сна ($M \pm m$), мин.

Исследуемый объект	Продолжительность сна	Δ % (к контролю)	Δ % (к кофеину)
Контроль	98,1 \pm 0,7	100	100
Кофеин-бензоат натрия	83,0 \pm 0,35	-15,4 \pm 0,3	
1. PDMS	46,1 \pm 1,2*	-52,9 \pm 1,2*	-44,5 \pm 1,00 [#]
2. PDES	47,5 \pm 0,09*	-51,5 \pm 0,1*	-42,8 \pm 0,05 [#]
3. QPhS	46,0 \pm 0,18*	-53,0 \pm 0,2*	-44,6 \pm 0,1 [#]
4. PDMSiNa	57,8 \pm 2,2*	-41,2 \pm 2,3*	-30,4 \pm 1,8 [#]
5. PDESiNa	103,0 \pm 5,6	+4,0 \pm 2,9	+24,1 \pm 1,5
6. QPhSiNa	55,3 \pm 1,38*	-43,7 \pm 1,4*	-33,4 \pm 0,7 [#]
7. PDMSN	99,1 \pm 0,18*	+0,1 \pm 0,01*	+19,4 \pm 0,01 [#]
8. PDESN	81,2 \pm 0,86*	-17,8 \pm 0,9*	-2,2 \pm 0,04 [#]
9. QPhSN	39,5 \pm 0,09*	-59,5 \pm 0,1*	-52,4 \pm 0,05 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля; # – $p < 0,05$ относительно кофеина.

Таблица 2 – Влияние синтетических производных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4 с фрагментом 4-аминодифенилсульфона на продолжительность сна

Исследуемый объект	Продолжительность сна	Δ % (к контролю)	Δ % (к кофеину)
Контроль	98,1 \pm 0,7	100	100
Кофеин-бензоат натрия	83,0 \pm 0,35	-15,4 \pm 0,3	
1. PDMD	43,3 \pm 0,1*	-55,5 \pm 0,1*	-47,8 \pm 0,04 [#]
2. PDED	52,6 \pm 1,3*	-46,4 \pm 1,4*	-36,6 \pm 0,08 [#]
3. QPhD	46,2 \pm 0,18*	-52,8 \pm 0,2*	-44,3 \pm 0,1 [#]
4. BisPDMD	56,3 \pm 1,9*	-42,7 \pm 2,0*	-32,2 \pm 1,00 [#]
5. BisPDED	54,6 \pm 3,3*	-44,4 \pm 3,5*	-34,2 \pm 1,75 [#]
6. BisQPhD	51,2 \pm 0,9*	-47,8 \pm 1,1*	-38,3 \pm 0,55 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля; # – $p < 0,05$ относительно кофеина.

Таким образом, проведенные фармакологические исследования синтезированных нами новых соединений полностью подтвердили прогноз, что свидетельствует о высокой достоверности полученных результатов.

Библиографический список

1. Каркищенко, Н.Н. Психофармакологические свойства эндогенных пиримидиновых нуклеозидов / Н.Н. Каркищенко, Б.В. Страдомский // Хим.-фармац. журн. – 1991. – Т. 25, № 6. – С. 4-6.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко [и др.]. – М.: ИАА Ремедиум, 2000. – 398 с.
3. Синтез новых N-сульфаниламидных производных 4-оксопиримидина, влияющих на артериальное давление и обладающих аналептической активностью / И.П. Кодониди [и др.] // Человек и лекарство: тез. док. 13 Рос. нац. конгр. 3-7 апр. 2006 г. – М., 2006. – С. 20.

УДК 615.224'31.012.015.11:004.4

А. Дж. Алькаф, И.П. Кодониди, Э.Т. Оганесян, Т.А. Лысенко, Л.П. Смирнова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Логико-структурный и компьютерный прогноз сульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4, обладающих гипотензивной активностью

Известно, что N-гетероциклические производные 4-оксопиримидинов обладают выраженной гипотензивной активностью, которая обуславливается ядром гетероцикла пиримидина [1]. Этот факт и результаты прогноза позволили предположить влияние синтезированных веществ на артериальное давление. Одним из путей реализации гипотензивной активности является влияние на соотношение вторичных месинджеров – ц-АМФ и ц-ГМФ, а также блокировку ионов Ca^{2+} . Анализ результатов прогноза фармакологической активности с помощью программы PASS свидетельствует о наиболее вероятной гипотензивной активности для всех целевых соединений, максимальный уровень, который предполагается у производных 4-оксопиримидина, содержащих остаток п-аминобензолсульфамида (стрептоцида): у 2,6-диметилпроизводного эта вероятность составляет 71,7%, а у 2,6-диэтилпроизводного – 84,3%. Для производного пиримидина, полученного на основе препарата дапсон, – 71,5%.

Столь высокую вероятность проявления гипотензивной активности, по-видимому, можно объяснить наличием не только пиримидинового фрагмента, но и остатков сульфаниламидов. Известно, что большинство сульфаниламидов проявляют гипотензивный эффект, что особенно выражено у работников, занимающихся синтезом этих препаратов [5]

Исследование гипотензивной активности проводилось на нормотензивных наркотизированных животных по отношению к папаверину гидрохлориду и гипотензивных наркотизированных животных по отношению к кофеин-бензоату натрия.

Для регистрации АД крысам-самцам линии Wistar весом 230-250 г под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутривенно) имплантировали полиэтиленовый катетер в правую сонную артерию, после чего однократно в брюшину вводили исследуемое вещество в дозе 10 мг/кг. Длительность регистрации данных АД составляла 60 минут после введения исследуемого вещества [2].

Под влиянием вещества PDES в дозе 10 мг/кг наблюдалось достоверное снижение системного АД на 45 минуте на 20% и на 60 минуте на 40% относительно исходных данных [4].

При введении PDMS в дозе 10 мг/кг также наблюдается достоверное снижение АД на 45 минуте на 25% и на 60 минуте на 27% относительно исходных данных (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние новых соединений PDES и PDMSN на артериальное давление в дозе 10 мг/кг у крыс в условиях наркоза (хлоралгидрат 300 мг/кг, n=6)

Вещество	Исходный уровень АД (M±m), мм. рт. ст.	В % к исходному уровню		
		через 30 мин.	через 45 мин.	через 60 мин.
папаверина гидрохлорид	125±5,7	-10,4±2,1*	-10,5±2,6*	-10,9±3,2*
PDMS	120,0±1,8	-22,50±2,9*!	-25,2±3,0*!	-27,3±3,0*!
PDES	100±3,2	-10,0±2,4*	-20,0±2,8*!	-40,0±3,6*!
PDMSN	105±2,8	-8,55±2,2*	-7,6±3,2	-9,6±2,1*
PDESN	103,3±0,9	-12,9±1,8*	-15,8±1,9*	-7,1±0,36
PDED	117,5±0,45	-5,9±3,4	-5,1±0,63*	-4,4±0,48*
BisPDED	80,00±0,7	-3,8±0,2*	-3,8±0,2*	-5,00±0,4*
PDESLNa	89,00±1,6	-1,1±0,01	-10,1±1,8*	-4,5±1,8
QPhS	81,00±1,2	-8,6±2,5*	-3,7±1,2	-1,2±1,08
QPhSN	83,00±0,5	-6,00±0,36*	-3,6±0,18	-4,8±0,9

Примечание: * – $P < 0,05$ (достоверное снижение относительно исходного уровня АД); ! – достоверное снижение относительно папаверина гидрохлорида.

При однократном введении вещества PDMSN в дозе 10 мг/кг также наблюдалось достоверное снижение АД в течение всей регистрации на 8,5-9,5% относительно исходных значений.

Таким образом, вещества PDMS, PDES, PDESN, PDMSN, PDED, BisPDED, PDESLNa, QPhS и QPhSN достоверно снижают АД относительно исходных данных, а вещества PDES и PDMS на 45 минуте в 2,0-2,4 раза эффективнее папаверина гидрохлорида, на 60 минуте в 4,0-2,5 раза (соответственно) превосходит препарат сравнения [4].

Под влиянием вещества PDES и PDMS в дозе 10 мг/кг наблюдалось достоверное повышение системного АД у наркотизированных гипотензивных крыс. Таким образом, однократное внутривенное введение вещества PDES и PDMS привело к повышению АД у наркотизированных гипотензивных крыс.

PDES по активности превосходит кофеин-бензоат натрия, а PDMS близкий по действию к кофеину-бензоата натрия (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние вещества PDMS и PDES в дозе 10 мг/кг на системное АД у наркотизированных гипотензивных крыс (хлоралгидрат 350 мг/кг, n=6)

Вещество	Исходный уровень АД (M±m), мм. рт. ст.	В % к исходному уровню		
		через 30 мин.	через 45 мин.	через 60 мин.
Кофеин-бензоат натрия	78,8±3,6	+16,2±1,5*	+19,4±1,05*	+20,5±1,2*
PDMS	74,6±1,6	+14,6±2,2	+15,95±1,4	+18,75±1,8
PDES	72,35±1,35	+18,65±2,0*	+24,6±1,11*	+27,05±2,0*

*Примечание: $P < 0,05$ (т.е. достоверное повышение относительно исходного уровня АД).

Результаты исследований гипотензивной активности позволили предположить влияние синтезированных соединений на системную гемодинамику. Суть методики сводится к регистрации параметров системной гемодинамики у бодрствующих крыс под влиянием исследуемого соединения. С этой целью предварительно за 24-48 часов до начала эксперимента животным под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) вживляют катетер в ле-

вую сонную артерию для регистрации параметров, после чего однократно внутрибрюшинно вводят исследуемое вещество в дозе 10 мг/кг.

Регистрацию показателей производят с использованием одноразовых датчиков СП-1 (производство США) с использованием программы “BioShell ver. 1.00”. Длительность регистрации показателей составляет 60 минут с момента введения исследуемого вещества [3].

Опыты проводят на белых крысах обоего пола породы Wistar массой 200-260 г, которые содержались на обычном рационе питания в стандартных условиях вивария Пятигорской ГФА. Соединение лидер (PDMS) вводилось однократно в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно. Контрольные группы получали эквивалентные объёмы физиологического раствора.

4-(2,6-диметил-5-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиримидил-1)-бензолсульфамид (PDMS) достоверно понижает системное артериальное давление (САД) на 24,9% через 30 мин., 27,6% через 45 мин. и 28,9% через 60 мин. относительно контроля, а частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно повышается на 6,7% через 30 мин. относительно контроля. Таким образом, однократное внутрибрюшинное введение нового производного 4-оксопиримидина привело к снижению АД и повышению ЧСС на норматензивных бодрствующих животных. (табл. 3, 4; рис. 1, 2)

Таблица 3 – Влияние нового производного 4-оксопиримидина PDMS на артериальное давление в дозе 10 мг/кг у бодрствующих крыс

Исследуемые вещества	Исходный уровень АД (M±m), мм. рт. ст.	В % к исходному уровню		
		через 30 мин.	через 45 мин.	через 60 мин.
Контроль	119,0±0,5	0,9±0,7	0,9±0,6	1,1±0,4
PDMS	114,8±2,1	-24,9±3,1 *	-27,6±3,0*	-28,9±3,0*

*Примечание: P<0,05, достоверно относительно контроля.

Таблица 4 – Влияние нового производного 4-оксопиримидина PDMS на частоту сердечных сокращений (ЧСС) в дозе 10 мг/кг у бодрствующих крыс

Исследуемые вещества	Исходный уровень ЧСС	В % к исходному уровню		
		через 30 мин.	через 45 мин.	через 60 мин.
Контроль	382,1±2,1	-0,4±0,3	-1,7±0,3	0,7±0,4
PDMS	436,9±3,6	6,7±0,9*	3,8±0,9	4,7±1,1

*Примечание: P<0,05, достоверно относительно контроля.

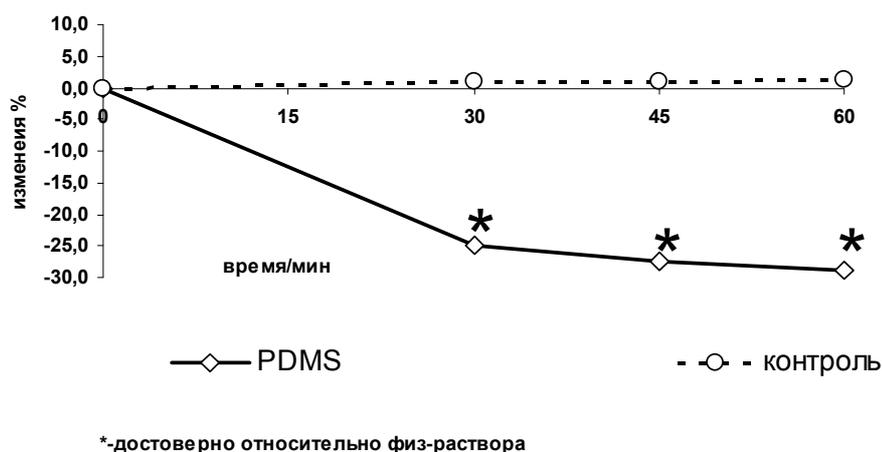
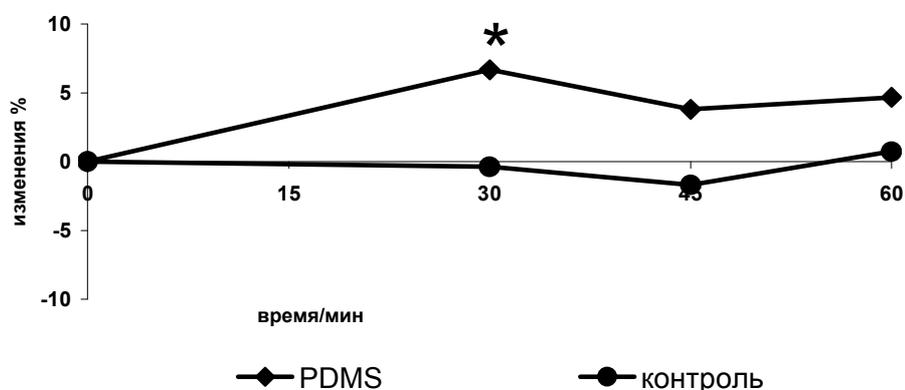


Рисунок 1 – Влияние нового производного 4-оксопиримидина (PDMS) на системную гемодинамику



*-достоверно относительно контроля;

Рисунок 2 – Влияние нового производного 4-оксипиримидина (PDMS) на ЧСС

Выводы. Гипотензивной активностью, превосходящей папаверина гидрохлорид, обладают соединения PDMS, PDES.

Таким образом, проведенные фармакологические исследования синтезированных нами новых соединений полностью подтвердили прогноз, что свидетельствует о высокой достоверности полученных результатов.

Библиографический список

1. А.с. 1822149 СССР МКИ А61К 31/505 Производные 4-оксо-1,4-дигидропиримидина, обладающие гипотензивной активностью / И.П. Кодониди [и др.] (СССР) . – Заявка № 4893391 25.12.91 г; опубл. 12.10.92 г.
2. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
3. Мурашев, А.Н. Руководство по экспериментальной физиологии кровообращения / А.Н. Мурашев., О.С. Медведев, С.А. Давыдова. – Саратов, 1992. – 110 с.
4. Синтез новых N-сульфаниламидных производных 4-оксипиримидина, влияющих на артериальное давление и обладающих аналептической активностью / И.П. Кодониди [и др.] // Человек и лекарство: тез. док. 13 Рос. нац. конгр. 3-7 апр. 2006 г. – М., 2006. – С. 20.
5. Творовский, Д.Е. Использование квантово-химических и термодинамических расчетов для обоснования аллергенного и метгемоглинообразующего действия ксенобиотиков: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Творовский Д.Е. – Пятигорск, 1999. – 146 с.

УДК 584.19+575.22+579.24:633.88+57.06

А.Г. Барсегян

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), г. Москва

Воздействие мутагенов на конидии гриба *Claviceps purpurea* эргокриптинового штамма

Спорынья пурпурная (*Claviceps purpurea* (Fr.) Tul) является основным источником для получения эргоалкалоидов, широко используемых в современной фармацевтической практике как в виде индивидуальных препаратов, так и в составе различных многокомпонентных лекарственных средств. В промышленном производстве используют три основных метода получения эргоалкалоидов: из склероциев, выращенных на растениях; из сапрофитной культуры спорыньи, являющейся продуцентом эргоалкалоидов; частичный или полный химический синтез. Наиболее распространенным методом является культивирование гриба на ржи, однако он имеет ряд существенных недостатков, к примеру, получение только одного урожая склероциев в год и значительная зависимость от погодных условий. Поэтому уже давно ведутся работы по использованию сапрофитной культуры спорыньи для получения эргоалкалоидов [3,5].

Получение эргоалкалоидов, основанное на глубинном культивировании сапрофитных штаммов, имеет ряд преимуществ: возможность получения стандартного сырья независимо от времени года, создание экологически чистого безотходного производства, сокращение времени выращивания, снижение производственных затрат и т.д. Ряд зарубежных фирм располагает высокопродуктивными штаммами спорыньи и осуществляет производство эргоалкалоидов при глубинном культивировании [5].

Цель настоящей работы – исследование влияния широкого диапазона доз химического мутагена колхицина и физического – жесткого ультрафиолетового облучения на выживаемость мицелиальной культуры гриба спорыньи эргокриптинового штамма F-3602, оценка их влияния на морфологию штамма, определение летальных, сублетальных, а также стимулирующих доз указанных факторов.

Согласно литературным данным, существует два основных подхода к получению мутантов *Claviceps* – воздействие мутагена на конидии либо на протопласты в случае культур, не образующих достаточного количества конидиеспор [5].

В качестве объектов воздействия мутагенными факторами использовали конидии спорыньи штамма F-3602 в концентрации $3,6 \times 10^4$ КОЕ/мл. Посев конидий проводили на чашки Петри с агаризованной питательной средой, содержащей в своем составе минеральные соли, углеводы, биологически активные вещества. Для индукции генетических изменений подбирались эффективные дозы мутагенов. Было изучено действие на конидии спорыньи штамма F-3602 УФ излучения (254 нм) в интервале 0-120 сек. При определении действия колхицина, посев проводили на среды, содержащие в своем составе колхицин в диапазоне доз 0-4 мМ [7]. Опыт ставили на фоне контроля без воздействия мутагенными факторами.

Мицелий гриба культивировали на твердой питательной среде в термостате при температуре $24 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 30 сут. Выживаемость оценивали подсчетом образовавшихся из проросших конидий колоний [6].

Результаты, полученные в ходе эксперимента, представлены на рис. 1 и 2.

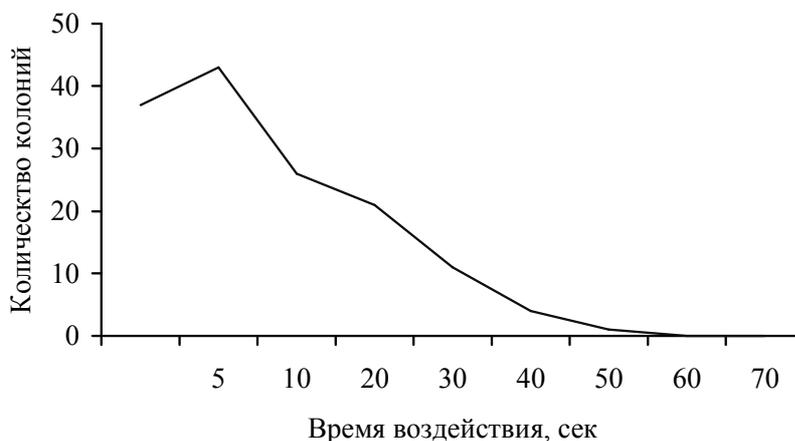


Рисунок 1 – Кривая выживаемости *S. purpurea* F-3602 при УФ облучении (254 нм)



Рисунок 2 – Кривая выживаемости *S. purpurea* F-3602 при воздействии колхицином

Анализ полученных дозовых кривых показывает, что для мицелиальной культуры спорыньи F-3602 в данных условиях проведения эксперимента наблюдается волновой характер ростовой реакции на разные дозы мутагенных факторов. Обнаружено стимулирующее (5 сек.; 0,05 мМ), ингибирующее (30-50 сек.; 1,5-3 мМ) и

летальное (60 сек.; 4 мМ) действие УФ излучения и колхицина на конидиеспоры. В вариантах, в которых конидии подвергались воздействию УФ излучения от 5 до 30 сек. и колхицина в концентрациях 0,05-2 мМ, рост мицелия начинался на 3 сутки культивирования, а к 14 суткам образовывал сплошной ковер. При более высоких концентрациях колхицина или более длительном воздействии УФ излучения отдельные колонии можно было выделять на 30 сутки роста.

По своей морфологии выделенные колонии имели возвышающуюся с распростертым центром форму. Поверхность колоний войлочная, цвет белый, края фестончатые, диаметр 1,7-2,3 см. Центральная часть колоний с возрастом приобретала бежевый оттенок, становилась бархатистой. У колоний, полученных в результате воздействия УФ облучения в течение 40 и 50 сек. воздушный мицелий на 14 сутки роста приобретал фиолетовую окраску. Колонии, выросшие на среде с добавлением 1-3 мМ колхицина имели ровный край и розовую окраску воздушного мицелия.

Из литературных данных известно, что при воздействии мутагенными факторами продуктивные мутанты *Claviceps* проявлялись в основном при выживаемости клеток ниже 1%, однако для ряда растительных объектов имеются данные, что не только ингибирующие, но и стимулирующие дозы мутагенных факторов могут индуцировать генетические изменения по интересующим нас путям метаболизма [1,2,4]. С учетом этого для проведения аналогичных работ с культурой эргокриптинового штамма (F-3602) спорыньи, нами были выбраны ингибирующие (50 сек.; 3 мМоль/л) и стимулирующие (5 сек.; 0,05 мМ) дозы УФ излучения (254 нм) и колхицина.

Библиографический список

1. Каранова, С.Л. Селекция вариантных клеточных линий люцерны с повышенной активностью пероксидазы / С.Л. Каранова, В.В. Урманцев // Физиология растений. – 1996. – Т. 43, № 1. – С. 104-110.
2. Продуктивность различных линий диоскореи дельтовидной / С.Л. Каранова // Культура клеток растений и биотехнология / под ред. Р.Г. Бутенко. – М.: Наука, 1986. – С. 83-85.
3. Алкалоиды гриба *Claviceps* sp. / А.Г. Козловский [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 1980. – Т. XVI. – Вып. 4. – С. 569-577.
4. Решетилова, Т.А. Биосинтез алкалоидов мицелиальными грибами / Т.А. Решетилова, А.Г. Козловский // Прикладная биохимия и микробиология. – 1990. – Т. 26. – Вып. 3. – С. 291-306.
5. Rehacek, Z. Ergot alkaloids. Chemistry. Biological effect, biotechnology / Z. Rehacek, P. Sajdl. – Praha: Academia, 1990. – 383 p.
6. Strnadova, K. A method of preparation and application of nitrous acid as a mutagen of *Claviceps purpurea* / K. Strnadova // Folia Microbiol. – 1976. – V. 21. – P. 455-458
7. Determination by flow cytometry of the chromosome doubling capacity of colchicine and oryzalin in gynogenetic haploids of *Gerbera* / A. Tosca [et al.] // Plant Cell Rep. – 1995. – V. 14. – P. 455-458.

УДК 615.322:547.458].015:616-002-092.9

В.Г. Беликов, Л.М. Макарова, С.В. Меньков, Л.П. Овчаренко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение фармакологической активности полисахаридов хатмы тюрингенской (*Lavatera thuringiaca* L.) и сиды многолетней (*Sida parvae* Cav.)

Среди природных биологически активных соединений, определяющих терапевтический эффект лекарственных растений и препаратов растительного происхождения, в последние годы внимание исследователей привлекают полисахариды.

Лекарственные препараты, содержащие полисахариды, рекомендуется употреблять при бронхите с выделением небольшого количества густой вязкой мокроты, а также при сухом кашле, так как они усиливают секрецию бронхиальных желез, разжижают мокроту и понижают ее вязкость. При приеме их внутрь наблюдается отхаркивающий эффект, обусловленный гастро-пульмональным мукокинетическим вагальным рефлексорным действием данной группы биологически активных веществ. Следует также отметить широкое использование лекарственных растений, содержащих полисахариды, и в качестве противовоспалительных средств.

Подводя итог всему вышесказанному, а также учитывая применение хатмы тюрингенской и сиды многолетней в народной медицине [2], представляет интерес дальнейшее изучение фармакологической активности полисахаридов данных растений в качестве противовоспалительного и отхаркивающего средства.

Объектом фармакологических исследований был выбран комплекс водорастворимых полисахаридов из корневой и надземной части хатмы тюрингенской и сиды многолетней, а также пектиновый гидролизат с солью цинка, полученный из пектиновых веществ корней хатмы тюрингенской.

Целью работы явилось изучение противовоспалительной и ранозаживляющей активности пектинового гидролизата с солью цинка как препарата-аналога раствора «Куриозин», а также отхаркивающей активности комплексов водорастворимых полисахаридов.

Изучение токсического действия водорастворимых полисахаридов хатмы тюрингенской и сиды многолетней, а также раздражающего действия пектинового гидролизата с солью цинка позволило установить, что изучаемые объекты нетоксичны и обладают слабовыраженным раздражающим действием [3,5].

Для оценки противовоспалительной активности раствора пектинового гидролизата с солью цинка у крыс под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) тщательно выстригали шерсть в области спины, а затем через разрез кожи в подкожной клетчатке формировали полость. В эту полость помещали предварительно простерилизованный ватный шарик массой 15 мг, после чего на рану накладывали 2 шва. На 8 сутки опыта имплантированный шарик, с образовавшейся вокруг него грануляционной тканью, извлекали, высушивали до постоянной массы при 55-60°C. Массу образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массой высушенной гранулемы и имплантированного ватного шарика.

Изучение антиэкссудативных свойств проведено по описанной выше методике. О процессах экссудации судили по разнице в массе свежееотпрепарированной и высушенной гранулем.

Для изучения ранозаживляющего действия раствора пектинового гидролизата с солью цинка у животных под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) в области спины тщательно выстригали шерсть и в асептических условиях ножницами делали продольный разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 25 мм. После этого на рану накладывали 3 шва. Через неделю визуально определяли состояние животных и раны, а также проводили тензиометрию ран для определения прочности образования рубца [4].

Объекты исследования (раствор пектинового гидролизата с солью цинка и препарат сравнения «Куриозин») наносили местно два раза в день на поврежденную поверхность кожи из расчета 1 капля на 1 см². В контрольной группе животных раны обрабатывались изотоническим раствором натрия хлорида. В каждой группе находилось по 6 животных.

Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента (методом парных сравнений), между сериями – по критерию инверсий Вилкоксона-Манна-Уитни [1].

Экспериментально установлено, что курсовое применение раствора пектинового гидролизата с солью цинка эффективно ограничивает экссудативную (на 48,3%) и пролиферативную фазу (на 56,1%) асептического воспаления (относительно контрольной группы животных) (табл. 1).

Таблица 1 – Противовоспалительная и ранозаживляющая активность пектинового гидролизата с солью цинка

Условие эксперимента	Экссудация, мг	Грануляционная ткань, мг	Прочность рубца, у.е.
Контрольные животные	389,2±10,6	111,6±2,0	272,6±10,7
Раствор пектинового гидролизата с солью цинка	201,2±9,1*	49,0±2,4*x	408,8±12,4*x
Препарат сравнения	278,2±8,9*x	33,0±1,8	487,1±8,5*

Примечание. Обозначены статистически значимые сдвиги ($P < 0,05$) по сравнению: * – с контрольной группой животных; x – с животными, получавшими препарат сравнения.

У животных, которые получали терапевтическое воздействие препаратом сравнения, наблюдали ограничение на 28,5% экссудативной фазы воспаления и на 70,3% – пролиферативной фазы (табл. 1).

Сопоставляя полученные результаты экспериментальных исследований, следует отметить, что у животных опытных групп при применении в качестве противовоспалительного средства пектинового гидролизата с солью цинка наблюдается сопоставимое влияние как на экссудативный, так и на пролиферативный аспект воспаления. В то же время использование препарата сравнения приводит к существенному подавлению фазы пролиферации, а влияние его на процесс экссудации существенно менее выражено. Таким образом, объекты исследования ограничивают воспалительную реакцию, но влияние пектинового гидролизата с солью цинка на экссудацию в 1,7 раза более выражено, чем влияние препарата сравнения. В то же время под влиянием препарата сравнения наблюдается более выраженное подавление образования грануляционной ткани (в 1,25 раза).

Следует также отметить, что местное применение пектинового гидролизата с солью цинка оказывает выраженное ранозаживляющее действие, которое превосходит аналогичное действие препарата сравнения. Так, под влиянием полисахаридов прочность сращения раны была на 49,9% выше, чем в контрольных опытах, а при применении в аналогичных условиях препарата сравнения на 78,7%.

Изучение отхаркивающего действия водорастворимых полисахаридов надземной части и корней хатмы тюрингенской и сиды многолетней проводили на крысах массой 250-300 г под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг). Трахею животного освобождали от прилежащих тканей, вырезали окно размером 4-2 мм. Активность ворсинок ресничек определяли по времени передвижения маковых зерен, помещенных на противоположный гортанному участок слизистой трахеи. Прохождение маковых зерен (с) на расстояние 5 мм оценивали с помощью окулярной сетки с использованием измерительной линейки [3,4]. Контрольным животным на трахею помещали 1 каплю физиологического раствора, а опытным – 1 каплю изучаемых водорастворимых полисахаридов

надземной части и корней хатмы тюрингенской и сиды многолетней, либо 1 каплю препарата сравнения «Мукалтин» (1 таблетку растворяли в 60 мл теплой воды).

Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента (методом парных сравнений), между сериями – по критерию инверсий Вилкоксона-Манна-Уитни [1].

Экспериментально установлено, что все изучаемые полисахариды повышают активность моторики ворсинок реснитчатого эпителия трахеи крыс. Так, использование водорастворимых полисахаридов надземной части и корней хатмы тюрингенской сокращало время прохождения макового зерна с 306,4 с до 59,2 с и 59,3 с соответственно, т. е. на 80,7% для надземной части растения и 80,6% – для корней (табл. 2). Для надземной части и корней сиды многолетней данные показатели составляют соответственно 83,2% для надземной части и 82,6% – для корней. Анализируя результаты изучения отхаркивающего действия препарата сравнения следует отметить, что «Мукалтин» активирует моторную функцию ворсинок эпителия трахеи крысы, уменьшая время прохождения макового зерна до 42,5 с, т. е. на 86,1% относительно контрольных животных. Наиболее выраженное (статистически значимое) отхаркивающее действие лекарственного препарата «Мукалтин», возможно, обусловлено входящим в состав данных таблеток натрия гидрокарбонатом, который, как известно, также обладает отхаркивающим действием.

Таблица 2 – Изучение отхаркивающей активности полисахаридов

Условие опыта	Время продвижения, с
Контрольные животные	306,4±7,1
Водорастворимые полисахариды надземной части хатмы тюрингенской	59,2±2,1*
Водорастворимые полисахариды корней хатмы тюрингенской	59,3±1,7*
Водорастворимые полисахариды надземной части сиды многолетней	51,6±1,8*
Водорастворимые полисахариды корней сиды многолетней	53,4±2,0*
Препарат сравнения	42,5±2,0*х

Примечание. Обозначены статистически значимые сдвиги ($P < 0,05$) по сравнению: * – с контрольной группой животных; х – с животными, получавшими препарат сравнения.

Таким образом, установлено, что курсовое местное применение раствора пектинового гидролизата с солью цинка, полученного из корней хатмы тюрингенской, оказывает выраженное влияние как на экссудативный, так и пролиферативный процесс воспаления, а также активирует процесс сращения кожных ран. Кроме того, экспериментально доказано, что водорастворимые полисахариды надземной части и корней хатмы тюрингенской и сиды многолетней обладают выраженным отхаркивающим действием.

Библиографический список

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М., 1998. – 432 с.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л., 1986. – С. 189-190.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – 398 с.
4. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 351 с.
5. Сидоров, К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных веществ. – М.: Медицина, 1973. – 475 с.

УДК 615.076.9

О.А. Беляева, С.М. Бахтина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Участие ГАМК-ергической системы в формировании поведенческих реакций животных с различной индивидуальной устойчивостью к стрессовым воздействиям

В литературе имеются сведения об особенностях метаболизма нейромедиаторов в мозге генетически различных видов животных, которые обусловлены их структурно-функциональной реактивностью и проявляются различиями в поведении [1,2,3,5,7,8,11,12].

На фоне действия вещества, угнетающего ГАМК-ергическую передачу тиосемикарбазида в дозе 0,5 мг/кг, и вещества, активирующего ГАМК-ергическую передачу аминоксиуксусной кислоты в дозе 10 мг/кг, впервые обнаружены различия у животных 4-х видов индивидуальной устойчивости к стрессовым воздействиям по основным этологическим показателям. В тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс» выявлены изменения ориентировочной и поисковой активностей, эмоциональной лабильности и агрессивности.

Эксперименты выполнены на 120 белых нелинейных крысах-самцах с массой тела 180-200 г. Для оценки поведенческих реакций использовали биологически активные вещества (БАВ), изменяющие активность

ГАМК-ергической системы, – ингибитор синтеза ГАМК – тиосемикарбазид; ингибитор синтеза ГАМК-трансаминазы – аминоксиуксусная кислота (АОУК). Тиосемикарбазид вводили внутривентриально за 40 минут до начала эксперимента, аминоксиуксусную кислоту вводили внутривентриально за 4-5 часов до начала эксперимента. Контрольным животным в равном объеме вводили воду очищенную.

Для исследования БАВ, влияющих на активность ГАМК-ергической системы, оценивали двигательную и исследовательскую активность, агрессивность и эмоциональную лабильность крыс по модифицированной методике, включающей тесты «открытое поле» и «норковый рефлекс» [4,9,10]. Перед началом экспериментов формировали группы животных с близкими психофизиологическими показателями в зависимости от их устойчивости к стрессовым воздействиям [10]. Были сформированы четыре группы животных (не менее 20 особей в каждой группе):

- высокоустойчивые к стрессовым воздействиям;
- умеренновысокоустойчивые к стрессовым воздействиям;
- умереннонизкоустойчивые к стрессовым воздействиям;
- низкоустойчивые к стрессовым воздействиям.

Для оценки различий основных этологических показателей животных на фоне действия БАВ ГАМК-ергической системы и участия ГАМК-ергической системы в формировании поведенческих реакций крыс каждую из сформированных в зависимости от стресс-устойчивости групп разделили на:

- 1-я группа – крысы, получавшие воду очищенную (контроль);
- 2-я группа – крысы, получавшие ингибитор синтеза ГАМК-тиосемикарбазид в дозе 0,5 мг/кг;
- 3-я группа – крысы, получавшие ингибитор синтеза ГАМК-трансаминазы (ГАМК-миметик) – аминоксиуксусную кислоту (АОУК) в дозе 10 мг/кг.

Данные экспериментов обрабатывали статистическими методами с использованием дисперсионного анализа [6].

Результаты всех серий экспериментов представлены в табл. 1 и на рис. 1, 2.

Установлено, что в группе *высокоустойчивых* к стрессу крыс-самцов введение тиосемикарбазид (ТС) – ингибитора синтеза ГАМК приводило к статистически значимому уменьшению агрессивности (АГ) экспериментальных животных на 18% по сравнению с показателем контрольной группы животных. Введение аминоксиуксусной кислоты (АОУК) – ингибитора синтеза ГАМК-трансаминазы животным, *высокоустойчивым* к стрессу, не вызывало каких-либо изменений их ориентировочной активности (ОА). На фоне действия АОУК наблюдали статистически значимое уменьшение ЭЛ и АГ (на 20% и на 15% соответственно) опытных крыс по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы животных (табл. 1, рис. 1).

В группе *умеренновысокоустойчивых* к стрессу животных действие тиосемикарбазид (ТС) способствовало статистически значимому увеличению ориентировочной активности (на 193%), уменьшению агрессивности (на 56%) опытных животных по сравнению с показателями контрольной группы животных. Поисковая активность *умеренновысокоустойчивых* к стрессу крыс на фоне действия тиосемикарбазид не изменялась (табл. 1, рис. 1). На фоне действия АОУК в группе *умеренновысокоустойчивых* к стрессу животных наблюдали статистически значимое уменьшение агрессивности опытных животных (на 58%) по сравнению с показателем контрольной группы животных. На фоне действия ингибитора синтеза ГАМК-трансаминазы не наблюдали изменения ориентировочной активности (ОА) опытных животных (табл. 1, рис. 1).

В группе *умереннонизкоустойчивых* к стрессу животных действие ингибитора синтеза ГАМК (табл. 1, рис. 2) приводило к уменьшению эмоциональной лабильности (на 87%) и агрессивности (на 44%) опытных животных по сравнению с показателями контрольной группы животных. Поисковая и двигательная активности животных на фоне ингибирования ГАМК системы практически не изменялись.

Действие ингибитора синтеза ГАМК-трансаминазы в этой группе опытных животных приводило к уменьшению поисковой активности крыс на 27% по сравнению с показателями контрольной группы животных. Ориентировочная активность *умереннонизкоустойчивых* к стрессу крыс на фоне действия АОУК не изменялась (табл. 1, рис. 2). В группе *низкоустойчивых* к стрессу животных тиосемикарбазид (ТС) достоверно уменьшал ориентировочную активность (на 77%) и эмоциональную лабильность (на 36%) опытных животных по сравнению с показателями контрольной группы крыс. На фоне действия ингибитора ГАМК агрессивность *низкоустойчивых* к стрессу животных не изменялась (табл. 1, рис. 2).

На фоне действия ингибитора ГАМК-трансаминазы в группе *низкоустойчивых* к стрессу животных наблюдали уменьшение всех оцениваемых поведенческих показателей. Ориентировочной активности опытных крыс достоверно снижалась на 76% (табл. 1, рис. 2).

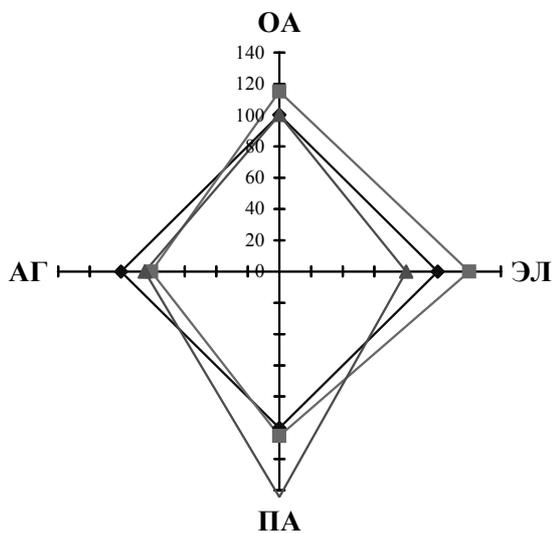
Таким образом, на фоне действия БАВ ГАМК-ергической системы у животных с различной индивидуальной устойчивостью к стрессовым воздействиям выявлены существенные различия основных этологических показателей в тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс» (табл. 2).

Таблица 1 – Влияние анализаторов ГАМК-ергической системы на этологические показатели крыс самцов с различной устойчивостью к экстремальным воздействиям в тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс» ($p \leq 0,05$)

Параметр	Анализатор				
	Исходные (n=15)	Контроль (вода очищенная) (n=5)	Тиосемикарбазид (0,5 мг/кг) (n=5)	Аминооксиуксусная кислота (10 мг/кг) (n=5)	
Высокоустойчивые (\uparrow)					
ОА	M±m	2,82±0,4	1,86±0,6	2,14±0,9	1,90±0,4
	% к исх.	100	69,4±19,3	106,4±37,0	67,0±23,0
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	115*	100*
ПА	M±m	2,9±0,2	1,8±0,4	1,9±0,4	2,6±0,8
	% к исх.	100	66,8±21,2	69,0±7,7	80,4±28
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	105*	144*
ЭЛ	M±m	1,7±0,4	2,0±1,1	2,4±1,3	1,6±0,9
	% к исх.	100	126,6±107,3	80,0±54,0	120,0±86,0
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	120*	80*
АГ	M±m	5,6±0,3	5,4±0,6	4,4±0,2	4,6±0,4
	% к исх.	100	85,2±7,1	92,4±14,6	86,2±8,6
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	82	85
Низкоустойчивые (\downarrow)					
ОА	M±m	2,98±0,2	7,0±0,2	1,6±0,2	1,7±0,4
	% к исх.	100	46,0±9,4	54,4±7,7	65,4±15,0
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	23	24
ПА	M±m	2,84±0,1	2,3±0,6	2,8±0,6	1,8±0,6
	% к исх.	100	91±28	97±19,5	61,4±23
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	122*	78*
ЭЛ	M±m	5,0±0,5	4,4±1,7	2,8±1,1	2,0±1,1
	% к исх.	100	85±32	47,6±21,5	53,4±35,8
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	64	45*
АГ	M±m	4,6±0,4	3,8±0,4	3,8±0,6	4,2±0,4
	% к исх.	100	84,2±10,7	83±13	101,0±10,7
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	100	111*
Умеренновысокоустойчивые ($\pm\uparrow$)					
ОА	M±m	2,3±0,3	1,4±0,7	2,7±1,5	1,4±0,5
	% к исх.	100	61,4±32	153±72	62±23,4
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	193	100
ПА	M±m	2,9±0,3	2,1±0,5	2,1±0,8	2,7±1,5
	% к исх.	100	83,4±14,4	70,4±19	115±75
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	100	129*
ЭЛ	M±m	0,6±0,3	1,8±0,6	1,4±0,6	2,2±1,3
	% к исх.	100	125±64,4	80±43	0
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	78*	122*
АГ	M±m	4,7±0,4	9,6±0,4	4,2±0,4	4,0±0,64
	% к исх.	100	89±8,6	91,6±23	108±24
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	44	42
Умереннонизкоустойчивые ($\pm\downarrow$)					
ОА	M±m	2,7±0,3	1,5±0,3	1,6±0,6	1,5±0,2
	% к исх.	100	57,5±1,1	68±14	52±6,6
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	107*	100
ПА	M±m	3,4±0,2	2,2±0,6	2,2±0,3	1,6±0,3
	% к исх.	54,5±12,6	87±13,4	87±13,4	42,6±9,4
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	100	73
ЭЛ	M±m	2,5±0,5	2,0±1,4	0,25±0,28	2,2±1,3
	% к исх.	100	62,8±28	50±28	94±53,6
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	13	110*
АГ	M±m	3,9±0,6	4,5±0,3	2,5±1,2	4,8±0,2
	% к исх.	100	161±53	91,3±52	151±9,0
	$\Delta\%$ к контр.	—	100	56	107

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Высокоустойчивые



Умеренновысокоустойчивые

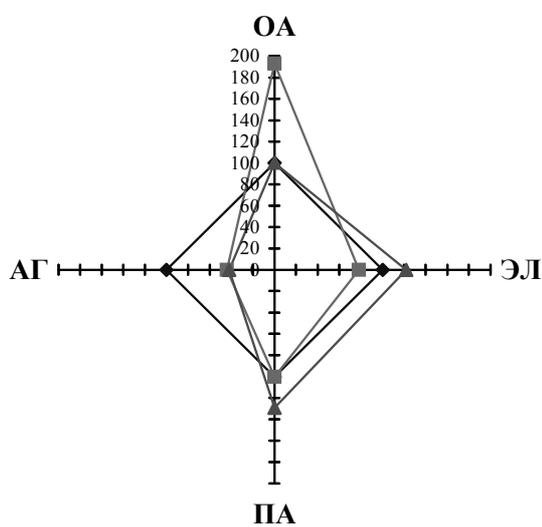
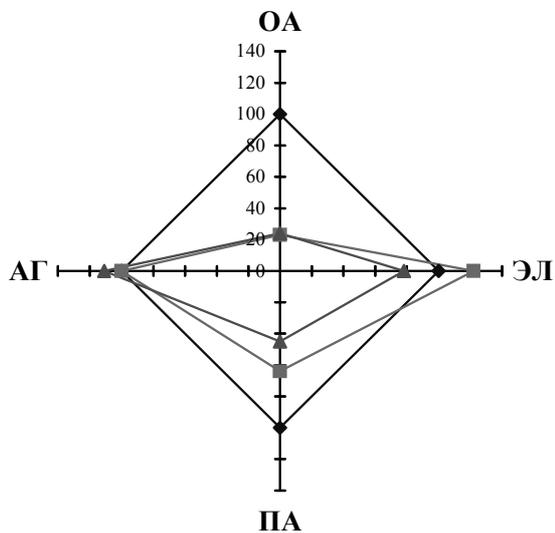


Рисунок 1 – Влияние анализаторов ГАМК-ергической системы (тиосемикарбазида и АОУК) на основные этологические показатели «высокоустойчивых» и «умеренновысокоустойчивых» к стрессу крыс-самцов (в каждой группе не менее 6 животных) в тестах «Открытое поле» и «Норковый рефлекс»:

◆ – контроль; ■ – тиосемикарбазид; ▲ – аминоксиуксусная кислота

Низкоустойчивые



Умереннонизкоустойчивые

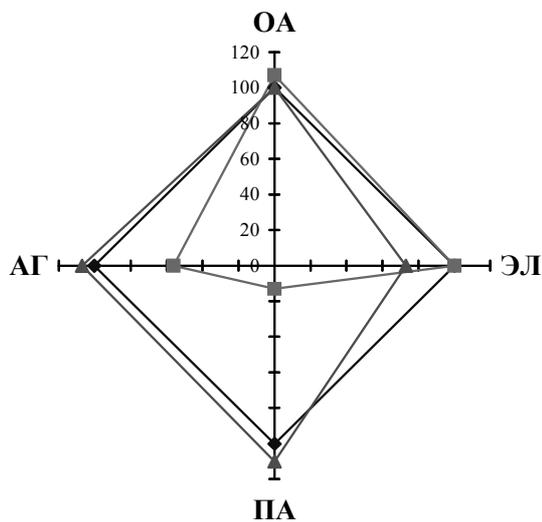


Рисунок 2 – Влияние анализаторов ГАМК-ергической системы (тиосемикарбазида и АОУК) на основные этологические показатели «низкоустойчивых» и «умереннонизкоустойчивых» к стрессу крыс-самцов (в каждой группе не менее 6 животных) в тестах «Открытое поле» и «Норковый рефлекс»:

◆ – контроль; ■ – тиосемикарбазид; ▲ – аминоксиуксусная кислота

Таблица 2 – Изменения основных этологических показателей крыс самцов на фоне действия анализаторов ГАМК-ергической системы у животных с различной индивидуальной устойчивостью к стрессовым воздействиям в тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс»

Группа животных	Тиосемикарбазид (0,5 мг/кг)	АОУК (10 мг/кг)
Ориентировочная активность (ОА)		
ВУ	↑ (15%)	↔
УВУ	↑ (193%)	↔
УНУ	↑ (7%)	↔
НУ	↓ (77%)	↓ (76%)
Поисковая активность (ПА)		
ВУ	↑ (20%)	↑ (44%)
УВУ	↔	↑ (29%)
УНУ	↔	↓ (27%)
НУ	↑ (22%)	↓ (22%)
Эмоциональная лабильность (ЭЛ)		
ВУ	↑ (5%)	↓ (20%)
УВУ	↓ (22%)	↑ (22%)
УНУ	↓ (87%)	↑ (10%)
НУ	↓ (36%)	↓ (55%)
Агрессивность (АГ)		
ВУ	↓ (18%)	↓ (15%)
УВУ	↓ (56%)	↓ (58%)
УНУ	↓ (44%)	↑ (7%)
НУ	↔	↓ (11%)

Примечание: ↑ – показатель увеличивается $P < 0,05$; ↑ – показатель увеличивается $P > 0,05$; ↓ – показатель уменьшается $P < 0,05$; ↓ – показатель уменьшается $P > 0,05$; ↔ – показатель не изменяется.

Ингибирование ГАМК-ергической системы приводит к следующим изменениям этологических показателей крыс-самцов:

- увеличению ориентационной активности – ОА (193%) крыс умеренновысокоустойчивых к стрессу и уменьшению этого этологического показателя (77%) в группе низкоустойчивых к стрессу животных;
- поисковая активность не изменяется у животных умеренновысоко- и умереннонизкоустойчивых к стрессу;
- эмоциональная лабильность уменьшается в группах умереннонизко- и низкоустойчивых к стрессу животных на 87% и 36% соответственно;
- агрессивность животных уменьшается на 18%, 56% и 44% в группах животных высоко-, умеренно-высоко- и умереннонизкоустойчивых к стрессу, в группе низкоустойчивых к стрессу животных агрессивность на фоне действия ингибитора ГАМК не изменяется.

Действие активатора синтеза ГАМК-аминоксиуксусной кислоты (АОУК) сопровождается следующими изменениями этологических показателей:

- ориентационная активность уменьшается на 76% у животных, низкоустойчивых к стрессу, в остальных группах этот этологический показатель не изменяется;
- поисковая активность уменьшается на 27% у животных группы умереннонизкоустойчивых к стрессу;
- эмоциональная лабильность уменьшается у животных высоко- и низкоустойчивых к стрессу на 20%;
- агрессивность высоко- и умеренновысокоустойчивых к стрессу животных достоверно уменьшается на 15% и 58%.

Библиографический список

1. Батуев, А.С. Мозг, психика, поведение / под ред. А.С. Батуева. – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2001. – 208 с.
2. Белозерцева, И.В. Фармакоэтологическое изучение роли системы ГАМК в регулировании некоторых форм патологического поведения: автореф. дис. ... к.б.н. / Белозерцева И.В. – СПб, 1995. – 17 с.
3. Индивидуальный мозг, структурные основы индивидуальных особенностей поведения / А.И. Берг [и др.]. – М.: Наука, 1993. – 124 с.
4. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Джозеф П. Хьюстон; под ред. А.С. Батуева. – М.: Высш. школа, 1991. – 398 с.
5. Вальдман, А.В. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения / А.В. Вальдман, В.П. Пошивалов. – Л.: Медицина, 1984. – 208 с.
6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

7. Уринация и поведение / А.В. Калуев [и др.]. – Киев: КСФ, 2000. – 147 с.
8. Крушинский, Л.В. Проблемы поведения животных / Л.В. Крушинский; под ред. Т.М. Турпаева, А.Ф. Семиохин // Избр. тр. РАН. – М.: Наука, 1993. – 318 с.
9. Лесиовская, Е.Е. 4 группы устойчивости к стрессу как основа индивидуальной фитотерапии / Е.Е. Лесиовская / Ремедиум. – 2001. – № 1 (1). – С. 25-33.
10. Лесиовская, Е.Е. Повышение индивидуальной устойчивости к комплексу экстремальных воздействий с помощью новых фармакологических средств: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Лесиовская Е.Е. – СПб, 1993. – 48 с.
11. Мухин, Е.И. Структурные, функциональные и нейрохимические основы сложных форм поведения / Е.И. Мухин / АМН СССР. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.
12. Саркисова, К.Ю. Взаимосвязь между индивидуальными особенностями поведения и показателями энергетического метаболизма мозга у крыс / К.Ю. Саркисова, Л.В. Ноздрачѐва, М.А. Куликов / Журн. высш. нервн. деят. – 1991. – Т. 41. – Вып. 5. – С. 963-972.

УДК 615(453.3+07)

А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, Г.П. Матюшина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Сравнительный анализ бактерицидной, фунгистатической и фунгицидной активности полигексаметиленгуанидина фосфата и полигексаметиленгуанидина хлорида

В связи с нарастанием числа штаммов, резистентных к традиционно применяемым лекарственным средствам, всё большее значение приобретает поиск новых действующих веществ (ДВ) для местной терапии и профилактики грибковых инфекций кожи. К одной из наиболее перспективных для исследования групп веществ, обладающих широким спектром противогрибкового и антимикробного действия, относится группа катионных поверхностно-активных антисептиков. В данной группе следует особо отметить соли полигексаметиленгуанидина (ПГМГ), которые рассматриваются как одна из наиболее активных групп антисептических средств [1,4].

Соли ПГМГ обладают весьма широким спектром действия: фунгицидным, спороцидным, бактерицидным, противовирусным. Они эффективны против грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая микобактерии туберкулеза), различного рода грибов (плесневых, дрожжевых, дерматофитов) [2,3].

Цель данного исследования – определение фунгистатической, фунгицидной и бактерицидной активности солей ПГМГ *in vitro* по отношению к штаммам *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Trichophyton mentagrophytes interdigitale*, *Trichophyton verrucosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton gypsum* и *Candida utilis*.

Для исследования были использованы следующие образцы ДВ: Фосфаг – 70% водный раствор полигексаметиленгуанидина фосфата (ПГМГф) (ТУ 9392-010-41547288-2000), Биопаг – гранулы полигексаметиленгуанидина хлорида (ПГМГх) (ТУ 9392-008-41547288-00). Основные и вспомогательные вещества, использованные в ходе эксперимента, соответствовали действующим нормативным документам.

Для проведения микробиологических исследований использовались общепринятые методы определения минимальных подавляющих (фунгистатических) и минимальных ингибирующих (бактерицидных, фунгицидных) концентраций при 10-суточной и 24-часовой экспозиции (МПК_{10суток}, МИК_{24часа} и МИК_{10суток}, соответственно): метод серийных разведений в жидкой питательной среде и метод серийных разведений в плотной питательной среде. Проводилась оценка чувствительности к солям ПГМГ следующих штаммов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Trichophyton mentagrophytes interdigitale* (выделенного от песка), *Trichophyton verrucosum* (выделенного от коровы), *Microsporum canis* (выделенного от кошки), *Trichophyton gypsum* и *Candida utilis* ЛИА-01. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием компьютерного пакета программ Microsoft Excel (2000 г) и SigmaPlot (2001 г). Проводился расчет значений стандартного отклонения среднего результата и доверительного интервала среднего результата при $p < 0,05$, $n=6$.

Каждый из проанализированных образцов отличался воспроизводимостью бактерицидного, фунгистатического и фунгицидного эффекта при повторных испытаниях (табл. 1,2). Анализируя данные табл. 1, можно проследить различие в фунгистатической активности исследуемых образцов. По отношению к штаммам *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton gypsum* и *Microsporum canis* ПГМГф проявляет биоэквивалентную фунгистатическую активность. В то же время среднее значение МПК_{10с} по числу проведенных опытов в массово-объемной концентрации по отношению к вышеперечисленным штаммам составляет 0,025%. Среднее значение МПК_{10с} для ПГМГх по отношению к штамму *Trichophyton verrucosum* составляет 0,025%; для *Trichophyton mentagrophytes interdigitale* 0,05%; для *Microsporum canis* 0,3%.

Проведенное на следующем этапе исследований определение минимальных ингибирующих концентраций анализируемых образцов ДВ к тестируемым штаммам также показало различие в активности солей ПГМГ. Время инкубации составляло: 24 часа при температуре 37°C для штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*; 10 суток при температуре 22-25°C для штаммов *Trichophyton mentagrophytes interdigitale*, *Microsporum canis*, *Trichophyton gypsum*; 24 часа для штамма *Candida utilis*.

Таблица 1 – Результаты определения минимальной подавляющей концентрации для образцов ПГМГф и ПГМГх, мг/мл

Тест-штамм	МПК _{10с} для ПГМГф, W=30%		МПК _{10с} для ПГМГх, W=5%	
	$\lg X_{cp.} \pm S_{\lg X_{cp.}}, n=6$	$\lg X_{cp.} \pm \Delta \lg X_{cp.}, n=6$	$\lg X_{cp.} \pm S_{\lg X_{cp.}}, n=6$	$\lg X_{cp.} \pm \Delta \lg X_{cp.}, n=6$
Trichophyton mentagrophytes interdigitale	2,3980±0,0001	2,3980±0,0003	2,6990±0,0003	2,6990±0,0008
Trichophyton verrucosum	2,3980±0,0001	2,3980±0,0003	2,3981±0,0003	2,3981±0,0008
Microsporum canis	2,3980±0,0001	2,3980±0,0003	3,0001±0,0003	3,0001±0,0008

Таблица 2 – Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации для образцов ПГМГф и ПГМГх, мг/мл

Тест-штамм	МИК для ПГМГф, W=30%		МИК для ПГМГх, W=5%	
	$\lg X_{cp.} \pm S_{\lg X_{cp.}}, n=6$	$\lg X_{cp.} \pm \Delta \lg X_{cp.}, n=6$	$\lg X_{cp.} \pm S_{\lg X_{cp.}}, n=6$	$\lg X_{cp.} \pm \Delta \lg X_{cp.}, n=6$
Escherichia coli	2,3979±0,0001	2,3979±0,0002	2,3979±0,0001	2,3979±0,0002
Staphylococcus aureus	2,3979±0,0001	2,3979±0,0002	2,3979±0,0001	2,3979±0,0002
Trichophyton mentagrophytes interdigitale	3,4771±0,0001	3,4771±0,0003	3,6990±0,0003	3,6990±0,0008
Trichophyton verrucosum	3,6020±0,0001	3,6020±0,0003	3,6990±0,0003	3,6990±0,0008
Microsporum canis	2,3980±0,0001	2,3980±0,0003	3,4772±0,0003	3,4772±0,0007
Trichophyton gypseum	2,6990±0,0003	2,6990±0,0007	2,6989±0,0004	2,6989±0,0010
Candida utilis	2,6988±0,0002	2,6988±0,0006	2,6990±0,0008	2,6990±0,0020

Было установлено, что соли ПГМГ проявляют биоэквивалентную бактерицидную активность. Среднее значение МИК_{24ч} по числу проведенных опытов в массо-объемной концентрации для исследуемых образцов ПГМГф и ПГМГх по отношению к штаммам Escherichia coli и Staphylococcus aureus составляет 0,025%. В то же время фунгицидная активность солей ПГМГ, в отношении указанных в таблице штаммов, значительно варьирует. Так, среднее значение МИК_{10с} по числу проведенных опытов в массо-объемной концентрации, для ПГМГф по отношению к штамму Microsporum canis составляет 0,025%; для Trichophyton gypseum, Candida utilis (МИК_{24ч}) 0,05%; для Trichophyton mentagrophytes interdigitale 0,3%; для Trichophyton verrucosum 0,4%. Среднее значение МИК_{10с} для ПГМГх по отношению к штаммам Trichophyton gypseum, Candida utilis составляет 0,05%; для Microsporum canis 0,3%; для Trichophyton mentagrophytes interdigitale и Trichophyton verrucosum 0,5%.

В результате проведенных исследований для ПГМГф и ПГМГх были установлены: минимальные бактерицидные концентрации (МИК_{24ч}) в отношении штаммов Escherichia coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus ATCC 6538-P; минимальные фунгистатические концентрации (МПК_{10с}) в отношении штаммов Trichophyton mentagrophytes interdigitale, Trichophyton verrucosum, Microsporum canis; минимальные фунгицидные концентрации (МИК_{10с}) в отношении штаммов Microsporum canis, Trichophyton gypseum, Trichophyton mentagrophytes interdigitale, Trichophyton verrucosum и Candida utilis (МИК_{24ч}).

Библиографический список

1. Баркова, Н.П. Закономерности биологического действия и квантово-механические характеристики перспективных антисептических препаратов как основа новых принципов их выбора: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Баркова Н.П. – Иркутск, 1997. – 41 с.
2. Ефимов, К.М. Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия / К.М. Ефимов, П.А. Гембицкий, А.Г. Снежко // Дезинфекционное дело. – 2000. – № 4. – С. 3-12.
3. Муратова, Н.М. Токсиколого-гигиенические аспекты действия полигексаметиленгуанидина гидрохлорида – нового препарата полигуанидинового ряда: автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / Муратова Н.М. – Иркутск, 1994. – 46 с.
4. Шилова, И.Б. Современные лекарственные средства для лечения дерматомикозов / И.Б. Шилова, Т.А. Гуськова, Р.Г. Глушков // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – № 4. – С. 3-9.

УДК 615.32:615.23

В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Изучение отхаркивающего действия вероники простертой

Вероника простертая (*Veronica prostrata* L.) – многолетнее травянистое растение семейства норичниковые (*Scrophulariaceae*), произрастающая на сухих степных склонах, на суходольных лугах и лесных полях, среди зарослей кустарников. Фармакологические свойства вероники простертой практически не изучены. Поэтому изучение возможности использования ее в научной медицине представляет большой интерес [4,5].

Целью нашей работы явилось изучение отхаркивающей активности травы вероники простертой.

Объектом исследования служила измельченная воздушно-сухая трава вероники простертой, заготовленная в Курской области в 2004-2005 гг. в период массового цветения растения.

Для фармакологических исследований использовали настой, который готовили по методике ГФХІ [2] из травы вероники простертой.

Методы исследования. Экспериментальная работа выполнена на осенних лягушках *Rana Temporarea*.

Эксперименты проводили в соответствии с установленными документами «Об утверждении правил лабораторной практики» (МЗ РФ, приказ № 267 от 19 июня 2003 г.), Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (FDA, 21 CFR Part 58, 22.12.1978), OECD Principles on Good Laboratory Practice (OECD, ENV/ MC/ CHEM (98) 17, 1977).

Для исследования отхаркивающего действия использовали модель изучения моторной функции мерцательного эпителия пищевода лягушки по методике В.В. Гацура [1].

Для чего лягушку фиксировали на корковой пластинке брюшком вверх. На кончик языка наносили исследуемый раствор в количестве 0,1 мл. Для регистрации движения ресничек использовали шелковую нить размером 15 мм, которую по истечении 30 секунд после нанесения исследуемых препаратов помещали у основания языка. По секундомеру замечали время, в течение которого заглатывалась нить. Регистрировали время, затраченное на перемещение нитки на 10 мм без препарата (контроль) и после нанесения исследуемого препарата.

Учитывая значительный разброс исходных скоростей движения мерцательного эпителия от одного животного к другому, нами предложен расчет коэффициента ускорения (КУ) как отношения скорости, полученной после аппликации исследуемого препарата к исходной. Уменьшение данного коэффициента говорит о повышении двигательной активности мерцательного эпителия [3].

Эффективность отхаркивающего действия сравнивали с лекарственным препаратом – Мукалтином.

Результаты исследований показали, что настой травы вероники простертой повышает двигательную активность мерцательного эпителия лягушки, следовательно, обладает отхаркивающими свойствами (табл. 1). По силе отхаркивающего действия настой из травы изученного растения близок к препарату Мукалтин.

Таблица 1 – Влияние настоя из травы вероники простертой на двигательную активность мерцательного эпителия лягушки

Растение, препарат	Коэффициент ускорения	Увеличение двигательной активности, %
Мукалтин	0,62±0,01	38,33±1,35*
Вероника простертая настоем травы	0,67±0,03	32,94±3,03*

Примечание: * – различия по сравнению с контролем статистически достоверны при $P < 0,05$, $n = 6$ – количество лягушек в группе.

Таким образом, использование настоя травы вероники простертой в качестве самостоятельного отхаркивающего средства или как компонента при комплексной терапии позволит расширить ассортимент отхаркивающих средств растительного происхождения.

Библиографический список

1. Гацура, В.В. Методы первичного фармакогнозического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Гребнева, Н.Ю. Некоторые фармакологические свойства водных извлечений растительного сбора «Полестелл» для лечения легочных заболеваний / Н.Ю. Гребнева, Е.Е. Лесиовская, Н.П. Харитонова // Раст. ресурсы. – 1999. – Т. 35. – Вып. 3. – С. 25-34.
4. Полуянов, А.В. Сосудистые растения Курской области / А.В. Полуянов, Н.А. Прудников. – Курск: КГУ, 2005. – 80 с.
5. Флора СССР. – М.: Академия Наук СССР, 1955. – Т. 22. – С. 329-487.

УДК 615.31:546.23].015(048.85)

Буй Тхи Минь Тху

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Фармакологическая характеристика селенсодержащих соединений (обзор)

Биологические функции селена огромны. Антиоксидантные свойства селена определяют перспективность использования его препаратов при окислительном стрессе. Окислительное повреждение тканей играет ключевую роль в развитии многих заболеваний: атеросклероза, ишемической болезни сердца, диабетических ангиопатий, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, рака, лучевой болезни, псориаза, ожогов, катаракты и др. [1,2]. Для фармакологической коррекции окислительного стресса широко используются антиоксиданты (АО) различной химической природы. По мнению В.Г. Зайцева, О.В. Островского, В.И. Закревского наибольшие пер-

спективы клинического применения имеют представители групп катализаторов и ловушек радикалов [3]. Антиоксиданты–катализаторы не расходуются в ходе защитных реакций, а значит, могут быть использованы в существенно меньших дозах, чем АО других групп. Их эффект в организме сохраняется более длительное время, а вероятность побочного действия у них гораздо меньше. Кроме того, пока нет данных о возможности проявления АО данной группы прооксидантного действия в условиях, близких к физиологическим. Наибольшие перспективы в медицинском применении имеют имитаторы глутатионпероксидазы (ГП), к которым относят селеносодержащие соединения. Глутатионпероксидаза способствует накоплению глутатиона, прекращающего или ограничивающего процессы ПОЛ и его распространение. Селен участвует в стабилизации структуры и функций мембран, создает оптимальные условия для течения биохимических процессов в клетках.

По данным ряда авторов (Vijorsten I.A. 1979 г., Neve J. 1989 г.), в районах с низким содержанием селена в почве и, следовательно, в продуктах питания и питьевой воде чаще развиваются болезни сердца и увеличивается смертность людей от заболеваний сердечно-сосудистой системы. У больных болезнью Кешана, обусловленной дефицитом селена в организме, выявлена кардиомиопатия, сопровождающаяся увеличением размера сердца и появлением аритмии, связанной с дегенеративными изменениями в волокнах Пуркинье. Дефицит селена может играть решающую роль в возникновении коронарной болезни сердца из-за уменьшения активности глутатионпероксидазы, участвующей в синтезе простагландинов. В условиях дефицита селена наблюдается активация свободнорадикальных и развитие дистрофических процессов, что способствует развитию миокардиодистрофии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, возникновению инфаркта миокарда и др.

Гулиевой С.А., Кулиевой З.М. показано, что селен уменьшает содержание β -липопротеидов, способствует уменьшению холестерина в крови, стабилизирует содержание сиаловых кислот. Селен приводит к снижению уровня протромбина посредством влияния на активность тромбопластического фактора пластына, общей коагуляционной способности крови за счет уменьшения общего количества тромбоцитов и понижения их функциональной активности.

Кроме того, селен участвует в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, в результате чего увеличивается энергетическое обеспечение миокарда, что способствует его нормальной работе. Исследования, проведенные Т.А. Венцлавской, Л.Л. Стажадзе, В.В. Коржовым, М.Д. Савиной, показали, что натрия селенит способен устранять различные формы аритмий и смертельную фибрилляцию сердца, вызываемую хлоридом кальция и гистамином. По данным А.Н. Кудрина, натрия селенит, α -токоферол, убихинон и особенно их комбинация являются главной антиоксидантной системой организма, защищающей организм от мембранной патологии при ишемии, гипоксии, ионизирующем излучении, интоксикации CCl_4 , дистрофии. Автор обнаружил отчетливую эффективность ингибиторов ПОЛ при инфаркте миокарда. Наибольшее торможение ПОЛ и протекторное действие на мембраны кардиомиоцитов оказывает комбинация натрия селенита и токоферола вследствие потенцирования эффектов по сравнению с их отдельным применением. Под влиянием этой комбинации динамика выздоровления ускорялась при уменьшенных размерах рубца за счет ограничения поражения миокарда в околоинфарктной зоне.

Б.И. Левшин выявил нормализующее влияние селенита натрия, селенофена 5, селенофена 6 на изофермент ЛДГ₅ и общую активность ЛДГ сыворотки крови. Препараты селена оказывают положительное влияние на показатели белкового, жирового и углеводного обмена при токсическом гепатите. Лечебно-профилактическое введение селенита натрия способствует некоторому ускорению регенерационных процессов в печени после её прижизненной частичной экстирпации, о чём свидетельствует более быстрое нарастание и увеличение содержания гликогена в печени. К.О. Шарипов выявил влияние органических производных селена в регуляции антиокислительных процессов в печени при экспериментальном токсическом гепатите.

Селен оказывает влияние на репродуктивную функцию. У всех изученных видов животных дефицит селена вызывает нарушение воспроизводительной функции. Также есть данные об антиканцерогенном действии фармакологических доз селена. В сороковых годах 20 века была установлена его защитная роль в отношении химически индуцированных опухолевых клеток, а в шестидесятых годах появились первые результаты, свидетельствующие об обратной связи между уровнем обеспеченности селеном населения и показателями смертности от онкологических заболеваний.

Библиографический список

1. Якубенко, А.В. Лучевая болезнь / А.В. Якубенко. – Л., 1966. – 269 с.
2. Якубенко, А.В. Противоопухолевая активность производных селенабициклоида / А.В. Якубенко, Б.М. Бутин / Хим.-фармац. журн. – 1995. – Т. 29, № 8. – С. 18-19.
3. Зайцев, В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – С. 66-70.
4. Левшин, Б.И. Новые гепатотропные вещества из препаратов селена / Б.И. Левшин // Актуальные проблемы фармакологии и фармации. – М., 1971. – С. 90-91.

УДК 615.272.015.2:616.831-005-092.9

Буй Тху Минь Тху, Г.В. Масликова, А.В. Арльт

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение эффективности комбинированного применения антиоксидантов при сосудистой патологии мозга

В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности населения. Социально-экономические изменения, произошедшие в России в конце 80-х и 90-е гг., вызвали значительный рост частоты и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. По показателю сердечно-сосудистой смертности Россия вышла на одно из первых мест среди развитых стран [3]. Одним из наиболее часто встречаемых патологических состояний в неврологической практике является поражение головного мозга сосудистой этиологии, включающее инсульт и хроническую недостаточность кровоснабжения головного мозга. Наряду с усилением нервно-эмоционального напряжения росту сердечно-сосудистой патологии способствуют несбалансированное питание, гипоксия и гиперлипидемия [3,5]. Общим в патогенезе всех этих состояний является активация свободно-радикального окисления (СРО) процесса непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, индуцирующих реакции перекисного окисления с участием так называемых активных форм кислорода – супероксидного аниона (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2) и гидроксильного радикала (ОН) [2].

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе кардиомиопатии, атеросклероза, ИБС, клапанных поражений, застойной сердечной недостаточности, ишемического и геморрагического инсультов, острых нарушений регионального и общего кровообращения [3,5]. Кроме того, ему придают большое значение и в процессе старения организма. Предполагают, что у лиц пожилого возраста снижается уровень антиоксидантной защиты (АОЗ), что ведет к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2].

Пусковым фактором нарушений СРО и АОЗ часто является гипоксия. Для поддержания постоянства концентрации перекисей липидов в биологических мембранах необходимо сбалансированное взаимодействие реакций образования этих продуктов (реакции окислации) и механизмов контроля, ведущих к торможению их образования (реакции антиоксидации) [2]. В этом отношении большое внимание привлекает к себе относительно новая группа лекарственных средств – антиоксиданты. Антиоксидантами называют вещества, способные обрывать цепь реакций СРО или непосредственно разрушать молекулы перекисей, обладает ряд соединений различной химической структуры. По механизму действия их можно разделить на две группы – прямого и непрямого действия [5]. Первые непосредственно связывают свободные радикалы, вторые стимулируют антиоксидантную систему тканей.

Наиболее широко используемые в медицине антиоксиданты – доноры протонов, главным представителем которых является токоферол, эффективны преимущественно против ПОЛ, но слабо защищают от окислительного повреждения белки и нуклеиновые кислоты. Кроме того, клинический эффект витамина Е начинает проявляться лишь после длительного лечения (несколько недель). При быстром течении болезни такой подход может оказаться неэффективным. Наибольшие перспективы клинического применения имеют представители групп катализаторов и ловушек радикалов: в первую очередь за счёт наиболее универсального ингибирующего действия на свободнорадикальное окисление [1]. Эти антиоксиданты способны элиминировать активные формы кислорода и известны под названием «имитаторы ферментов». К ним относятся селеносодержащие вещества.

В литературе накопилось достаточно убедительных данных о выраженной антиоксидантной активности селеносодержащих веществ [4]. Поскольку в современном обществе наблюдается резкое возрастание ишемических заболеваний мозга, становится все более острым вопрос о новых подходах в поддержании антиоксидантного статуса. На сегодняшний день нет сомнений в важности и актуальности изучения эффективности комбинированного действия антиоксидантов с различными механизмами. В связи с этим представляло интерес изучить действие натрия селенита и токоферола ацетата на показатели церебральной гемодинамики и оценить целесообразность их совместного применения в качестве нейропротекторов.

Острые опыты проведены на 16 белых крысах, наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг, внутривенно). Объёмную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса (в области стока синусов). Системное артериальное давление (САД) измеряли ртутным манометром в области правой сонной артерии. Ишемию мозга моделировали двухсторонней окклюзией сонных артерий при снижении САД до 40 мм рт.ст. в течение 10-12 мин. Натрия селенит вводили внутривенно в виде масляного раствора в дозе 50 мг/кг массы тела животного. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объём изотонического раствора натрия хлорида. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние комбинированного введения натрия селенита и токоферола ацетата на мозговой кровоток в постшемическом периоде

Показатели, n=8	Контроль	Токоферола ацетат+натрия селенит
Исходные данные (МК мл/100г/мин)	108,3±3,2	152±3,2
	% от исходных значений	% от исходных значений
После ишемии через 5 мин	+27,8±5,2*	-19,3±13,2*\$
15 мин	+3,2±4,6	-18,9±16,8*\$
30 мин	-12,7±2,1*	-10,8±24,8*
45 мин	-25,4±3,1*	-9,7±20,8*\$
60 мин	-43,7±1,9*	-12,7±16,8*\$

Примечание: * – сдвиги, достоверные относительно исходных данных ($p < 0,05$); \$ – сдвиги, достоверные относительно контрольных значений ($p < 0,05$).

В контрольных опытах исходное значение МК составляло 108,3±3,2 мл/100г/мин. В течение 15-20 мин после ишемии мозга наблюдалось увеличение МК. На 5 минуте МК был достоверно выше исходного уровня в среднем на 27,8%. К 20 минуте МК восстанавливался, и в дальнейшем отмечалось его снижение. На 30 минуте степень снижения МК составила 12,7%, а к концу наблюдения (через 60 мин) – 43,7%. Предварительное введение селенита натрия в дозе 50 мг/кг и токоферола ацетата в дозе 50 мг/кг оказывало существенное влияние на мозговой кровоток в постшемическом периоде. Через 5 минут после ишемии на фоне исследуемой комбинации МК был ниже исходного уровня на 19,3%. Начиная с 15 и по 60 минуте наблюдения степень снижения МК колебалась в пределах 10-18% и концу экспериментов составила 12,7%, что в 3 раза меньше, чем в контроле.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно заключить, что исследуемая комбинация значительно ослабляет снижение мозгового кровотока в условиях сосудистой патологии мозга. По-видимому, натрия селенит и витамин Е при их совместном использовании восстанавливает разбалансированную систему антиоксидантной защиты ишемизированных тканей. Целесообразность их включения в комплексную терапию больных с нарушениями мозгового кровообращения, высоким уровнем показателей ПОЛ и низким АОЗ не вызывает сомнения.

Библиографический список

1. Зайцев, В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 66-70.
2. Неверов, И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС / И.В. Неверов // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 18. – С. 767-770.
3. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на неё факторы / Р.Г. Оганов // Кардиология. – 1994. – № 3. – С. 83-84.
4. Савина, А.А. Перспектива поиска антиаритмических средств с противоишемическим эффектом среди селеносодержащих веществ / А.А. Савина, А.Н. Кудрин // Фармация. – 1992. – Т. 12, № 1. – С. 39-46.
5. Шилов, А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике / А.М. Шилов // РМЖ. – 2004. – Т. 12. – С. 112-115.

УДК 615:616-005.4:612-092.9

С.Ю. Букина

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск

Оценка влияния некоторых производных 3-оксипиридина на степень восстановления неврологического дефекта на фоне ишемии головного мозга в эксперименте

Ишемия мозга определяется как острый фокальный неврологический дефицит длительностью более 24 ч. с нейровизуализационными доказательствами инфаркта мозга. Степень повреждающего действия ишемии определяется прежде всего глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Кратковременное (до 1-1,5 мин.) и «мягкое» снижение кровотока, встречающееся при хорошо развитой сети коллатералей и сохранной реактивности сосудов, может не вызвать гипоксию-ишемию вследствие компенсаторного повышения экстракции кислорода из крови. Однако при отсроченной реперфузии тканевые компенсаторные процессы истощаются и развивается ишемический процесс.

При лечении наряду с реперфузионным направлением активно разрабатывается и внедряется нейропротективная терапия. В настоящее время к потенциальным нейропротекторам для использования при ишемии мозга относят ферменты супероксиддисмутазу и каталазу.

В эксперименте использовали соединения мексидол и 3-оксипиридинацетилцистеинат, которые характеризуются прямым энергизирующим действием, связанным с активацией работы дыхательной цепи в условиях дефицита кислорода за счет окисления сукцината, входящего в состав молекулы. Кроме того, препараты обладают антиоксидантными свойствами, повышают устойчивость организма к стрессу, проявляют ноотропные свойства [1].

Целью данной работы является сравнительное изучение степени восстановления неврологического дефекта в условиях ишемического нарушения церебрального кровообращения.

Исследование проведено на 42 нелинейных крысах массой 180-200 г. Ишемию головного мозга у животных вызывали посредством перевязки левой общей сонной артерии и ограничением кровотока по правой общей сонной артерии до 50% от исходного уровня под эфирным наркозом.

С целью исследования, начиная с первых суток, ежедневно однократно внутримышечно вводили исследуемые препараты. Проведено 6 серий экспериментальных исследований на крысах, на 7 животных в каждой группе: 1 группа – интактная, 2 группа – контрольная (физиологический раствор 50 мг/кг), 3 группа – с применением мексидола 5 мг/кг, 4 группа – мексидола 50 мг/кг, 5 группа – 3-оксипиридинацетилцистеината 5 мг/кг, 6 группа – 3-оксипиридинацетилцистеината 50 мг/кг.

У всех интактных крыс до проведения эксперимента оценивали поведение в тесте «открытое поле» по Бурешу [2]. Кроме этого, оценивали динамику на 3, 5, 7, 10 сутки, тактильную чувствительность, определяли силу мышц. На 12 сутки животных выводили из эксперимента.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета статистических программ «MS Excel». Математическая обработка включала расчеты средних арифметических значений (M), их ошибок ($\pm m$), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t -критерия Стьюдента при 5% уровне значимости. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние мексидола и 3-ОПЦ на неврологический дефект у крыс с ишемией мозга ($M \pm m$)

Группа животных	Тактильная чувствительность	Сила мышц, г		Пользование лапкой	
	Дни				
	Восстановление после ишемии	5 день	10 день	Восстановление	Максимальные перемещения
Контрольная группа	7,3±0,2	2,1±0,1	6,1±0,1	9,3±0,2	11,6±0,2
Мексидол 5 мг/кг	5,4±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,002$	4,4±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,61$ $p_3 < 0,27$	8,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	7,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,002$	10,0±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,08$ $p_3 < 0,3$
Мексидол 50 мг/кг	4,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,02$	4,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,003$	10,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,002$	6,4±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,004$	9,4±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
3 – оксипиридинацетилцистеинат 5 мг/кг	4,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$ $p_3 < 0,13$ $p_4 < 0,02$	4,1±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,6$	10,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$ $p_3 < 0,001$	6,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,009$ $p_3 < 0,003$	10,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
3 – оксипиридинацетилцистеинат 50 мг/кг	3,3±0,2 $p_1 < 0,001$	6,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	11,3±0,2 $p_1 < 0,01$ $p_4 < 0,01$	5,4±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,004$	7,4±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,004$

Примечание. Различия статистически значимы, при: p_1 – к контрольной группе; p_2 – между препаратами 5 и 50 мг/кг; p_3 – между препаратами 5 мг/кг мексидол и 3-оксипиридинацетилцистеинат 5 мг/кг; p_4 – между препаратами 50 мг/кг мексидол и 3-оксипиридинацетилцистеинат 50 мг/кг.

При сравнении тактильной чувствительности: реакции на штриховой раздражитель по дням было выяснено, что на фоне применения мексидола 5 мг/кг отмечалась более ранняя активизация поврежденной лапки по сравнению с контрольной группой на 74% ($p_1 < 0,001$), в группе крыс с применением мексидола 50 мг/кг – достоверное уменьшение на 59% ($p_1 < 0,001$), в 5 и 6 группах – на 59% ($p_1 < 0,001$) и 45% ($p_1 < 0,001$) соответственно.

Сравнивая силу мышц, мы установили, что в группе контроля только к 5 дню крысы могут поднять 2 грамма. Анализируя значения силы мышц к 5 дню в различных группах с показателями группы контроля, установлено, что при применении мексидола в дозе 5 мг/кг у крыс отмечалось достоверное увеличение данного показателя на 210% ($p_1 < 0,001$), в дозе 50 мг/кг – достоверное увеличение на 205% ($p_1 < 0,001$), при применении 3-ОПЦ в дозе 5 мг/кг – на 195% ($p_1 < 0,001$), 3-ОПЦ в дозе 50 мг/кг – 300% ($p_1 < 0,001$) соответственно.

Исследуя силу мышц к 10 дню, выяснили, что при использовании мексидола в дозе 5 мг/кг у крыс отмечалось достоверное увеличение данного показателя на 136% ($p < 0,001$), в дозе 50 мг/кг – на 169% ($p_1 < 0,001$), при применении 3-ОПЦ в дозе 5 мг/кг – на 169% ($p_1 < 0,001$) и 3-ОПЦ в дозе 50 мг/кг – на 185% ($p_1 < 0,001$).

Полное восстановление двигательной активности у крыс в группе контроля происходило к 9 дню. Сравнивая эти показатели в группах животных, получавших мексидол 5 мг/кг, отмечается достоверное уменьшение сроков восстановления двигательной активности на 78% ($p_1 < 0,001$), мексидол 50 мг/кг – на 69% ($p_1 < 0,001$), 3-ОПЦ в дозе 5 мг/кг – на 68% ($p_1 < 0,001$) и 3-ОПЦ в дозе 50 мг/кг – на 58% ($p_1 < 0,001$) соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что мексидол и 3-ОПЦ обладают нейропротективными и ноотропными свойствами при ишемии головного мозга. Полученные данные позволяют считать мексидол и 3-ОПЦ перспективными средствами для терапии нарушений мозгового кровообращения ишемического характера.

Наиболее выраженная клиническая эффективность мексидола и 3-ОПЦ в дозе 50 мг/кг проявляется регрессом общемозговых нарушений и значимо более быстрым восстановлением двигательных функций.

Библиографический список

1. Гусев, Е.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт: приложение к журн. – 2002. – Вып. 5. – С. 3-16.
2. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 119-121.

УДК 615.27:616-005.4

С.Ю. Букина

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск

Оценка влияния различных антиоксидантов на некоторые показатели перекисного окисления липидов у крыс при экспериментальной ишемии головного мозга

Острые нарушения мозгового кровообращения являются актуальной медицинской и социальной проблемой, занимаемая во всем мире второе-третье место в общей структуре смертности и являясь ведущей причиной инвалидности взрослого населения. Ежегодно в мире переносят инсульт более 6 млн. человек. В России регистрируется более 450 тыс. случаев этого заболевания в год, примерно 35% больных умирают в остром периоде. Вследствие общего старения населения ожидается увеличение числа пациентов с инсультом.

Для защиты нервной ткани от ишемического повреждения наряду с вазоактивными, ноотропными, антиагрегантными и другими препаратами используют антиоксиданты, которые позволяют уменьшить выраженность свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов, других проявлений оксидантного стресса. До настоящего времени эффективность многих антиоксидантов остается недостаточно изученной.

Среди антиоксидантов надо отметить глицин, токоферолы, кислоту аскорбиновую, карнитин, а также новые отечественные препараты: мексидол, 3-оксипиридинацетилцистеинат.

Мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) – водорастворимый антиоксидант – структурный аналог соединений группы витамина B_6 . По химической структуре мексидол является солью янтарной кислоты. Он синтезирован в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (г. Москва), изучен в НИИ фармакологии РАМН и ВНИЦ по безопасности биологически активных веществ. Мексидол представляет собой порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде. Его водные растворы достаточно стойкие (Смирнов Л.Д., 1992, 1993, 1998). Мексидол относится к группе доноров протона. Основным механизмом антиоксидантного действия веществ этой группы является взаимодействие с образующимися в ходе перекисного окисления липидов перокси- и алкоксирадикалами за счет легкоподвижного атома водорода, связанного с азотом в составе ароматического гетероцикла. Препарат непосредственно модулирует активность мембраносвязанных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы.

3-оксипиридинацетилцистеинат (3-ОПЦ) – водорастворимый антиоксидант – структурный аналог соединений группы витамина B_6 . Эта химическая субстанция синтезирована в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН. В настоящее время находится на этапе экспериментального исследования. 3-ОПЦ уменьшает проявления цитолитического синдрома, улучшает белково-синтетическую функцию печени на фоне экспериментального сахарного диабета, снижает гематологическую токсичность циклофосфана и не влияет на его противоопухолевую активность.

Целью данной работы является сравнительное изучение антиоксидантов в условиях ишемического нарушения церебрального кровообращения.

Исследование проведено на 42 нелинейных крысах массой 180-200 г. Ишемию головного мозга у обученных животных вызывали посредством перевязки левой общей сонной артерии и ограничения кровотока по правой общей сонной артерии до 50% от исходного уровня под эфирным наркозом.

Начиная с первых суток, ежедневно однократно внутримышечно вводили исследуемые препараты. Проведено 6 серий экспериментальных исследований на крысах, на 7 животных в каждой группе: 1 группа – интактная, 2 группа – контрольная (физиологический раствор 50 мл/кг), 3 группа – с применением мексидола 5 мг/кг, 4 группа – мексидола 50 мг/кг, 5 группа – 3-оксипиридинацетилцистеинат 5 мг/кг, 6 группа – 3-оксипиридинацетилцистеинат 50 мг/кг.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета статистических программ “MS Excel”. Математическая обработка включала расчеты средних арифметических значений (M), их ошибок ($\pm m$), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t-критерия Стьюдента при 5% уровне значимости. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние мексидола и 3-ОПЦ на некоторые показатели перекисного окисления липидов ($M \pm m$)

Группа животных	Плазма		Эритроциты	
	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мкКат/с л	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мкКат/с л
Интактная группа	2,93 \pm 0,23 $p_2 < 0,66$	0,42 \pm 0,006 $p_2 < 0,001$	5,03 \pm 0,07 $p_2 < 0,001$	0,38 \pm 0,06 $p_2 < 0,14$
Контрольная группа	3,03 \pm 0,03 $p_1 < 0,66$	0,17 \pm 0,009 $p_1 < 0,001$	9,6 \pm 0,12 $p_1 < 0,001$	0,53 \pm 0,07 $p_1 < 0,14$
Мексидол 5 мг/кг	3,78 \pm 0,18 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,007$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	0,32 \pm 0,03 $p_1 < 0,007$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,037$ $p_4 < 0,155$ $p_5 < 0,44$	4,28 \pm 0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,04$ $p_5 < 0,001$	0,41 \pm 0,08 $p_1 < 0,76$ $p_2 < 0,29$ $p_3 < 0,27$ $p_4 < 0,13$ $p_5 < 0,66$
Мексидол 50 мг/кг	4,4 \pm 0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,02$ $p_5 < 0,001$	0,43 \pm 0,03 $p_1 < 0,81$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,78$ $p_5 < 0,04$	5,13 \pm 0,13 $p_1 < 0,052$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,63$ $p_5 < 0,48$	0,31 \pm 0,04 $p_1 < 0,37$ $p_2 < 0,02$ $p_4 < 0,9$ $p_5 < 0,001$
3-оксипиридинацетилцистеинат 5 мг/кг	6,52 \pm 0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	0,37 \pm 0,003 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,02$ $p_5 < 0,001$	4,06 \pm 0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,003$ $p_5 < 0,001$	0,28 \pm 0,01 $p_1 < 0,16$ $p_2 < 0,004$ $p_3 < 0,2$ $p_4 < 0,03$ $p_5 < 0,003$
3-оксипиридинацетилцистеинат 50 мг/кг	7,38 \pm 0,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,401 \pm 0,005 $p_1 < 0,03$ $p_2 < 0,001$	3,37 \pm 0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,34 \pm 0,04 $p_1 < 0,55$ $p_2 < 0,03$

Примечание. Различия статистически значимы, при: p_1 – к интактной группе; p_2 – к контрольной группе; p_3 – между препаратами 5 и 50 мг/кг; p_4 – между препаратами 5 мг/кг мексидол и 3-оксипиридинацетилцистеинат 5 мг/кг; p_5 – между препаратами 50 мг/кг мексидол и 3-оксипиридинацетилцистеинат 50 мг/кг.

При исследовании МДА в плазме крови (по методу С.Г. Коноховой, 1989) было выяснено, что на фоне применения физиологического раствора отмечалось достоверное увеличение данного показателя по сравнению с интактной группой на 103% ($p_1 < 0,66$); в третьей группе на 129% ($p_1 < 0,01$); в группе крыс с применением мексидола 50 мг/кг – на 150% ($p_1 < 0,001$); в 5 и 6 группах – на 223% ($p_1 < 0,001$) и 251% ($p_1 < 0,14$) соответственно.

При сравнении значений МДА в различных группах с показателями 2 группы установлено, что на фоне мексидола 5 мг/кг у крыс отмечалось достоверное увеличение данного показателя на 125% ($p_2 < 0,001$), 50 мг/кг – на 145% ($p_2 < 0,001$), в 5 группе – на 215% ($p_2 < 0,001$) и в 6 группе – на 244% ($p_2 < 0,001$) соответственно.

Исследуя активность каталазы плазмы (по методу Королюка М.А., 1988) установили, что на фоне применения физиологического раствора отмечалось достоверное уменьшение на 40% ($p_1 < 0,001$) по сравнению с интактной группой; в группе мексидол 5 мг/кг – достоверное уменьшение на 76% ($p_1 < 0,007$), с 4 группой – достоверное увеличение на 102% ($p_1 < 0,81$), с 5 группой – достоверное уменьшение на 88% ($p_1 < 0,001$), с 6 группой – достоверное уменьшение на 95% ($p_1 < 0,03$).

При исследовании МДА в эритроцитах было выяснено, что на фоне применения физиологического раствора отмечалось достоверное увеличение показателя по сравнению с интактной группой на 190% ($p_1 < 0,001$), в 3 группе – достоверное уменьшение на 85% ($p_1 < 0,001$), в 4 группе – достоверное увеличение на 102% ($p_1 < 0,52$), в 5 группе – достоверное уменьшение на 81% ($p_1 < 0,001$), в 6 группе – достоверное уменьшение на 67% ($p_1 < 0,001$) соответственно.

При сравнении активности каталазы в эритроцитах (по методу Королюк М.А., 1988) установили, что при применении физиологического раствора по сравнению с интактной группой отмечается достоверное увеличение показателя на 139% ($p_1 < 0,14$), при применении мексидола 5 мг/кг – достоверное увеличение на 108% ($p_1 < 0,76$); в 4 группе – достоверное уменьшение на 82% ($p_1 < 0,37$), в 5 и 6 группах – достоверное уменьшение на 74% ($p_1 < 0,16$) и 89% ($p_1 < 0,55$) соответственно.

К концу исследований в опытных группах установили значительный рост МДА и резкое снижение активности каталазы в плазме крови по сравнению с интактными животными, что отражает процесс подавления перекисного окисления липидов при активировании системы антиоксидантной защиты. При использовании мексидола в дозе 50 мг/кг уровень МДА и активность каталазы незначительно увеличились. Более эффективно применение 3-оксипиридинацетилцистеината в дозе 50 мг/кг. При его применении отмечалось более выраженное увеличение МДА и активность каталазы. При исследовании МДА и активности каталазы в эритроцитах полученный эффект достигнут при применении 3-ОПЦ в дозе 50 мг/кг.

Следовательно, наиболее выраженный эффект достигается при применении препарата 3-оксипиридинацетилцистеината в терапии ишемии головного мозга.

Библиографический список

1. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт (прилож. к журн.). – 2003. – № 9. – С. 3-5.
2. Смирнов, Л.Д. Влияние мексидола на дофаминергические системы грызунов / Л.Д. Смирнов, И.И. Мирошниченко // Человек и лекарство: тез. докл. 5 Рос. нац. конгр. – М., 1998. – С. 589.
3. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.

УДК 615.324:638.135'178].015:616.379-008.4-092.9

Ю.К. Василенко, А.Н. Журавлева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Экспериментальное обоснование использования апилака и прополиса в качестве средств дополнительной терапии сахарного диабета

Распространенность сахарного диабета на протяжении последних десятилетий достигла уровня пандемии. В этих условиях, несмотря на определенные успехи в лечении больных сахарным диабетом, актуальной остается проблема поиска средств коррекции дисбаланса обменных процессов, возникающих у больных при хронической гипергликемии. Разнообразие механизмов развития патологических осложнений при этом заболевании, в генезе которых важную роль играет активация процессов перекисного окисления липидов, позволяет предполагать перспективность использования таких природных средств, как продукты пчеловодства – маточное молочко (апилак) и прополис, отличающихся сложным химическим составом и связанным с ним широким спектром фармакологической активности. Особый интерес вызывают сведения о способности этих продуктов улучшать функции органов пищеварения, состояние желез внутренней секреции, стимулировать регенерацию тканей, повышать выносливость и работоспособность организма [2,3].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния апилака и прополиса на показатели метаболизма и пероксидации при экспериментальном диабете.

Экспериментальные исследования выполнены на беспородных белых крысах обоего пола массой 180-200 г. с аллоксановым диабетом (4), содержащихся в условиях санитарного режима вивария. Отдельным опытным группам животных в течение двух недель перорально зондом вводили утром в желудок на 0,5% растворе крахмала (2 мл) апилак в дозе 30 мг/кг и прополис в дозе 50 мг/кг. Контрольным животным в аналогичных условиях вводили только 0,5% раствор крахмала (2 мл). На девятые сутки запаивания крысам внутрибрюшинно вводили 5% раствор аллоксана гидрохлорида в дозе 100 мг/кг. Животных декапетировали на пятые сутки после введения аллоксана под легким эфирным наркозом и определяли в крови глюкозу, лактат, общий белок, мочевины, триглицериды, общий холестерин, бета- и пребета-липопротеины, ТБК-активные продукты (ТБК-АП), общую антиоксидантную активность (АОА), гемолиз по Ягеру, молекулы средней массы, а в тканях печени – триглицериды, гликоген, общий белок и нуклеиновые кислоты.

Наличие диабета у животных контролировалось путем определения толерантности к глюкозе. Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики.

Экспериментальный диабет у животных характеризовался гипергликемией и диабетическим типом сахарной кривой (рис. 1). Одновременно у животных наблюдались существенные отклонения и ряда других метаболических показателей: увеличение в крови содержания лактата, общего белка, мочевины, холестерина, бета- и пребета-липопротеинов, молекул средней массы, ТБК-активных продуктов, возрастал гемолиз по Ягеру и снижалась АОА; в тканях печени снижался уровень гликогена и нуклеиновых кислот и увеличивалось содержание триглицеридов (табл. 1).

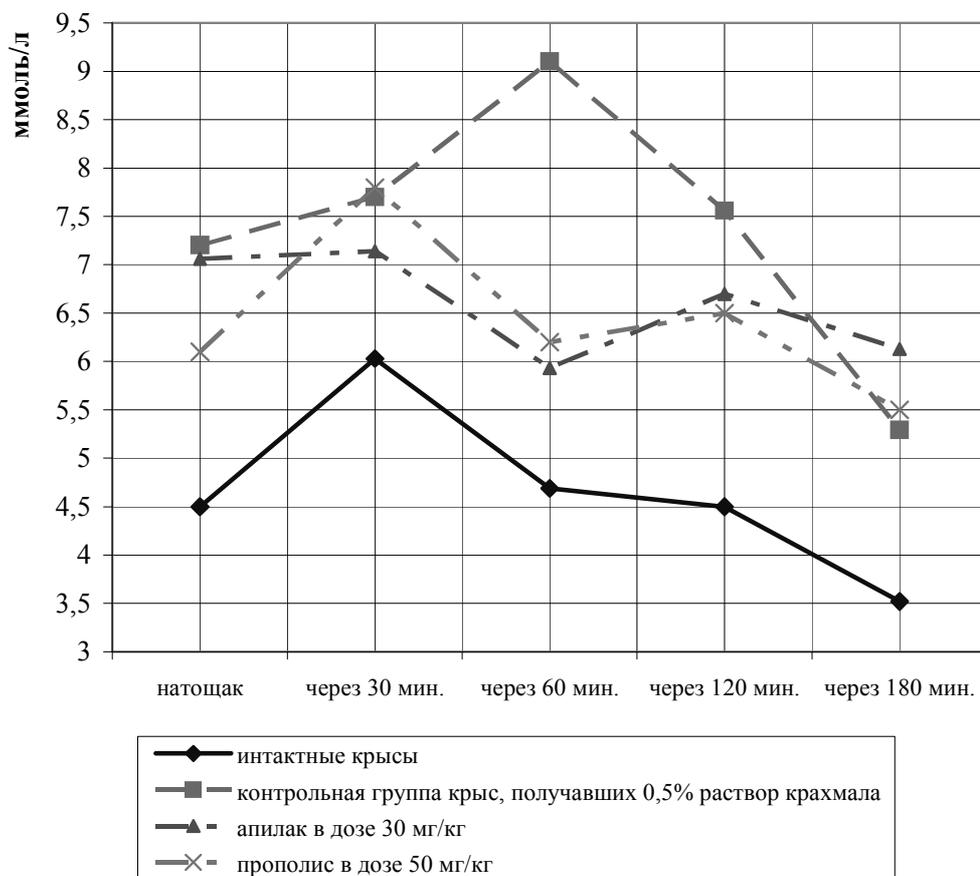


Рисунок 1 – Изменение уровня сахара в крови крыс при экспериментальном диабете

Введение животным с аллоксановым диабетом апилака и прополиса по-разному сказалось на динамике метаболических показателей (рис. 1, табл. 1). Применение как апилака, так и прополиса не оказало корригирующего влияния на содержание сахара в крови: гипергликемия сохранилась, сахарная кривая приближалась к диабетическому типу (рис. 1). Содержание гликогена в печени не восстановилось. В то же время уровень лактата в крови под влиянием прополиса и апилака по сравнению с контрольными опытами значительно понизился, особенно в опытах с прополисом (на 78,3%, $p < 0,001$ и на 69,0% $p < 0,001$ соответственно), что указывало на благоприятные сдвиги в углеводном обмене, характеризующиеся снижением анаэробного окисления глюкозы, свойственного диабетическим нарушениям.

Заметные изменения в крови наблюдались со стороны показателей белкового обмена в опытах с прополисом. В отличие от контрольных опытов, где в крови значительно возросло содержание общего белка и мочевины, что, по-видимому, связано с характерным для диабета усиленным диурезом, в опытах с прополисом по сравнению с контролем отмечалось их снижение (соответственно на 12,3% $p > 0,05$ и на 38,0%, $p < 0,05$), говорящее об исчезновении (ослаблении) этого осложнения. Иные результаты отмечались при введении апилака: снижение содержания в крови мочевины было меньшим (на 34,2%, $p < 0,05$), а уровень общего белка даже несколько повысился. Изменение содержания белка, а также нуклеиновых кислот в тканях печени не носило четкого характера.

Изменения липидных показателей были более выражены в опытах с апилаком (табл. 1): в крови наблюдалось по сравнению с контролем снижение уровня триглицеридов (на 41,9%, $p < 0,001$), холестерина (на 31,2%, $p > 0,05$) и бета-и пребета-липопротеинов (на 27,5%, $p > 0,05$).

Сдвиги в сторону нормализации метаболических показателей под влиянием прополиса и апилака указывают на усиление у животных с диабетом компенсаторных процессов. О благоприятной динамике обменных процессов в этих опытах свидетельствует и существенное снижение уровня молекул средней массы (на 36,6%, $p < 0,05$ при введении прополиса и на 19,3%, $p > 0,05$ при введении апилака), являющихся маркером синдрома интоксикации.

Таблица 1 – Влияние прополиса и апилака на метаболические показатели при экспериментальном диабете

Группы животных Показатели	Интактные	С диабетом (контроль)	С диабетом, полу- чавшие прополис	С диабетом, получавшие апилак
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	4,5±0,27	7,2±0,6 Ри<0,001	6,1±0,46 Ри<0,001, Рк>0,05	7,06±1,3 Ри<0,05, Рк>0,05, Рп>0,05
Лактат сыворотки крови, ммоль/л	4,3±0,17	10,6±1,31 Ри<0,001	2,37±0,15 Ри<0,001, Рк<0,001	3,29±0,63 Ри>0,05, Рк<0,001, Рп>0,05
Гликоген печени, г/кг	1097,8±168,2	734,4±114,7 Ри>0,05	629,6±162,6 Ри<0,05, Рк>0,05	796,8±192,6 Ри>0,05, Рк>0,05, Рп>0,05
Белок сыворотки крови, г/л	75,4±1,6	90,0±3,6 Ри<0,001	79,6±4,4 Ри>0,05, Рк>0,05	102,6±4,71 Ри<0,001, Рк>0,05, Рп<0,001
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	7,0±0,43	17,0±2,31 Ри<0,001	10,4±1,21 Ри<0,05, Рк<0,01	11,12±1,36 Ри<0,02, Рк>0,05, Рп>0,05
Белок печени, мг/г	1,36±0,02	1,4±0,03 Ри>0,05	1,4±0,02 Ри>0,05, Рк>0,05	1,27±0,08 Ри>0,05, Рк>0,05, Рп>0,05
Нуклеиновые кислоты печени, мкг/г	13,1±2,6	11,1±3,34 Ри>0,05	14,1±2,15 Ри>0,05, Рк>0,05	12,65±2,3 Ри>0,05, Рк>0,05, Рп>0,05
Триглицериды сыворотки кро- ви, ммоль/л	1,17±0,1	1,1±0,009 Ри>0,05	0,78±0,16 Ри<0,05, Рк<0,05	0,64±0,08 Ри<0,001, Рк<0,001, Рп>0,05
Холестерин сыворотки крови, ммоль/л	1,7±0,1	5,2±0,56 Ри<0,001	6,2±0,35 Ри<0,001, Рк>0,05	3,58±0,46 Ри<0,001, Рк>0,05, Рп<0,001
Бега- и пребега-липопротеиды сыворотки крови, г/л	0,39±0,05	0,62±0,1 Ри>0,05	0,49±0,08 Ри>0,05, Рк>0,05	0,45±0,06 Ри>0,05, Рк>0,05, Рп>0,05
Триглицериды печени, мкмоль/г	4,8±0,25	6,1±0,56 Ри>0,05	4,0±0,93 Ри<0,05, Рк<0,05	—
Молекулы средней массы, ЕД	290,7±78,9	327,3±50,6 Ри>0,05	207,5±30,5 Ри>0,05, Рк<0,05	264,2±60,8 Ри>0,05, Рк>0,05, Рп>0,05
ТБК-АП сыворотки крови, ммоль/л	6,0±0,77	15,3±4,67 Ри<0,02	2,5±0,45 Ри<0,001, Рк<0,05	13,3±2,17 Ри<0,001, Рк>0,05, Рп<0,001
АОА, %	31,7±4,33	23,0±2,97 Ри>0,05	54,9±5,56 Ри<0,001, Рк<0,001	38,4±5,57 Ри>0,05, Рк<0,05, Рп>0,05
Гемолиз по Ягеру, %	18,7±2,33	22,4±1,68 Ри>0,05	16,2±2,81 Ри>0,05, Рк<0,05	16,38±2,07 Ри>0,05, Рк>0,05, Рп>0,05

Выявленную метаболическую активность прополиса и апилака при экспериментальном диабете возможно объяснить их антиоксидантными свойствами: способностью тормозить образование ТБК-активных продуктов (на 83,7%, $p<0,05$ при прополисе и на 13,1%, $p>0,05$ при апилаке), снижать гемолиз по Ягеру (соответственно на 28,6%, $p<0,05$ и на 27,0%, $p>0,05$) и повышать общую антиоксидантную активность крови (соответственно на 138,6%, $p<0,001$ и на 66,9%, $p<0,05$).

Антиоксидантная активность исследованных продуктов пчеловодства имеет, по-видимому, определяющее значение для понимания механизма их благоприятного действия при аллоксановом диабете, поскольку аллоксан в бета-клетках поджелудочной железы избирательно метаболизируется с образованием высокотоксичных свободных радикалов, вызывающих дистрофию и некроз бета-клеток и, как следствие, развитие инсулинодефицитного состояния со всей картиной метаболических нарушений [1].

Полученные результаты исследования влияния прополиса и апилака на метаболические процессы у животных с аллоксановым диабетом могут служить экспериментальным обоснованием для их использования в качестве средств дополнительной терапии сахарного диабета.

Библиографический список

1. Блох, К.О. Молекулярные механизмы повреждения бета-клеток поджелудочной железы под действием диабетогенных факторов / К.О. Блох, В.В. Полтарак, А.М. Поверенный // *Успехи современной биологии*. – 1987. – Т. 103. – Вып. 1. – С. 96-102.
2. Лазарян, Д.С. Перспективы использования расплода пчел в медицинской практике / Д.С. Лазарян. – Пятигорск, 2002. – 134 с.
3. Синяков, А.Ф. Большой медовый лечебник / А.Ф. Синяков. – М.: ИКСМО-Пресс, 2000. – 592 с.
4. Экспериментальный сахарный диабет / под ред. В.Г. Баранова. – Л.: Наука, 1983. – С. 25-50.

УДК 615.322.015:616.379-008.64-092.9

Ю.К. Василенко, Е.В. Утяганова, И.И. Клишина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние кверцетина и его производных на метаболические показатели и факторы естественной резистентности при экспериментальном сахарном диабете

При сахарном диабете имеет место усиление перекисного окисления липидов, сопровождающееся дисбалансом обменных и иммунных процессов [1,2,3]. В этой связи представляется актуальным поиск средств коррекции антиоксидантного статуса в условиях хронической гипергликемии. Из средств с антиоксидантными свойствами привлекают внимание флавоноиды. Установлено, что среди флавоноидов значительной антирадикальной активностью обладают кверцетин и его гликозид рутин [4]. Высокая антиоксидантная активность при-суца и дигидрокверцетину [4].

Целью нашей работы явилось сравнительное изучение влияния кверцетина, рутина и БАД «Капилар» на факторы естественной резистентности и на показатели углеводного обмена и перекисного окисления липидов у животных с аллоксановым диабетом.

Экспериментальные исследования выполнены в условиях стационарного режима вивария на белых крысах (Wistar) обоего пола массой 180-200 г с аллоксановым диабетом [5]. Отдельным группам животных в течение двух недель металлическим зондом вводили утром в желудок на 0,5% растворе крахмала (2 мл) кверцетин в дозе 100 мг/кг или рутин в дозе 150 мг/кг или капилар в дозе 100 мг/кг. Контрольной группе животных вводили в аналогичных условиях только 0,5% раствор крахмала в объеме 2 мл. Каждая группа включала 5 животных. На 9-тые сутки запаивания крысам внутривентриально вводили 5% раствор аллоксана гидрохлорида в дозе 100 мг/кг. Животных декапитировали на пятые сутки после введения аллоксана под эфирным наркозом и в крови определяли гуморальные и клеточные факторы естественной резистентности: лизоцим, β -лизины, бактериальную активность сыворотки крови (БАСК), фагоцитарную активность нейтрофилов по показателю фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ), проценту завершенности фагоцитоза (ПЗФ) и фагоцитарному индексу лейкоцитов (ФИЛ). Наличие диабета у животных контролировали путем определения глюкозы натощак и толерантности к глюкозе. Определяли также в крови содержание лактата, ТБК-активные продукты (ТБК-АП), диеновые коньюгаты (ДК), общую антиоксидантную активность (АОА), активность каталазы, а в тканях печени и мышц – содержание гликогена. Результаты опытов обрабатывали методами вариационной статистики с определением показателей существенной разницы (t) и вероятности различия (P).

Введение белым крысам аллоксана вызвало существенное увеличение сахара в крови натощак (на 60,2%, $P<0,001$) и образование характерного для диабета типа сахарной кривой на сахарную нагрузку (рис. 1). Одновременно резко увеличился уровень лактата в крови (на 144,2%, $P<0,001$), что указывает на усиление гликолиза, обычно наблюдаемое при диабете. Снижение гликогена в мышцах и печени было несущественным. В то же время резко возросло содержание в крови ДК на 374,1% ($P_i<0,001$), ТБК-АП на 152,6% ($P<0,001$) и снизилась активность каталазы на 27,7% ($P<0,05$) и уровень АОА на 27,4% ($P<0,05$), что свидетельствует о резком повышении перекисидации, присущей аллоксановому диабету (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние кверцетина, рутина и капилара на метаболические показатели у крыс с экспериментальным диабетом

Показатели Группы животных	Лактат сыворотки крови, ммоль/л	Гликоген печени, г/кг	Гликоген мышц, г/кг	ТБК-АП сыворотки крови, ммоль/л	АОА, %	Каталаза сыворотки крови, ЕД	Диеновые коньюгаты сыворотки крови, ммоль/л
Интактные	4,3±0,17	1097,8±168,2	394,0±84,3	5,5±0,74	31,7±4,33	13,9±1,46	5,8±0,46
С диабетом, получавшие 0,5% р-р крахмала (контроль)	10,6±1,31 $P_i<0,01$	734,4±114,7 $P_i>0,05$	372,1±77,3 $P_i>0,05$	15,3±4,67 $P_i<0,02$	19,5±1,93 $P_i<0,05$	10,0±0,99 $P_i<0,05$	27,5±4,90 $P_i<0,01$
С диабетом, получавшие рутин	9,1±1,29 $P_k>0,05$ $P_i<0,01$	703,9±172,5 $P_k>0,05$ $P_i>0,05$	245,6±34,3 $P_k>0,05$ $P_i>0,05$	13,1±2,88 $P_k>0,05$ $P_i<0,01$	35,1±6,24 $P_k<0,01$ $P_i>0,05$	16,0±0,10 $P_k<0,001$ $P_i>0,05$	13,84±4,05 $P_k<0,05$ $P_i>0,05$
С диабетом, получавшие кверцетин	7,2±0,52 $P_k>0,05$ $P_i<0,001$	422,1±100,2 $P_k>0,05$ $P_i<0,01$	271,2±46,0 $P_k>0,05$ $P_i>0,05$	10,8±2,55 $P_k>0,05$ $P_i<0,02$	33,8±1,38 $P_k<0,02$ $P_i>0,05$	14,4±1,21 $P_k<0,02$ $P_i>0,05$	3,77±1,20 $P_k<0,001$ $P_i>0,05$
С диабетом, получавшие капилар	4,41±0,56 $P_k<0,05$ $P_i>0,05$	465,0±113,8 $P_k>0,05$ $P_i<0,01$	301,1±62,5 $P_k>0,05$ $P_i>0,05$	3,5±2,05 $P_k<0,001$ $P_i>0,05$	25,7±1,35 $P_k>0,05$ $P_i>0,05$	15,6±0,29 $P_k<0,001$ $P_i>0,05$	—

Развитие диабета сопровождалось изменениями показателей естественной резистентности, при этом значительно более выражено со стороны клеточных факторов (табл. 2): уровни лизоцима, β -лизинов, БАСК, ФАЛ, ПЗФ и ФИЛ понизились соответственно на 24,7% ($P>0,05$), 29,4% ($P>0,05$), 23,4% ($P>0,05$), 80,2% ($P<0,001$), 88,4% ($P<0,001$), 65,2% ($P<0,001$). Выявленные изменения факторов естественной резистентности у животных с диабетом подтверждают мнение о правомерности использования этих показателей для оценки патофизиологического состояния организма в качестве интегрального теста и совпадают с наблюдавшимися сдвигами факторов естественной резистентности у больных сахарным диабетом [7,8].

Таблица 2 – Влияние кверцетина, рутина и капилара на показатели естественной резистентности у крыс с экспериментальным диабетом

Группы животных	Показатели	Лизоцим, %	β -лизины, %	БАСК, %	Фагоцитоз		
					ФАЛ, %	ФИЛ, ед. активности	ПЗФ
Интактные		53,56±1,36	43,34±2,72	65,81±6,63	23,6±67,93	0,26±0,014	40,74±2,4
С диабетом, получавшие 0,5% р-р крахмала (контроль)		43,0±4,69 $R_{и}>0,05$	33,49±4,13 $R_{и}>0,05$	53,32±5,91 $R_{и}>0,05$	13,1±0,79 $R_{и}<0,001$	0,14±0,009 $R_{и}<0,001$	24,66±1,32 $R_{и}<0,001$
С диабетом получавшие рутин		45,47±4,71 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	34,05±3,6 $R_{к}>0,05$ $R_{и}<0,05$	52,78±5,53 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	19,88±1,01 $R_{к}<0,001$ $R_{и}<0,05$	0,21±0,001 $R_{к}<0,001$ $R_{и}<0,001$	37,11±2,3 $R_{к}<0,05$ $R_{и}<0,05$
С диабетом, получавшие кверцетин		49,53±3,06 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	38,26±5,77 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	58,40±5,44 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	19,35±0,94 $R_{к}<0,001$ $R_{и}<0,01$	0,2±0,009 $R_{к}<0,001$ $R_{и}<0,01$	37,8±3,31 $R_{к}<0,01$ $R_{и}>0,05$
С диабетом, получавшие капилар		49,2±5,82 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	45,22±6,63 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	53,7±4,85 $R_{к}>0,05$ $R_{и}>0,05$	20,2±1,28 $R_{к}<0,01$ $R_{и}<0,05$	0,22±0,018 $R_{к}<0,01$ $R_{и}>0,05$	42,45±2,83 $R_{к}<0,001$ $R_{и}>0,05$

Введение животным с диабетом кверцетина и его производных вызвало позитивные сдвиги в метаболических показателях и факторах естественной резистентности, величина которых, однако, оказалась неоднозначной (рис. 1, табл. 1 и 2).

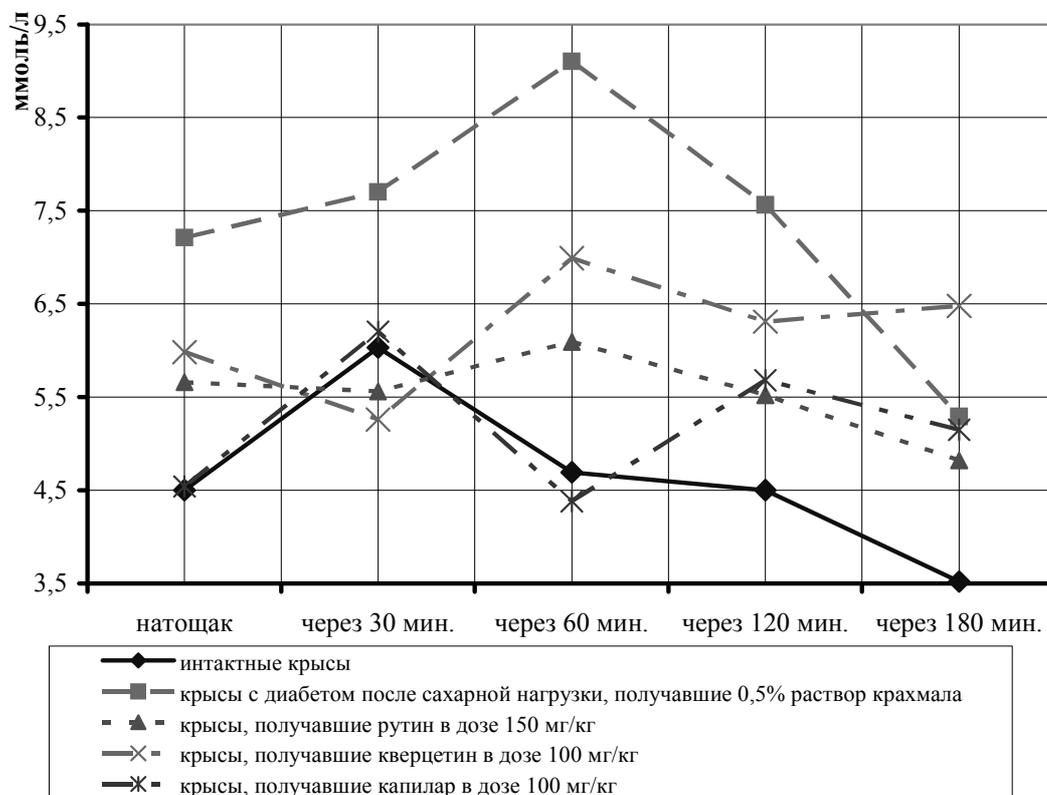


Рисунок 1 – Изменение уровня сахара в крови крыс при экспериментальном диабете

В наибольшей степени показатели углеводного обмена (уровень глюкозы натощак, содержание лактата в крови) проявили тенденцию к нормализации в опытах с капиларом. Это сочеталось с наиболее выраженным снижением ТБК-АП в сыворотке крови, превосходящим даже их величину у интактных животных. Под влиянием рутин, кверцетина и капилара значительно возрос уровень АОА и каталазы сыворотки крови – соответственно на 80,6% ($p < 0,001$), на 74,6% ($p < 0,001$), на 31,9% ($p < 0,001$), на 59,3% ($p < 0,001$), на 43,7% ($p < 0,001$), на 55,2% ($p < 0,001$). При сопоставлении этих показателей с динамикой факторов естественной резистентности у животных с диабетом становится очевидным, что наиболее ощутимые изменения произошли также в опытах с капиларом. В этих опытах капилар в отличие от рутин и кверцетина полностью нормализовал содержание в сыворотке крови β -лизинов, а также вызвал резкое увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов, повысив ФАЛ на 54,2% ($P < 0,001$), ФИЛ – на 59,4% ($P < 0,001$) и ПЗФ – на 72,1% ($P < 0,001$). Сравнительный анализ влияния исследуемых препаратов, таким образом, показал разное, в общем слабое их влияние на гуморальное звено, но значительно активирующее – на клеточное звено естественной резистентности. Поскольку β -лизины являются чувствительным показателем острой фазовой реакции на патологию, их повышение, ровно как и рост фагоцитарной активности (особенно в опытах с капиларом), свидетельствует о начавшейся в организме компенсации нарушений гомеостатического равновесия. Это подтверждается также благоприятным характером описанных выше изменений показателей углеводного обмена и перекисного окисления липидов. Следовательно можно заключить, что кверцетин, рутин и особенно капилар способны в условиях химической интоксикации, вызвавшей развитие сахарного диабета, повышать уровень естественной резистентности организма и ослаблять явления гипергликемии и перекисидации, что может служить экспериментальным обоснованием для использования этих препаратов у больных сахарным диабетом в качестве средств дополнительной терапии.

Библиографический список

1. Ефимова, А.С. Перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетическими ангиопатиями / А.С. Ефимова, Ш.Г. Науменко // *Проблемы эндокринологии*. – 1985. – № 1. – С. 6-9.
2. Влияние цитафата на состояние окислительного метаболизма у крыс с диабетической нефропатией / В.Б. Молотов-Луганский [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2005. – Т. 68, № 5. – С. 47-50.
3. Штайдл, Э. Большой справочник по диабету: пер. с нем. / Э. Штайдл, Х. Менерт. – М.: АО «Интерэксперт», 2000. – 400 с.
4. Макарова, М.Н. Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинации с другими антиоксидантами / М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, И.Г. Зенкевич // *Фармация*. – 2004. – № 2. – С. 30-32.
5. *Экспериментальный сахарный диабет* / под. ред. В.Г. Баранова. – Л.: Наука, 1983. – С. 25-50.
6. *Методологические аспекты изучения естественной резистентности организма* / О.В. Бухарин [и др.] // *Факторы естественного иммунитета: сборник трудов*. – Оренбург, 1979. – С. 5-9.
7. Елпатова, В.А. Состояние факторов естественного иммунитета у больных сахарным диабетом и влияние анаболических стероидов на течение иммунологических процессов / В.А. Елпатова // *Факторы естественного иммунитета: сборник трудов*. – Оренбург, 1979. – С. 65-67.
8. Елпатова, В.А. Иммунологическая оценка течения острой пневмонии у больных сахарным диабетом / В.А. Елпатова, Б.В. Веселов // *Факторы естественного иммунитета: сборник трудов*. – Оренбург, 1979. – С. 67-69.

УДК 615.324:611.018.46].015:616.36-002-092.9

Ю.Е. Гончарова, Р.С. Данилов, Е.Ф. Кульбеков

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Гепатопротекторное действие трансплантатов красного костного мозга при экспериментальном токсическом гепатите

Трансплантаты костного мозга человека и животных разных видов проявляли активность при их перекрестных пересадках [1], что позволяло надеяться на отсутствие видовой специфичности при подборе доноров стволовых клеточных элементов.

Использование стволовых клеток для лечения различных болезней является актуальным направлением современной медицины. Получение неочищенной суспензии этих клеток доступно как в условиях обычных лечебных учреждений, так и в условиях экспериментального вивария.

Нагивность препарата стволовых клеток неочищенной суспензии костного мозга, полученной при простой пункции костей, позволяла надеяться на сохранение их биологической полипотентности при внутрибрюшинном введении и естественной транспортировке в печень и другие органы [2].

Целью работы было изучение возможности снижения степени тетрахлорметанового поражения печени крыс неочищенной суспензией клеток костного мозга.

Критерием гепатопротекторной активности была степень сохранения желчеотделения крыс в остром опыте [3,4] при экспериментальном токсическом поражении печени тетрахлорметаном.

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде в процессе моделирования патологии печени, после наркотизации хлоралгидратом – 0,3 г/кг массы.

Аллотрансплантаты – клеточные суспензии – получали от 2 видов животных – кошек и крыс путем промывания полостей большеберцовых костей раствором цитрата натрия 5%.

Животных-реципиентов разделили на 4 группы, количество животных в каждой группе – 10:

- 1 – интактная группа;
- 2 – контрольная группа – тетрахлорметановый гепатит (ТГ);
- 3 – опытная группа «А» – ТГ + ксенотрансплантат красного костного мозга кошек (КККМ КОШКИ);
- 4 – опытная группа «В» ТГ + аллотрансплантат красного костного мозга крыс (АККМ КРЫС).

Крысам 2, 3 и 4 групп 4 дня подряд вводили раствор тетрахлорметана в подсолнечном масле (1:1) в дозе 2,5 мл на 1 кг массы животного, вызывая экспериментальный токсический гепатит.

На 8-е сутки после начала моделирования токсического гепатита животных лишали пищи за 12 часов перед операцией по отбору желчи.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние трансплантатов красного костного мозга на желчеотделение крыс с токсическим гепатитом в остром опыте

Группы	Интактные		Контроль		Опытная группа «А» КККМ кошки		Опытная группа «В» АККМ крыс	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Объем желчи мл/кг за 3 ч	10,0	0,4	8,2	0,2	4,9	0,2	10,2	0,5
Коэффициент Стьюдента по контрольной группе	+9,0		0		-11,0		+3,1	

Примечание: М – среднее арифметическое, m – ошибка среднеквадратичного отклонения, критическое значение коэффициента Стьюдента при n=10 составляет 2,2.

Из табл. 1 видно, что введение CCl₄ приводило к достоверному снижению объема желчи крыс контрольной группы и опытной «А». В опытной группе «В» наблюдали некоторое увеличение объема желчи.

Выводы. Ксенотрансплантат красного костного мозга кошек, вводимый крысам, вызывает усугубление тяжести поражения печени. Возможно, это происходит в связи с серьезным конфликтом иммунитета животных разных видов «трансплантат против хозяина» [5].

Вводимый крысам аллотрансплантат красного костного мозга крыс снижает степень тяжести поражения печени и, возможно, обладает желчегонной активностью.

Библиографический список

1. Ксенотрансплантация эмбриональных предшественников миогенеза человека для коррекции дистрофинопатии у мышей с наследственной миодистрофией / В.И. Ярыгин [и др.] // Бюл. эксперим. биол. – 2003. – Т. 136, № 7. – С. 100-105.
2. Трансплантация эмбриональных гепатоцитов: экспериментальное обоснование нового подхода к лечению недостаточности печени / Г.Т. Сухих [и др.] // Бюл. эксперим. биол. – 2002. – Т. 134, № 12. – С. 604-609.
3. Кульбеков, Е.Ф. Влияние некоторых новых кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений на гепатобилиарную систему: дис. ... канд. мед. наук. / Кульбеков Е.Ф. – Пятигорск, 1994. – 160 с.
4. Точный и быстрый метод оценки активности желчегонных средств на крысах / М.Д. Литвинчук, З.И. Новосилец // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1980. – № 67. – С. 750-752.
5. Козлов, В.А. Внутриклеточные факторы регуляции активности стволовых кроветворных клеток / В.А. Козлов // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2005. – № 1. – С. 4-11.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

С.С. Григорьев, Л.П. Ларионов

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Использование кремнийорганического глицерогидрогеля и диклофенак-натрия для лечения воспалительных процессов, локализованных в слюнных железах

Лечение заболеваний слюнных желез является одной из актуальных проблем стоматологии. Выбор метода терапии во многом зависит от стадии и выраженности патологического процесса в слюнных железах и наличия сопутствующих заболеваний. Лечение должно быть комплексным и проводиться совместно со специалистами различного профиля.

Известны способы лечения воспалительных заболеваний слюнных желез с применением различных лекарственных препаратов:

- Диметилсульфоксида (в качестве противовоспалительного вещества, обладающего транскутанной активностью. Недостатком вещества является неприятный запах, местнораздражающее действие; ингибция эндогенного дыхания; снижение оксигенации тканей [1]);
- Индометацина (с выраженной противовоспалительной и анальгезирующей активностью. Недостатком препарата является большое количество противопоказаний, а также побочные явления в виде диспепсических расстройств, головокружений, кожной сыпи, изъязвлений слизистых оболочек [2]);
- Эфтидерма (гелевая форма сольватоконплекса «тетракоптан гидроксо-тетракис (окси-3,4-дигидроксипропил) титана с декан-1,2,3-тригидроксипропаном» (эфтидерм) [3], обладающего транскутанной проводимостью лекарственных веществ. Эфтидерм не токсичен. Применение эфтидерма – сольватоконплекса титана в качестве транскутанного проводника лекарственных веществ, не являющегося жизненно необходимым элементом, не может оказывать существенное влияние на жизнедеятельность организма).

Цель данной работы – создание новых композиций препаратов местного применения, обладающих высокой транскутанной проводимостью, противовоспалительной активностью, низкой токсичностью, для купирования воспалительного процесса в слюнных железах в комплексной терапии у пациентов с синдромом Шегрена (СШ).

В процессе выполнения научного исследования разработаны новые композиции: кремнийорганический глицерогидрогель [4] (КГГ-гель) + диклофенак-натрия 0,5-1,5%; КГГ-гель чистый; КГГ-гель + эфтидерм; КГГ-гель + индометацин 0,5-10,0% и диметилсульфоксид (ДМСО).

Содержащийся в составе физиологически активной гелевой основы кремний является переносчиком лекарственных средств. Глицерогидрогель кремния, обладая высокой транскутанной проводимостью, нетоксичностью, местной противовоспалительной активностью, является удобной формой для лечения воспалительных заболеваний слюнных желез.

Экспериментальные исследования были проведены на белых крысах линии Vistar со средней массой 344,0±6,4 г, с предварительно созданной аутоиммунной моделью (смесь из 0,25 мл дистиллированной воды, 0,25 мл глицерина и 0,25 г (5 терапевтических доз) вакцины БЦЖ, которую вводили внутрикожно в проекцию околушных слюнных желез).

Оценка результатов проводилась на 7 и 14 сутки от начала лечения по морфологическому исследованию слюнных желез (интерстициальный инфильтрат, лимфоидные инфильтраты в паренхиме, интерстициальный склероз, деструкция ткани железы), а также по клиническим (эритроциты в $10^{12}/л$, гематокрит в объемной доле, гемоглобин в г/л, СОЭ в мм/ч, лейкоциты и лейкоформулу в $10^9/л$), биохимическим (общий белок и альбумин в г/л, количество АСТ и АЛТ в U/л) и иммунологическим (ЦИК в усл.ед, C_3 и C_4 в г/л, СРБ в мг/л) показателям крови; поведенческим реакциям, проведенным в «открытом поле» по пяти параметрам (уход из центра круга, количество пересеченных квадратов, вставание или вертикализация, умывание (груминг, чистка), заглядывание в «норы»)

Статистическая обработка проводилась при помощи прикладных программ Statistica 6.0, КВАЗАР, Statgraph. Для сравнения рандомизированных групп по количественным признакам использовали методы вариационной и суммарной статистики, где уровень значимости отличий $p < 0,05$, анализ корреляционной зависимости признаков с использованием непараметрического метода Спирмена R, в методе распознавания образов путем дискриминантного анализа с учетом корреляционных связей определяли значение λ -Уилкса, характеризующее уровень сходства с группой сравнения.

В результате проведенных исследований анализ уровней значимости отличий показал, что существенные отличия наблюдаются во всех группах лечения.

В группе лечения «КГГ-гель + диклофенак-натрия 1-1,5%» видим наилучшую динамику: на 7 сутки было 15 отличий, к 14 суткам их стало 11. В группе лечения «КГГ-гель чистый» отличия отмечаются для подавляющего большинства показателей с отрицательной динамикой, увеличение количества отличий к 14 суткам от 13 до 17, такая же отрицательная динамика наблюдается и в группе лечения «ДМСО»: 16 отличий на 7 сутки и 18 – на 14 сутки. Большое количество (15) отличий, но без динамики, выявлено в группе лечения «КГГ-гель + эфтидерм». В группе лечения «КГГ-гель + индометацин 0,5-10,0%» выявлено самое подавляющее количество отличий на 7 сутки – 17.

Корреляционный анализ параметров в каждой группе с учетом сроков лечения показал следующие результаты: корреляция между параметрами в группе лечения «КГГ-гель + диклофенак-натрия 1-1,5%» равномерно возрастающая соответственно срокам лечения; в группе лечения «КГГ-гель чистый» количество корреляционных связей практически не изменилось в зависимости от сроков лечения: 13 – на 7 сутки, 12 – на 14 сутки; в группе лечения «ДМСО» видим высокое количество корреляционных связей, их увеличение соответственно срокам лечения, превалируют обратные корреляционные связи, которые можно расценивать как не эффектив-

ность лечения данным препаратом более 7 суток; в группе лечения «КГГ-гель + эфтидерм» наблюдаем двойное увеличение корреляционных связей, по-нашему мнению, они не являются диагностически значимыми для подтверждения эффективности лечения; в группе лечения «КГГ-гель + индометацин 0,5-10,0%» отмечаем значительное количество корреляционных связей. Из них (9 из 13) имеют обратную зависимость, что свидетельствует о неблагоприятном исходе лечения (гемолитическая анемия, инсульт).

Определяли уровень сходства групп после лечения с группой сравнения (контрольной) при помощи значения λ -Уилкса (лямбда Уилкса).

Анализ представленных данных показал следующее:

- ни один из способов лечения не приводит к полному возврату группы заболевших в исходное состояние (группе сравнения);
- по параметрам поведения наиболее близкими к группе сравнения являются группа лечения «КГГ-гель + диклофенак-натрия 1-1,5%» на 14 сутки и группа «КГГ-гель чистый» на 14 сутки;
- из этих двух групп по клиническим, биохимическим и иммунологическим показателям крови, наиболее близкой к группе сравнения является группа, для лечения которой использовали композиции «КГГ-гель + диклофенак-натрия 1-1,5%» на 14 сутки;
- по всей совокупности параметров наиболее эффективным является метод «КГГ-гель + диклофенак-натрия 1%» со сроком лечения 14 суток.

Метод лечения «ДМСО» по всей совокупности параметров не является близким к группе сравнения, а с увеличением сроков лечения более отдаляется от группы сравнения.

Метод лечения «КГГ-гель + эфтидерм» по всей совокупности параметров является недостаточно близким к группе сравнения, и значения не изменились в зависимости от сроков лечения.

Совокупность параметров при лечении «КГГ-гель + индометацин 0,5%» практически не имеют сходства с группой сравнения, данный метод лечения не представляется возможным при данной патологии.

Согласно проведенной оценке результатов по клиническим, биохимическим и иммунологическим показателям крови, по всем параметрам реакций поведения и морфологическому исследованию слюнных желез с использованием статистического анализа наилучшая композиция местного применения для купирования воспалительного процесса, локализованного в слюнных железах – «КГГ-гель + диклофенак-натрия 1%» со сроком лечения 14 суток.

Библиографический список

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский.* – 15-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – Т. 1. – 180 с.
2. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский.* – 15-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – Т. 1. – С. 171-172.
3. Патент Российская Федерация 1838318: РФ. Способ получения тизоля – комплекса тетраоптан гидроксотетра-кис (окси-3,4-дигидроксипропил) титана с декан-1,2,3-тригидроксипропаном, обладающего транскутанной проводимостью медикаментозных добавок. – С 07 F 7/28.
4. Патент 2255939. Российская Федерация: С 07 F 7/04, А 61 К 47/30, А 61 Р 31/04. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе.

УДК 615.451.015.2

Г.С. Гутенёва

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение влияния пенных коктейлей на некоторые неспецифические показатели крови у крыс после стресса и после облучения

Целью работы явилось изучение влияния пенных коктейлей на состояние иммунной системы у крыс после стресса и после облучения.

Эксперименты проведены на 80 крысах обоего пола линии Вистар массой 200-230 г. Животных разделили на 2 серии: в 1-ой серии создавали иммунодефицит, связанный с радиационным облучением, во 2-ой серии создавали другую модель – стресс эмоциональный. Животных 1-ой серии облучали однократно в дозе 3 Гр. Крысам 2-ой серии создавали стресс путем помещения их в изолированные камеры в дневное время на 4 часа. В каждой серии животных делили на следующие группы. Первую группу – контроль-1 – составляли интактные животные, вторую группу – контроль-2 составляли животные, подвергнутые облучению и стрессу и не получавшие коктейли. Остальные группы – опытные – составляли животные, подвергнутые облучению и стрессу и получавшие исследуемые коктейли.

Коктейли готовили непосредственно перед введением их животным путем диспергирования газа через водный раствор густого экстракта корня солодки (ГЭКС). Пенные коктейли, содержащие газы разного состава (O₂, N₂ и CO₂), вводили животным перорально с помощью зонда в течение 10 дней. У всех животных проводили

количественное определение лейкоцитов, содержание лизоцима и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови после применения интрагастральных коктейлей разного газового состава. Животных контрольных групп исследовали в те же сроки.

Результаты проведенных исследований в 1-ой серии на 28 день после облучения показали, что уровень лизоцима в сыворотке крови у крыс (контроль-2) оказался пониженным по сравнению с контролем -1, так же как и содержание лейкоцитов. После применения коктейлей в группах облученных животных содержание лизоцима оказалось повышенным, причем в группе животных, принимавших азотный коктейль, данный показатель оказался ближе к норме. Установлено, что введение азотных пенных коктейлей в организм облученных животных способствовало более быстрой нормализации лизоцима (табл. 1). Однако изучение данных показателей в отдаленные сроки после облучения и после курсового применения коктейлей показало, что нормализация данных показателей происходила под действием углекислых коктейлей. На 28 день после облучения содержание ЦИК было сниженным во всех группах облученных животных, однако в группе животных, принимавших углекислый коктейль, этот показатель был ближе всего к контрольной группе (контроль-1) (табл. 1). В отдаленные сроки после облучения содержание ЦИК у нелеченых животных было высоким по сравнению с контролем-1. После курсового применения коктейлей облученными животными оказалось, что нормализация данных показателей происходила также под действием углекислых коктейлей, в то время как в группе животных, получавших азотный коктейль, наблюдалось повышение ЦИК на уровень контроля-2.

Таблица 1 – Динамика изменений неспецифических показателей у крыс с радиационным иммунодефицитом на 28 день после облучения

Группы	Лейкоциты, 10^9 /мл	ЦИК, ед.	Содержание лизоцима, мкг/мл
1. Интактные – контроль-1	$16,7 \pm 1,12$	$193,6 \pm 15,2$	$12,1 \pm 0,8$
2. Облученные нелеченые (контроль-2)	$11,1 \pm 0,9^*$	$161,1 \pm 8,2^*$	$10,7 \pm 1,0$
3. O ₂ -коктейль (облученные)	$11,0 \pm 0,48^*$	$140,6 \pm 10,3^*$	$21,6 \pm 1,7^*$
4. CO ₂ -коктейль (облученные)	$28,8 \pm 0,75^*$	$175,6 \pm 6,7^*$	$19,8 \pm 1,2^*$
5. N ₂ -коктейль (облученные)	$18,1 \pm 0,86$	$128,6 \pm 11,1^*$	$16,7 \pm 0,8^*$

Анализ проведенных исследований (2-ая серия) после стресса в группе не леченых животных (контроль-2) показал снижение количества лейкоцитов (24,2%) и повышение лизоцима (6,98%) по сравнению с контролем-1. Наблюдалось также уменьшение масс селезенки, почек и надпочечников. Применение кислородных коктейлей привело к незначительному повышению количества лейкоцитов по сравнению с интактной группой. В группе, получавшей углекислый коктейль, наблюдалось повышение количества лейкоцитов по сравнению с контролем-2 (на 53,9%). Содержание лизоцима нормализовалось в группе, получавшей углекислый коктейль. Оказалось, что применение углекислых коктейлей способствовало нормализации неспецифических реакций в организме у крыс после эмоционального стресса.

Вывод: нормализация неспецифических показателей крови у крыс после облучения и после стресса происходила в основном при курсовом применении углекислых коктейлей.

Библиографический список

1. Влияние газового состава на иммуномодулирующие свойства коктейлей с препаратами солодки / Л.Е. Старокожко [и др.] // *International journal on immunorehabilitation*. – 1997. – № 4. – С. 57.
2. Экспериментальное исследование иммуномодулирующего влияния коктейлей с препаратами корня солодки / Л.Е. Старокожко [и др.] // *Традиционная медицина: материалы конгр. 27-29 сент. 2000 г.* – Элиста, 2000. – С. 268-269.
3. *Иммунологические методы* / под ред. Н. Фримеля. – М.: Мир, 1986. – 365 с.

УДК 615.322.015:616.36-002-092.9

**Е.Г. Доркина, А.Ю. Терехов, Е.О. Сергеева, Е.П. Парфентьева,
Л.А. Саджая, И.В. Скульте, Э.Т. Оганесян, Ж.В. Подгорная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние патулетина из цветков бархатцев распростёртых на состояние эндогенной антиоксидантной системы

В последнее время доминирует мнение о том, что интенсификация процессов перекисидации под влиянием различных факторов лежит в основе механизма многих заболеваний – сахарного диабета, атеросклеротического поражения сосудов, токсических поражений печени, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, некоторых нейрогенных заболеваний и т.д., и при такого рода свободно-радикальных патологиях эффективными средствами защиты являются биоантиоксиданты, к которым относятся и флавоноидные соединения [1,3]. Но в реализации защиты от повреждающего действия оксидативного стресса лежит не только собственный антиокси-

дантный эффект этих соединений, но и способность поддерживать высокую активность эндогенной антиоксидантной системы, нарушение функционирования которой, срыв компенсации приводит к развитию синдрома пероксидации.

Всё это послужило основанием для изучения влияния патулетина, который является основной составляющей флавоноидного комплекса из цветков бархатцев, показавшего высокую гепатопротекторную активность на фоне токсических поражений печени [2], в сравнении с кверцетином и карсилом на состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сопряженной с ней антиоксидантной системы (АОС) *in vivo* в опытах на здоровых животных после курсового введения исследуемых соединений (12 дней) в дозах, для которых ранее установлено их наиболее эффективное гепатозащитное действие (100 мг/кг). Для оценки состояния ПОЛ измеряли содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и печени, содержание диеновых конъюгатов (ДК) в печени, интенсивность спонтанного и индуцированного ПОЛ в постъядерной фракции печени (ПФП). Функционирование АОС печени оценивали по изменению активности всех 3-х основных звеньев данной системы: звена антирадикальных и антиперекисных ферментов (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза); глутатионового звена (глутатион восстановленный (GSH), глутатионредуктаза (ГР), глутатионпероксидаза (ГП) – селензависимая и селенезависимая, глутатион-S-трансфераза (GST)); комплекса ферментов, участвующих в восстановлении НАДФ (НАДФ-редуктазные активности).

На рис. 1 представлены данные о состоянии ПОЛ. Как видно из данных, курсовое введение патулетина, кверцетина и карсила интактным животным привело к достоверному снижению содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ, причем в этом отношении более эффективное действие выявлено у патулетина, введение которого привело к достоверному снижению по сравнению с интактными животными содержания ДК в печени (-35%) и содержания ТБК-продуктов как в сыворотке крови (-45%), так и в печени (-26%), введение кверцетина не повлияло на содержание ДК в печени, но привело к достоверному снижению ТБК-продуктов в сыворотке крови и в печени соответственно на 36% и 22%. Введение же карсила снизило содержание ТБК-продуктов только в сыворотке крови (-48%) и не изменило содержания первичных (ДК) и вторичных (ТБК-активных продуктов) в печени.



Рисунок 1 – Влияние курсового введения интактным животным патулетина на интенсивность ПОЛ: ПОЛ I – интенсивность индуцированного ПОЛ; ПОЛ II – интенсивность спонтанного ПОЛ

Таким образом, исследуемые соединения при введении *in vivo* подавили образование продуктов ПОЛ: наиболее эффективно – патулетин, в меньшей степени – кверцетин и еще менее выражено – карсил, который снижал содержание ТБК-активных продуктов только в крови, но не в печени. При этом интенсивность как спонтанного, так и индуцированного ПОЛ в ПФП после курсового введения и патулетина, и кверцетина, и карсила сохранилась на уровне интактных животных.

Реакция со стороны антиоксидантных ферментов была следующая (рис. 2): наблюдалось снижение активности ферментов 1-ого звена АО защиты (антирадикальных и антиперекисных). Так, при введении патулетина отмечалось выраженное снижение активности Se-зависимой ГП, СОД и каталаза не изменились; а в ответ на введение кверцетина и карсила активность Se-зависимой ГП снижалась в меньшей степени, но регистрировалось понижение СОД, а уровень каталазы не изменился.

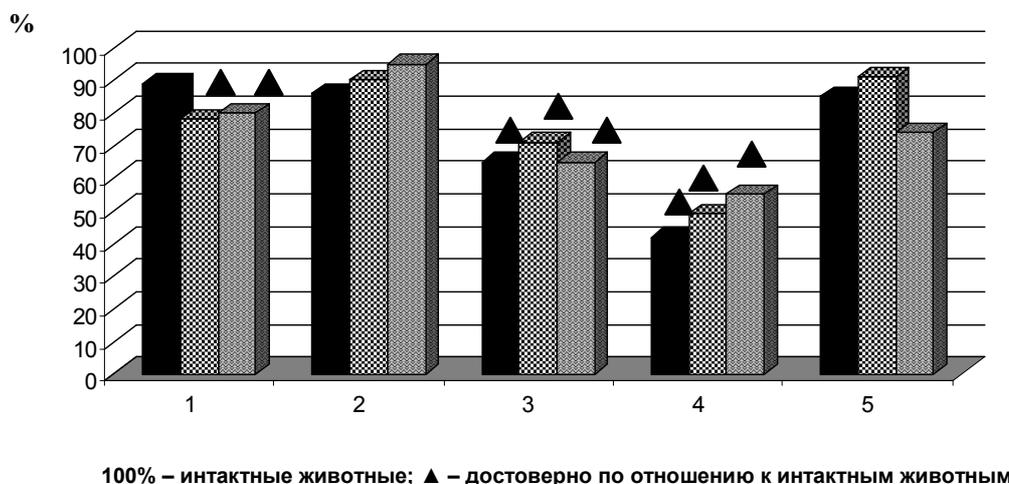


Рисунок 2 – Влияние курсового введения интактным животным патулетина на активность антиоксидантных ферментов: 1 – СОД; 2 – Каталаза; 3 – ГП общая; 4 – ГП-I; 5 – ГП-II; ГП-I – Se-зависимая ГП; ГП-II – Se-независимая ГП

Такая реакция (снижение перекисных продуктов и активности нейтрализующих их ферментов) является проявлением антиоксидантного действия *in vivo*, что можно объяснить отрицательной обратной связью: поступление экзогенных антиоксидантов приводит к подавлению продукции субстратов антиперекисных ферментов, что и вызывает снижение активности этих ферментов.

Совершенно противоположная реакция выявлена со стороны компонентов глутатионовой системы (рис. 3), а именно их активация: введение патулетина вызвало повышение активности ГР, содержание GSH на (42%) и значительную стимуляцию активности GST (197%); кверцетин повышал лишь активность ГР и содержание GSH, при этом и тот и другой флавоноид не изменяли НАДФ⁺-редуктазную активность, а карсил повышал НАДФ⁺-редуктазную (35%) и ГР (+49%) активности, но не влиял на содержание GSH. Таким образом, наибольшее активирующее влияние установлено для патулетина, что, вероятно, связано с вовлечением данного флавоноида в реакции метаболической биотрансформации и активацией в результате этого важнейшего фермента детоксикации (GST).



Рисунок 3 – Влияние курсового введения интактным животным патулетина на глутатионовую систему: 1 – GSH; 2 – ГР; 3 – GST; 4 – НАДФ⁺-редуктаза

Таким образом, флавоноидные соединения, и особенно патулетин, приводят к активации систем, поставляющих восстановительные эквиваленты для функционирования ГП, в результате чего происходит формирова-

ние как бы скрытого резерва, усиливающего мощность эндогенной АОС и позволяющего обеспечить большую устойчивость этой системы в условиях оксидативного стресса.

Полученные результаты показывают, что под влиянием флавоноидных соединений происходит сдвиг про-/антиоксидантного равновесия в сторону усиления антиоксидантного резерва, что особенно выражено у животных, которым вводили патулетин. В связи с этим можно сказать, что те изменения в системе про-/антиоксиданты, которые происходят под влиянием флавоноидных соединений, особенно патулетина, делают возможным обеспечение более эффективной деятельности эндогенной АОС в условиях действия повреждающих факторов, усиливающих свободно-радикальное ПОЛ, что было продемонстрировано ранее на моделях токсических поражений печени.

Библиографический список

1. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // *Вестн. Рос. акад. мед.* – М: Медицина, 1998. – Вып. 7. – С. 43-51.
2. Гепатозащитное действие цветков бархатцев распростертых / Е.Г. Доркина [и др.] // *Фармация.* – 2004. – № 2. – С. 33-35.
3. *Hepatoprotective activity of polyhydroxylated 2-styrylchromones against tert-butylhydroperoxide induced toxicity in freshly isolated rat hepatocytes* / E. Fernandes [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2003. – Vol. 77, № 9. – P. 500-505.

УДК 615.32 + 615.03.035.2

Г.А. Дрозд, Н.Г. Лищук

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Безопасность использования лекарственного растительного сырья

В настоящее время фитотерапия привлекает внимание не только высокой эффективностью, но и стабильностью отдалённых результатов лечения. Одним из наиболее часто приводимых аргументов в пользу использования лекарственных растений в медицине является почти полное отсутствие у них побочных эффектов. К сожалению, устоявшееся мнение об абсолютной безвредности лекарственного растительного сырья (ЛРС) совершенно беспочвенно. Фактически, лечение ЛРС представляет собой один из вариантов фармакотерапии и имеет такие же нежелательные эффекты, как привыкание или синдром отмены, а также ограничения и противопоказания для использования.

Для лекарственных препаратов, полученных методом синтеза, уровень побочных эффектов, или, точнее сказать, лекарственной болезни, составляет более 66%. В случае использования ЛРС этот показатель находится в пределах 7-15%. Однако если знать ограничения и противопоказания для лекарственных растений, то их побочные эффекты могут быть сведены к нулю, что и представляет собой одну из основных целей данного сообщения [1].

Ограничения и противопоказания условно можно подразделить на общие и частные. В первом случае возможность возникновения нежелательных последствий распространяется практически на всех без исключения пациентов. Чрезмерное увлечение, например, зверобоем, по истечении некоторого времени приведёт к атрофии слизистой желудка, угнетению естественной микрофлоры кишечника. Частные случаи ограничений и противопоказаний коррелируют с индивидуальными особенностями организма конкретного больного: наличием сопутствующих заболеваний или предрасположенности к ним.

Выявление сведений о противопоказаниях и ограничениях для использования растительного сырья методологически целесообразно проводить в аспекте взаимосвязи химического состава с ожидаемым фармакологическим действием, опираясь на классы биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье. Некоторые результаты исследований приведены ниже.

Витамины. Основным и правомерным является вопрос об адекватности витаминов природного и синтетического происхождения. Как известно, все используемые в медицинской практике препараты витаминов получают в настоящее время путём синтеза. Тем не менее, эволюционно сложившиеся биохимические процессы в организме человека требуют соединений строго определённой стереохимической структуры. К примеру, кислота аскорбиновая представлена смесью 29 изомеров. При этом 15 неактивных изомеров, находясь в минорных количествах, при соответствующих обстоятельствах будут выполнять роль антивитаминов. Принимая во внимание, что все окислительно-восстановительные процессы синтеза гормонов в железах эндокринной секреции происходят при обязательном участии аскорбиновой кислоты, на фоне поступления в организм больших количеств неактивных изомеров витамина С последствия предвидеть нетрудно. Этим, вероятно, объясняется решение специалистов *Всемирной организации здравоохранения* рекомендовать суточную дозу кислоты аскорбиновой для взрослых не более 0,15 г. Безусловно, имеются и другие побочные эффекты, которые преимущественно проявляются при завышении дозировок [1]. Не выдержала научной проверки гипотеза известного биохимика, лауреата Нобелевской премии Лайнуса Поллинга об использовании больших доз кислоты аскорбиновой в качестве профилактического средства против простудных заболеваний. Он же утверждал, что кислота аскорбиновая

способна осуществлять профилактику онкологических заболеваний, но сам умер от рака. Тем не менее заслуживает внимания идея великого учёного о преимущественном развитии медицины профилактической.

Эфирные масла имеют много общих противопоказаний и ограничений. Из организма человека они выделяются через лёгкие, кожу, с мочой, желчью и т.д., вызывая раздражение соответствующих тканей. Токсичность уменьшается от сесквитерпенов, бициклических и ароматических терпенов и до алифатических монотерпенов. В больших дозах провоцируют гематурию и возможны летальные исходы; дозозависимо возбуждают или угнетают ЦНС. Мочегонный эффект обусловлен раздражающим действием на эпителий почечных канальцев. Являются потенциальными аллергенами. Для частных представителей сырья свои особенности привносят и сопутствующие ингредиенты.

Для **сердечных гликозидов** хорошо известны ограничения только при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Однако при употреблении внутрь могут возникать желудочно-кишечные расстройства. Противопоказанием к применению кардиотонических препаратов являются инфекционные заболевания. Кардиостероиды нарушают иммунную защиту организма на уровне мобилизации нейтрофилов (отвечающих за клеточный иммунитет), которые способны возвратиться к норме только спустя 24-48 часов после прекращения применения этих средств.

Сапонины. При наличии соответствующих заболеваний нельзя исключить возможности появления массивных кровотечений и даже развития некротических процессов на слизистых. Как солиubilizatory оказывают раздражающее действие на путях своего прохождения. Длительное использование может привести к нарушениям электролитного баланса.

Представления о лечебных возможностях **антраценпроизводных** настолько изменились, что рассматривать их не имеет смысла [1].

Кумарины отличаются высокой токсичностью, а эффективность лечения носит, как правило, временный характер.

Дубильные вещества раздражают слизистую желудка, имеют ряд других ограничений. Такое сырьё не следует применять длительно.

Алкалоиды являются сильнодействующими веществами. В этом уже заложена возможность проявления побочных реакций согласно закону о переходе количественных изменений в качественные. Кроме того, длительные курсы лечения могут привести к противоположному фармакологическому действию вопреки ожидаемому.

Библиографический список

1. Дрозд, Г.А. Ограничения и противопоказания для применения лекарственного растительного сырья / Г.А. Дрозд. – Курск: Изд-во КГМУ, 2006. – 83 с.

УДК 615.322'324:638.124.44].015

И.В. Духанина, Ю.К. Василенко, Г.Д. Лазарян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение некоторых сторон механизма гипохолестеринемического действия пыльцы-обножки

Продукты пчеловодства издавна применяются в качестве лечебно-профилактических средств при различных заболеваниях [1]. В то же время остаются нерешенными многие вопросы использования такого продукта пчеловодства, как пыльца-обножка в качестве антисклеротического средства. В этой связи, целью нашей работы явилось разностороннее изучение биологических свойств пыльцы-обножки в условиях экспериментальной гиперлипидемии.

Для выяснения механизма гипохолестеринемического действия пыльцы-обножки было исследовано ее влияние на всасывание холестерина. Для этого определяли содержание холестерина в сыворотке крови через 1 час и 2 часа после введения определенного количества холестерина в желудок на фоне приема пыльцы-обножки и физиологического раствора (контроль) согласно [2]. Опыты показали, что пыльца-обножка оказывала достоверное влияние на всасываемость холестерина.

Исходное содержание холестерина в сыворотке крови в контрольной группе составило $1,26 \pm 0,04$ ммоль/л, а в группе, получавшей пыльцу-обножку – $1,09 \pm 0,05$ ммоль/л. В контрольной группе, получавшей физиологический раствор, содержание холестерина через 1 час после его введения по сравнению с исходным уровнем выросло на 77,7% ($p < 0,001$) и достигло $2,24 \pm 0,09$ ммоль/л, тогда как у животных, получавших пыльцу-обножку, через 1 час уровень холестерина составил $1,7 \pm 0,09$ ммоль/л, ($p < 0,001$) т.е. увеличился лишь на 55,9%.

Через 2 часа у контрольных животных уровень холестерина составил $2,0 \pm 0,07$ ммоль/л, т.е. был выше исходного уровня на 58,7% ($p < 0,001$).

Таблица 1 – Динамика изменения содержания холестерина в крови из подъязычной вены при введении холестерина в желудок*

Условия опыта	Холестерин сыворотки крови, ммоль/л		
	Исходный уровень до введения холестерина	Через 1 час после введения холестерина	Через 2 часа после введения холестерина
Введение физиологического раствора + холестерин (контроль), n=6	1,26±0,04	2,24±0,09 рк1<0,001	2,0±0,07 рк1<0,001
Введение пыльцы-обножки + холестерин, n=6	1,09±0,05 рк1<0,05	1,7±0,09 рк2<0,001	1,5±0,08 рк2<0,001

*Примечание: рк1 – достоверность различий по отношению к показателям исходного уровня контрольных животных; рк2 – достоверность различий по отношению к показателям исходного уровня опытных животных; n – количество животных.

В группе животных, получавших пыльцу-обножку, через 2 часа эксперимента содержание холестерина составило 1,5±0,08 ммоль/л, т.е. превышало исходный уровень лишь на 37,6% (рк2<0,001).

Таким образом, у животных, запаиваемых пыльцой-обножкой, всасываемость введенного в желудок холестерина оказалась пониженной. Последнее может служить важным звеном в механизме гипохолестеринемического действия пыльцы-обножки.

Библиографический список

1. Сняжков, А.Ф. Большой медовый лечебник / А.Ф. Сняжков. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2000. – 529 с.
2. Колмакова, В.Н. О путях всасывания холестерина из кишечника / В.Н. Колмакова, Л.А. Покровская // Атеросклероз и мембранная проницаемость. – Л., 1974. – С. 94-95.

УДК 615.31:547.587.52].015:616-001.8-092.9

И.Н. Дьякова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние кислоты феруловой на продолжительность жизни мышей при гиперкапнической и гемической гипоксии

Проведенные исследования влияния кислоты феруловой (КФ) на выживаемость животных при циркуляторной гипоксии [1], а также ранее проведенные исследования на кафедре биологии, физиологии и патологии Пятигорской государственной фармацевтической академии [2,3] дают основания предположить, что КФ окажет положительный эффект при других видах гипоксий. Поэтому нами были проведены исследования влияния КФ на продолжительность жизни при гиперкапнической и гемической гипоксии, что позволяет выявить антигипоксическое действие исследуемых веществ.

Были использованы 64 мыши обоего пола, в каждой серии по 4 группы. Животные первой группы – контрольной, получали физиологический раствор 0,5 мл. Вторая, третья и четвертая группы животных получали раствор КФ в дозе 30, 60, 90 мг/кг соответственно. Растворы вводили внутривентриально.

Гиперкапническую гипоксию создавали следующим образом. Отбирали животных весом 19,0±0,5 г. В каждой группе было по 6 животных. Вводили раствор КФ и через 30 минут мышей помещали в банки объемом 700 мл, герметично закрывая. Контроль и опыт проводили одновременно. Регистрировали продолжительность жизни и время до потери позы.

Гемическую гипоксию создавали путем введения внутривентриально нитрита натрия в дозе 225 мг/мл. Нитрит натрия приводит к образованию метгемоглобина, что вызывает гибель всех животных через 25-30 минут. Раствор КФ вводили за 30 минут до введения нитрита натрия. В каждой группе было по 10 животных. Регистрировали продолжительность жизни и время потери позы [2].

Длительность жизни животных контрольной группы при гиперкапнической гипоксии составила 90,83±11,92 минуты. Животные, получавшие кислоту феруловую в дозе 30 и 60 мг/кг, погибли через 102,0±8,56 и 95,67±9,98 минут соответственно (P>0,05). Животные четвертой группы погибли через 130,0±12,23 минут (P<0,05) (рис. 1). Время потери позы не имело достоверных отличий в сравнении с контрольной группой.

Длительность жизни при гемической гипоксии составила в контрольной группе 27,4±1,28 минут, во второй группе 31,6±1,79 (P>0,05); в третьей группе 36,3±3,22 минут (P<0,05) и в четвертой группе 29,2±1,66 (P>0,05) (рис. 2). Время потери позы также как и при гиперкапнической гипоксии, не имело достоверных отличий в сравнении с контрольной группой.

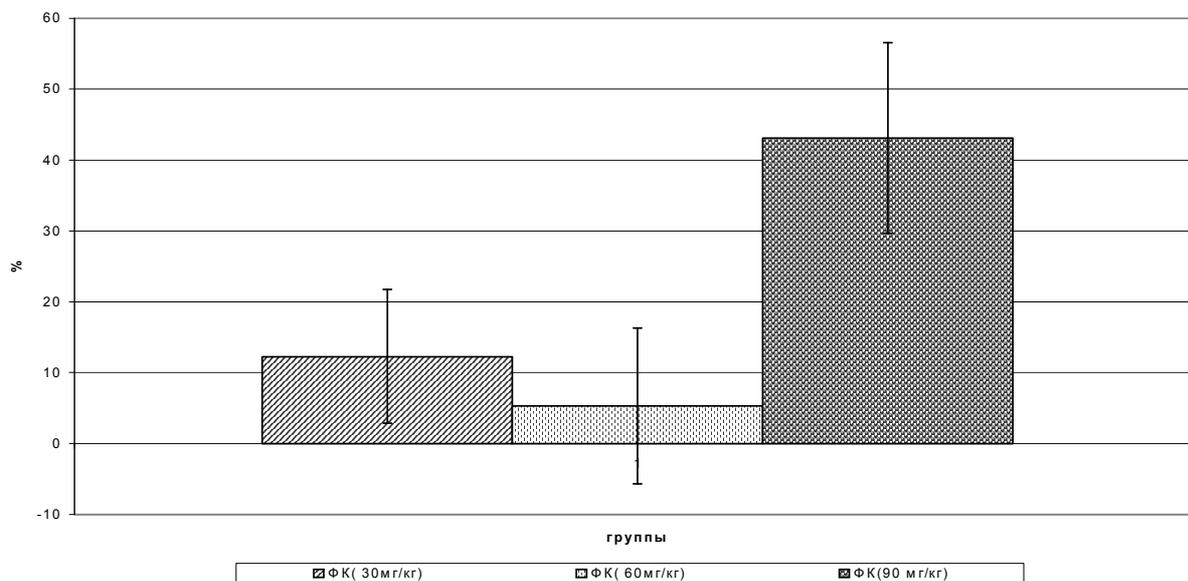


Рисунок 1 – Увеличение продолжительности жизни при гиперкапнической гипоксии в процентах относительно контроля

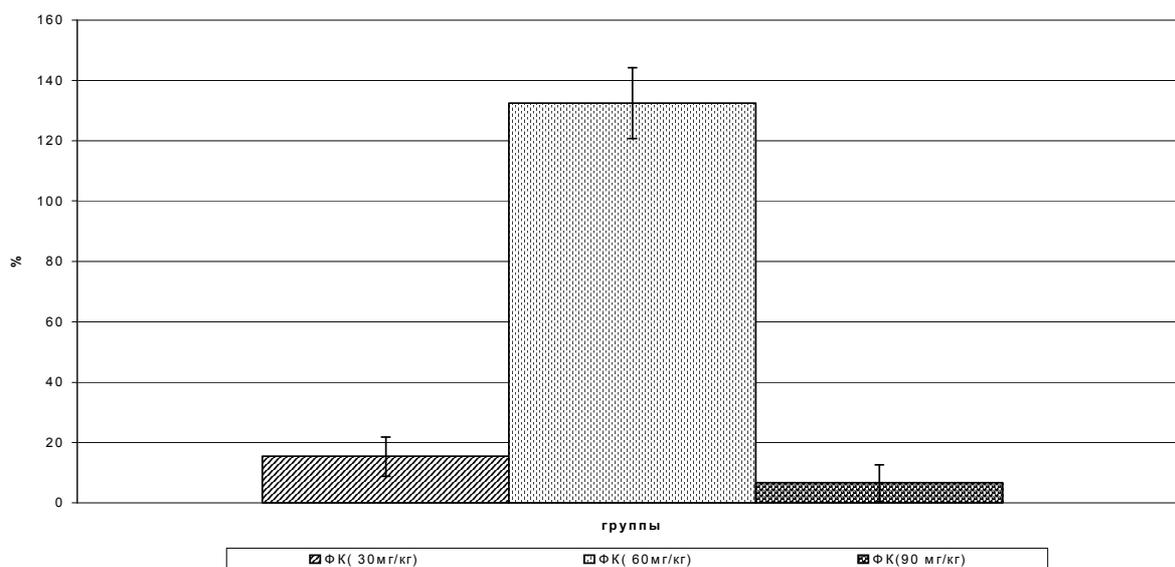


Рисунок 2 – Увеличение продолжительности жизни при гемической гипоксии в процентах относительно контроля

Таким образом, превентивное введение кислоты феруловой достоверно продлевает продолжительность жизни у мышей при гиперкапнической гипоксии в дозе 90 мг/кг, при гемической гипоксии в дозе 60 мг/кг.

Библиографический список

1. Дьякова, И.Н. Влияние феруловой кислоты на выживаемость крыс при циркуляторной гипоксии / И.Н. Дьякова, Л.Е. Назарова // Человек и лекарство: тез. докл. 12 Рос. нац. конгр. 18-22 апреля 2005 г. – М., 2005. – С. 606.
2. Дьяков, А.А. Кардиопротекторные свойства феруловой кислоты: дис. ... канд. биол. наук / Дьяков А.А. – Пятигорск, 2002. – 141 с.
3. Абисалова, И.Л. Изучение радиопротекторного действия феруловой кислоты: дис. ... канд. фармац. наук / Абисалова И.Л. – Пятигорск, 2004. – 152 с.
4. Сернов, Л.Н. Элементы современной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.

УДК 616-092.9(591.135:591.11)

И.А. Дьяченко, Г.А. Осипов, А.Е. Архипова, А.Н. Мурашев, М.Н. Ивашев

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, г. Москва

Филиал Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, г. Пущино

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияния ампициллина на микробиоту кишечника у крыс

Общеизвестно суждение о снижении популяции нормальной микробиоты кишечника под действием антибиотиков. Однако это нельзя считать корректным и доказанным, так как на самом деле основанием для такого вывода послужили анализы фекалий, а не пристеночной микробиоты. Материал фекалий является отходом собственно микробного обмена веществ в кишечной стенке. В фекалиях продолжается жизнедеятельность части микроорганизмов, но уже в иных условиях по сравнению с верхними отделами кишечника. Для контроля и управления микробиотой кишечника необходим количественный метод анализа ее состава, который проводится в виде опосредованного определения ее состава по данным газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией жирных кислот (ГХ-МС) [1]. При использовании этого метода накоплена информация по составу пристеночной микрофлоры тощей, подвздошной и ободочной кишок путем ГХ-МС анализа микробных маркеров в биоптатах, получаемых в отделении патологии тонкого кишечника ЦНИИГ, возглавляемом профессором А.И. Парфеновым, при исследованиях здоровых добровольцев и больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и антибиотико-ассоциированной диареей (ААД). Эти исследования впервые позволили установить характер распределения микроорганизмов по отделам кишечника. Их сопоставление с анализом фекалий у тех же пациентов показали, что адекватно динамике заболевания и лечения пробиотиками меняется только пристеночная микробиота. Основной тенденцией при ААД является уменьшение численности большинства микроорганизмов – 22 из 50 контролируемых более чем в 50% случаев и в сумме вплоть до семикратного снижения уровня колонизации кишечной стенки. В то же время было отмечено существенное (более чем в два раза) увеличение численности 13 из 50 контролируемых микроорганизмов. Обнаруженные изменения ассоциации микроорганизмов в стенке кишечника при ААД сопоставим с микробиологической картиной, которая возникает при СРК [2,3]. Поэтому для получения результатов изменений кишечной микробиоты при назначении антибиотических лекарственных средств необходимы опыты на близких по физиологическому статусу животных.

Способ оценки изменений пристеночной функциональной микробиоты кишечника в норме и патологии применен нами в настоящем исследовании с целью определения изменений кишечной микробиоты крыс при воздействии больших доз ампициллина, а также попытки компенсации индуцированных антибиотиком ее изменений при одновременном введении лактулозы. Ампициллин вводили зондом в желудок животных в дозе 500 мг/кг три раза в сутки в течение трех недель. Часть животных получала ампициллин вместе с лактулозой (препарат лактусан) в дозе 70 мл/кг. На 14 и 21 день у животных (всего 84 крысы) забирали кровь для определения концентрации микробных маркеров в крови методом ГХ-МС.

Результаты экспериментального исследования, проведенные на трех группах белых крыс показали, что в одной из них (табл. 1) отмечено достоверное снижение лактобацилл (представители аэробной микрофлоры) у животных при введении только ампициллина до 2729 ± 204 клеток на грамм ткани $\times 10^5$ и 2760 ± 633 кл/г $\times 10^5$ на 14 и 21 день соответственно относительно 3653 ± 217 кл/г $\times 10^5$ у интактных животных. Композиция ампициллин – лактулоза при внутривентрикулярном введении способствовала достоверному увеличению численности лактобацилл относительно контрольных животных как на 14 день (4348 ± 233 кл/г $\times 10^5$), так и на 21 день (4046 ± 345 кл/г $\times 10^5$). Численность бифидобактерий (основные представители анаэробной части микрофлоры в стенке кишечника) в процессе эксперимента существенно не изменялась.

Таблица 1 – Изменение численности лактобацилл и бифидобактерий при действии ампициллина, а также при одновременном введении лактулозы ($M \pm m$ клеток на 1 грамм ткани кишечника $\times 10^5$) у крыс

	Lactobacillus	Bifidobacillus
Интактные	3653±217	5183±532
Ампициллин 14	2730±205*	7502±1373
Ампициллин 21	2145±260*	6246±406
Ампициллин/Лактулоза 14	4348±233#	5920±916
Ампициллин/Лактулоза 21	4046±345#	7359±1134

Примечание: * – $P < 0,05$ по критерию Стьюдента относительно контрольных животных; # – $< 0,05$ по критерию Стьюдента относительно животных, получавших ампициллин.

Концентрация маркеров остальных микроорганизмов доминантной группы кишечника – родов Eubacterium, Clostridium, Ruminococcus, Enterococcus, Streptococcus, сем. Enterobacteriaceae, а также актинобак-

терий, бактериоидов, микроскопических грибов и других – всего 55 таксономических единиц – не претерпели существенных изменений в пределах биологической воспроизводимости анализа.

По данным литературных источников соотношение анаэробной и аэробной микрофлоры кишечника в норме составляет 100:1. Результаты микробиологической части эксперимента показали, что кишечная анаэробная микробиота чрезвычайно устойчива к действию повреждающего агента, а более чувствительна к воздействию ампициллина – аэробная составляющая микробиоты. Препарат ампициллин оказывает существенное подавление концентрации аэробной микрофлоры, в частности количества лактобацилл, значимо не влияя на количество бифидобактерий. Лактулоза повышает концентрацию лактобацилл и устраняет отрицательное действие ампициллина.

Введение ампициллина имело свои клинические проявления у животных при обследовании волосяного покрова, мышечного тонуса и консистенции кала. Так, ампициллин вызывал развитие аллопеции, понижал мышечный тонус. Консистенция фекалий на фоне приема ампициллина ухудшалась (табл. 2). Эти побочные отрицательные явления регистрировали на 7 день после введения препарата. К 21 дню наблюдения клинические проявления негативного эффекта ампициллина только усиливались. Назначение лактулозы значимо уменьшало количество отрицательных реакций на введении больших доз ампициллина лабораторным животным.

Таблица 2 – Клинический осмотр животных

Группа	Признаки, %								
	Аллопеция разной локализации			Ослабленный (мышечный) тонус и вялость			Мягкие, маслянистые фекалии		
	7 день	14 день	21 день	7 день	14 день	21 день	7 день	14 день	21 день
Растворитель (n=24)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ампициллин (n=24)	50	58,33	63,5	66,67	91,67	100	66,67	100	100
Ампициллин + лактулоза (n=36)	12,5	–	–	18,75	6,25	6,25	18,75	12,5	18,3

Выводы

1. Ампициллин существенно снижает концентрацию аэробной микрофлоры в кишечнике у крыс, что может оказывать отрицательное влияние на клинический статус животных.
2. Анаэробная часть микробиоты стенок кишечника устойчива к длительному приему больших доз ампициллина.
3. Лактулоза в большинстве экспериментов устраняет отрицательное влияние ампициллина на микробиоту кишечника и клинические проявления у животных.

Библиографический список

1. Бельмер, С.В. Антибиотик – ассоциированный дисбактериоз кишечника / С.В. Бельмер // *Русский медицинский журнал*. – 1999. – С. 56-62.
2. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин – микрофлора / В.Н. Бабин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 1998. – № 6. – С. 76-82.
3. Максимов, В.И. Лактулоза и микробиология толстой кишки / В.И. Максимов, В.Е. Родоман, В.М. Бондаренко // *Микробиол.* – 1998. – № 5. – С. 101-107.

УДК 615.31:546.41].015:616-002-092.9

А.А. Забозлаев, Л.М. Макарова, О.Н. Олейникова, Э.Т. Оганесян, В.И. Погорелов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение противовоспалительной активности кальция сукцината

Известно, что одним из показаний к применению препаратов кальция являются иммунологические реакции (воспаление, аллергия). Классической версией противовоспалительного и противоаллергического действия является стимуляция симпатической нервной системы и усиление выделения надпочечниками адреналина. Отмечено, что кальций способен снижать проницаемость клеточных мембран, тем самым уменьшая воспаление. Анализ литературных данных позволяет сделать заключение о первостепенной роли кальция в запуске пролиферации Т-лимфоцитов под влиянием антигенных стимулов [4].

Установлено активирующее влияние кальция на фагоцитоз [4]. Причем влиянию кальция подвергаются практически все стадии этого процесса: хемотаксис, образование фаголизосом в нейтрофилах, продукция ими активных видов кислорода, адгезия [5]. Описано повышение сродства $\beta 2$ -интегрин – активатора фагоцитоза к рецепторам нейтрофилов под действием кальция [3].

Последние исследования свидетельствуют о нескольких механизмах действия кальция в развитии воспалительных реакций. Установлено его активирующее воздействие на некоторые внутриядерные факторы, инициа-

рующие воспаление – фактор транскрипции NF-κB (nuclear factor κB) и NF-AT (nuclear factor of activated T-cells). Также кальцием стимулируется продукция оксида азота посредством активации eNOS (endothelial nitric oxide synthase), участвующего в регуляции проницаемости сосудов и ангиогенезе [2].

Известно, что лейкотриены играют важную роль в развитии воспалительных реакций. Существует строгая зависимость образования лейкотриенов от присутствия ионов кальция. При снижении уровня катиона в межклеточной среде обнаружено подавление синтеза лейкотриенов. В то же время 5-липоксигеназа – инициальный фермент на пути синтеза лейкотриенов заметно стимулируется под действием кальция. Следует отметить, что для реализации указанных эффектов необходим не только вход кальция в клетку, но и его мобилизация из внутриклеточных депо [2].

Разнообразие механизмов действия и многочисленные биологические и фармакологические эффекты кальцийсодержащих препаратов объясняются тем, что ионы кальция выполняют роль универсального внутриклеточного посредника («вторичного мессенджера») в осуществлении большинства физиологических реакций.

Известно, что кислота янтарная обладает выраженным антигипоксическим и антиоксидантным действием, стабилизируя клеточные мембраны [1]. Данное обстоятельство позволяет предположить усиление противовоспалительной активности ионов кальция, применяемых в виде кальция сукцината.

Целью данной работы является изучение противовоспалительного действия кальция сукцината в сравнении с некоторыми широко используемыми солями кальция.

Для изучения противовоспалительной активности был выбран метод «ватных гранул». Препаратом сравнения служил раствор кальция глюконата. Дозы исследуемых солей рассчитывались, исходя из рекомендуемых средних суточных доз кальция глюконата в пересчете на кальций. Исследование проводили на крысах-самцах линии «Вистар» (m=200,0±10,0 г). В эксперименте использовали животных одной возрастной группы (6 мес.). В каждой группе находилось по 6 животных. Методом случайной выборки формировали 3 группы лабораторных животных:

1 группа – животные контрольной группы, у которых моделировали патологический процесс, но лекарственное воздействие не осуществлялось;

2 группа – животные, у которых моделировали патологию и вводили раствор кальция глюконата 30 мг/мл в дозе 8,3 мл/кг;

3 группа – животные, у которых моделировали патологию и вводили раствор кальция сукцината 12 мг/мл в дозе 8,3 мл/кг.

Объекты исследования вводили перорально в фиксированное время суток (10⁰⁰-11⁰⁰). Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Противовоспалительная активность кальция сукцината

Группа	\bar{M} экссудата, мг (n=6)	ΔM , %	\bar{M} пролиферата, мг (n=6)	ΔM , %
Контроль	290,6±8,3	–	147,5±22,6	–
Раствор кальция глюконата 30 мг/мл – 8,3 мл/кг	301,3±9,0*	+3,7	73,2±4,4*	-50,4
Раствор кальция сукцината 12 мг/мл – 8,3 мл/кг	214,0±11,4*	-26,4	66,3±2,6*	-55,1

Примечание: * – значения статистически значимы (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

Установлено, что введение исследуемых солей существенным образом ограничивает пролиферативный компонент воспаления. Вместе с тем, кальция глюконат не проявляет антиэкссудативный эффект, тогда как кальция сукцинат достоверно снижает процесс экссудации.

Полученные результаты позволяют предполагать перспективность применения КС в фармацевтической практике.

Библиографический список

1. Коваленко, А.Л. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А.Л. Коваленко, Н.В. Белякова // Фармация. – 2000. – № 5-6. – С. 40-43.
2. Chang, W.-C. Store-operated calcium channels and pro-inflammatory signals / W.-C. Chang // Acta Pharmacologica Sinica. – 2006 (July). – Vol. 27(7). – P. 813-820.
3. Dewitt, S. Cytosolic free Ca²⁺ changes and calpain activation are required for integrin-accelerated phagocytosis by human neutrophils / S. Dewitt, M.B. Hallet // The Journal of Cell Biology. – 2002(Oct). – Vol. 159(1). – P. 181-189.
4. Multiple Elevations of Cytosolic-free Ca²⁺ in Human Neutrophils: Initiation by Adherence Receptors of the Integrin Family / M.E.E. Jaconi [et al.] // The Journal of Cell Biology. – 1991 (March). – Vol. 112(6). – P. 1249-1257.
5. Kindzelskii, A.L. Intracellular Calcium Waves Accompany Neutrophil Polarization, Formylmethionylleucylphenylalanine Stimulation, and Phagocytosis: A High Speed Microscopy Study / A.L. Kindzelskii, H.R. Petty // The Journal of Immunology. – 2003. – Vol. 170. – P. 64-72.

УДК 616.61:615.5

Е.Н. Зайцева

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Новые аспекты фармакодинамики антагониста серотониновых рецепторов ондансетрона и агониста серотониновых рецепторов золмитриптана

Современная классификация серотониновых рецепторов выделяет 7 популяций рецепторов: 5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ₅, 5-НТ₆, 5-НТ₇. В свою очередь тип 5-НТ₁-рецепторов состоит из нескольких подтипов рецепторов: 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{1F}; в 5-НТ₂-тип входят 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2В}, 5НТ_{2С}-рецепторы; а 5-НТ₅-тип объединяет 5-НТ_А и 5-НТ_В-рецепторы [3].

5-НТ₃-рецепторы найдены в основном в периферических тканях, где они регулируют сокращение гладких мышц, депполяризацию постганглионарных волокон. Так, в парасимпатических нервах 5-НТ₃-рецепторы располагаются пресинаптически; их активация вызывает высвобождение ацетилхолина [5].

Агонистом данного типа рецепторов является 2-метилсеротонин, а антагонистами: гранисетрон, ондансетрон, рензаприд, закоприд и др. [4]. Эффекторной системой, сопряженной с 5-НТ₃-рецепторами, являются ионные каналы. На изолированных нейронах и изолированных фрагментах мембран серотонин вызывает ток, переносимый катионами. Это означает, что 5-НТ₃-рецепторы напрямую связаны с ионными каналами, что позволяет серотонину участвовать в быстрой синаптической передаче [2].

5-НТ_{1В}-рецепторы локализованы на постсинаптической мембране гладкомышечных клеток церебральных сосудов. Эти рецепторы, наряду с 5-НТ_{1D}-рецепторами, являются мишенями для препаратов, применяемых для лечения головной боли. Агонистами данного типа рецепторов являются 5-бензоксиметилтриптан, суматриптан, золмитриптан [1,5].

Многие аспекты действия серотонина как медиатора-модулятора на центральную нервную систему исследованы достаточно хорошо. Выделен ряд подтипов серотониновых рецепторов. Однако роль серотониновых рецепторов почек в настоящее время изучена недостаточно, что и является целью настоящего исследования.

Материалами исследования являются лекарственные средства – золмитриптан и ондансетрон, а также моча животных. В ходе исследования использовались следующие методы по изучению экскреторной функции почек: регистрация натрия, калия методом пламенной фотометрии; определение креатинина мочи фотоэлектрокалориметрическим методом.

Опыты проведены на беспородных крысах обоего пола, массой 180-250 г. Предварительно животные получали водную нагрузку в количестве 3% от массы тела, после чего они помещались на 4 и 24 часа в обменные клетки для сбора мочи. Опытным крысам одновременно с водной нагрузкой вводился высокоселективный блокатор центральных и периферических серотониновых пресинаптических 5-НТ₃-рецепторов ондансетрон, который инъецировался подкожно в дозах 50, 100, 200, 1000 и 10000 мкг/кг. В аналогичных опытах изучался эффект золмитриптана (высоко афинного агониста серотониновых постсинаптических 5-НТ_{1В/1D}-рецепторов) в дозах 0,5, 1,5, 3 и 7,5 мг/кг. Определялся объем мочи, регистрировалась экскреция натрия, калия, креатинина, результаты обрабатывались статистически.

В результате исследований оказалось, что ондансетрон в минимальной дозе 50 мкг/кг за 4 часа наблюдения не вызвал существенных сдвигов в водно-электролитном составе мочи крыс (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние ондансетрона на 4-х часовую экскреторную функцию почек

Дозы, мкг/кг	Диурез, мл		Натриурез, мкМ		Калиурез, мкМ		Экскреция креатинина, мг	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
50	3,4±0,3	3,3±0,4	114,9±11,6	113,6±8,4	81,6±5,7	94,6±9,9	0,41±0,02	0,39±0,02
100	2,5±0,1	7,5±0,2*	100,0±4,4	239,9±14,7**	64,0±1,8	105,5±5,6**	0,32±0,02	0,49±0,02**
200	2,5±0,1	4,9±0,1**	84,0±3,7	52,3±3,5**	44,3±2,3	27,4±1,1**	0,46±0,02	0,29±0,02**
1000	2,1±0,1	3,2±0,1**	143,7±4,9	28,6±2,1**	105,4±4,5	27,2±2,0**	0,62±0,02	0,31±0,02**
10000	3,4±0,1	2,7±0,1**	100,4±5,8	101,7±3,8	54,4±2,5	26,4±1,0**	0,37±0,03	0,37±0,02

*Примечание. Здесь, в табл. 2, 3, в рис. 1: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,001$ достоверность различия показателей опыта по отношению к контролю.*

Введение ондансетрона в дозе 100 мкг/кг за 4 часа наблюдения существенно увеличило экскрецию воды (в 3 раза), натрия (в 2,4 раза), калия (в 1,6 раза) и креатинина (1,5 раза). Так как экскреция натрия увеличилась в большей степени, чем экскреция креатинина, можно предположить, что это произошло не только посредством усиления клубочковой фильтрации, но и посредством угнетения канальцевой реабсорбции. Изучение выделительной функции почек при этих условиях в течение 24 часов показало, что увеличенное выведение воды (в 1,5 раза), натрия (в 1,4 раза) и креатинина (в 1,4 раза) сохранялось в течение суток, а калиурез (в 1,3 раза) снизился

(табл. 2). Разнонаправленные изменения натриуреза и калиуреза свидетельствуют о сложном и неоднозначном влиянии серотонинергических механизмов на экскрецию натрия и калия.

Таблица 2 – Влияние ондансетрона на 24-х часовую экскреторную функцию почек

Дозы, мкг/кг	Диурез, мл		Натриурез, мкМ		Калиурез, мкМ		Экскреция креатинина, мг	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
100	10,1±0,6	15,0±0,6*	425,7±34,1	596,3±37,8*	194,4±11,2	149,7±16,7*	2,85±0,20	3,98±0,22*
10000	10,3±0,5	13,4±0,4**	413,7±26,7	295,7±16,5*	190,2±5,0	116,7±4,4**	2,45±0,11	2,40±0,12

Увеличение дозы препарата до 200 мкг/кг за 4 часа наблюдений (табл. 1) привело к увеличению диуреза (в 2 раза) и отчетливому угнетению натриуреза (в 1,6 раза), калиуреза (в 1,6 раза), экскреции креатинина (в 1,6 раза).

Дальнейшее возрастание дозы ондансетрона до 1000 мкг/кг оказало более выраженный антисалуретический эффект – снижение натриуреза (в 5 раз), калиуреза (в 4 раза), а также экскреции креатинина (в 2 раза). В тоже время диуретическая реакция осталась увеличенной (в 1,5 раза). По-видимому, при неизменной фильтрации резко возрос канальцевый реабсорбционный эффект. При изучении выделительной функции почек при этих условиях в течение 24 часов также отмечалось повышение диуреза (в 1,3 раза), натриурез (в 1,4 раза) и калиурез (в 1,6 раза) оставался пониженным, а экскреция креатинина стабилизировалась (табл. 2).

При повышении дозы препарата до 10000 мкг/кг отмечалось угнетение диуреза (в 1,25 раза) и калиуреза (в 2 раза), натриурез и экскреция креатинина стабилизировались (табл. 1). Изучая выделительную функцию почек при этих условиях в течение 24 часов, мы обнаружили, что изменения диуреза, натриуреза, калиуреза и экскреции креатинина не произошло, все показатели стабилизировались.

В опытах с золмитриптаном установлено, что препарат в минимальной дозе 0,5 мг/кг за 24 часа наблюдения вызывал существенные сдвиги в водно-электролитном составе мочи крыс (табл. 3): снижение диуреза (в 1,4 раза), натриуреза (в 1,4 раза), калиуреза (в 1,2 раза), экскреции (в 1,4 раза) креатинина (рис. 1).

Таблица 3 – Влияние золмитриптана на 24-х часовую экскреторную функцию почек

Дозы, мкг/кг	Диурез, мл		Натриурез, мкМ		Калиурез, мкМ		Экскреция креатинина, мг	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
0,5	4,3±0,2	3,0±0,2**	281,9±25,3	199,4±10,0*	199,7±15,3	165,2±12,8	4,31±0,28	3,07±0,18*
1,5	4,7±0,2	2,7±0,3**	259,3±28,0	162,0±20,0*	188,4±22,0	146,3±17,3	4,89±0,23	2,62±0,24**
3,0	4,8±0,5	2,3±0,1**	187,0±14,3	112,6±15,4*	123,8±14,0	73,5±9,9*	2,87±0,22	1,34±0,13**
7,5	4,6±0,3	2,5±0,2**	179,6±21,8	138,4±17,0	162,7±26,3	154,3±32,1	3,11±0,22	1,59±0,10**

Введение золмитриптана в дозе 1,5 мг/кг за 24 часа наблюдения значительно уменьшило экскрецию воды (в 1,7 раза), натрия (в 1,6 раза), калия (в 1,3 раза) и креатинина (1,9 раза). Так как экскреция натрия увеличилась в меньшей степени, чем экскреция креатинина, можно предположить, что это произошло посредством снижения клубочковой фильтрации.

Увеличение дозы препарата до 3 мг/кг за 24 часа наблюдений привело к еще более выраженному угнетению диуреза (в 2 раза), натриуреза (в 1,7 раза), калиуреза (в 1,7 раза), экскреции креатинина (в 2,1 раза).

Дальнейшее возрастание дозы золмитриптана до 7,5 мг/кг оказало уже менее выраженный антидиуретический эффект – снижение диуреза (в 1,8 раза), а также антисалуретический эффект – снижение натриуреза (в 1,7 раза), калиуреза (без изменений), а также экскреции креатинина (в 2 раза).

Таким образом, ондансетрон как блокатор пресинаптических 5-НТ₃-рецепторов оказывает неоднозначный эффект на экскреторную функцию почек в зависимости от используемых доз. Возможно, что диссоциацию реакции на диурез и салурез можно объяснить неодинаковым эффектом препарата на клубочковый и канальцевый аппарат почек. Из данных опытов следует, что ондансетрон больше влияет на канальцы, чем на клубочки. Не исключается наличие в почках, по крайней мере двух типов пресинаптических 5-НТ₃-рецепторов с противоположными функциями: в малых дозах ондансетрон блокирует рецепторы с положительной обратной связью, а в больших дозах – блокирует рецепторы с отрицательной обратной связью (рис. 2).

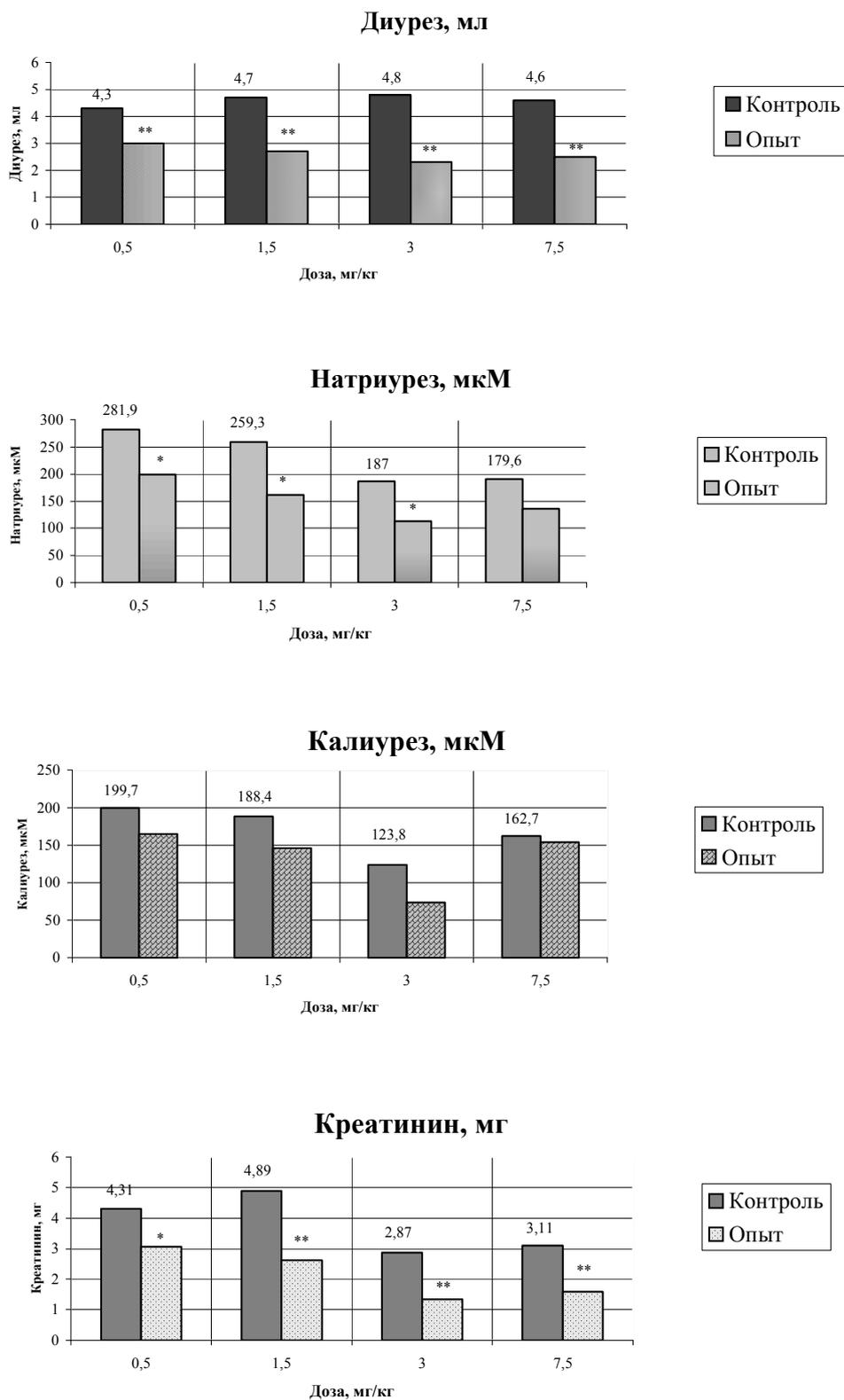


Рисунок 1 – Влияние золмитриптана на 24-х часовую экскреторную функцию почек

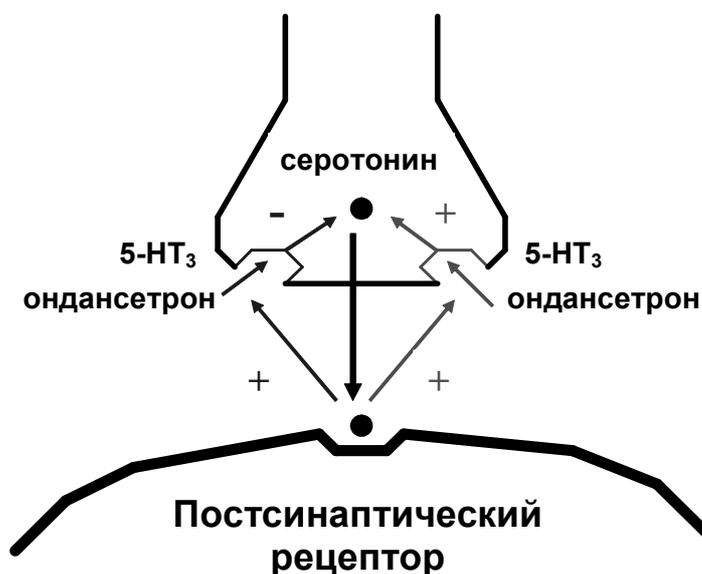


Рисунок 2 – К гипотезе функционирования почечных пресинаптических 5-НТ₃-рецепторов

На основании данных, полученных в опытах с золмитриптаном, можно полагать, что в сосудисто-канальцевом аппарате почек имеются также 5-НТ_{1B/1D}-рецепторы, возбуждение которых существенно угнетает клубочковую фильтрацию, возможно, и стимулирует канальцевую реабсорбцию. Требуется более детальный анализ постсинаптических 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов почек.

Библиографический список

1. Амелин, А.В. Мигрень (патогенез, клиника и лечение) / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. – 200 с.
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: пер. с англ. / под ред. А. Гилмана. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.
3. Петров, В.И. Возбуждающие аминокислоты / В.И. Петров, Л.Б. Пиотровский, И.А. Григорьев. – Волгоград: ВМА, 1997. – 168 с.
4. Сазанов, Л.А. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ: общие закономерности, особенности и возможные механизмы / Л.А. Сазанов, С.В. Зайцев // Биохимия. – М., 1992. – Т. 57. – Вып. 10. – С. 1443-1460.
5. Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ: монография / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров. – Волгоград, 1999. – 640 с.

УДК 615.322+615.451.16

К.Э. Кабишев, Е.И. Саканян, С.М. Бахтина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Изучение специфической активности экстракта из семян проса посевного (*Panicum miliaceum* L.) сем. злаковых – Poaceae

Исследования, проводимые в СПХФА по разработке фитопрепаратов для профилактики и лечения диабета, позволили выявить ряд наиболее перспективных к дальнейшим исследованиям растений: трава галеги, створки незрелых плодов гороха и фасоли, побеги и листья черники, листья грецкого ореха, листья березы. Среди них наше внимание привлекло просо посевное (*Panicum miliaceum* L.) сем. злаковых – Poaceae L., семена которого широко используются в народной и традиционной медицине для профилактики и лечения обменных процессов [1,2]. Достоинством проса является то, что оно нетоксично, является дешевым и легкодоступным сырьем (используется в пищевой промышленности).

Целью работы явилось изучение специфической активности экстракта из семян проса с целью получения из него в дальнейшем биологически-активной добавки для профилактики диабета.

Специфическую активность экстракта определяли в опытах *in vivo*. LD₅₀ экстракта установить не удалось, это можно объяснить тем, что данный экстракт практически не токсичен. При оценке антигипоксической ак-

тивности экстракта (в дозе 1,78 г/кг (доза определена экспериментально) на модели острой гипобарической гипоксии (препарат сравнения – гутимин в дозе 0,025 г/кг), установлено, что прирост жизни животных по отношению к контролю – воде очищенной составил 580% (гутимин – на 680%). При этом в опытах длительность жизни сопоставима с гутимином – около 5 мин. – в то время как контроля – 1 мин.

Оценку гипогликемического действия препаратов проводили на крысах (1,5 мг/кг) на модели адреналиновой гипергликемии. В качестве препарата сравнения был использован фармакопейный гипогликемический сбор «Арфазетин», а также экстракт галеги, так как ранее установлено его выраженное гипогликемическое действие. Контролем являлась вода очищенная. Результаты представлены на рис. 1. Наиболее выраженный эффект наблюдается у экстракта проса. Далее эксперименты продолжали на тех же животных. В течение 7 дней вводили тестируемые препараты. На 7 день, через час после введения препаратов, животным внутрибрюшинно вводили адреналин в дозе 1,5 мг/кг. Затем определяли уровень глюкозы в крови через 30 мин. и 3 часа. Результаты представлены на рис. 2.

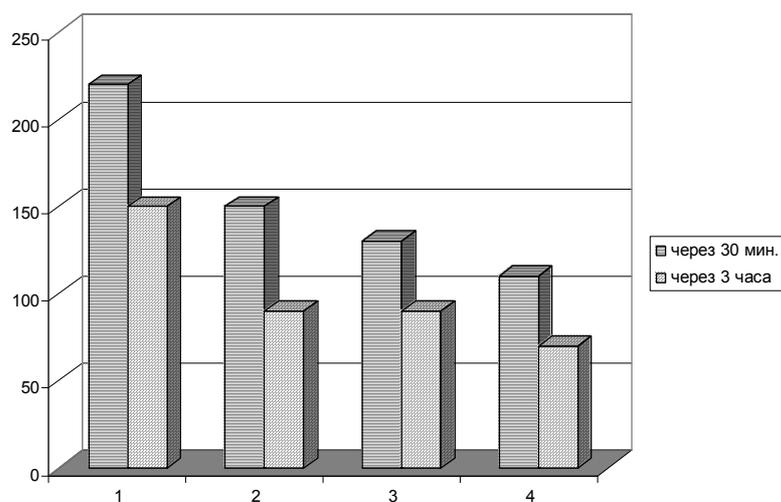


Рисунок 1 – Результаты оценки гипогликемического действия препаратов на модели адреналиновой гипергликемии (однократное введение, в каждой группе по 5 крыс): 1 – контроль (вода очищенная); 2 – экстракт галеги (0,5 г/кг); 3 – сбор «Арфазетин» (0,08 г/кг); 4 – экстракт проса (1,78 г/кг). По оси ординат – изменение содержания глюкозы в крови к исходному уровню, %

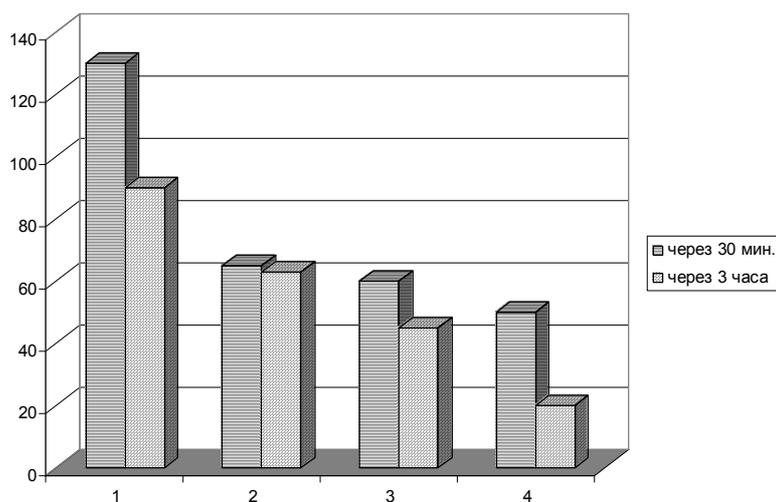


Рисунок 2 – Результаты оценки гипогликемического действия препаратов на модели адреналиновой гипергликемии (однократное введение, в каждой группе по 5 крыс): 1 – контроль (вода очищенная); 2 – экстракт галеги (0,5 г/кг); 3 – сбор «Арфазетин» (0,08 г/кг); 4 – экстракт проса (1,78 г/кг). По оси ординат – изменение содержания глюкозы в крови к исходному уровню, %

Наиболее выраженный эффект также наблюдается у экстракта проса. Следующим этапом исследований явилось проведение глюкозотолерантного теста (для оценки гипогликемического действия). После длительного введения (в течение 7-9 дней) препаратов, через час после их введения производили нагрузку глюкозой путем перорального введения в количестве 5 г/кг. Далее определяли уровень глюкозы в крови через 10, 45 и 120 мин., результаты представлены на рис. 3. Установлено, что наилучшими результатами обладают экстракты галеги и проса (сравнимы по эффективности).

Результаты проверки антидиабетической активности экстрактов на модели аллоксанового диабета представлены на рис. 4.

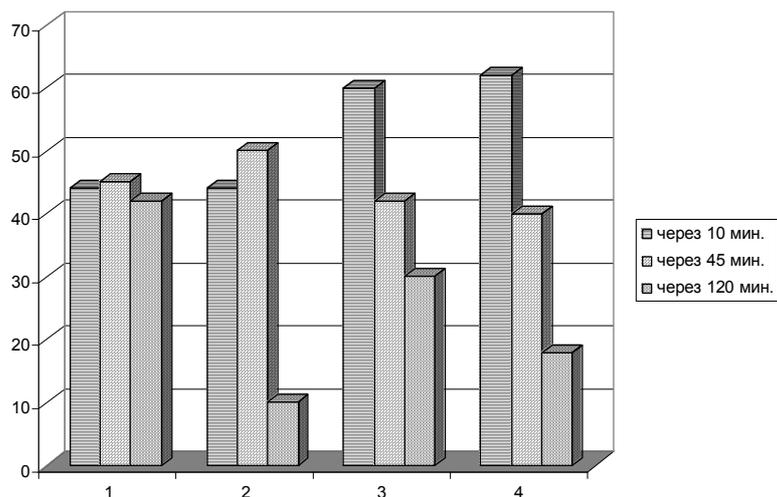


Рисунок 3 – Результаты оценки глюкозотолерантного теста (длительное введение, в каждой группе по 5 крыс): 1 – контроль (вода очищенная); 2 – экстракт галеги (0,5 г/кг); 3 – сбор «Арфазетин» (0,08 г/кг); 4 – экстракт проса (1,78 г/кг). По оси ординат – изменение содержания глюкозы в крови к исходному уровню, %

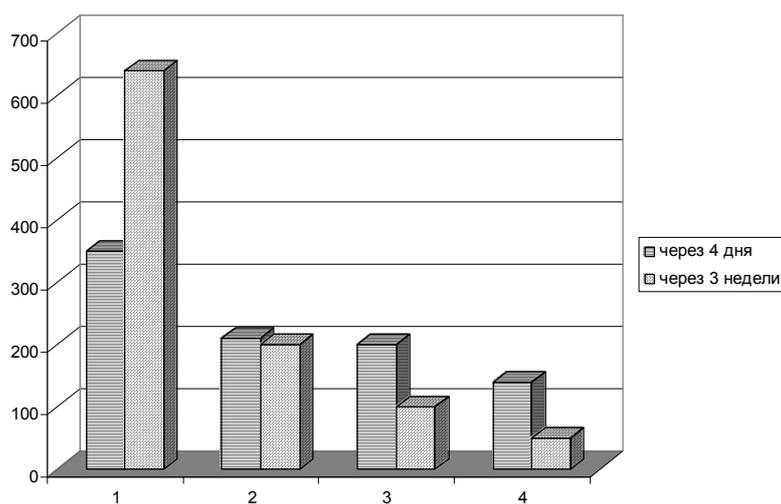


Рисунок 4 – Результаты оценки антидиабетического действия препаратов на модели аллоксанового диабета (каждой группе по 8 крыс): 1 – контроль (вода очищенная); 2 – экстракт галеги (0,5 г/кг); 3 – сбор «Арфазетин» (0,08 г/кг); 4 – экстракт проса (1,78 г/кг). По оси ординат – изменение содержания глюкозы в крови к исходному уровню, %

Установлено, что наилучшими результатами по антидиабетической активности обладают экстракт проса и сбор «Арфазетин» (сравнимы по эффективности).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что экстракт проса посевного в эксперименте на животных обладает выраженным гипогликемическим действием (на модели адреналиновой гипергликемии при однократном введении), а также при длительном (7 дней) введении. Результаты оценки глюкозотолерантного теста (длительное введение) и антидиабетического действия на модели аллоксанового диабета показали его высокую активность, сравнимую со сбором «Арфазетин». Учитывая полученные данные, можно заключить, что экстракт из семян проса посевного может являться перспективным источником для получения различных противодиабетических биологически активных добавок и лекарственных препаратов.

Библиографический список

1. Асеева, Т.А. *Лекарственные растения тибетской медицины* / Т.А. Асеева, К.Ф. Блинова, Г.П. Яковлев. – Новосибирск: Наука, 1985. – 160 с.
2. “Чжуд-ши” – памятник средневековой тибетской культуры: пер. с тиб. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1988. – 349 с.

УДК 615.244.015.065

Л.И. Карпеня

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение местнораздражающего и аллергического действия препарата «Овесол[®] раствор для приёма внутрь»

В общей структуре патологии органов пищеварения функциональные расстройства гепатобилиарной системы традиционно занимают особое место и в большинстве случаев связаны с нарушением образования и оттока желчи [1]. Эффективными средствами для профилактики и лечения данных заболеваний могут служить препараты растительного происхождения, высокая эффективность которых обусловлена наличием в их составе комплекса биологически активных веществ.

ЗАО «Эвалар» разработало фитопрепарат «Овесол[®] раствор для приёма внутрь», обладающий желчегонным и гепатопротекторным действием. В рамках изучения общетоксических свойств данного препарата было проведено исследование его местнораздражающего и аллергического действия, наличие которых может быть серьезным препятствием для дальнейшего клинического применения [2].

Раздражающее действие препарата овесол исследовали методом накожных аппликаций, а также путем его воздействия на сосуды брыжейки лягушки [3].

За 2 дня до эксперимента тщательно выстригали ножницами шерсть на симметричных участках спины крысы по обе стороны от позвоночника площадью 16 см², оставляя шерстный покров между ними в 2 см. Правый бок служил для аппликации изучаемого вещества, левый – для контроля. На кожу правого бока наносили пипеткой, слегка втирая, овесол в количестве 20 мг/см², что составляет, учитывая площадь участка и плотность раствора (0,94 г/мл), 0,34 мл. Кожу левого бока смазывали таким же количеством воды очищенной. Реакцию кожи регистрировали по выраженности эритемы через 24 часа (после исчезновения окраски, вызванной препаратом) и по величине отека через 1 час и 24 часа после однократной аппликации. Величину отека определяли путем измерения толщины кожной складки с помощью инженерного микрометра МК-0-25. В качестве итогового результата брали среднее из 3-х измерений.

Влияние овесола на величину просвета сосудов брыжейки лягушки оценивали с помощью микрометрического окуляра микроскопа. Регистрировали исходную величину просвета сосуда, а затем – после нанесения 1 капли препарата.

Аллергизирующие свойства овесола изучали по методу контактной сенсibilизации мышей [4]. В опыте использовали нелинейных мышей-самок массой 22-25 г. За 2 дня до опыта выстригали участок шерсти на спине площадью 3 см². Сенсibilизацию проводили эмульсией препарата в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) в соотношении 1:1. Для этого 0,1 мл смеси наносили на подготовленный участок и втирали стеклянной палочкой. В качестве позитивного контроля служили мыши, которым наносили 0,1 мл смеси воды очищенной и ПАФ в соотношении 1:1. Через 7 дней после контакта с антигеном смазывали правое ухо мышей той смесью, которую использовали для иммунизации, левое ухо служило контролем. Через 24 часа измеряли толщину ушей с помощью инженерного микрометра МК-0-25. Разница в толщине левого и правого уха характеризует величину отека, по которой можно судить о развитии аллергической реакции.

Результаты опытов представлены в табл. 1, 2. Обработка данных проводилась с использованием критерия Стьюдента.

Наблюдение за состоянием кожного покрова не выявило у исследуемых животных появления эритемы, расчесов, геморрагий, корочек, отека и инфильтрации кожи в исследуемые сроки опыта.

Таблица 1 – Влияние препарата «Овесол® раствор для приема внутрь» на величину отека у крыс (n=6)*

Время после окончания экспозиции	Толщина кожной складки, мм	
	левый бок	правый бок
1 час	2,92±0,08	2,97±0,08
24 часа	2,93±0,12	2,95±0,08

*Примечание: во всех случаях $P < 0,05$.

Таблица 2 – Влияние препарата «Овесол® раствор для приема внутрь» на величину отека уха у мышей (n=6)

Толщина уха, мм	0,9% NaCl в смеси с ПАФ	Овесол в смеси с ПАФ
левое	0,365±0,019	0,351±0,012
правое	0,464±0,022*	0,452±0,013**
% прироста	27,8±3,2	29,6±3,4

Примечание: * – достоверно по отношению к контрольному уху в группе позитивного контроля; ** – достоверно по отношению к контрольному уху в группе тест-препарата.

Не отмечено расширения сосудов, замедления тока крови, пристеночного положения и диапедеза лейкоцитов. Исходный диаметр сосудов брыжейки лягушки составил 41,6±7,0 мкм, после нанесения овесола – 42,2±7,0 мкм. Отсутствие функциональных нарушений кожи и реакции со стороны сосудов свидетельствует о том, что овесол не обладает местнораздражающим действием.

Изучение алергизирующих свойств препарата показало, что в группах мышей, сенсibilизированных смесью 0,9% раствора натрия хлорида в ПАФ и смесью овесола в ПАФ, произошло достоверное увеличение толщины опытного уха по сравнению с контрольным ухом после воздействия соответствующих аллергенов, что указывает на развитие воспалительного процесса. Однако процент развития отека уха в обеих исследуемых группах был одинаков. Следовательно, причиной воспаления явился эталонный антиген – ПАФ, что позволяет сделать вывод об отсутствии алергических свойств у препарата овесол.

Библиографический список

1. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчевыводящих путей: практ. рук.: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули // под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
3. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Наука, 2000. – 352 с.
4. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.

УДК 615.244.015:616.36-008.6-092.9

Л.И. Карпеня, Ю.А. Огурцов, М.А. Оганова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Исследование спазмолитической активности препарата «Овесол® раствор для приёма внутрь»

Такие заболевания, как гастрит, холециститы, холангит, холедохолитиаз, дискинезии желчного пузыря и желчных протоков, синдром раздраженного кишечника, связаны с нарушением моторной функции желудочно-кишечного тракта [1]. Спазмы гладкой мускулатуры сопровождаются болями, диспептическими явлениями, нарушением эвакуаторной функции. При данных заболеваниях показаны спазмолитики и желчегонные средства, включая холеретики и холекинетики растительного происхождения [2].

Спазмолитическую активность овесола изучали на изолированном участке тонкого кишечника крысы. Фрагмент кишечника помещали в камеру с физиологическим раствором Рингер-Локка и инкубировали в течение 10 минут. Сокращение кишки регистрировали с помощью фотоэлектрического датчика и отображали на ленте механографа. Для выявления эффекта препарат вводили в физиологический раствор, омывающий кишечник, в концентрациях 0,25%, 0,5%, 0,75% и 1,0%. Наиболее ярко выраженные изменения тонуса мускулатуры кишечника наступали при достижении конечной концентрации 1,0%, которая и была использована в дальнейшем.

В первой серии исследовали влияние овесола на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки, во второй серии – на тонус гладкой мускулатуры кишечника при моделировании ацетилхолинового спазма. Оценку тонуса проводили в условных единицах. Интервал между нулевой точкой и точкой 100 единиц определялся пределами чувствительности прибора. Результаты обработаны статистически с применением критерия Стьюдента и представлены на рис. 1, 2 и в табл. 1 [3].

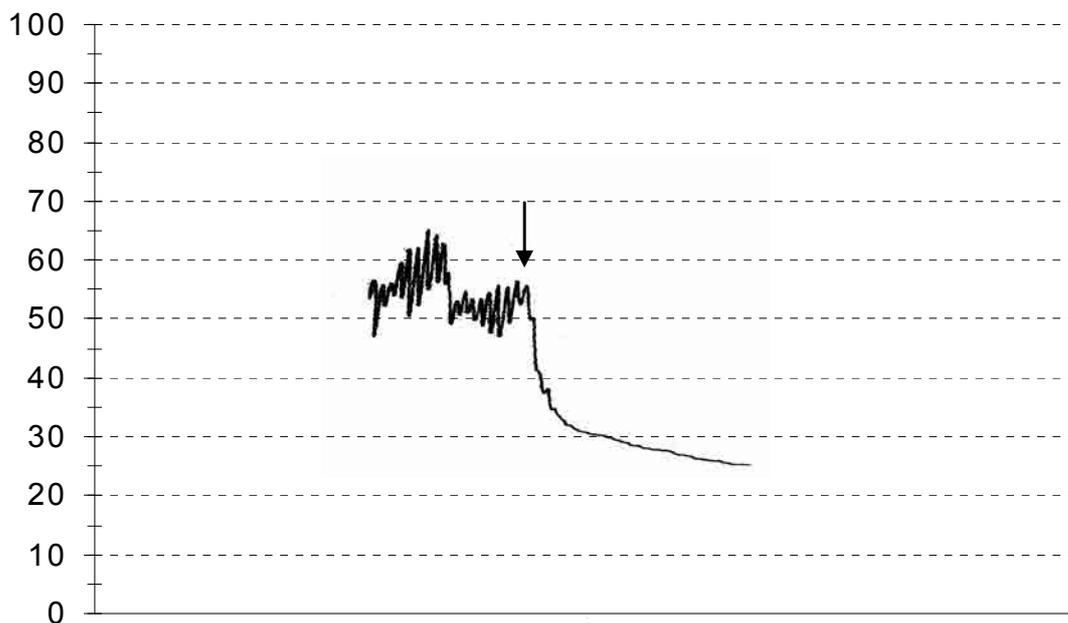


Рисунок 1 – Влияние овесола на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки. Стрелка указывает момент введения овесола

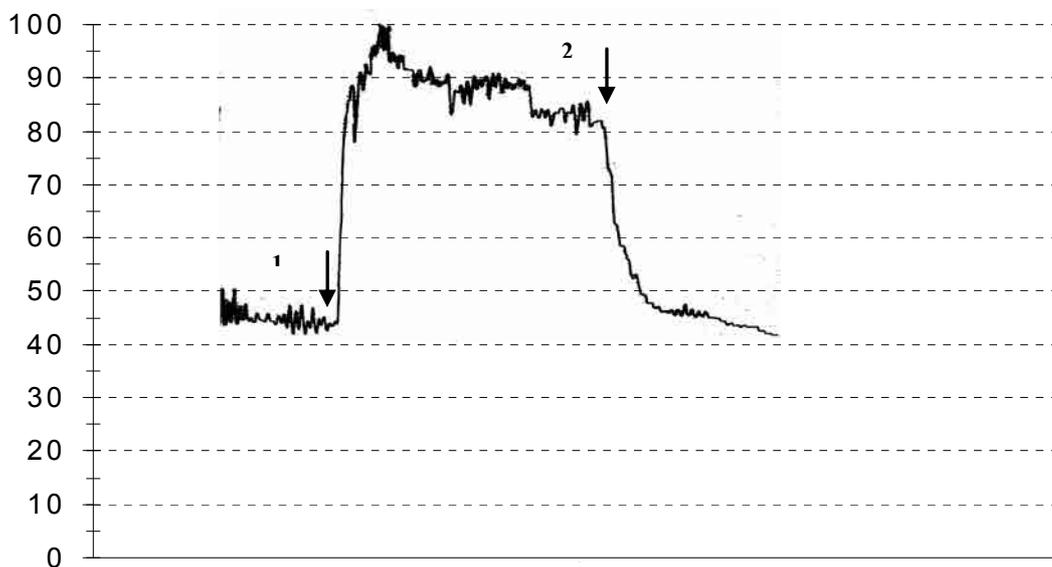


Рисунок 2 – Влияние овесола на тонус гладкой мускулатуры кишки при моделировании ацетилхолинового спазма. Стрелка 1 указывает момент введения ацетилхолина; стрелка 2 указывает момент введения овесола

Таблица 1 – Влияние овесола на тонус гладкой мускулатуры интактного и спазмированного кишечника (n=6)

Серия опыта	Исходный тонус (условные единицы)		Тонус после введения овесола (усл. единицы)	P
	тонический уровень	спазмированный кишечник		
Интактный кишечник	54,3±2,8		34,1±3,5	<0,001
Ацетилхолиновый спазм	48,5±1,9	86,5±3,8	52,6±3,5	<0,001

Результаты исследования показывают, что овесол снижает тонус интактной кишки в среднем на 31% и практически полностью снимает спазм, вызванный ацетилхолином, что предполагает холиноблокирующий механизм действия.

Таким образом, овесол может быть рекомендован в качестве средства, влияющего на моторно-эвакуационную активность желудочно-кишечного тракта.

Библиографический список

1. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчевыводящих путей: практ. рук.: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули // под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд., перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – 2 т.
3. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Наука, 2000. – 352 с.

УДК 616-002.3/54:615.322

Г.Т. Касеинова, Р.Б. Сейдахметова, А.И. Драб, В.А. Ралдугин, Б.И. Тулеуов, С.М. Адекенов

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск

Изучение антимикробной активности густого экстракта эминимум Леманна (*Eminium Lehmannii* (Bunge) O. Kuntze)

Эминимум Леманна (*Eminium Lehmannii* (Bunge) O.Kuntze) – травянистое многолетнее растение семейства *Araceae* (ароидные), произрастающее в песчаных пустынях Средней Азии, на лёссовых и щебнистых склонах Памиро-Алтая, Тянь-Шаня и в горах Афганистана. В Казахстане данный вид растения занесен в Красную книгу [1]. Клубни эминимум Леманна издавна используются в народной медицине при заболеваниях суставов, при лечении ревматизма, радикулита, туберкулеза, а также при простудных заболеваниях. В казахской народной медицине отвар клубней эминимум Леманна (Леман кушаласы, ит кушала, карапышак) применялся также для травли бешеных собак, волков, лисиц и шакалов.

Эминимум Леманна обладает широким спектром действия благодаря богатому составу биологически активных веществ. В литературе имеются лишь единичные данные о наличии в клубнях алкалоидов, сапонинов [2]. Таким образом, химический состав его изучен недостаточно. С этой целью было проведено хромато-масс-спектрометрическое изучение малополярной фракции густого спиртового экстракта, на приборе Hewlett-Packard с квадрупольным детектором с использованием колонки Innowax (polyethylene glycol 20M) FSC (60 м – 0,25 мм) с газом-носителем гелием. Диапазон масс – m/z 35-425, количественное содержание компонентов вычисляли автоматически, исходя из площадей пиков общей хроматограммы ионов. Компоненты идентифицировали по масс-спектрам и временам удерживания, используя библиотеку Wiley GC/MS. В результате проведенного исследования было определено наличие высокомолекулярных жирных кислот (пальмитиновая, олеиновая), алкалоидов (стрихнин, вомицин), стеролов (кампестерол, стигмастерол) и наибольшее содержание (до 40%) тритерпеновых пентациклических спиртов (α -амирина, β -амирина) и их кетопроизводных [3].

Известно, что тритерпеновые спирты, а также их производные могут обладать высокой антимикробной активностью [4,5].

Целью настоящей работы явилось изучение малополярной фракции эминимум Леманна на проявление антимикробной активности.

Объектом исследования служила малополярная фракция экстракта эминимум Леманна, полученная в результате обработки спиртового экстракта смесью эфира петролейного и этилацетата.

Изучение антимикробной активности вышеуказанного образца проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, к грамотрицательному штамму *Escherichia coli* и к дрожжевому грибу *Candida albicans* методом диффузии в агар). Исследуемую фракцию растворяли в воде в концентрации 1 мг/мл. В качестве препаратов сравнения использовали цефазолин и нистатин.

Культуры выращивали на жидкой среде pH 7,3±0,2 при температуре от 30 до 35°C в течение 18-20 часов, затем разводили 1:1000 в стерильном 0,9%-ном растворе натрия хлорида изотоническом, вносили по 1 мл в чашки с соответствующими селективными питательными средами для изучаемых тест-штаммов и засеивали по

методу «сплошного газона». После подсушивания на поверхности агара формировали лунки размером 6,0 мм, в которые вносили растворы исследуемого образца и препаратов сравнения. В контроле использовали воду в эквивалентных количествах. Таким образом, исследуемый образец испытывался в количестве 1 мкг, а препараты сравнения в количестве 1 мг. Посевы инкубировали при 37°C, учет растущих культур проводили через 24 часа.

Антимикробная активность фракции оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм). Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Образец испытывался в трёх параллельных опытах. Статистическую обработку проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки.

На основе проведенных исследований установлено, что малополярная фракция экстракта *Eminium Lehmanii* проявляет умеренно выраженное антибактериальное действие в отношении грамположительных тест-штаммов *Staphylococcus aureus* 505, *Bacillus subtilis* и умеренно выраженное антигрибковое действие в отношении *Candida albicans*.

В отношении грамотрицательного штамма *Escherichia coli* М-17 данный образец проявляет выраженное антибактериальное действие.

Библиографический список

1. Растения природной флоры Казахстана в интродукции. – Алма-Ата: Гылым, 1990. – 367 с.
2. Кукенов, М.К. Ботаническое ресурсоведение Казахстана / М.К. Кукенов. – Алматы: Гылым, 1999. – 190 с.
3. Семенов, А.А. Очерк химии природных соединений / А.А. Семенов. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 2000. – 664 с.
4. Коновалова, О.А. Биологически активные вещества *Calendula officinalis* L. / О.А. Коновалова, К.С. Рыбалко / Растительные ресурсы. – 1990. – № 3. – С. 450-462.
5. Получение некоторых производных урсоловой кислоты и их противомикробная активность / Н.И. Заметова [и др.] / Химико-фармацевтический журнал. – 1986. – № 5. – С. 568-571.

УДК 615.454.1:615.262

Е.А. Климкина, Н.Ю. Фролова, Б.Л. Молдавер, Е.Л. Авенирова, Е.К. Вишневецкая, Е.С. Небугеева
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Изучение общетоксического, местнораздражающего и аллергизирующего действия гелей с серой на гидрофильной основе

В настоящее время паразитарные заболевания кожи остаются достаточно актуальной проблемой в связи с их распространенностью из-за неблагоприятной социально-экономической и миграционной обстановки. Наиболее часто встречающимися являются заболевания, вызываемые клещами, – чесотка и демодекоз [1,2].

На рубеже XX и XXI веков официальный интенсивный показатель заболеваемости чесоткой в России находился на уровне 150-220 на 100000 населения, что, однако, не отражает истинной заболеваемости, поскольку при обращении больных к специалистам общелечебной сети, частнопрактикующим врачам, а также при самолечении имеются случаи недоучета пациентов, страдающих этим недугом [3,4].

Постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» чесотка включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [5].

В настоящее время для лечения чесотки применяется достаточно большое количество препаратов и схем. По данным литературы [3], высокую эффективность в отношении возбудителя чесотки проявляют препараты серы, в частности мазь серная простая. Однако применение указанного препарата нередко сопровождается осложнениями, главным образом дерматитами различной степени тяжести.

В связи с этим актуальным является создание эффективного препарата с серой на гидрофильной основе, применение которого не будет вызывать возникновения дерматологических заболеваний.

В группе гидрофильных основ наиболее перспективными являются гели редкосшитых акриловых полимеров (РАП), широко применяемые в зарубежной фармацевтической практике и внедряемые в последние годы в нашей стране. Перспективность использования указанных полимеров определяется тем, что опыт их применения в составе лекарственных форм свидетельствует об отсутствии у них канцерогенных, эмбриотоксических и тератогенных свойств, а также раздражающего, сенсибилизирующего действия на кожу [6].

На кафедре аптечной технологии лекарств Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии разработаны и запатентованы составы и технология гелей с серой на основе РАП при содержании серы 10,0 и 20,0% [7].

С целью оценки безопасности применения и выявления возможного местнораздражающего действия и аллергизирующих свойств в экспериментах на животных было проведено сравнительное изучение общетоксиче-

ского, местнораздражающего и алергизирующего действия предлагаемых препаратов и зарегистрированного аналога – мази серной простой.

На первом этапе исследований проводили сравнительное экспериментальное изучение общетоксического действия в соответствии с методическими указаниями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ [8].

Токсичность препаратов определяли на здоровых половозрелых беспородных животных: острую – на белых мышках массой тела 18-20 г, хроническую – на белых крысах массой тела 150-190 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово» (Ленинградская область) и прошедших карантин в условиях вивария в течение 14 суток. Каждая экспериментальная группа состояла из 10 животных.

Острую токсичность изучаемых препаратов исследовали при однократном накожном нанесении их мышам. Для этого у мышей выстригали около 70% площади поверхности тела. Было сформировано 5 групп животных. Животным первой и второй групп наносили гели с серой 10 и 20%, соответственно; животным третьей группы – гелевую основу; животным четвертой группы – мазь серную простую. Также была выделена пятая, контрольная, группа животных (интактные мыши). Из-за потери большей части шерстного покрова животных содержали в отдельном помещении вивария с повышенной температурой воздуха $\pm 27^{\circ}\text{C}$. Общий срок наблюдения за животными после однократного нанесения препаратов составлял 14 суток.

Хроническую токсичность изучаемых препаратов исследовали при ежедневном накожном нанесении их крысам в течение 28 суток. Было сформировано 9 групп животных. Для изучения токсических свойств каждого препарата формировали по две группы животных, отличающихся размерами обрабатываемого участка кожи – 8 и 16 см². Животным первой и второй групп наносили гель с серой 10%; животным третьей и четвертой групп – гель с серой 20%; животным пятой и шестой групп – гелевую основу; животным седьмой и восьмой групп – мазь серную простую. Также была выделена девятая, контрольная, группа интактных животных.

Изучаемые препараты наносили стеклянной палочкой тонким слоем на участок кожи с выстриженной шерстью один раз в сутки утром и равномерно распределяли по всей поверхности. Подросшую в области нанесения препаратов шерсть удаляли каждые 7 дней. До начала эксперимента, а также еженедельно в течение всего периода его проведения, сразу по окончании и через 1 месяц после последнего применения препаратов регистрировали поведение крыс, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, изменения массы тела. В исходном состоянии, через 1, 2 и 4 недели после начала эксперимента исследовали функциональное состояние сердечно-сосудистой (ЭКГ, ЧСС, величина зубца R, интервалов PQ, QRS, QRST), нервной (тесты «открытое поле» и «норковый рефлекс»), мочевыделительной (суточный диурез, величина pH, белок, сахар, относительная плотность мочи, мочевого осадок) систем, а также морфологические показатели крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула). Биохимические показатели крови (содержание гемоглобина, глюкозы, общего белка, мочевины, общего билирубина, креатинина, холестерина, активности аланин- и аспартатаминотрансфераз) исследовали через 2 и 4 недели после начала эксперимента. По окончании эксперимента проводили эвтаназию половины животных путем цервикальной дислокации для проведения патоморфологического исследования внутренних органов. Оставшихся животных умерщвляли через месяц после окончания терапии.

В эксперименте по определению острой токсичности изучаемых препаратов ни одно животное не погибло ни в первые сутки эксперимента, ни в последующие дни наблюдения; общее состояние животных не изменялось; различий в реакции животных на нанесение гелей и мази обнаружено не было. В результате ЛД₅₀ рассчитать не представлялось возможным. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что по параметру острой токсичности разработанные гели являются малоопасными.

В эксперименте по определению хронической токсичности изучаемых препаратов также не погибло ни одно животное. Животные, получавшие гели и мазь, не отличались по внешнему виду, поведению, динамике изменения массы тела от животных контрольной группы. У них не отмечалось существенного изменения функционального состояния ЦНС, состояния сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Нанесение гелей и мази не сказывалось на показателях периферической крови.

При патоморфологическом исследовании внутренних органов экспериментальных животных не выявлено патологических отклонений, обусловленных токсическим действием препаратов, в паренхиматозных органах (печень, легкие, сердце), в надпочечниках, кровяных и иммунокомпетентных органах (селезенка, тимус). У двух из десяти животных контрольной группы в почках обнаружилось расширение просвета прямых канальцев в промежуточной зоне, слабо выраженная дистрофия эпителия других прямых канальцев в этой же зоне в виде уплотнения цитоплазмы с пикнозом ядер. Аналогичная картина наблюдалась у одного-двух животных из каждой группы. Это позволило сделать вывод о том, что обнаруженные изменения в почках можно рассматривать как фоновые, так как они наблюдались вне зависимости от принадлежности животных к той или иной группе.

На втором этапе исследований проводили сравнительное экспериментальное изучение местнораздражающего и алергизирующего действия гелей и мази серной простой при накожном нанесении морским свинкам

массой тела 280-320 г, полученным из питомника РАМН «Рапполово» и прошедшим карантин в условиях вивария в течение 14 суток.

Для изучения местнораздражающего действия на выстриженный участок кожи боковой поверхности туловища лабораторных животных, ближе к середине туловища, наносили тонким слоем по 0,5 г гелей и мази один раз в день в течение 14 суток. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб, отмечая время, характер и степень изменения кожного покрова [9].

Данный эксперимент позволяет оценить местнораздражающее действие средств для местного применения и выявить опасность развития неаллергического контактного дерматита при использовании изучаемых гелей.

В течение эксперимента состояние кожи животных, получавших гели, практически не изменялось (отсутствии реакции): признаков гиперемии и других изменений состояния кожных покровов визуально не отмечалось. Этот результат по шкале оценки кожных проб соответствует 0 баллов.

При изучении состояния кожи животных, получавших мазь, наблюдались изменения, представленные в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты исследования местнораздражающего действия мази серной простой

№ животного	Реакция кожи (в баллах) на нанесение препарата в ходе эксперимента									
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день	8-й день	9-й день	10-й день
1	0	0	0	1	1	2	2	3	3	3
2	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
3	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2
4	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2
5	0	0	0	1	1	1	2	2	3	3

Результаты анализа данных таблицы показали, что местнораздражающее действие мази у двух животных из пяти проявлялось на четвертый день эксперимента и у всех регистрировалось на седьмой день, достигая величины в 3 балла у двух животных из пяти на десятый день эксперимента. Средние баллы по шкале оценки кожных проб: первый день – 0 баллов для исследуемых гелей и официальной мази; десятый день – 0 баллов для исследуемых гелей и 2,4 балла для зарегистрированной мази.

Для сравнительного изучения аллергизирующего действия изучаемые препараты наносили на выстриженный участок второй боковой поверхности туловища тех же животных. На следующий день при визуальном осмотре ни у одной свинки не наблюдалось изменения окраски и состояния кожи, т.е. применение исследуемых гелей и препарата сравнения не приводило к сенсибилизации животных с последующим проявлением аллергических реакций.

Таким образом, в результате проведенных исследований по изучению острой и хронической токсичности, местнораздражающего и аллергизирующего действия новых противопаразитарных препаратов – гелей с серой на гидрофильной основе – можно сделать вывод о возможности их длительного применения в терапевтических дозах без развития побочных эффектов со стороны основных органов и систем организма. При длительных курсах предпочтительнее использовать гели с серой на гидрофильной основе, не вызывающие местного раздражения кожи и кожных аллергических реакций, в отличие от серной мази, оказывающей местнораздражающее действие.

Библиографический список

1. Корсунская, И.М. Современные подходы к лечению чесотки / И.М.Корсунская, О.Б. Тамразова // *Consilium-Medicum*. – 2003. – Т. 5. – № 3. – С. 148.
2. Сюч, Н.И. Паразитарные болезни кожи. Демодекоз: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика / Н.И. Сюч // *Consilium-Medicum*. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 191.
3. Новоселов, В.С. Современные подходы к лечению чесотки / В.С.Новоселов, Е.Е. Румянцева // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 11, № 17. – С. 990.
4. Кочергин, Н.Г. Чесотка / Н.Г. Кочергин // *Качество жизни. Медицина*. – 2005. – № 1. – С. 73.
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 01 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
6. Goodrich, V.F. *Toxicology Studies* / V.F. Goodrich // *The proven polymers in pharmaceuticals*. – Bulletin 2(1994).
7. Патент 2217127. Российская Федерация, МПК 7 А61К9/06, 33/04, 47/30, А61Р 17/00, 33/00. Гель с серой и способ лечения чесотки / Б.Л. Молдавер, Э.А. Кудрякова, Н.Ю. Фролова, Л.Г. Марченко, М.Е. Старченко, Е.А. Миронова (РФ). – № 2002130298/15; заявл. 12.11.2002; опубл. 27.11.2003. – 7 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ЗАО «Издательство Медицина», 2005.
9. Суворов, С.В. Профилактика профессиональных заболеваний кожи рабочих железнодорожного транспорта как комплексная гигиеническая проблема / С.В. Суворов. – М.: Транспорт, 1974. – 192 с.

УДК 615.322:582.998.1].015:616-002.18-092.9

Ю.Б. Коновалов, Д.А. Коновалов, Ю.А. Огурцов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Противовоспалительная активность сесквитерпеновых лактонов полыни австрийской

Полынь австрийская (*Artemisia austriaca* Jacq., сем. *Asteraceae*) – многолетнее травянистое растение, широко применяемое в народной медицине как ранозаживляющее, противосудорожное, анальгетическое, возбуждающее аппетит, антигельминтное средство. Проявляемый спектр биологической активности во многом обусловлен присутствием сесквитерпеновых лактонов (СЛ) – аустрицина, арборесцина, артаусина, сантонина, ан-гидроаустрицина [1], 8- α -гидроксиахиллина [2]. Для аустрицина (дезацетилматрикарина) установлена высокая противовоспалительная активность [3], поэтому представляло интерес изучить этот вид активности для всей суммы СЛ.

Противовоспалительную активность суммы СЛ изучали методом онкометрии [4]. Крысам субплантарно (под апоневроз лапки) вводили 0,1 мл 10% суспензии каолина в качестве флоггена, что вызывало развивающийся во времени отёк лапки. Степень отёка отражала интенсивность воспаления. Величину отёка измеряли по количеству вытесненной из капсулы онкометра воды при погружении в неё лапки. Измерение объема проводили в исходном состоянии, через 1, 2 и 3 часа после введения каолина.

Опыты проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой около 200 г. Животных отбирали таким образом, чтобы исходный средний объём лапок во всех экспериментальных группах был примерно одинаков. Экспериментальных животных разбили на 3 группы по 6 особей в каждой. Первой группе (контрольной) субплантарно вводили каолин и перорально физ. раствор в объеме 1 мл. Животным второй группы (сравнение) за 30 мин. до введения каолина перорально вводили бутадиион в дозе 0,6 мг/кг. Дозу бутадииона выбирали из расчёта рекомендуемых к применению в клинической практике с пересчётом на массу животных. Животным третьей группы за 30 мин до введения каолина перорально вводили водную суспензию суммы СЛ полыни австрийской в дозе 50 мг/кг. Дозу изучаемых веществ определили, исходя из их острой токсичности (шестой класс по классификации К.К. Сидорова, >4500 мг/кг).

Результаты, статистически обработанные по методу Стьюдента [5], представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1 – Противовоспалительная активность сесквитерпеновых лактонов полыни австрийской

Объём лапки (мл) / группа (n=6)	Исходный	Через 1 ч	Через 2 ч	Через 3 ч
Контроль (10% каолин, физ. р-р)	0,96±0,06	1,42±0,05	1,66±0,06	1,69±0,05
Сравнение (10% каолин, бутадиион)	0,97±0,04 P>0,05	1,31±0,08 P>0,05	1,48±0,06 P<0,05	1,61±0,02 P<0,05
Опыт (10% каолин, сумма СЛ)	0,95±0,05 P>0,05 P ₁ >0,05	1,12±0,07 P<0,05 P ₁ <0,05	1,33±0,03 P<0,05 P ₁ <0,05	1,34±0,05 P<0,05 P ₁ <0,05

Примечание: P – достоверность по отношению к контролю, P₁ – достоверность по отношению к бутадииону.

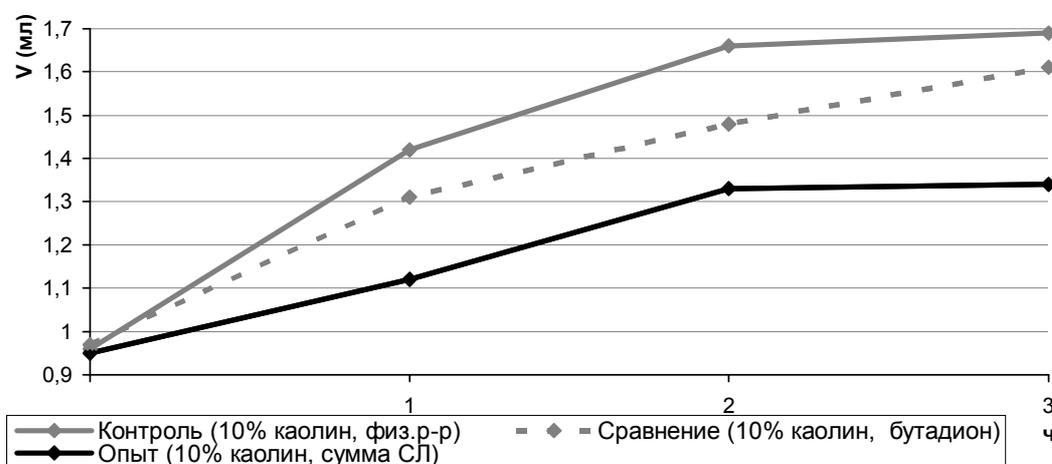


Рисунок 1 – Противовоспалительная активность сесквитерпеновых лактонов полыни австрийской

Исходный объем лапок крыс во всех группах был примерно одинаков, и статистически достоверных различий не наблюдалось ($P > 0,05$). В группе животных, получавших бутадион в дозе 0,6 мг/кг через 1 час после введения каолина, наблюдалась лишь тенденция к снижению нарастания отека по отношению к контрольной группе – в контроле объем лапки составлял $1,42 \pm 0,05$ мл, в группе с бутадионом – $1,31 \pm 0,08$. В опытной группе, получавшей сумму СЛ полыни австрийской в дозе 50 мг/кг, уже к 1 часу измерения различия с контрольной группой сравнения были достоверны (соответственно $1,42 \pm 0,05$; $1,31 \pm 0,08$ и $1,12 \pm 0,07$; $P < 0,05$). Ко второму и третьему часу исследования достоверные различия по отношению к контролю ($P < 0,05$) наблюдались как в опытной группе, так и в группе сравнения.

Таким образом, сумма СЛ полыни австрийской оказывала более выраженную противовоспалительную активность в дозе 50 мг/кг в сравнении с бутадионом в дозе 0,6 мг/кг на модели каолинового отека.

Библиографический список

1. *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae)*. – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
2. Melikoglu, G. *A Sesquiterpene Lactone from Artemisia austriaca* / G. Melikoglu // *J. Fac. Pharm. Istanbul*. – 1998. – Vol. 32. – P. 9-11.
3. Cheong, H. *Desacetylmaticarin, an anti-allergic component from Taraxacum platycarpum* / H. Cheong, E.J. Choi, G.S. Yoo // *Planta Med.* – 1998. – Vol. 64 (6). – P. 577-578.
4. Тринус, Ф.П. *Нестероидные противовоспалительные средства* / Ф.П. Тринус, Н.А. Мохорт, Б.М. Клебанов. – Киев: Здоров'я, 1975. – 240 с.
5. Лакин, Г.Ф. *Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов* / Г.Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.

УДК 615.273.53 + 615.322:547.458.8.02

Я.А. Костыро, Г.Н. Ковальская, О.А. Силизерцева, О.П. Ильина, Б.Г. Сухов

Иркутский институт химии СО РАН, г. Иркутск

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

Иркутская государственная сельскохозяйственная академия, г. Иркутск

Изучение антикоагулянтного действия сульфатированного арабиногалактана

Сульфатированный арабиногалактан представляет собой биологически активную субстанцию, получаемую методом химической модификации (сульфатирования) водорастворимого полисахарида арабиногалактана, в большом количестве (до 15%) содержащегося в древесине лиственницы сибирской (*Larix sibirica Ledeb.*). Сульфатированный арабиногалактан содержит в своем составе, подобно гепарину, О-сульфатные группировки, ответственные за проявление антикоагулянтной активности, и относится к классу гепариноидов. Перспектива использования данного соединения в качестве лекарственного средства явилась предпосылкой для более детального исследования его антикоагулянтного действия.

Эксперимент выполнен на 60 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследуемое соединение вводили подкожно в виде раствора, приготовленного на 0,9% растворе натрия хлорида, в дозе, вызывающей «терапевтическую» гипокоагуляцию плазмы крови – 30 мг/кг. Данная доза была выбрана в ходе предварительных экспериментов, так как увеличение активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ) плазмы крови через 8 часов после подкожного введения сульфатированного арабиногалактана не превышает более чем в 2,5 раза исходный показатель. В ходе эксперимента определяли концентрацию сульфатированного арабиногалактана в плазме крови, которую обрабатывали по методу Уоррена-Базони [1] с последующим определением концентрации вещества по методу Макинтош [2] (рис. 1). Параллельно исследовали коагулограмму по тесту АПТВ, используя унифицированную методику и реактивы фирмы «Технология-Стандарт» [3] (рис. 2).

Сульфатированный арабиногалактан начинал обнаруживаться в плазме крови крыс уже к 1 часу после подкожного введения, достигая максимальной концентрации к 3 часу после инъекции, что хорошо согласуется с данными коагулометрического теста АПТВ. Максимум концентрации вещества в крови совпадает с пиком фармакологической активности, таким образом, прослеживается прямая корреляция «доза-эффект».

Антикоагулянтный эффект при подкожной инъекции сульфатированного арабиногалактана постепенно нарастал, достигая своего максимума через 3 часа, когда время АПТВ превышало исходное в 4 раза. И на таком уровне ($64,9 \pm 0,2$ с) сохранялся в течение 3 часов, затем отмечалось плавное снижение силы антикоагулянтного действия без выраженных пиков гипокоагуляции, когда повышается опасность геморрагических осложнений. Полностью антикоагулянтный эффект не угасал и через 24 часа после подкожного введения сульфатированного арабиногалактана, так как время АПТВ превышало исходное значение в 1,3 раза, что свидетельствует об отсутствии у исследуемого соединения «эффекта отдачи», при котором возникает риск тромбообразования.

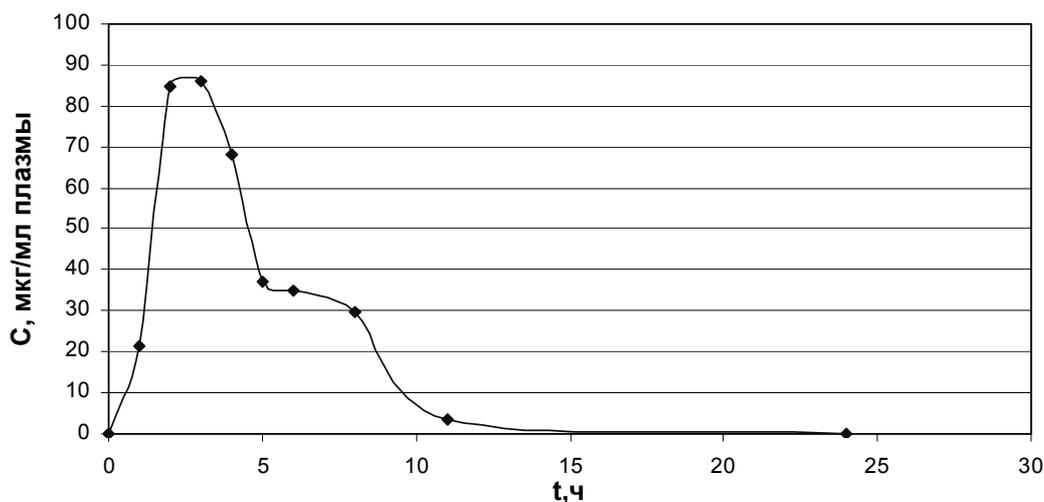


Рисунок 1 – Динамика концентрации сульфатированного арабиногалактана в плазме крови крыс при подкожном введении в дозе 30 мг/кг

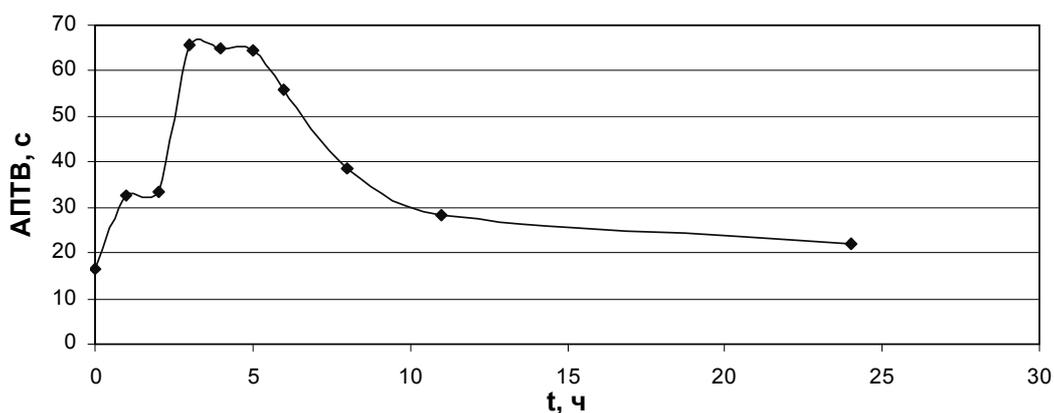


Рисунок 2 – Эффект действия сульфатированного арабиногалактана при подкожном введении крысам в дозе 30 мг/кг по тесту АПТВ

Таким образом, результаты проведенного эксперимента показывают, что сульфатированный арабиногалактан является перспективным препаратом, способным пополнить арсенал антикоагулянтов прямого действия.

Библиографический список

1. Сравнительное изучение методов определения гепарина в крови / Г.В. Андреевко [и др.] // *Лабор. дело.* – 1965. – № 2. – С. 102-105.
2. MacIntosh, F.C. A colorimetric method for the standardization of heparin preparations / F.C. MacIntosh // *Biochem. J.* – 1941. – Vol. 35. – P. 776-782.
3. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 224 с.

УДК 547.867.2

Н.Н. Кузьмич, О.А. Петина, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, Е.П. Ананьева, Е.В. Коноплева
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

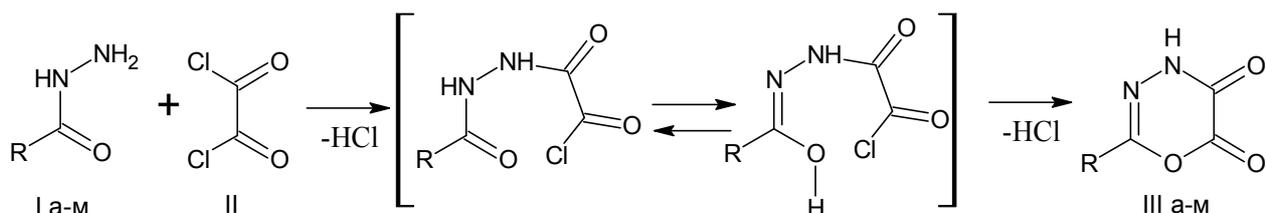
Химические и биологические исследования новых 2-арил (гетерил)-4Н-1,3,4-оксадиазин-5,6-дионов

Производные 1,3,4-оксадиазинов представляют интерес для исследований не только с точки зрения теоретической органической химии, но и с точки зрения поиска новых лекарственных субстанций. В их ряду обна-

ружены соединения, проявляющие различные виды биологической активности – антимикробную, противовирусную, встречаются ингибиторы MAO-оксидазы и антиконвульсанты.

Однако 4*H*-1,3,4-оксадиазин-5,6-дионы остаются вплоть до настоящего времени малоизученными соединениями, сведения в литературе об их биологической активности отсутствуют, а рассматриваемые 1,3,4-оксадиазин-5,6-дионы, не замещенные в положении 4, до сих пор не описаны.

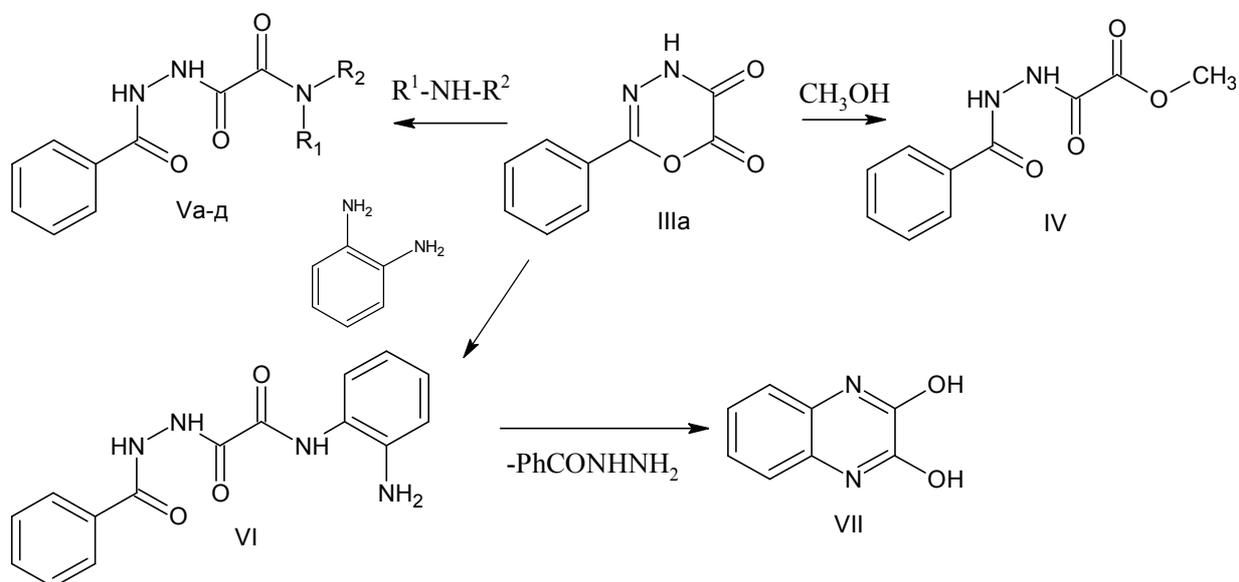
Нами предложен метод получения новых, ранее не упоминавшихся в литературе 4*H*-1,3,4-оксадиазин-5,6-дионов, содержащих в положении 2 ароматические или гетероароматические заместители, заключающийся во взаимодействии гидразидов соответствующих карбоновых кислот и оксалилхлорида в среде кипящего бензола, хлороформа или тетрахлорметана при концентрации реагентов в интервале 5-10%. Выходы продуктов составляют 75-85% и практически не зависят от строения радикалов R (схема 1).



R=Ph (а), 3-NO₂-Ph (б), 4-NO₂-Ph (в), 3,5-NO₂-Ph (г), 3-Cl-Ph (д), 4-Cl-Ph (е), 3-Br-Ph (ж), 2,4-Cl-Ph (з), 3-MeO-Ph (и), 4-MeO-Ph (к), 2-Fu (л), 2-Tn (м)

Схема 1

Взаимодействие 2-замещенных 4*H*-1,3,4-оксадиазин-5,6-дионов с N- и O нуклеофилами было изучено на примере соединения IIIa (схема 2). Реакция с метанолом происходит с раскрытием цикла по положению 6 с образованием метилового эфира (2-бензоилгидразино) оксоуксусной кислоты. Действие аминов приводит к образованию соответствующих амидов кислоты (Va-д). В случае *o*-фенилендиамина реакция шла дальше и привела к образованию 2,3-дигидросихиноксалина. Взаимодействие оксадиазина IIIa с N-нуклеофильными реагентами протекало достаточно гладко, и в случае фенилгидразина нагревания не требовалось.



R₁, R₂=H, Bu (Va); (CH₂)₂O(CH₂)₂ (Vб); H, NHPh (Vв); H, NHCOPh (Vг); H, NHCO-4-Py (Vд)

Схема 2

Строение полученных соединений было подтверждено методами ЯМР ¹H и ¹³C, ИК- и масс-спектроскопии.

На кафедре микробиологии СПХФА было изучено антимикробное действие полученных оксадиазин-5,6-дионов. Испытание проводилось методом серийных разведений.

Синтезированные соединения оказывают слабое антимикробное действие. Наиболее активным в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* оказалось вещество IIIг. МПК (минимально подавляющая концентрация) его на штамм 209 *Staphylococcus aureus* составляет 62,5 мкг/мл. В целом же данные оксадиазины оказались более активными в отношении грамположительных бактерий. Рост дрожжей *Candida albicans* подавлялся незначительно (табл. 1).

Таблица 1

Соединение №	Тест-культуры			LD ₅₀ , мг/кг
	St. aureus МПК	E. coli МПК	C. albicans МПК	
IIIа	1000	>1000	500	1054
IIIб	1000	250	1000	—
IIIв	500	>1000	1000	1041
IIIг	62,5	1000	1000	—
IIIд	1000	1000	1000	1039
IIIе	500	1000	500	—
IIIж	1000	1000	1000	—
IIIз	250	>1000	1000	—
IIIи	1000	>1000	1000	1069
IIIк	1000	>1000	1000	—
IIIл	250	>1000	1000	—
IIIм	250	>1000	>1000	—

Для четырех из полученных оксадиазинов проводилось исследование некоторых других видов биологической активности. Вначале по методу Миллера-Тейнера на белых мышах была исследована острая токсичность. Было установлено, что эти вещества являются относительно малотоксичными (табл. 1), причем в данном ряду природа заместителей в бензольном кольце на токсичность не влияла.

В опытах на белых крысах проводилось изучение влияния соединений IIIа, в, д, и на этологические показатели в тесте «открытое поле» и на воспроизведение энграмм памяти с помощью методики определения условий пассивного избегания (УРПИ). Препаратами сравнения служили сибазон и ноотропил. Наиболее интересным оказалось соединение IIIв, которое проявило заметное транквилизирующее действие в сочетании с ноотропным на уровне ноотропила.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение действия соединения IIIв на высшие функции ЦНС животных.

Библиографический список

1. Бельский, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Бельский. – Л.: Медицина, 1963. – 151 с.
2. Шабанов, П.Д. Воспроизведение пассивного избегания у крыс с помощью введения фармакологических агентов / П.Д. Шабанов // Журн. высш. нервн. деятельности им. Павлова. – 1981. – Т. 31, № 1. – С. 158-163.
3. Кругликов, Р.И. Нейрохимические основы обучения и памяти / Р.И. Кругликов. – М.: Наука, 1981. – 211 с.

УДК 615.31:547.853.3.057].015

С.А. Кулешова, И.П. Кодониди, М.Н. Ивашев, Д.А. Нечволод

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Синтез и фармакология производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина

Целью работы явился синтез новых N-арилпроизводных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина, доказательство их структуры и изучение некоторых видов биологической активности.

Впервые синтезированы N-арилпроизводные 4-оксо-1,4-дигидропиримидина: 2,6-диметил-5-фенил-1-п-толил-1,4-дигидропиримидин-4-он (PDMPT), 2,6-диэтил-5-фенил-1-п-толил-1,4-дигидропиримидин-4-он (PDEPT), 4-(2,6-диэтил-4-оксо-5-фенил-1,4-дигидропиримидин-1-ил)-бензойной кислоты этиловый эфир (PDEAns), 4-(2,6-диэтил-4-оксо-5-фенил-1,4-дигидропиримидин-1-ил)-бензойная кислота (PDEPAB) [1].

Изучение острой токсичности производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина показало, что они относятся к веществам 4 и 5 классов токсичности по Сидорову, т.е. являются малотоксичными или практически нетоксичными [2].

Диуретический эффект изучали методом водной нагрузки (Taylor) [3] на крысах. Контрольная группа животных получала воду. В качестве средства сравнения использовали диакарб. Исследуемые вещества вводили в дозе 50 мг/кг внутривенно.

Таблица 1 – Результаты изучения диуретической активности производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина ($M \pm m$), мл

Исследуемый объект	Время, мин.				
	30	60	90	120	180
PDMPT	0±0	0±0	1,00±0,20	2,66±0,54	3,96±0,56
PDEPT	0±0	0±0	0,20±0,05	0,50±0,05*	1,00±0,10*
PDEAns	0,63±1,20	3,63±0,57*#	5,47±0,57*#	6,17±0,83*#	7,00±0,86*#
PDEPAB	0±0	1,70±0,20*	2,80±0,42*	2,80±0,42*	2,80±0,42*
Контроль	0±0	0,28±0,18	0,40±0,31	0,70±0,31	0,86±0,16
Диакарб	0,23±0,26	1,27±0,74	1,83±1,09	2,12±1,21	2,45±1,22

Примечание: * – $P < 0,05$ относительно контроля; # – $P < 0,05$ относительно диакарба.

Результаты исследования показали, что вещества PDMPT, PDEAns, PDEPAB обладают мочегонным действием в различной степени, изменения носят достоверный характер относительно контроля. Диурез на фоне PDEAB близок к действию диакарба. При применении PDMPT объем конечной мочи больше на 60%, PDEAns-на 185%, т.е. почти в 3 раза в сравнении с препаратом сравнения. Вещество PDEPT не увеличивало диурез в сравнении с контрольной группой. Следовательно, производное 4-оксо-1,4-дигидропиримидина PDEAns обладает достоверно выраженным мочегонным действием, значительно превышающим эффект диакарба. Изучено также влияние синтезированных веществ на физическую выносливость мышей на модели актографии с использованием вращающегося стержня. В качестве препарата сравнения использовали экстракт элеутерококка в дозе 5 мл/кг. Контрольная группа получала воду. Тестирование проводили через час после введения исследуемых веществ. Критерием оценки действия служило время удерживания мышей на стержне [3].

Таблица 2 – Результаты определения актопротекторной активности производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина ($M \pm m$), сек

Исследуемый объект	Время удерживания	
	Исходные данные	Через 60 мин
PDMPT	15,50±2,80	23,00±5,30
PDEPT	23,50±4,20	136,50±17,10*#
PDEAns	65,80±10,30	1260,00±84,30*#
PDEPAB	14,00±3,10	1200,00±123,50*#
Контроль	29,50±2,80	31,50±4,10
Элеутерококк	20,20±2,40	49,60±6,10

Примечание: * – $P < 0,05$ относительно контроля; # – $P < 0,05$ относительно элеутерококка.

Вещества PDEPT и PDEAns достоверно увеличивают двигательную активность мышей в 5,8 и 19,1 раза соответственно, а вещество PDEAB – в 85 раз. Это свидетельствует о выраженном активирующем влиянии изучаемых веществ на функции мозга и отсутствии миорелаксирующего эффекта.

Таким образом, нами синтезированы новые N-арилпроизводные 4-оксо-1,4-дигидропиримидина и изучены их некоторые фармакологические аспекты. Установлено, что они относятся к 4 и 5 классам безопасности, обладают разной степенью выраженности диуретическим и актопротекторным действием, превышающим эффекты известных препаратов – диакарба и элеутерококка.

Библиографический список

1. Измеров, Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: справочник / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров. – Л.: Медицина, 1977. – С. 196-197.
2. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
3. Бородина, Ю.В. Предсказание активности пролекарств с помощью компьютерной системы PASS / Ю.В. Бородина, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Хим.-фармац. журн. – 1996. – Т. 30, № 12. – С. 39-42.

УДК 615.322'451.22.015

Л.П. Лежнева, М.В. Мазурина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение антимикробной активности сиропа на основе фитокомплекса из листьев крапивы

Листья крапивы двудомной являются перспективным растительным сырьем для производства лекарственных препаратов с разносторонним лечебным эффектом: кровоостанавливающим, противовоспалительным, ранозаживляющим, тонизирующим и др. [1]. Объяснением этого служит богатый комплекс биологически актив-

ных веществ листьев крапивы двудомной – каротиноиды, дубильные вещества, витамин К, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды. Особый интерес представляет наличие большого количества хлорофилла – до 50% [2]. Изучение фармакологических свойств хлорофилла, выделенного из ряда растений, подтвердило его активность в хирургии, дерматологии, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в гинекологии, в терапии аллергических заболеваний [3]. Важное направление использования хлорофилла в медицинской практике связано с его антимикробным эффектом. С этой целью нами был получен спиртовой хлорофиллсодержащий фитокомплекс из листьев крапивы двудомной и на его основе разработан состав сиропа.

Изучение антимикробной активности сиропа проводили методом диффузии в агар (способ «колодцев») на плотной питательной среде по отношению к 12 тест-культурам [4].

Оценка результатов проводилась по диаметру зон угнетения роста тест-микробов, образующихся при испытании определенной концентрации испытуемого средства вокруг «колодца», включая диаметр самого «колодца»: отсутствие зоны задержки роста – испытуемая культура не чувствительна к данной концентрации препарата; диаметр зоны задержки роста 10 мм – умеренная чувствительность культуры к данной концентрации препарата; диаметр зоны задержки роста более 10 мм – высокая чувствительность испытуемой культуры к данной концентрации препарата. Контролем служила основа сиропа [3].

Результаты определения антибактериальной активности извлечений представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Антибактериальная активность сиропа на основе фитокомплекса из листьев крапивы*

Объект исследования	Диаметр зоны задержки роста тест-культур микроорганизмов, мм											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Сироп с фитокомплексом из листьев крапивы	32	28	29	27	17	18	19	20	22	19	32	28
Контроль – основа сиропа	22	21	25	20	—	—	—	—	—	12	—	—

*Примечание: в качестве тест-культур использовали следующие микроорганизмы: 1. *Staphylococcus aureus* (209); 2. *Staphylococcus aureus* (Макаров); 3. *Staphylococcus aureus* (Type); 4. *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 5. *Escherichia coli* 675; 6. *Escherichia coli* 055; 7. *Escherichia paracoli*; 8. *Salmonella typhimurium*; 9. *Shigella flexneri* 266; 10. *Shigella sonnei*; 11. *Bacillus subtilis* L₂; 12. *Bacillus anthracoides*-96.

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что сироп с хлорофиллсодержащим фитокомплексом из листьев крапивы обладает выраженным антимикробным действием практически на все тест-культуры микроорганизмов. Преимущественный эффект наблюдается в отношении кишечной группы микроорганизмов и споровых культур, что служит доказательством высокой антимикробной активности и возможности его использования в качестве эффективного средства бактерицидного действия.

Библиографический список

1. Лежнева, Л.П. Сырьевая база экологически безопасных лекарственных препаратов на примере крапивы двудомной // Л.П. Лежнева, Д.А. Еделев // Жизнь и безопасность. Экология. – 2004. – № 2-3. – С. 182-184.
2. Лежнева, Л.П. Крапива двудомная как источник ценных фармакологически активных веществ: обз. информ. / Л.П. Лежнева, Ю.Г. Пишуков. – М.: ГНИИ ЭМП, 1995. – Вып. 8. – 29 с.
3. Детские лекарственные формы на основе фитокомплексов / Э.Ф. Степанова и [др.] // Приоритеты фармацевтической науки и практики: материалы заочной Междунар. конф. – М., 2006. – С. 242-244.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 210.

УДК 615.015:612.015.32

С.О. Лосенкова, К.Н. Кулагин, Е.И. Климкина, В.Е. Новиков, Л.Д. Смирнов
Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск

Поиск потенциальных антиоксидантов в ряду производных 3-оксипиридина

Поиск лекарственных веществ, защищающих биомакромолекулы от повреждающего действия свободных радикалов и недоокисленных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), является одной из актуальных проблем современной фармакологии [5]. За последние годы синтезировано и прошло экспериментальное исследование большое число синтетических соединений, показавших наличие антиоксидантной активности. Одной из перспективных групп синтетических антиоксидантов/антигипоксантов продолжают оставаться гетероциклические азотсодержащие соединения, среди которых производные 3-оксипиридина занимают лидирующее место [1].

Целью нашей работы явилось изучение антиоксидантной активности ряда новых соединений группы производных 3-оксипиридина при патологии различных органов.

Работа выполнена на лабораторных крысах массой 150-220 г. В качестве потенциальных антиоксидантов нами изучены 3 новых оригинальных соединения из группы производных 3-оксипиридина под лабораторными шифрами: ИБХФ-1, ИБХФ-2 и ИБХФ-3. Препаратом сравнения являлся известный антиоксидант той же химической группы мексидол.

В качестве экспериментальных модельных систем по изучению антиоксидантной активности нами использовались:

1. классическая стрессовая модель ulcerogenesis путем 18-часовой иммобилизации голодавших суток животных;
2. модель токсического гепатита, вызываемого введением тетрахлорметана (CCl₄) на протяжении 4 дней и с последующей декапитацией на 8-е сутки от начала затравки;
3. модель черепно-мозговой травмы (ЧМТ), производимой путем нанесения 20 уколов градуированной инъекционной иглой на глубину 4 мм через трепанационное отверстие в черепе диаметром 4×4 мм над проекцией левой теменной доли. Все манипуляции проводились с учетом требований этического комитета.

На стрессовой модели ulcerogenesis все исследуемые соединения вводились в одинаковой дозе – 20 мг/кг/сут внутривенно в 2-х режимах: 1-ой группе – однократно за 10 минут до иммобилизации, 2-ой группе – в течение 5 дней с последующей иммобилизацией. На модели токсического гепатита все исследуемые соединения вводились в дозе 10 мг/кг/сут внутривенно (в/б) первые 4 дня параллельно с тетрахлорметаном за 1 час до его введения и затем еще 3 дня. На модели ЧМТ соединения вводились в/б в дозе 10 мг/кг/сут ежедневно однократно. Первое введение – за 30 минут до нанесения травмы.

Оценку показателей ПОЛ в сыворотке крови, супернатанте ткани мозга и печени проводили методом хемилюминесценции на люминометре фирмы «Диалог» с помощью программы «CL3603». В качестве оценочного показателя использовалась величина светосуммы свечения, отражающая интенсивность образования свободных радикалов и участие в процессах ПОЛ антиоксидантных систем.

Антиокислительная активность (АОА) изучаемых соединений *in vitro* оценивалась по эффекту гашения хемилюминесценции гомогената ткани головного мозга (тушащий эффект). Гомогенат мозга готовился в день проведения эксперимента из расчета 500 мг ткани мозга на 5 мл фосфатного буфера. Гомогенат центрифугировали 10 мин. при 3000 мин⁻¹ для получения супернатанта. Исследуемые соединения в виде водных растворов (готовились *ex tempore*) вносили в опытные кюветы в концентрации 0,1 мг/мл. Тушащий эффект (коэффициент) определяли по формуле:

$$\text{АОА по тушащему эффекту} = (H_k - H) / H_k$$

где H – иницированная ХЛ в опытной кювете (светосумма свечения); H_k – иницированная ХЛ в контрольной кювете (светосумма свечения).

Статистическую обработку результатов исследований проводили на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты состояния процессов ПОЛ сыворотки крови животных на фоне острого иммобилизационного стресса и коррекции исследуемыми соединениями представлены на рис. 1.

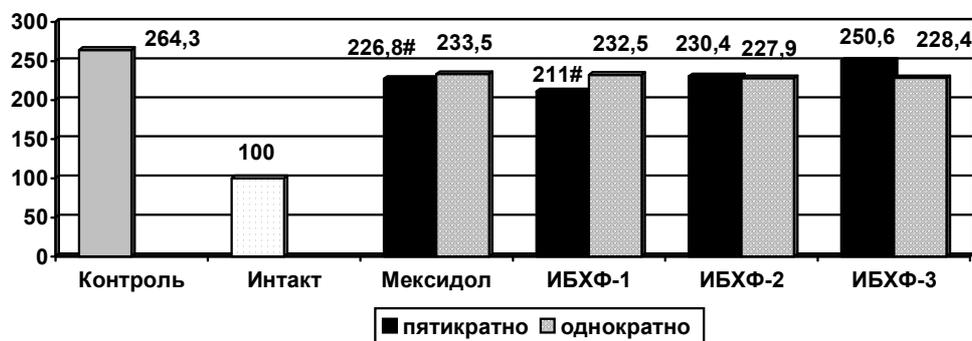


Рисунок 1 – Соотношение показателей величины светосуммы свечения сыворотки крови контрольной и опытных групп животных (в % к интакту). Примечание: здесь и в других таблицах # – достоверность к контролю; * – достоверность к интакту при $p < 0,05$.

Как следует из рисунка, острый иммобилизационный стресс у животных контрольной группы вызывает значительную интенсификацию реакций ПОЛ по сравнению с интактной группой (в 2,6 раза, $p < 0,05$), что является результатом развития системного окислительного стресса.

Исследуемые соединения не однозначно влияли на возникающий патологический сдвиг в реакциях ПОЛ. Так, профилактическое 5-кратное введение мексидола способствовало снижению величины светосуммы свечения в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, при этом его однократное введение оказывало менее выраженное и недостоверное действие ($p > 0,05$). Профилактическое 5-кратное введение соединения ИБХФ-1 также вызывало достоверно значимое уменьшение величины светосуммы свечения (в 1,3 раза, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, в то время как при однократном введении достоверных различий обнаружено не было. На фоне применения соединений ИБХФ-2 и ИБХФ-3 снижения оценочного показателя по сравнению с контролем не было ($p > 0,05$).



Рисунок 2 – Состояние процессов ПОЛ в сыворотке крови животных на фоне CCl_4 -индуцированного поражения печени и его фармакологической коррекции (в % к интактной группе)

Как видно из рис. 2, интоксикация животных CCl_4 также вызывает выраженную активацию процессов ПОЛ в сыворотке крови (в 1,9 раза, $p < 0,05$) по отношению к интактной группе. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что все исследуемые соединения в той или иной степени обладают антиоксидантной активностью. При этом наибольшего снижения величины светосуммы удалось достичь на фоне введения ИБХФ-1 и ИБХФ-3. Оба соединения примерно в одинаковой степени (в 1,2 раза, $p < 0,05$) вызывали снижение оценочного показателя. Наименьший эффект отмечен при введении соединения ИБХФ-2.

Было установлено, что интоксикация животных CCl_4 также инициирует увеличение содержания флюоресцирующих продуктов ПОЛ и в гомогенате ткани печени (в 2,2 раза, $p < 0,05$) по отношению к группе интактных животных (рис. 3).

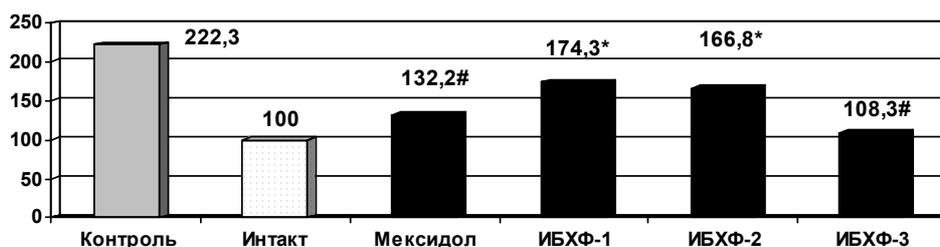


Рисунок 3 – Соотношение показателей величины светосуммы свечения гомогената ткани печени контрольной и опытных групп животных (в % к интактной группе)

Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют о том, что все исследуемые соединения обладают способностью корректировать возникающие нарушения в ткани печени. Наилучших результатов удалось добиться на фоне введения мексидола и соединения ИБХФ-3, которые не только снижали количество флюоресцирующих продуктов в гомогенате ткани печени в сравнении с контрольной группой животных (с CCl_4 -интоксикацией без лечения), но и достоверно восстанавливали оценочный показатель до уровня интактной группы ($p > 0,05$). Остальные соединения – ИБХФ-1 и ИБХФ-2 – проявили более низкую активность, достоверно снижая оценочный показатель на 25,7% и 33,2% соответственно ($p < 0,05$).

ЧМТ также вызывает значительные нарушения в состоянии реакций ПОЛ как в ткани головного мозга, где имеет место их значительная интенсификация, так и в сыворотке крови за счет развития системного окислительного стресса (рис. 4).

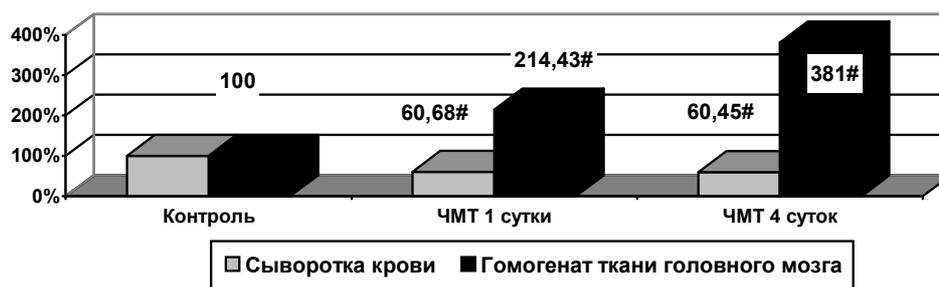


Рисунок 4 – Изменения процессов свободно-радикального окисления в сыворотке крови и ткани головного мозга в динамике ЧМТ (в %-м отношении к контролю)

Через 1 сутки после нанесения ЧМТ отмечено достоверное угнетение хемилюминесцентного свечения сыворотки крови. Снижение величины светосуммы свечения в сыворотке крови в посттравматическом периоде, по нашему мнению, может быть связано со следующими фактами: 1. способностью ионов двухвалентного железа выступать в роли эндогенных биоантиоксидантов при условии их избытка в системе [3]; 2. возможностью снижения интенсивности свечения, индуцированного ионами двухвалентного железа, при патологических процессах, протекающих с некрозом и ведущих к поступлению в кровотоки особых полипептидов – «молекул средней массы», способных связывать ферро-ионы [2,4].

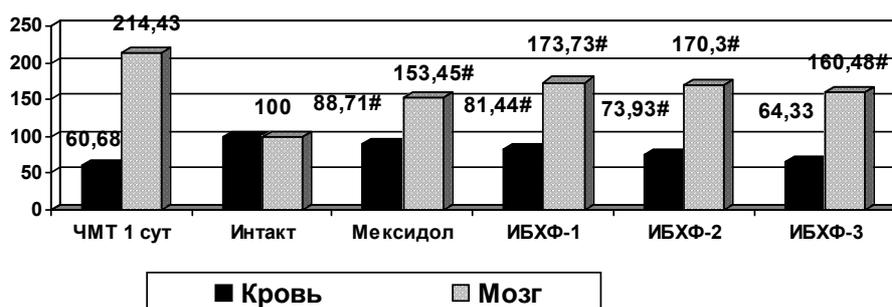


Рисунок 5 – Соотношение показателей величины светосуммы свечения в сыворотке крови и гомогенате мозга контрольной и опытных групп животных с ЧМТ 1 сутки (в % к интактной группе)

Наиболее значимо восстанавливал угнетенное хемилюминесцентное свечение мексидол (рис. 5). На фоне его действия отмечалось достоверное восстановление величины светосуммы до уровня интактной группы. Более слабую активность продемонстрировали соединения ИБХФ-1 и ИБХФ-2, увеличивая хемилюминесцентное свечение на 34,21% и 21,83% соответственно по сравнению с контрольной группой. В еще меньшей степени на процессы ПОЛ в сыворотке крови влияло соединение ИБХФ-3.

В мозговой ткани через 1 сутки после ЧМТ отмечалась выраженная активация процессов ПОЛ, составившая 114,43% от уровня интактной группы (рис. 5). Наиболее выраженное подавление хемилюминесцентного свечения наблюдалось при введении мексидола. Довольно высокую антиокислительную активность продемонстрировало соединение ИБХФ-3 – снижение величины светосуммы в субстрате составляло 25,16% ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой. Соединения ИБХФ-1 и ИБХФ-2 проявляли меньшую и примерно одинаковую активность. Через 4 суток после ЧМТ изменения активности ПОЛ в крови сохранялись, а в ткани головного мозга нарастали (рис. 6). Среди изученных 3-оксипиридинов в этот период в крови наибольшую антиоксидантную активность продемонстрировало соединение ИБХФ-3. Мексидол и соединение ИБХФ-1 показали примерно одинаковую активность, достоверно изменяя липопероксидацию по сравнению с группой травмированных животных без лечения. Соединение ИБХФ-2 не изменяло активности ПОЛ в сыворотке крови в этот временной период ($p > 0,05$).

По влиянию на процессы ПОЛ в ткани головного мозга через 4 суток после ЧМТ наилучшие результаты были получены при введении мексидола и ИБХФ-3. Оба соединения достоверно снижали величину светосуммы свечения до уровня интактной группы животных ($p > 0,05$). Соединения ИБХФ-1 и ИБХФ-2 влияли на свободно-радикальные процессы в меньшей степени.

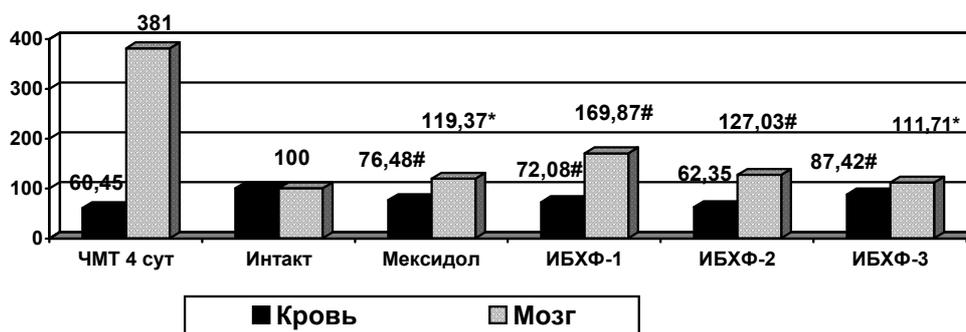


Рисунок 6 – Соотношение показателей величины светосуммы свечения в сыворотке крови и гомогенате мозга контрольной и опытных групп животных с ЧМТ 4 суток (в % к интактной группе)

С целью установления наличия прямой антирадикальной активности у исследованных соединений были проведены эксперименты *in vitro* на модельной системе с гомогенатом ткани головного мозга (рис. 7). Установлено, что наибольшей прямой антирадикальной активностью обладает мексидол. На фоне его использования удалось добиться наиболее выраженного подавления свободнорадикальных реакций в модельной системе. В сравнении с мексидолом, другие соединения значительно проигрывали ему в способности подавлять реакции ПОЛ *in vitro*. Так, добавление в систему ИБХФ-1 подавляло реакции ПОЛ с коэффициентом 0,23 ($p < 0,05$), ИБХФ-2 и ИБХФ-3 соответственно с коэффициентами 0,15 и 0,13 ($p < 0,05$). При этом сравнительный анализ среди оригинальных соединений показал наличие достоверных различий в антирадикальной активности между ИБХФ-1 и ИБХФ-2, ИБХФ-3 с преобладанием таковой у первого соединения ($p < 0,05$). Достоверных различий в силе антирадикального действия между соединениями ИБХФ-2 и ИБХФ-3 выявить не удалось ($p > 0,05$).

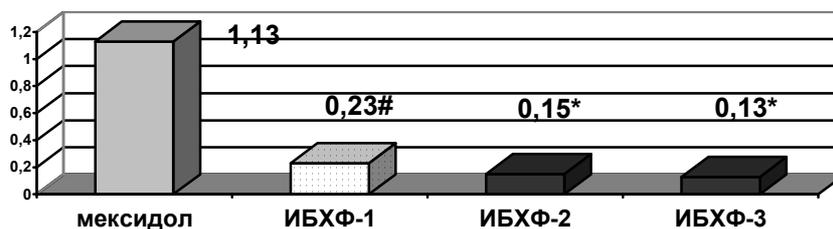


Рисунок 7 – Антиоксидантная активность производных 3-оксипиридина на модельной системе с гомогенатом ткани головного мозга *in vitro*. Примечание: # – достоверность к мексидолу при $p < 0,05$; * – достоверность к ИБХФ-1 при $p < 0,05$

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Острый иммобилизационный стресс, CCl_4 -индуцированный токсический гепатит и ЧМТ значительно инициируют процессы ПОЛ как в сыворотке крови, так и в поврежденном органе (печень, головной мозг).
2. Мексидол и новые производные 3-оксипиридина под шифрами ИБХФ-1, ИБХФ-2, ИБХФ-3 способны успешно корректировать возникающие сдвиги в реакциях ПОЛ в различных биологических субстратах.
3. Исследование прямой антирадикальной активности *in vitro* позволяет предполагать возможность реализации антиоксидантного действия у оригинальных соединений (ИБХФ-1, ИБХФ-2 и ИБХФ-3) по непрямому типу (за счет структурной модификации субстратов, чувствительных к действию свободных радикалов и недоокисленных продуктов липопероксидации).

Библиографический список

1. Дюмаев, К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К.М. Дюмаев, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов. – М.: Изд. Ин-та биомедицинской химии РАН, 1995. – 272 с.
2. Тузикова, З.А. Влияние молекул средней массы, выделенных из сыворотки крови обожженных, на процессы перекисного окисления липидов / З.А. Тузикова // Вопросы медицинской химии. – 1983. – Т. 29, № 3. – С. 108-111.
3. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесценция плазмы крови и её фракций, инициированная ионами двухвалентного железа / Р.Р. Фархутдинов, Ю.А. Владимиров // Сверхслабое свечение плазмы крови в клинической диагностике: сборник науч. трудов. – М., 1974. – Т. 9. – Вып. 8. – С. 34-48.
4. Фархутдинов, Р.Р. Клиническое применение метода регистрации хемилюминесценции крови / Р.Р. Фархутдинов // Клиническая медицина. – 1984. – № 12. – С. 18-23.

5. Шанин, Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. – СПб.: Изд. ЭЛБИ-СПб, 2003. – 121 с.

УДК 615.216'31.012.015.11:004.4

М.М. Магонов, С.А. Кулешова, И.П. Кодониди, Л.П. Смирнова, А.А. Ротенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Компьютерный прогноз, целенаправленный синтез и результаты биологического скрининга N-алкилкарбоксыпроизводных хиназолинона-4

Применение компьютерной программы PASS позволяет на начальном этапе конструирования биологически активных соединений (БАС) ориентировочно оценить биологическую значимость прогнозируемых структур. Результаты прогноза позволяют количественно оценить вероятность проявления того или иного вида фармакологического действия [1].

Наиболее высокая вероятность проявления различных видов активности для N-алкилкарбоксыпроизводных хиназолинона-4, полученная с помощью анализа в программе PASS, представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Прогноз компьютерной системы PASS

Прогнозируемая фармакологическая активность	Синтезированные соединения		
	X-3 4-(2-фенил-4 - оксохиназолил)-бутановая кислота	X-5 4-(2-фенил-4 - оксохиназолил)-гексановая кислота	X-7a 4-(2-фенил-4 - оксохиназолил)-пропановая кислота
Противосудорожная	80	49	32
Седативная	79	66	40
Снотворная	56	50	29
Диуретическая	25	25	24
Психотропная	72	56	
Миорелаксирующая	58	62	
Анальгетическая	55	28	
Противовоспалительная	49	39	
Транквилизирующая	47	39	
N-холиноблокирующая	45	43	
Ноотропная	43	38	
Антигипертензивная	41		32
Антиаллергическая			53
Антидиабетическая			44
Противоэпилептическая			42
Урикозурическая			38

Согласно компьютерному прогнозу для целевых соединений высока вероятность проявления седативной и транквилизирующей активности. Сочетание в прогнозе миорелаксирующей и н-холиноблокирующей активности не противоречит друг другу. Возможно, механизм миорелаксирующего действия осуществляется по принципу антидеполяризующих миорелаксантов (антагонизм с ацетилхолином). Происходит уменьшение чувствительности н-холинорецепторов к синаптической области к ацетилхолину и тем самым исключается возможность возбуждения мышечного волокна.

У хиназолинонов высокий процент проявления нестероидной противовоспалительной и анальгетической активности. Механизм действия, по-видимому, заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы.

Противосудорожная активность, присутствующая у всех прогнозируемых нами хиназолинонов, возможно, объясняется сходством строения с барбитуратами, в основе которых лежит ядро оксопиримидина.

Программой предсказана низкая вероятность проявления мочегонного действия.

Согласно прогнозам, нами проведены фармакологические исследования по определению биологической активности полученных соединений [2,4]. Изучение влияния веществ на ЦНС проводили в опытах на крысах на модели «нембуталового сна». Критерием оценки действия являлась продолжительность сна.

Вещество x-3 достоверно относительно контроля пролонгировало сон на 107,7%, в то время как феназепам увеличивал этот показатель на 46,5%. Вещества x-5 и x-7a время сна повышали недостоверно, однако наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности сна на 28,5% и 26,7% в сравнении с контролем соответственно.

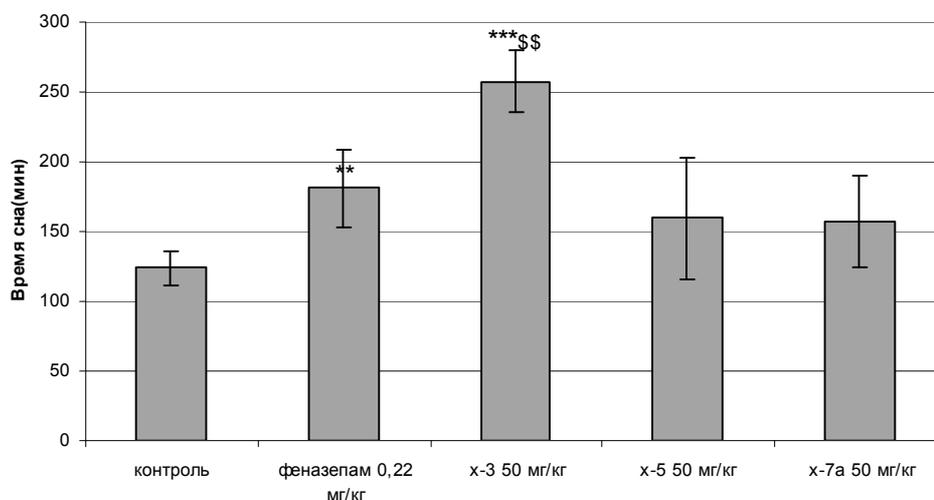


Рисунок 1 – Влияние синтезированных производных хиназолинона-4 на продолжительность «нембуталового сна»: ** – $p < 0,01$ относительно контроля; * – $p < 0,001$ относительно контроля; \$\$ – $p < 0,01$ относительно препарата сравнения.**

Изучение диуретической активности в опытах над животными показало, что через 60 минут наблюдения, объем мочи на фоне соединений x-3, x-5 и x-7a был в 8-10 раз больше, чем у контрольных крыс, и в 2 раза выше, чем при применении препарата сравнения диакарба. Изменения диуреза оставались достоверными относительно контроля и через три часа опыта. X-3 и x-7a увеличивали диурез к этому времени в 7 раз, а x-5 в 6 раз. В сравнении с диакарбом их эффект к этому часу был на 30% выше. Следует отметить, что максимальная скорость развития эффекта отмечалась при применении вещества x-7a. Уже через 30 минут после его введения диурез составил 1,27 мл.

Таблица 2 – Определение диуретической активности синтезированных производных хиназолинона-4 ($M \pm m$), мл

Опыты	Время, мин.				
	30	60	90	120	180
Контроль	0±0	0,28±0,18	0,40±0,31	0,40±0,31	0,50±0,37
Диакarb, 21 мг/кг	0,23±0,26	1,27±0,74	1,83±1,09*	2,12±1,21*	2,45±1,22*
X-3, 50 мг/кг	0±0	2,62±0,63***\$	2,94±0,67***	3,16±0,79***	3,44±0,59***
X-5, 50 мг/кг	0±0	2,32±0,77***\$	2,70±1,11**	2,82±1,13**	2,90±1,13**
X-7a, 50 мг/кг	0±0	2,90±1,75**	3,45±1,29***\$	3,48±1,27***	3,50±1,26***

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля; ** – $p < 0,01$ относительно контроля; *** – $p < 0,001$ относительно контроля; \$ – $p < 0,05$ относительно препарата сравнения.

Результаты фармакологических исследований

1. Вещество x-3 удлиняет время «нембуталового» сна, что может свидетельствовать о его психоседативном действии.

2. Соединения x-3, x-5 и x-7a достоверно увеличивают (8-10 раз) диурез, причем этот эффект превышает действие препарата сравнения – диакарба.

Таким образом, предварительные результаты проведенных исследований биологической активности в опытах на животных в той или иной степени коррелируют с прогнозом PASS-системы, из чего следует необходимость подробной фармакологической диагностики биологической активности.

Библиографический список

1. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS / Д.А. Филимонов [и др.] // Эксперим. клинич. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 2. – С. 56.
2. Исследования в ряду хинозолинона-4. XVII Синтез и биологическая активность 1,2-дизамещённых хинозолинонов-4 / О.Л. Визунова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1985. – Т. 33, № 11. – С. 1047-1049.

3. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / под ред. В.П. Фисенко [и др.]. – М.: ИАА «Ремедиум», 2000. – С. 220-224.
4. *Сернов, Л.Н. элементы экспериментальной фармакологии* / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.

УДК 615.322.015:612.357.084

М.В. Мазурина, Н.И. Богаевская

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние извлечений из кипрея горного (*Epilobium montanum*), кипрея холодного (*Epilobium algidum*) и энотеры двулетней (*Oenothera biennis*) на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени

Несмотря на то, что сведения о применении целебных свойств растений своими корнями уходят в древние времена, актуальность использования лекарственных растений в терапии заболеваний различной этиологии в последнее время значительно возросла. Это связано со многими преимуществами фитотерапии по сравнению с использованием лекарственных средств синтетического происхождения: биологического сродства растительных средств с организмом человека, малой токсичностью, отсутствием существенных побочных эффектов, возможностью длительного применения и комплексного воздействия на организм. В связи с этим важнейшей задачей является исследование химического состава и биологической активности извлечений из лекарственного растительного сырья и создания на их основе новых эффективных лекарственных средств. Северный Кавказ является одной из богатейших территорий нашей страны по видовому составу и запасам лекарственных растений. Перспективными в этом отношении являются растения семейства кипрейные, имеющие широкий набор биологически активных веществ, среди которых полифенольные соединения, дубильные вещества, аминокислоты, витамины. Многие представители данного семейства широко применяются в народной медицине в качестве средств, обладающих ранозаживляющим, слабительным, стимулирующим работу желудка, печени, селезенки действием [1,2].

Целью наших исследований явилось изучение влияния различных извлечений из представителей семейства кипрейные: спиртового извлечения из *Epilobium montanum* [1], водного извлечения из *Epilobium algidum* [2] и водного извлечения из *Oenothera biennis* [3] на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени.

Желчегонное действие извлечений определяли в опытах на белых крысах массой 200-220 г по методу М.Д. Литвинчука и З.И. Новосильца [3]. За 30 минут до опыта различным группам животных вводили в желудок исследуемые образцы. В трехчасовой порции собранной желчи определяли содержание холестерина и желчных кислот и рассчитывали холято-холестериновый коэффициент.

В результате исследований было установлено, что исследуемые извлечения обладают выраженной желчегонной активностью, увеличивая при этом холято-холестериновый коэффициент.

Все исследуемые извлечения увеличивали желчеотделение на 40,0-65,0% ($p < 0,001$), сочетающееся с увеличением холято-холестеринового коэффициента на 50,0-75,0% ($p < 0,05$), что говорит о снижении литогенности желчи. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияния извлечений из *Epilobium montanum*, *Epilobium algidum* и *Oenothera biennis* на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени в норме

Показатели	Группы животных			
	Интактные животные, n=6	Интактные + извлечение 1, n=6	Интактные + извлечение 2, n=6	Интактные + извлечение 3, n=6
Общее количество желчи, мл	1,5±0,06	2,1±0,1	2,5±0,1	2,3±0,1
M±m % изменения		+40,0	+65,0	+53,0
Холято-холестериновый коэффициент	14,2±2,0	21,3±2,7	24,9±4,0	22,5±1,6
M±m % изменения		+50,0	+75,3	+58,4

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном влиянии исследуемых извлечений на желчеобразовательную и желчегонную активность печени и перспективности их использования в качестве средств для профилактики и лечения заболеваний гепато-билиарной системы.

Библиографический список

1. *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hydrangeaceae-Haloragaceae.* – Л.: Наука, 1987. – С. 326.

2. Богаевская, Н.И. Особенности качественного и количественного состава флавоноидных соединений растений рода энотера / Н.И. Богаевская, В.А. Бандюкова // Тезисы докладов V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. – Таллин, 1987. – С. 16-17.
3. Литвинчук, М.Д. Точный и быстрый метод оценки активности желчегонных средств на крысах / М.Д. Литвинчук, З.И. Новосилец // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1980. – С. 750-752.

УДК 615.322' 451.16.015:579.24

М.В. Мазурина, Т.В. Орловская

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение антибактериальной активности различных извлечений из некоторых видов лекарственного растительного сырья и оценка его микробиологической чистоты

Преимуществом лекарственных растений является широкий спектр действия, малая токсичность, возможность длительного применения без существенных побочных явлений, а также доступность для заготовки и простота в приготовлении лекарственных форм. Как показывает анализ научной литературы, детальному изучению подвергают полисахариды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, фенольные гликозиды, аминокислоты, которые преобладают в водных извлечениях из растительного сырья [1].

Объектами наших исследований являлось сырье следующих пищевых и лекарственных растений: имбирь аптечный (*Zingiber officinale*), куркума длинная (*Curcuma longa*), кунжут восточный (*Sesamum orientale*), клоповник посевной (*Lepidium sativum*), чернушка посевная (*Nigella sativa*). Предпосылкой исследования антибактериальной активности извлечений из данных растений явились сведения об их химическом составе и использовании в медицине [2]. Нами были получены спиртовые и водные извлечения путем экстракции измельченного сырья следующими растворителями соответственно: спирт этиловый 40% и вода очищенная с использованием метода однократной мацерации.

Изучение антимикробной активности извлечений и определение микробиологической чистоты сырья проводили в соответствии с ГФХI [3].

Антимикробную активность определяли по отношению к 10 тест-культурам методом диффузии в агар, измеряя диаметр зон угнетения роста вокруг «колодцев» с испытуемыми образцами. Контролем являлся спирт этиловый 40%, который вследствие быстрого испарения и отсутствия в среде не давал задержки роста.

Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Уровень антибактериального действия исследуемых извлечений

Исследуемые объекты	Извлечения	Диаметр зоны задержки роста тест-культур, мм									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Корневища куркумы	водное	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	спиртовое	20	22	18	25	10	—	27	20	—	22
Корневища имбиря	водное	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	спиртовое	15	18	—	15	—	—	9	15	12	—
Семена чернушки	водное	—	—	—	10	—	—	—	—	10	10
	спиртовое	15	18	—	15	—	—	—	15	12	—
Семена клоповника	водное	—	—	—	—	—	15	—	—	—	—
	спиртовое	—	—	12	—	—	—	15	—	—	—
Семена кунжута	водное	—	—	—	10	—	—	—	—	13	15
	спиртовое	—	—	—	10	—	—	18	—	—	—

В качестве тест-культур использовали следующие микроорганизмы: 1. *Staphylococcus aureus* 209, 2. *Staphylococcus aureus* (Макаров), 3. *Staphylococcus aureus* «Type», 4. *Staphylococcus epidermides* Wood-46, 5. *Escherichia coli* 675, 6. *Salmonella typhimurium*, 7. *Shigella flexneri* 266, 8. *Shigella sonnei*, 9. *Bacillus subtilis* L₂, 10. *Bacillus anthracoides*-96.

Изучение антибактериального действия выявило преимущественную активность спиртовых извлечений из корневищ куркумы, имбиря и семян чернушки. Установлено выраженное антибактериальное действие спиртового извлечения из корневищ куркумы по отношению практически ко всем тест-культурам.

При внедрении в медицинскую практику новых препаратов предъявляются требования разработки нормативных документов, позволяющих контролировать подлинность, чистоту, качественные и количественные характеристики лекарственного растительного сырья. Исходя из этого, нами было проведено определение микробной загрязненности изучаемых объектов. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Содержание микроорганизмов в исследуемом сырье

Исследуемое сырье	Бактерии (в 1 г) Норма – не более 10^7 аэробных бактерий	Грибы (в 1 г) Норма – не более 10^5 дрожжевых и плесневых грибов	<i>Escherichia coli</i> Норма – не более 10^2 в 1 г
Корневища куркумы	$5 \cdot 10^4$	$4 \cdot 10^2$	Не обнаружено
Корневища имбиря	$1,3 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^2$	Не обнаружено
Семена чернушки	$1,2 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^2$	Не обнаружено
Семена клоповника	$1,4 \cdot 10^4$	$4 \cdot 10^2$	Не обнаружено
Семена кунжута	$2 \cdot 10^2$	$4 \cdot 10^2$	Не обнаружено

Исходя из приведенных в таблице данных, все образцы исследуемого сырья по показателю микробиологической чистоты соответствовали требованиям ГФХИ и изменению № 3 «Методы биологического контроля лекарственных средств» (категория 4А).

Таким образом, выявленное антибактериальное действие спиртовых извлечений из корневищ куркумы, имбиря и семян чернушки, а также соответствие требованиям микробиологической чистоты сырья позволяет рекомендовать их для дальнейшего углубленного изучения с целью создания перспективных антимикробных средств на их основе и изучения других видов биологической активности (противовоспалительной, ранозаживляющей и др.).

Библиографический список

1. Самылина, И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация / И.А. Самылина, И.А. Баландина // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 8 Междунар. съезда «Фитофарм-2004» 21-23 июня 2004 г. – СПб. – Миккели, 2004. – С. 502-504.
2. Биологически активные добавки к пище. Полная энциклопедия / сост. Н.А. Натарева. – СПб.: ИД «Весь», 2001. – 384 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное сырье. – 11-изд. доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 210.

УДК 615.322'451.16.015:616-002.771-092.9

Е.В. Малюк, С.А. Кулешова, О.Н. Денисенко, М.Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение противовоспалительной активности сабельника болотного экстракта жидкого

Заболевания суставов самого различного происхождения являются одним из проблемных вопросов современной медицины. Достойная альтернатива синтетическим средствам – фитопрепараты. Одним из популярных растений, применяемых для лечения этой группы заболеваний, является *Comarum palustre L.* – сабельник болотный, на основе которого создано большое количество БАД к пище соответствующей направленности. Одной из самых популярных БАД является сабельника болотного настойка компании «Эвалар». Нами был разработан сабельника болотного экстракт жидкий (1:1). Задачей данного исследования явилось сравнительное определение противовоспалительной активности этих двух препаратов.

Работа выполнена на белых крысах обоего пола линии Wistar на модели адьювантного артрита. Для этого животным субплантарно вводили в правую заднюю лапу 0,1 мл адьюванта Фрейнда, который вызывает хроническое иммунное воспаление [1].

Сабельника болотного экстракт жидкий 1:1, приготовленный на спирте этиловом 70%, разводили водой до концентрации спирта этилового 40%. Вводили *per os* в дозе, сопоставимой с применяемой у человека (0,5 мл/кг), по лечебной схеме ежедневно в течение 12 дней, начиная с 14-го дня после инъекции адьюванта. Противовоспалительный эффект оценивали по величине отека лапок относительно препарата сравнения БАД «Сабельник Эвалар».

Объем лапок измеряли онкометрически, также контролировали некоторые показатели лейкоформулы и изучали гистологию декальцинированных продольных срезов суставов леченых крыс и животных контрольной и интактной групп.

В сравнительном аспекте результатов лечения исследуемыми объектами стоит отметить, что сабельника болотного экстракт жидкий оказывает достоверно значимое противовоспалительное действие, превышающее в 2,4 раза эффект БАД «Сабельник Эвалар».

Воспалительные процессы вызывают изменение картины крови, поэтому следующим этапом исследования явился контроль СОЭ и лейкоформулы.

Таблица 1 – Изменение величины отека суставов с моделированным артритом в течение опыта, М±т, Δ%

Показатель	Дни после введения адьюванта	Контрольная группа (адьювант)	Сабельника болотного экстракт жидкий	«Сабельник Эвалар»
Изменение величины отека суставов с моделированным артритом в течение опыта	3-й	79,4±5,6	75,0±3,6	76,6±4,8
	14-й (начало лечения)	61,8±4,3	55,2±2,9	57,4±4,8
	25-й (окончание лечения)	74,2±6,1	18,7±1,2	45,7±2,7

Таблица 2 – Изучение влияния исследуемых объектов на картину крови крыс с моделью адьювантного артрита (x – достоверность с контролем)

Показатель		Контрольная группа (адьювант)	Сабельника болотного экстракт жидкий	«Сабельник Эвалар»	
1	СОЭ	5,4±0,21	4,0±0,23 ^x	4,5±0,08 ^x	
2	Лейкоциты 10 ⁹ /л	23,8±2,2	10,1±2,40 ^x	12,4±1,6 ^x	
3	лейкограмма	Палочкоядерные	13,0±1,12	6,5±0,48 ^x	10,0±0,80
		Сегментоядерные	38,0±0,64	30,0±3,20 ^x	21,5±0,64 ^x
		Эозинофилы	0,0±0,0	0,5±0,16	0,5±0,32
		Лимфоциты	46,0±0,80	59,0±3,52 ^x	62,0±0,80 ^x
		Моноциты	3,0±0,48	4,0±0,48	6,0±0,64 ^x
		Базофилы	0,0±0,0	0,0±0,0	0,5±0,32

Исследуемые объекты достоверно снижают СОЭ и лейкоцитоз, подтверждающие развитие иммунного воспалительного процесса. Нейтрофильный сдвиг в сторону увеличения свидетельствует о развитии иммунологического хронического воспаления. Экстракт сабельника достоверно в сравнении с контролем восстанавливает содержание палочкоядерных нейтрофилов (6,5±0,48) практически до уровня здоровых крыс (6,0±0,64), т. е. оказывает выраженное противовоспалительное действие.

Изучение декальцинированных продольных срезов суставов интактных животных и крыс с экспериментальным адьювантным артритом показало, что введение в сустав адьюванта вызывало значительные морфологические изменения в структурах тканей, проявляющиеся в развитии грануляционной ткани.

Применение БАД «Сабельник Эвалар» снизило развитие патоморфологических изменений сустава, но в меньшей степени, чем сабельника болотного экстракт жидкий. На фоне лечения экстрактом просвет капсулы сустава практически свободен от содержимого. Поражение капсулы ограничено очаговой тканевой дезорганизацией и альтернативно-экссудативными изменениями лишь в этой зоне. Причем дезорганизация тканей ограничена участком суставной капсулы, в который был введен адьювант. Остальные участки капсулы обычных поперечных размеров со слабовыраженными явлениями отека. Развития грануляционной ткани не наблюдается.

Таким образом, сабельника болотного экстракт жидкий обладает противовоспалительной активностью, превышающей действие БАД «Сабельник Эвалар» и может рекомендоваться для дальнейшего изучения с целью внедрения в медицинскую практику.

Библиографический список

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – 364 с.

УДК 615.31.012.015:616.379-008.64-092.9

С.Н. Мартынов, И.П. Кодониди, А. Дж. Алькаф, А.Н. Мурашев, М.Н. Ивашев

Филиал Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, г. Пущино

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение гипогликемической активности N-арилсульфоновых производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на модели стрептозотоцинового диабета у крыс линии CD

Сахарный диабет типа 2 является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. В настоящее время около 200 млн человек в мире страдают сахарным диабетом, характеризующимся ранней инвалидизацией и высокой смертностью среди больных вследствие развития поздних сосудистых осложнений. В связи с неуклонным ростом количества больных, страдающих сахарным диабетом, экспертами ВОЗ данная патология названа неинфекционной эпидемией нашего времени. В основе развития сахарного диабета 2 (СД2) типа лежат два основных дефекта: инсулинорезистентность и нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы.

Как известно, улучшение гликемического контроля имеет важнейшее значение для снижения риска возникновения и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД2: ампутаций нижних конечностей, случаев слепоты, инфарктов и инсультов. Терапия СД2 предполагает достижение целевых показателей компенсации углеводного обмена у больных как с впервые выявленным заболеванием, так и с диабетом различной длительности течения. За последние десять лет был достигнут значительный прогресс в разработке новых препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа, сфокусированных на лежащих в основе заболевания патофизиологических механизмах. Несмотря на это и на многочисленные руководства по терапии сахарного диабета, менее чем 40% пациентов достигают целевых показателей компенсации углеводного обмена.

Фармакотерапия терапия больных сахарным диабетом 2 типа представлена препаратами различного действия: препараты, снижающие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте, бигуаниды, стимуляторы секреции инсулина – производные сульфонилмочевины, секретогены короткого действия, сенситайзеры инсулина. Из перечисленных групп препаратов производные сульфонилмочевины позволяют воздействовать на две цепи заболевания – инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина. Основным и наиболее часто встречаемым побочным эффектом у препаратов сульфонилмочевины является гипогликемия, которая чаще развивается при применении глибенкламида из-за несоблюдения режима дозирования, пропуска приема пищи, отсутствия коррекции дозы при снижении массы тела или развития осложнений сахарного диабета (в частности, диабетической нефропатии, при которой происходит кумуляция препарата). Другим побочным эффектом, доставляющим проблемы как для врача, так и для пациента является вторичная резистентность к производным сульфонилмочевины. Как правило, вторичная резистентность развивается через несколько лет от начала приема пероральных гипогликемических препаратов. В связи с вышеизложенным актуальным является поиск новых безопасных и эффективных производных сульфонилмочевины.

На кафедре органической химии Пятигорской ГФА были синтезированы несколько серий производных 4-оксопиримидина с фрагментами арилсульфопроизводных в нуклеотидном положении. Для предварительной оценки спектра биологической активности полученных соединений на основе структурных формул была использована компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), которая предоставляет возможность оценивать фармакологические эффекты, механизмы действия и специфическую токсичность вещества. В результате проведенного анализа были выделены несколько веществ под лабораторными шифрами – BisPDMD и PDES с возможным гипогликемическим действием.

Целью данного исследования явилось изучение гипогликемической активности вновь синтезированных N-арилсульфоновых производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина – 4-(2,6-диэтил-5-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиримидил-1)бензолсульфамид (PDES), 4,4¹-Bis-(2,6-диметил-5-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиримидил-1)дифенилсульфон (Bis PDMD) на модели стрептозотоцинового диабета у крыс линии CD.

Для исследования гипогликемической активности тестируемых веществ была выбрана модель стрептозотоцинового диабета. Исследование проводили на 24 самцах крыс линии CD. Животные были разделены на две группы по 12 крыс: 1 группа – тяжелый диабет, 2 группа – умеренный диабет. Развитие диабета у животных провоцировали внутривенным введением стрептозотоцина в дозе 70 мг/кг и 50 мг/кг в первой и второй группе соответственно.

На 15 сутки после введения стрептозотоцина животные были распределены в 4 подгруппы для исследования гипогликемической активности тестируемых веществ. Каждая подгруппа состояла из 3-х животных из группы тяжелого диабета и 3-х животных из группы умеренного диабета. Тестируемые вещества и препарат сравнения вводили перорально в виде суспензии с 20% раствором Твина 80. Объем введения составлял 10 мл/кг. Животные первой подгруппы получали препарат сравнения – глибенкламид в дозе 0,42 мг/кг. Животные второй подгруппы (контрольной) получали растворитель (20% водный раствор Твина 80) в объеме 10 мл/кг. Животные третьей подгруппы получали тестируемое вещество BisPDMD в дозе 25 мг/кг. Животные четвертой подгруппы получали тестируемое вещество PDES в дозе 25 мг/кг.

За сутки до начала введения исследуемых веществ животных взвешивали и лишали корма. Содержание глюкозы в крови определяли с помощью глюкометра ONE TOUCH® Ultra™ непосредственно перед введением (нулевая точка), через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов после введения исследуемых веществ. Данные о динамике содержания глюкозы представлены в табл. 1-2 и на рис. 1-2.

Таблица 1 – Содержание глюкозы в крови животных из группы тяжелого диабета

Подгруппа	Время, часы						
	0	1	2	3	4	5	6
	Содержание глюкозы, моль/л						
Глибенкламид	20,2±0,7	21,9±0,7	18,9±0,6	16,7±0,7	14,9±0,9	11,3±0,6	11,5±1,0
Твин 80	26,0±3,6	26,8±3,1	26,9±3,1	25,4±2,6	24,1±3,0	23,6±3,0	26,0±2,4
BisPDMD	23,6±0,7	24,8±0,3	23,9±0,6	18,6±0,6	14,6±0,4	12,8±0,5	10,2±0,8
PDES	24,3±1,5	25,6±1,1	26,0±0,4	24,8±0,7	24,6±0,6	25,3±1,1	24,6±0,3

Таблица 2 – Содержание глюкозы в крови животных из подгруппы умеренного диабета

Подгруппа	Время, часы						
	0	1	2	3	4	5	6
	Содержание глюкозы, моль/л						
Глибенкламид	13,1±1,0	14,3±1,5	12,3±1,6	10,5±1,4	9,0±1,1	7,0±0,3	7,2±0,6
Твин 80	14,8±1,8	16,6±1,6	15,9±0,8	17,4±0,6	16,7±1,0	16,3±0,5	17,4±0,6
BisPDMD	14,2±1,9	14,9±1,8	13,2±1,2	11,5±0,8	9,3±0,2	8,4±0,8	8,6±0,8
PDES	14,8±1,7	16,0±1,0	16,1±1,8	15,9±1,8	16,2±2,3	15,3±2,0	15,1±1,5

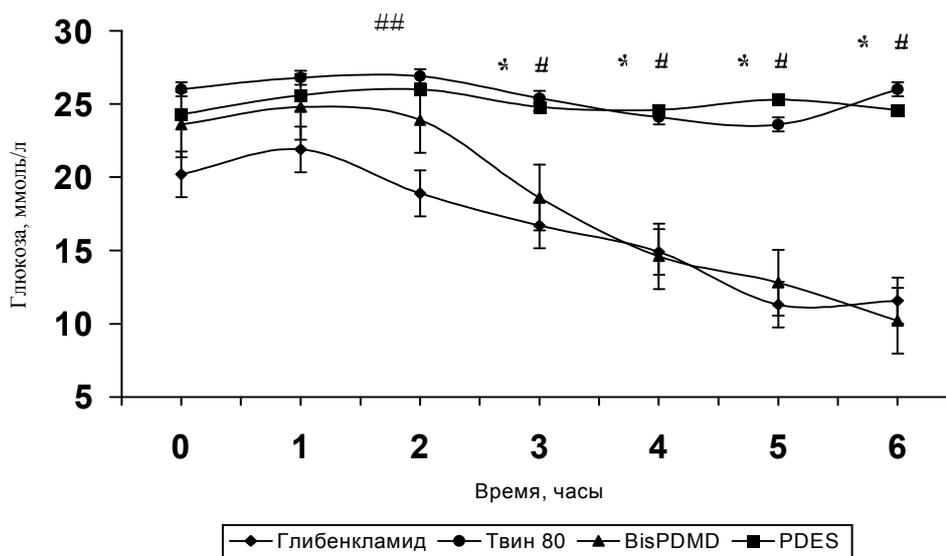


Рисунок 1 – Содержание глюкозы в крови животных из группы тяжелого диабета: ## – достоверные отличия подгруппы глибенкламид от подгруппы BisPDMD, Твин80 и PDES (P<0,05 по ANOVA2); # – достоверные отличия подгруппы глибенкламид от подгруппы Твин 80 и PDES (P<0,05 по ANOVA2); * – достоверные отличия подгруппы BisPDMD от подгруппы Твин 80 и PDES (P<0,05 по ANOVA2)

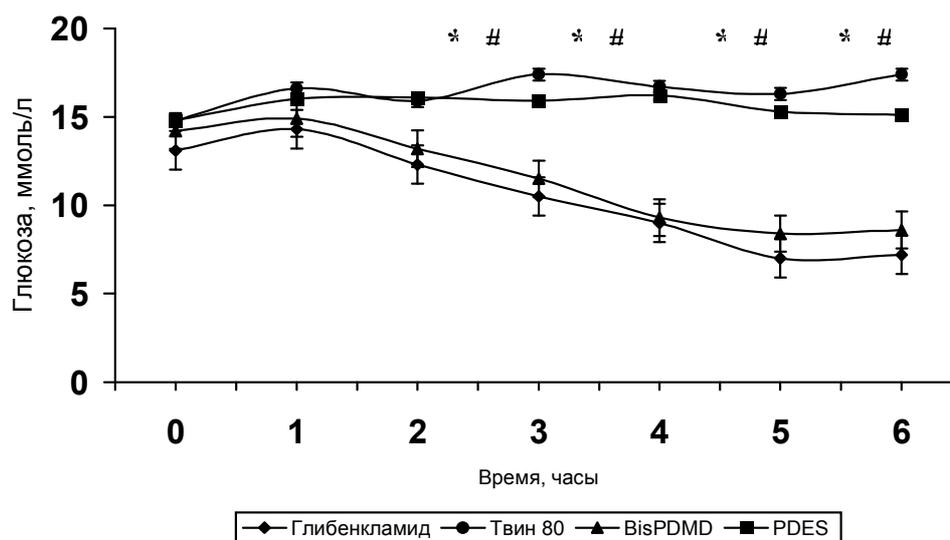


Рисунок – 2 Содержания глюкозы в крови животных из подгруппы умеренного диабета: # – достоверные отличия подгруппы глибенкламид от подгруппы Твин80 и PDES (P<0,05 по ANOVA2); * – достоверные отличия подгруппы BisPDMD от подгруппы Твин80 и PDES (P<0,05 по ANOVA2)

Для всех данных была применена описательная статистика (для определения среднего, стандартной ошибки среднего). Данные о динамике содержания глюкозы в крови животных были статистически проанализирова-

ны методом ANOVA2. Статистическая обработка проводилась при помощи программы STATISTICA 7.0. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования

Группа тяжелого диабета. В результате исследования установлено, что со 2-го часа после введения веществ по 6 час содержание глюкозы в крови у животных из подгруппы глибенкламида достоверно отличается от содержания глюкозы в крови животных из подгруппы Твин 80 и PDES. Начиная с 3-го часа после введения веществ по 6 час, содержание глюкозы в крови у животных из подгруппы BisPDMD достоверно отличается от содержания глюкозы в крови животных из подгруппы Твин 80 и PDES. Содержание глюкозы в крови у животных из подгруппы PDES не имеет достоверных отличий от содержания глюкозы в крови подгруппы Твин 80 ($P < 0,05$ по ANOVA2, post hoc).

Группа умеренного диабета. У животных с умеренным диабетом, начиная с 3-го часа после введения веществ, по 6 час, содержание глюкозы в крови в подгруппе глибенкламида и BisPDMD достоверно отличается от содержания глюкозы в крови животных из подгруппы Твин 80 и PDES. Содержание глюкозы в крови у животных из подгруппы PDES не имеет достоверных отличий от содержания глюкозы в крови подгруппы Твин 80. ($P < 0,05$ по ANOVA2, post hoc).

Выводы

1. Исследуемое вещество BisPDMD и препарат сравнения – глибенкламид при однократном введении крысам линии CD с тяжелым и умеренным стрептозотоциновым диабетом, оказывают равное по силе гипогликемическое действие. Однако действие глибенкламида у животных из группы тяжелого диабета начинается на один час раньше, чем действие BisPDMD.

2. В активности исследуемого вещества – PDES не выявлено достоверных отличий от контрольной группы при однократном введении крысам линии CD с тяжелым и умеренным стрептозотоциновым диабетом.

Библиографический список

1. Недосугова, Л.В. Препараты сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа / Л.В. Недосугова // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 20. – С. 1346-1353.
2. Джанашия, П.Х. Основные принципы лечения сахарного диабета 2 типа / П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 2. – С. 112-117.
3. *International Textbook of Diabetes Mellitus* edited by R.G. Alberty M.M., DeFronzo R.A., Keen H., Zimmet P., John Wiley&Sons LTD. – 1992. – С. 734-772.
4. *Glibenclamide treatment recruits b-cell subpopulation into elevated and sustained basal insulin synthetic activity* / Ling Z. [et al.] . – *Diabetes*. – Vol. 55 (Jan) . – 2006.
5. Rajkumar Maiti / *Attenuation of hyperglycemia and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats by aqueous extract of seed of Tamarindus indica* // *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28, № 7. – P. 1172-1176.

УДК 615.451.16.015:616.361-092.9

М.Ф. Микаэлян, С.А. Реккандт, Е.Ф. Кульбеков, В.В. Мелик-Гусейнов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение желчегонного действия водного и спиртового экстрактов из шандры пустырниковой и чужеземной (семейство Lamiaceae)

Суммарные водные и спиртовые экстракты исследуемых объектов содержат полифенольные соединения, витамины Е и С, алкалоид теобромин, катионы калия и магния. Ранее установлено антиоксидантное действие этих экстрактов. Оно, как правило, коррелирует с мембраностабилизирующей и гепатопротекторной активностью [1]. В свою очередь гепатопротекторный эффект часто сопровождается усилением желчеобразования и желчевыделения. Это может служить основой для скрининга веществ различного происхождения с широким (не только гепатотропным) спектром действия на основе желчегонной активности.

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г., содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. Крыс наркотизировали внутрибрюшинным введением раствора хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг. За 12 часов до операции по отбору желчи животных лишали еды. Суть операции заключалась в создании искусственного резервуара для сбора желчи, состоящего из отрезка 12-перстной кишки, который выше и ниже желчного протока брали на лигатуры и перевязывали [2].

За час до наркотизации животным *per os* зондом вводили исследуемые объекты в 1 мл водного раствора (для водных экстрактов) или в водной эмульсии на твине-80 (для спиртовых экстрактов) в дозе 25 мг/кг. Вторую такую же дозу вводили шприцем непосредственно во время операции в тощую кишку, обеспечивая всасывание субстанций *in situ*, ниже сформированного желчного резервуара [3].

Животных разделили на 6 групп по 6 крыс в каждой:

1 – контрольная группа «В» – вода;

- 2 – контрольная группа «Т-80» – водная взвесь твина-80;
- 3 – опытная группа «ШЧ-В» – водный экстракт шандры чужеземной – 50 мг/кг;
- 4 – опытная группа «ШП-В» – водный экстракт шандры пустырниковой – 50 мг/кг;
- 5 – опытная группа «ШП-Т-80» – спиртовой экстракт шандры пустырниковой – 50 мг/кг;
- 6 – опытная группа «ШЧ-Т-80» – спиртовой экстракт шандры чужеземной – 50 мг/кг.

В контрольных группах воду и водную взвесь твина-80 вводили в таком же объеме и последовательности, как и в опыте.

Поступающую в желчный резервуар желчь через канюлю собирали в мерные пробирки с точной градуировкой (из гемометра Сали). Процесс желчевыделения фиксировали в течение трех часов. Количество полученной желчи пересчитывали на единицу массы животного. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние водного и спиртового экстрактов из шандры чужеземной и шандры пустырниковой на желчевыделение у крыс

№ группы	Исследуемое вещество, характеристика группы крыс	Объём желчи за 3 часа (M±m), мл/кг/ч
1 – «В»	Контрольная группа – вода	2,01±0,14
2 – «Т-80»	Контрольная группа – водная взвесь твина-80	2,03±0,13
3 – «ШЧ-В»	Опытная группа – водный экстракт шандры чужеземной – 50 мг/кг	2,45±0,17
4 – «ШП-В»	Опытная группа – водный экстракт шандры пустырниковой – 50 мг/кг	2,00±0,17
5 – «ШП-Т-80»	Опытная группа – спиртовой экстракт шандры чужеземной – 50 мг/кг	2,77±0,12*
6 – «ШЧ-Т-80»	Опытная группа – спиртовой экстракт шандры пустырниковой – 50 мг/кг	2,08±0,14

Примечание: * – достоверно по отношению к контролю (при $P < 0,05$).

Из табл. 1 видно, что действие водного экстракта шандры чужеземной приводило к заметному, но статистически недостоверному желчегонному эффекту. Статистически достоверное увеличение объема желчи, по сравнению с соответствующей контрольной группой, наблюдали у крыс, получавших спиртовой экстракт шандры чужеземной. Водные и спиртовые экстракты шандры пустырниковой не проявили желчегонной активности.

Библиографический список

1. Антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие природных флавоноидов при остром экспериментальном тетрахлорметановом гепатозе / Е.Г. Доркина [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 336-338.
2. Литвинчук, М.Д. Точный и быстрый метод оценки активности желчегонных средств на крысах / М.Д. Литвинчук, З.И. Новосилец // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1980. – № 67. – С. 750-752.
3. Кульбеков, Е.Ф. Влияние некоторых новых кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений на гепатобилиарную систему: дис. ... канд. мед. наук / Кульбеков Е.Ф. – Пятигорск, 1994. – 160 с.

УДК 615.322'451.16:582.929.4]015

М.Ф. Микаэлян, С.А. Реккандт, В.В. Мелик-Гусейнов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение мочегонного действия сухих экстрактов из шандры чужеземной и шандры пустырниковой (семейство Lamiaceae)

В настоящее время все большее предпочтение отдается лекарственным растениям и препаратам из них в связи с резким ростом токсикоаллергических заболеваний, связанных как с потреблением лекарственных средств синтетического происхождения, так и с неблагоприятной экологической обстановкой. Поэтому пополнение номенклатуры лекарственных препаратов растительного происхождения остается весьма актуальной проблемой. К перспективным растениям относятся два мало изученных вида рода Шандра (шандра пустырниковая и ш. чужеземная) из семейства губоцветных. Этот род насчитывает около 40 видов, из них на Кавказе произрастает 15, в Ставропольском крае и Дагестане только 5 – шандра обыкновенная, ш. пустырниковая, ш. чужеземная, ш. ранняя, ш. котовниколистная [3].

Наиболее полно изучена только надземная часть шандры обыкновенной, и она применяется в народной и научной медицине как отхаркивающее, желчегонное, антиаритмическое, гипотензивное, диуретическое, седативное и гинекологическое средства. Выбранные нами растения из этого рода тоже активно используются в на-

родной медицине при некоторых аналогичных заболеваниях, но научного обоснования такого применения пока нет [2].

Целью настоящего исследования было изучение диуретического действия водных и водно-спиртовых извлечений из травы шандры.

В опытах по изучению мочегонного действия использовали белых беспородных крыс-самок со средней массой 200 г. Животные были разделены на группы, по 10 крыс в каждой серии. Эксперимент осуществлялся в течение 7 дней. Сухой водный экстракт, полученный с использованием воды из исследуемых объектов и в дозе 50 мг/кг через зонд в объеме 5,0 мл вводили предварительно голодавшим в течение 2 часов крысам в желудок. Сухой экстракт, полученный с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 70%, эмульгировали Твином-80 в той же дозе и объеме вводили животным. Контрольная группа крыс получала водную нагрузку через зонд также в объеме 5,0 мл. Непосредственно после введения исследуемых веществ и водной нагрузки животных помещали в специальные камеры с мочеприемниками. Динамику изменения диуреза регистрировали в течение 5 часов [1]. Результаты эксперимента отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние водного и спиртового экстрактов из шандры чужеземной и шандры пустырниковой на диурез у крыс*

Исследуемое вещество, группы крыс	Кол-во мочи за 1 час, мл	Кол-во мочи за 2 часа, мл	Кол-во мочи за 3 часа, мл	Кол-во мочи за 4 часа, мл	Кол-во мочи за 5 часов, мл	Общее кол-во мочи за 5 часов, мл
Контроль	0,6±0,05	0,8±0,03	0,3±0,02	0,5±0,04	0,4±0,02	2,6±0,2
Водный экстракт ш. чужеземной (50 мг/кг)	0,6±0,03	1,1±0,02 P<0,001 +37,5%	1,1±0,03 P<0,001 +267%	0,8±0,02 P<0,001 +60%	0,8±0,04 P<0,001 +100%	4,4±0,3 P<0,001 +69%
Спиртовый экстракт ш. чужеземной (50 мг/кг)	1,0±0,04 P<0,001 +65%	0,8±0,05	0,8±0,02 P<0,001 +167%	0,5±0,02	0,5±0,03 P<0,5	3,6±0,2 P<0,01 +38,4%
Водный экстракт ш. пустырниковой (50 мг/кг)	1,2±0,05 P<0,001 +100%	0,7±0,03 P<0,5	0,3±0,02	0,4±0,04 P>0,5	0,4±0,02	3,0±0,3 +15,4% P>0,5
Спиртовый экстракт ш. пустырниковой (50 мг/кг)	1,2±0,05 P<0,001 +100%	0,6±0,03 P<0,001	0,3±0,02	0,3±0,04 P<0,01	0,3±0,03 P<0,5	2,7±0,2 P>0,5

*Примечание: P – достоверность по отношению к контролю.

В контрольной группе максимум интенсивности диуреза приходился на первые два часа опыта. В дальнейшем он снижался, и к окончанию срока наблюдения конечный объем мочи составлял практически половину водной нагрузки – 2,6 мл. У животных, получавших экстракт травы шандры чужеземной максимум диуреза наблюдался на 2-3 часа. В последующем он несколько снижался, но оставался достоверно выше, чем в контрольной группе в эти же сроки. Конечный объем мочи также достоверно превышал контрольный показатель и составлял 4,4 мл (+69%).

Динамика диуреза у животных, получавших эмульсию спиртового экстракта из шандры чужеземной характеризовалась максимумом на первом часе и постепенным понижением к концу опыта. Конечный объем мочи также достоверно превышал контрольное значение и составлял 3,6 мл (+38,4%). Водный и спиртовый экстракты из травы шандры пустырниковой показали сходную по отношению к контролю динамику изменения диуреза. Максимум мочеиспускания падал на первый час, вдвое превышая показатель контроля. В последующем выделение мочи синхронно снижалось к концу наблюдения, практически не отличаясь от контрольных показателей. Количество конечной мочи в обоих случаях было несколько больше, чем в контроле, однако эти отличия недостоверны.

Выводы: таким образом, проведенные исследования, а также полученные нами ранее другие фармакологические эффекты (антиаритмический, антиоксидантный, желчегонный и отхаркивающий) водных и спиртовых экстрактов из шандры пустырниковой и шандры чужеземной, произрастающих на Северном Кавказе, свидетельствуют о перспективности дальнейших научных изысканий.

Библиографический список

1. Гацура, В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура // М.: Медицина, 1974. – С. 103-105.
2. Каррыев, М.О. Некоторые лечебные свойства шандры обыкновенной и ее фитохимия / М.О. Каррыев, Ч.Б. Байрыев, А.С. Атаева // Изв. АН ТССР. Сер.: Биол. наук. – 1976. – № 3. – С. 86-88.
3. Черепанов, С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР) / С.К. Черепанов. – СПб.: «Мир и семья-95», 1995. – 527 с.

УДК 547.721:615.212

В.А. Михалев, В.Л. Гейн, В.В. Юшков, К.В. Яценко, М.И. Вахрин

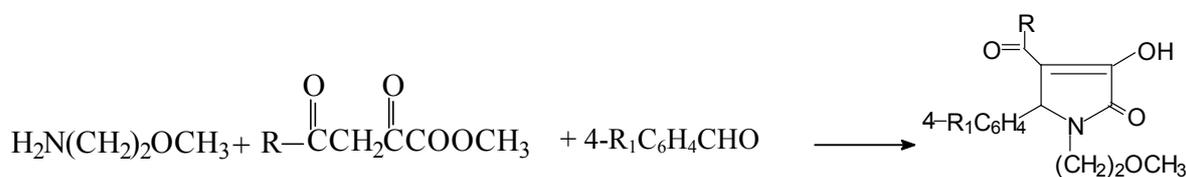
Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

**Противовоспалительная активность производных
1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов**

Согласно литературным данным, тетрагидропиррол-2,3-дионы, содержащие различные заместители в положении 1,4,5 гетероцикла, и их производные обладают в различной степени выраженной противовоспалительной активностью [1].

Кроме того, известно, что на противовоспалительную активность соединений данного ряда, ярко выраженное действие оказывает заместитель в положении 1 и в положении 4 гетероцикла. Руководствуясь этими данными, представляло интерес получить их 1-алкоксиалкил производные и установить, каким образом данные структурные изменения окажут влияние на противовоспалительную активность полученных соединений.

Реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-метоксиэтиламина синтезированы 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I-VIII).



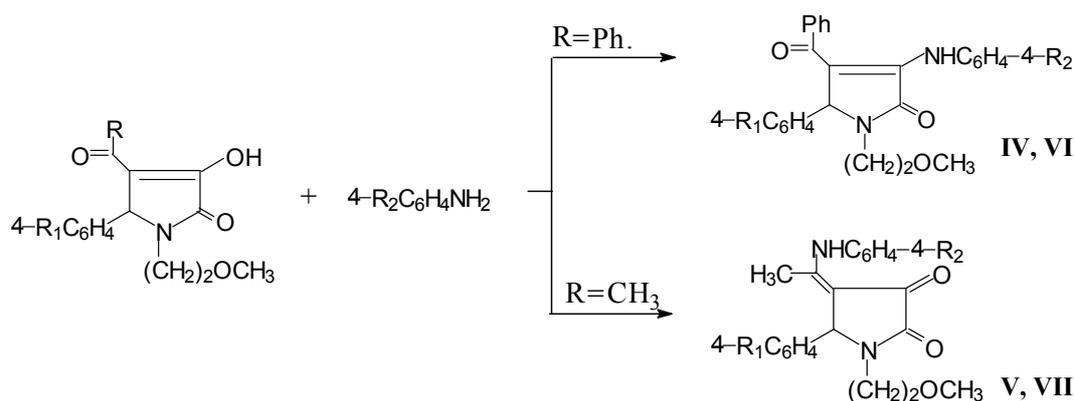
R=CH₃, (I, III), C₆H₅ (II);

R₁=H (I, II), Cl (III) I-III

I-III

Цель наших исследований – изучить химические свойства данных соединений, их взаимодействие с нуклеофильными реагентами, а так же рассмотреть, каким образом данные структурные изменения окажут влияние на противовоспалительную активность (ПВА) полученных соединений.

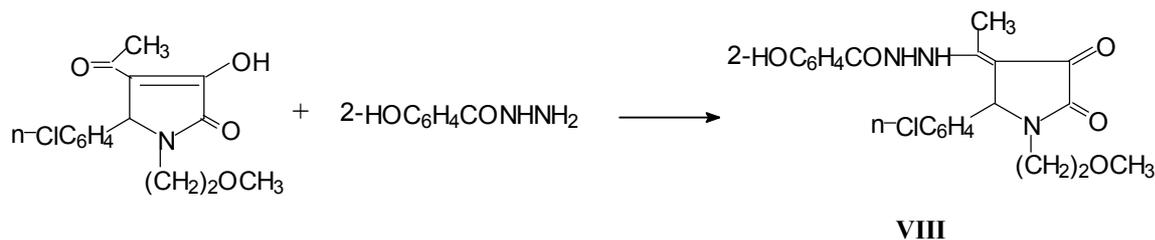
В связи с этим мы исследовали взаимодействие 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами, такими, как: п-толуидин, п-броманилин, п-анизидин и обнаружили, что в случае 4-ароилзамещенных образуются 5-арил-4-ароил-3-ариламино-1-(2-метоксиэтил)-3-пирролин-2-оны (IV, VI). При наличии в положении 4 ацетильной группы, реакция с ароматическими аминами протекает по карбонильной группе боковой цепи с образованием 4-(1-ариламиноэтилен)-тетрагидропиррол-2,3-дионов (V, VII).



R=CH₃, (V, VII, VIII), C₆H₅ (IV, VI); R₁=H (IV-VI), Cl (VII);

R₂ = CH₃ (VI), Br (IV, V), CH₃O (VII)

Аналогично протекает реакция 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразидом салициловой кислоты (VIII).



Для соединений I, II, IV-VIII была изучена противовоспалительная активность. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

№	Доза, мг/кг, per os	ПВА, % торможения каррагенинового отека		
		1 час	3 часа	5 часов
I	50	неактивно	27,4±8,6 ^{1*} 2*	39,4±9,3 ^{1*} 2*
II	50	неактивно	10,9±1,7	19,7±4,6 ^{1**} 2***
IV	50	неактивно	28,4±8,5 ^{1*} 2*	39,4±4,7 ^{1***} 2**
V	50	12,2±5,6	11,9±1,5	19,7±1,3 ^{1**}
VI	50	27,4±3,6	8,2±5,0	18,3±6,4 ^{1*}
VII	50	4,8±2,7	28,8±4,2 ^{1***} 2**	28,2±4,2 ^{1**} 2***
VIII	50	4,8±5,7	24,7±5,6 ^{2**}	28,2±3,8 ^{1**} 2***
контроль	...	0	0	0
ортофен	10	22,0±7,4	5,6±7,3 ^{1***}	63,0±5,0 ^{1**}

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; 1 – по сравнению с контролем; 2 – по сравнению с ортофеном.

Проведенные исследования показали, что соединения I, IV, VII, VIII обладают противовоспалительной активностью, о чем свидетельствует торможение каррагенинового отека через 3 часа наблюдения, и они располагаются в следующем порядке: VI>IV>I>VII, а через 5 часов противовоспалительная активность повысилась у соединений: I, IV, VIII и незначительно снизилась у VII. Но даже соединение IV с наиболее выраженной, по сравнению с остальными ПВА уступает на 5 часе наблюдения препарату-эталоно ортофену в 2-3 раза. Таким образом, производные 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с различными заместителями в положении 3 и 4 обладают противовоспалительной активностью, но в 1,5-2 раза уступают по активности ортофену.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 04-03-96042).

Библиографический список

1. Гейн, В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы / В.Л. Гейн. – Пермь: ПГФА, 2004. – 130 с.

УДК 615.099.08:612.393.1

А.А. Молчанов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Обзор и перспективы применения средств, применяемых для купирования абстинентного синдрома спирта этилового

Хорошо известно, что в последние годы наблюдается значительное увеличение потребления алкоголя. По некоторым оценкам социальная стоимость употребления алкоголя для общества оценивается в различных государствах на уровне 2-3% от валового национального продукта.

В постинтоксикационном состоянии, наблюдаемом после алкогольного эксцесса и называемым похмельем, развиваются не только субъективные тяжелые ощущения психологического и физического дискомфорта, такие

как головная боль, потливость, чувство жажды, гипертермия, неопределенные страхи, слабость, апатия, не имеют место и серьезные объективные нарушения психологического, неврологического, соматического статуса. Высказываются мнения, что в состоянии похмелья вероятность возникновения аварийных ситуаций выше, чем в состоянии опьянения легкой и даже средней степени, и именно в этот период наблюдаются наиболее неблагоприятные изменения со стороны внутренних органов.

При тяжелых формах абстинентного синдрома показано стационарное лечение, витаминотерапия, большие дозы тиамин мононитрата., витамина К, С, седативная терапия бензодиазепинами, при неэффективности – барбитураты (амобарбитал), альфа-2-адреностимуляторы, нейролептики, по показаниям – инфузионная терапия. Последнюю необходимо проводить при оценке потерь воды организмом, неправильный подход в этом вопросе чреват отеком легких и мозга, введение солевых растворов магния, калия, других микроэлементов. По показаниям проводят лечение гематологических осложнений, алкогольного гепатита, энцефалопатии Вернике и других.

На настоящий момент известен ряд средств, применяемых при легких формах абстинентного синдрома, с различными по сложности составами и механизмами действия:

- Препараты антитоксического действия, в которых основным действующим ингредиентом является кислота янтарная, представляющая собой природный метаболит, обеспечивающий накопление энергии в митохондриях, что способствует восстановлению энергетического потенциала и уменьшает алкогольное опьянение.
- Известно применение этиловых эфиров кислоты аскорбиновой для снижения тяжести абстинентного синдрома, коррекции состояния алкогольного опьянения.
- Высказывались рекомендации по использованию для лечения алкогольного абстинентного синдрома препарата клофелина. При этом отмечалось, что клофелин уменьшает страхи, влечение к алкоголю, повышает настроение, снимает тремор, потливость, снижение аппетита, нарушение сна.
- В качестве средства для лечения алкогольного абстинентного синдрома предлагался кемантан. Кемантан способен включаться в обмен катехоламинергических систем мозга, деятельность которых в состоянии алкогольной абстиненции нарушена. Он обладает высокой эффективностью по нормализации сна, снижает повышенную возбудимость, агрессивность, усиленные реакции на раздражители, что имеет место в период отнятия алкоголя, и превосходит по такой активности других психотропные средства. Однако, перечисленные преимущества кемантана наиболее проявляются при лечении алкогольной абстиненции, наблюдающейся у лиц, страдающих алкоголизмом. При использовании же этого средства для снижения проявлений постинтоксикационного алкогольного синдрома у лиц, не страдающих алкоголизмом, оптимального эффекта не достигается.
- Создана фармацевтическая композиция для профилактики, лечения алкогольного опьянения и алкогольного абстинентного синдрома, содержащая кислоту янтарную (0,1-0,3) и кислоту лимонную (0,025-0,085). Композицию следует принимать 3-5 раз в сутки из расчета 3-5 мг/кг массы тела.
- Учитывая, что в клинической картине постинтоксикационного алкогольного синдрома доминируют явления психического дискомфорта, гипервозбудимости и гиперрефлексии, делались попытки устранения последствий алкогольной интоксикации с помощью препаратов группы транквилизаторов (в частности, бензодиазепинов), бета-андреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, некоторых противосудорожных средств. Подчеркнем, что применение этих препаратов наиболее целесообразно при тяжелых формах абстинентного синдрома и должно проводиться в амбулаторных условиях.
- Средства, включающие хлорид натрия, глюкозу, фруктозу или сахарозу, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, 96%-ный этиловый спирт и воду.
- Описан лекарственный препарат, содержащий ацетилсалициловую кислоту, анальгин, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, бикарбонат натрия, лимонную кислоту и сахарозу. Препарат обладает способностью ослаблять проявления постинтоксикационного алкогольного синдрома, в том числе, нормализует основные функции организма, нарушенные в результате алкогольного эксцесса, приводя к объективному улучшению общего состояния и субъективных ощущений.
- Известно немедикаментозное средство «Аметист», содержащее яблочный сок, глицерин, водный экстракт полыни, холин и минеральные соли. Напиток устраняет ощущения слабости, жажды, быстрой утомляемости, способствует устранению нарушений сердечной деятельности, отеков лица, нормализует сон.
- В качестве средства, ослабляющего выраженность постинтоксикационного алкогольного синдрома, предложена натриевая соль [поли-(2,5-дигидрокси-фенилен)]-4-тиосульфокислоты, которая препятствует полномасштабному развитию постинтоксикационных расстройств и патологических изменений в органах и тканях, в частности активно снижает тяжесть синдрома отмены этанола, оказывает гепатопротекторный эффект, проявляет антигипоксическую активность.

- Для профилактики и лечения кетоза – одного из проявлений постинтоксикационного алкогольного синдрома – рекомендовано средство, включающее натриевую соль [поли-(2,5-дигидрокси-фенилен)]-4-тиосульфокислоты, водный раствор глицерина и соли магния.
- Описаны средства, в состав которых входит кислота L-глутаминовая с целью активно ускорить метаболизм этанола. Однако, имеется целый ряд данных о негативном влиянии кислоты глутаминовой на зрение, нервную и репродуктивную систему и т.д.
- Известно применение в качестве антитоксического средства при алкогольном отравлении препарата «Алка-Зельтцер», содержащего кислоты ацетилсалициловой 324 мг, а также натрия бикарбоната 1625 мг и кислоты лимонной 965 мг; в контурной ячеистой упаковке по 5 или 10 шт., в картонной пачке 1 (1×10) или 2 (1×5, 1×10) 20 упаковок. При растворении препарата в воде в результате взаимодействия кислоты и натрия бикарбоната активно образуется углекислый газ, что ускоряет всасывание активного начала и улучшает органолептические свойства лекарства. Кислота ацетилсалициловая обладает противовоспалительным и противоаритмическим действием, что связывают преимущественно с подавлением синтеза простогландинов. Благодаря этому, препарат снимает при постинтоксикационном синдроме явления отека плазматических мембран сосудов, восстанавливая в результате нормальную проницаемость гематоэнцефалического барьера и препятствуя проникновению в мозг эндогенных токсинов, образующихся при участии алкоголя, а также понижает внутричерепное давление и ослабляет головную боль. Немаловажно, что ацетилсалициловая кислота улучшает реологические свойства крови и способствует ослаблению гипоксии.

Таким образом, проведя анализ литературных данных, мы пришли к выводу о необходимости более детального изучения препаратов типа Алка-Зельтцер, как средств обладающих эффективным действием при абстинентном синдроме с целью изучения его влияния на работу сердца и расширения сферы его применения в область лечения абстинентного синдрома средней тяжести как одного из компонентов комплексной терапии.

Библиографический список

1. Goldstein, D.B. *Pharmacology of alcohol* / D.B. Goldstein. – New York: Oxford University Press, 1983.
2. *The diagnosis and treatment of alcoholism* / J.H. Mendelson [et al.]. – 3-rd ed. – New York: McGraw-Hill, 1992.
3. Пат. 2203678 Российская Федерация, МКИ А61К35/78. Регулятор обмена ацетальдегида в организме при окислении этилового спирта, средство и напиток его содержащие / В.Г. Спрыгин, Н.Ф. Кушнерова (РФ). – № 2002106966/14; заявл. 18.03.2002; опублик. 10.05.2002.
4. Пат. 2123845 Российская Федерация, МКИ А61К31/22. Средство для ослабления проявлений постинтоксикационного алкогольного синдрома / И.П. Анохина, Л.С. Джиндоян (РФ). – № 98106731/14; заявл. 16.04.1998, опублик. 27.12.1998.

УДК 615.45.015:612.13'17.084

А.А. Молчанов, М.Н. Ивашев, Г.Л. Филонова, В.Н. Стрелков

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ГУ Всероссийский НИИ пивобезалкогольной и винодельческой продукции, г. Москва

Влияние биологически активной добавки к пище «Аква-Зельтцер» на кардиогемодинамику бодрствующих крыс

По данным Госкомстата, среднее употребление чистого алкоголя на одного человека в год в нашей стране составляет 14-15 литров на душу населения (расчет проводился на основании данных о количестве реализуемого алкоголя в государственной торговой сети с учетом самогонварения). Проявления абстинентного синдрома, называемые также похмельем, вызывают замедление реакции нервной системы, общее понижение самочувствия, настроения, снижение работоспособности, ведут к развитию патологии сердечно-сосудистой системы в результате прямого токсического эффекта основного метаболита этилового спирта – ацетальдегида.

Рынок лекарственных средств, применяемых на стадии абстинентного синдрома, на настоящий момент представлен средствами различного типа действия, однако, в целом, недостаточно.

Целью работы явилось исследование российской разработки – биологически активной добавки к пище «Аква-Зельтцер» и её влияние на системную и сердечную гемодинамику у бодрствующих крыс.

Для выполнения поставленной цели проводилось измерение левожелудочкового давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), модифицированного индекса Верагута (МИВ). Регистрацию данных проводили с помощью установки «Bioshell», одноразовых датчиков СП-01 (США) в реальном времени на базе компьютера IBM AT 486.

Эксперимент проводили на белых крысах-самцах весом 220-250 г, выращенных на базе вивария. Крысы на момент эксперимента находились в свободном поведении, животные получали воду и питье в адекватном ко-

личестве. Длительность регистрации показателей составила 1 час 46 минут, 15 минут до ввода вещества, минута ввода раствора, 90 минут эксперимента.

Было изучено влияние раствора биологически активной добавки к пище «Аква-Зельтцер» на системную гемодинамику и сократимость миокарда у бодрствующих крыс в дозе 5 мл/кг, внутривенно, рекомендованной производителем для применения.

Результаты экспериментов на показатели системной гемодинамики и показатели деятельности сердца приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние БАД «Аква-Зельтцер» в дозе 5,0 мл/кг на центральную гемодинамику и кардиодинамику у бодрствующих крыс, в процентах к исходному уровню (n=6)

Показатели	САД, мм рт. ст.		ЧСС, уд/мин		МИВ, л/сек.	
	М	m±	М	m±	М	m±
Исход	98,4	3,7	360,4	16,6	250,1	24,9
5 мин	0,0	3,5	-2,5	5,3	-3,0	5,6
10 мин	-1,5	1,8	-2,8	2,5	-2,5	4,2
30 мин	3,7	4,4	8,7	6,8	7,9	6,2
45 мин	3,3	2,1	1,1	3,5	3,3	4,8
60 мин	-0,4	1,8	-1,1	3,0	1,8	5,1
90 мин	-0,6	3,1	0,3	3,1	-2,4	5,5

На основании анализа статистически обработанного материала проведенного эксперимента можно сделать следующее заключение: биологически активная добавка к пище «Аква-Зельтцер» в дозе 5 мл/кг массы тела не оказывает достоверного влияния на показатели системной гемодинамики и сократимость миокарда. Так, уровень системного артериального давления колебался в среднем от -1,5% до 3,7%. Частота сердечных сокращений снижалась на 2,8% на 10 минуте и повышалась в среднем на 8,7% на 30 минуте наблюдения. Модифицированный индекс Верагута, который характеризует сократительную деятельность сердечной мышцы в фазу систолы, на протяжении всего эксперимента также достоверно не изменялся.

Таким образом, в ходе проведенных исследований не выявлено токсического действия данной биологически активной добавки к пище «Аква-Зельтцер» на системную гемодинамику и основной показатель сократимости сердечной мышцы – модифицированный индекс Верагута. Полученные данные являются основанием для дальнейшего исследования биологически активной добавки к пище «Аква-Зельтцер», рекомендуемой к применению при абстинентном синдроме, в условиях моделирования патологического состояния, в частности, токсического действия алкоголя на сердечно-сосудистую систему крыс.

Библиографический список

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 18-22.*
2. *Таниб, М.К. Влияние беникара на систолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений у нормотензивных бодрствующих крыс / М.К. Таниб // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 423-424.*
3. *Демин, А.К. Здоровье населения и алкогольная эпидемия в России: лекарство от жизни? / А.К. Демин, И.А. Демина // Алкоголь и здоровье населения России 1900-2000; под ред. А.К. Демина. – М.: Российская Ассоциация общественного здоровья, 1998. – С. 16.*
4. *Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд., перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – 2 т.*

УДК 615.322:451.16.015:616-002-092.9

С.В. Москаленко, В.С. Давыдов, М.Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Противовоспалительная активность экстракта из листьев форзиции промежуточной

Сухой экстракт форзиции был получен путем бисмациации спиртом этиловым 40%. Исходя из предварительного изучения состава экстракта, можно было предположить наличие у него защитного действия против повреждающих факторов. Одним из таких факторов является развитие воспалительного процесса. Арсенал противовоспалительных средств представлен довольно широко. Однако следует отметить, что доминирующи-

ми оказываются синтетические ксенобиотики, не лишённые целого ряда побочных эффектов, таких как влияние на реологические свойства крови и ее состав, ульцерогенез, наличие общетоксического действия. Поэтому поиск растительных объектов, обладающих надежностью и относительной безвредностью действия, является актуальной задачей. В этой связи целью настоящей работы было выявление противовоспалительной активности фитокомплекса форзиции промежуточной.

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 180-200 г, содержащихся на общем режиме вивария. Изучение противовоспалительного действия проводили на модели отека лапок крысы, вызванного гистамином. У голодавших в течение 6 ч животных с помощью онкометра измеряли исходный объем задней лапки по голеностопный сустав. Острое воспаление создавали субплантарным введением 0,1 мл 0,1% раствора гистамина. За 1 час до введения флогогенного агента опытной группе крыс интрагастрально применяли экстракт форзиции промежуточной в виде 2% водного раствора. Доза экстракта составила 100 мг/кг. Контрольная группа животных получала воду. Фиксировали прирост объема лапки (мл) в сроки через 15, 30, 45 и 60 мин. после введения гистамина. В ходе эксперимента было установлено, что извлечение из форзиции обладало противовоспалительным действием. Полученные результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1 – Влияние экстракта форзиции на развитие гистаминового отека лапки крысы

Группы животных Метрологические характеристики	Прирост объема задней лапки, мл			
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Контроль, n=7 M±m	0,48±0,09	0,67±0,05	0,43±0,03	0,29±0,06
Экстракт форзиции, n=7 M±m	0,26±0,04	0,46±0,04	0,24±0,05	0,20±0,02
P% изменения к контролю	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

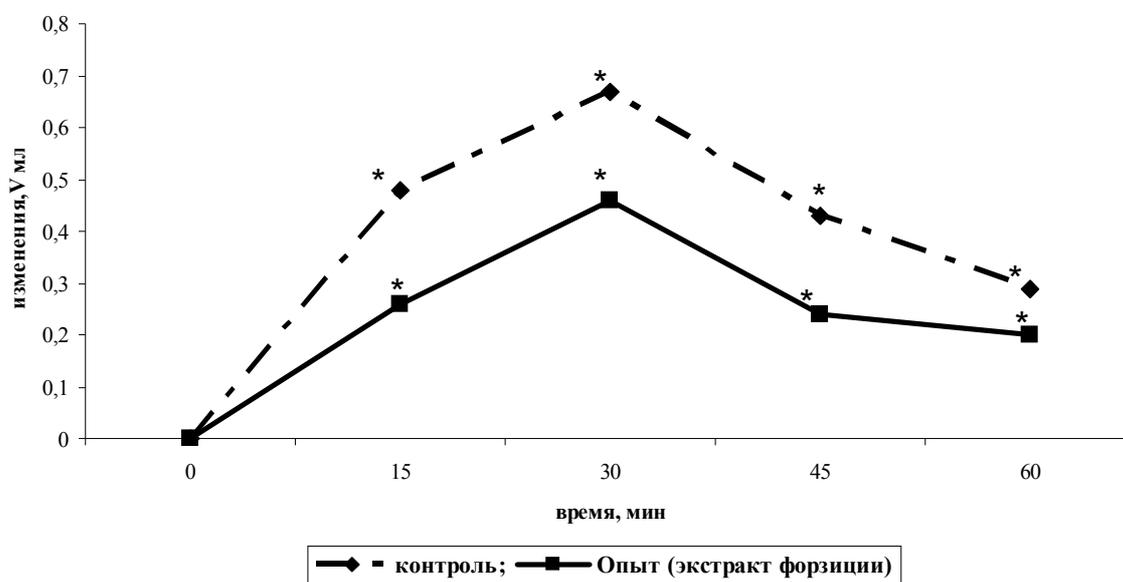


Рисунок 1 – Влияние экстракта форзиции на развитие эксудации в лапке крысы, вызванной гистамином: P – достоверность различий к контролю. Данные обработаны методом вариационной статистики с использованием коэффициента Стьюдента

Как следует из приведенных данных, воспалительный отек уменьшался по сравнению с контролем следующим образом: через 15 мин. снижение составило 39,5% ($p < 0,01$), через 30 мин. – на 33,3% ($p < 0,01$), через 45 мин. – на 44,2% ($p < 0,05$) и через 1 ч – на 31,0% ($p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что на модели отека лапок крысы, вызванного гистамином, фитокомплекс форзиции проявляет противовоспалительное действие. Можно предположить, что антиэксудативное действие связано с наличием в экстракте полифенольных соединений, обладающих мембраностабилизирующим действием.

Библиографический список

1. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – С. 132-133.
2. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ (издание официальное). – М., 1983. – 16 с.
3. Стрелков, Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта / Р.Б. Стрелков // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 4. – С. 100-104.

УДК 615.322.015:616.411-018-001.28

Л.Е. Назарова, И.Л. Абисалова, Ю.А. Огурцов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние кислоты феруловой на гистологическую картину срезов селезёнки облучённых крыс

Высокая радиочувствительность кроветворных органов – селезенки и красного костного мозга давно известна [1]. Селезенка является самым крупным органом иммунной системы, в ней происходит дифференцировка Т- и В-лимфоцитов. Под влиянием ионизирующей радиации в селезенке активизируются деструктивные процессы: разрушаются фолликулы, их клетки погибают, а оболочки фагоцитируются, следствием чего является снижение иммунологической реактивности организма [2]. Анализ морфологических изменений в ткани селезенки под влиянием облучения позволяет оценить степень ее резистентности, эффективность исследуемых радиопротекторов, а также степень повреждения иммунной системы.

Целью работы явилось изучение влияния кислоты феруловой на гистоморфологические изменения в селезенке крыс, облученных в дозе 5,5 Грей.

Опыты проводили на крысах-самцах массой 200-220 г, разделенных на 4 группы. Первая группа – интактные, вторая группа – облученный контроль, третья и четвертая группы – животные, получавшие за 30 минут до облучения кислоту феруловую и цистамин, соответственно. Гистологические срезы готовили общепринятым методом [3].

На гистологических срезах селезенки интактной группы крыс отчетливо просматриваются все анатомо-морфологические структуры. Селезенка покрыта капсулой, плотно прилегающей к поверхности паренхимы органа. От нее внутрь идут трабекулы в различных направлениях. Синусоиды красной пульпы спавшиеся, так как в процессе приготовления и фиксации препарата селезенка не была специально растянута. Сосуды селезенки умеренно наполнены кровью. Фолликулы белой пульпы в виде округлых и овальных образований разбросаны среди ткани красной пульпы и достаточно четко отграничены. Средний размер фолликулов белой пульпы составляет $4,03 \pm 0,17$ отн. ед. (рис. 1).

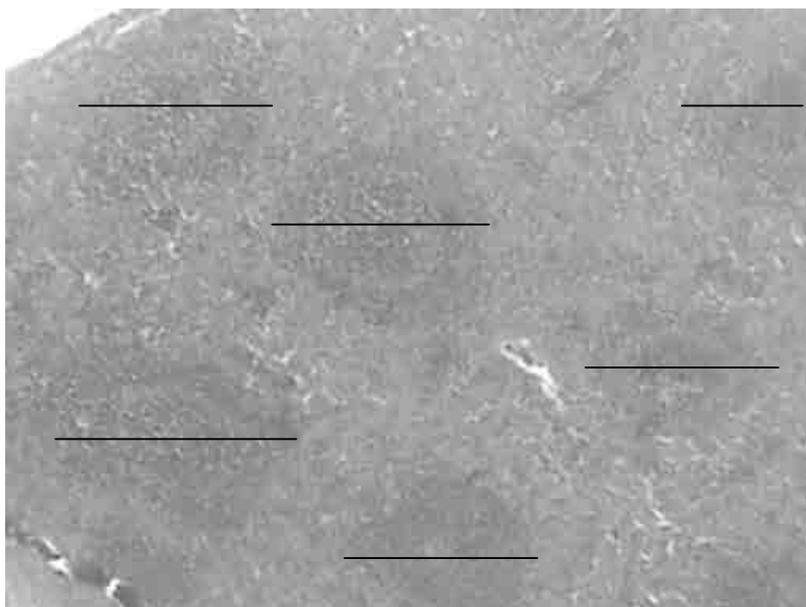


Рисунок 1 – Гистологический срез селезенки интактной крысы, $\times 60$

В группе облученных контрольных крыс картина гистологических срезов в целом напоминает описанную выше. Однако обращает на себя внимание значительное уменьшение среднего размера фолликулов белой пульпы. Морфометрическое исследование показало, что средний размер фолликулов белой пульпы составил $2,53 \pm 0,15$ отн. ед, что может свидетельствовать о снижении активности иммунологических реакций лимфоцитов (рис. 2).

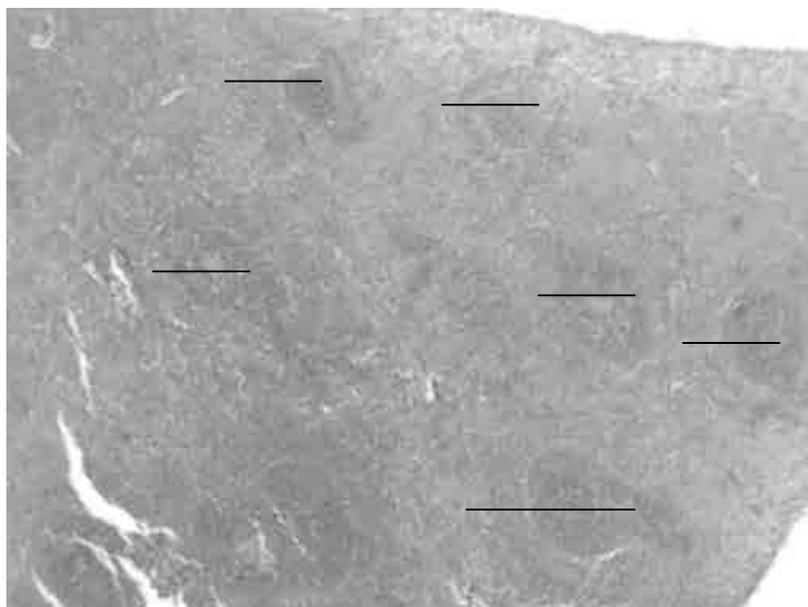


Рисунок 2 – Гистологический срез селезенки облученной крысы, $\times 60$

В группе облученных крыс, получавших за 30 мин. до облучения кислоту феруловую, картина гистологических срезов в целом приближается к интактной группе (рис. 3).

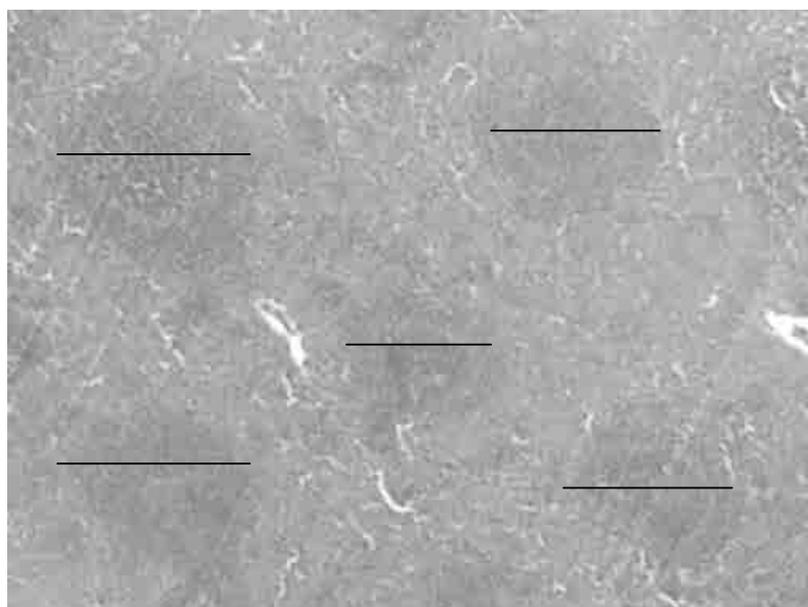


Рисунок 3 – Гистологический срез селезенки облученной крысы, получавшей кислоту феруловую, $\times 60$

Значительных изменений размеров фолликулов белой пульпы не наблюдалось. Морфометрическое исследование показало, что средний размер фолликулов белой пульпы составил $3,82 \pm 0,14$ отн. ед. ($P < 0,05$ по отношению к контролю), что может свидетельствовать о нормализации активности иммунологических реакций лимфоцитов по отношению к облученному контролю.

В группе животных, получавших за 30 минут до облучения препарат сравнения цистамин, гистологическая картина селезенки в целом напоминает вышеописанную. Однако средний размер фолликулов белой пульпы составил $3,12 \pm 0,16$ отн. ед, что достоверно меньше, чем в группе, получавшей кислоту феруловую (рис. 4).

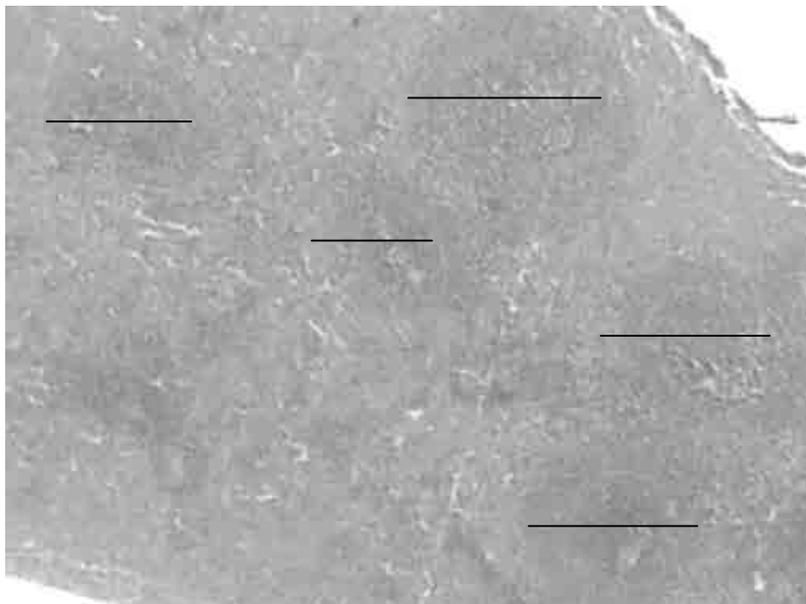


Рисунок 4 – Гистологический срез селезенки облученной крысы, получавшей цистамин, $\times 60$

Таким образом, исследование морфологических срезов показало, что применение феруловой кислоты за 30 минут до облучения предотвращает деструктивные изменения в селезенке. Радиопротекторный эффект феруловой кислоты по показателям размеров белой пульпы селезенки превосходит эффект цистамина.

Библиографический список

1. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных: учеб. для биол. спец. вузов / С.П. Ярмоненко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1988. – 424 с.
2. Граевская, Г.П. О механизмах, определяющих течение и исход воздействия ионизирующей радиации на организм / Г.П. Граевская, И.Н. Золотарева // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, № 5. – С. 747-753.
3. Меркулов, Н.В. Курс гистологической техники / Н.В. Меркулов. – М.: Медицина, 1962. – 362 с.

УДК 615.322.015:616.831-005.4-092.9

Л.Е. Назарова, И.Н. Дьякова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние кислоты феруловой на поведение крыс в тесте «открытое поле» в норме и при ишемии мозга, возникающей в результате гравитационных перегрузок

Деятельность мозга в целом и все специфические для нервной ткани процессы находятся в тесной зависимости от уровня энергетического обмена, определяемого, прежде всего, поступлением с кровотоком кислорода и глюкозы в нервную ткань. Составляя около 2% общей массы тела человека, головной мозг потребляет 20-25% поступающего в организм кислорода и до 70% свободной глюкозы. Потребность головного мозга в кислороде и глюкозе определяется интенсивностью его функциональной деятельности. В связи с этим очевидна особая значимость проблемы ишемии мозга, возникающая вследствие снижения мозгового кровотока и ограничения поступления в нервную ткань кислорода и глюкозы. Именно ишемия является наиболее распространенной причиной нарушений функций мозга [1].

Выбранная нами модель ишемии наиболее ярко воспроизводит фазу реперфузионного повреждения. Так как исследуемое вещество – кислота феруловая обладает в первую очередь антиоксидантной активностью,

можно предположить, что ее введение будет препятствовать возникновению неврологического дефицита, возникающего как результат временного нарушения кровоснабжения мозга.

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах массой 200-250 г. Животные были разделены на 6 групп по 12 крыс в каждой. Первая группа животных ишемии не подвергалась (ФК норма), но получала раствор кислоты феруловой в те же сроки, что и остальные группы. Животным второй группы – контрольной вводили физиологический раствор за 1 час до ишемии и далее 2 раза в сутки в течение 3 дней. Животным третьей группы (ФК лечебное) вводили ФК через 1 час после ишемии, и 2 раза в сутки в течение 3 дней. Животным 4 группы вводили ФК за час до ишемии и далее в те же сроки. Животным пятой и шестой групп вводили кавинтон в дозе 3,2 мг/кг и циннаризин в дозе 5,6 мг/кг соответственно за 1 час до ишемии и далее в те же сроки.

Для создания ишемии мозга крыс подвергали гравитационным перегрузкам [2] на центрифуге радиусом 1 м в кранио-каудальном направлении со скоростью вращения 110 мин^{-1} ($g=13,52$) в течение 12 минут. Разгон проводили в течение первой минуты, торможение – в течение последней. Режим центрифугирования выбрали таким образом, что все животные оставались живы, но при минимальном увеличении нагрузки или времени все же наблюдалась гибель 1-2 крыс из 6.

Тест «открытое поле» позволяет определить изменения двигательной активности, исследовательской активности (сумма стоек и заглядываний) и эмоционального состояния (груминг) животных. Первый раз поведение животных в тесте оценивали перед созданием ишемии (1 день). Затем на следующий день (2 день), и далее через день еще 3 раза (4, 6, 8 дни). Изменение активности выражали в процентах от исходного значения каждой группы.

Двигательная активность животных (рис. 1) изменялась следующим образом. В первой группе на второй день двигательная активность повысилась на $55,32 \pm 9,11\%$ ($P < 0,001$), на 4 день – на $100, 34 \pm 14,00\%$ ($P < 0,001$), на 6 день – на $54,94 \pm 9,06\%$ ($P < 0,001$), и на 8 день – на $72,00 \pm 17,66\%$ ($P < 0,01$).

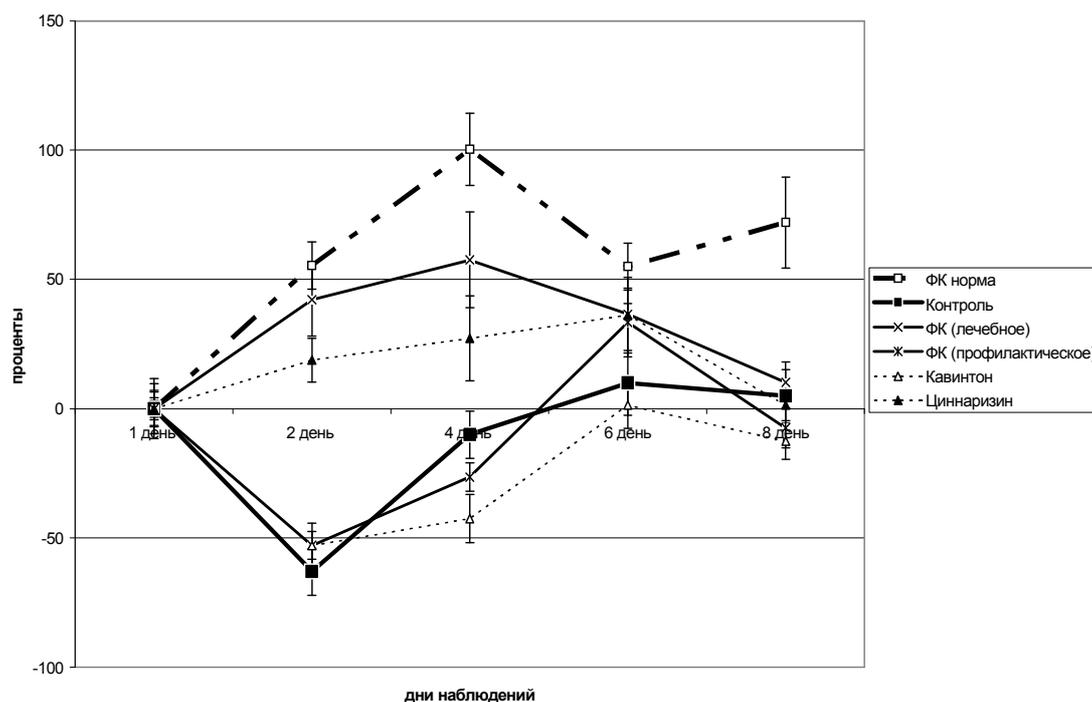


Рисунок 1 – Изменение двигательной активности

В контрольной группе наблюдалось уменьшение двигательной активности на второй день $-62,92 \pm 9,13$ ($P < 0,01$), на четвертый, шестой и восьмой дни изменения достоверно не отличались от исходных значений. В третьей группе ФК (лечебное) наблюдалось повышение двигательной активности на второй, четвертый и шестой дни на $42,13 \pm 13,99\%$ ($P < 0,05$), $57,57 \pm 18,44\%$ ($P < 0,05$) и $36,5 \pm 4,11\%$ ($P < 0,02$) соответственно. На восьмой день достоверных изменений не наблюдалось.

В группе ФК (профилактическое) на второй и четвертый дни двигательная активность уменьшилась на $-52,81 \pm 5,35\%$ ($P < 0,001$) и $-26,42 \pm 5,45\%$ ($P < 0,01$) соответственно. На шестой день повысилась на $33,32 \pm 13,32\%$ ($P < 0,05$), на восьмой день достоверно не отличалась от исхода.

В пятой группе (кавинтон) двигательная активность снижалась на второй день $-52,95 \pm 8,77\%$ ($P < 0,001$) и четвертый день $-42,52 \pm 9,31\%$ ($P < 0,01$). На шестой и восьмой дни достоверно не отличалась от исходных значений. В шестой группе (циннаризин) достоверное повышение наблюдалось только на шестой день $36,16 \pm 14,69\%$ ($P < 0,05$).

Показатель двигательной активности группы ФК (лечебное) достоверно не отличался от показателя группы ФК (норма) на второй, четвертый и шестой дни, но на восьмой день был достоверно ниже. Показатель группы циннаризин был достоверно ниже показателя группы ФК (норма) на второй, четвертый и восьмой дни, но не отличался от показателя группы ФК (лечебное) на протяжении всего эксперимента. Показатель группы кавинтон был ниже остальных показателей на четвертый день, а в остальные дни не отличался от показателя контрольной группы. Показатель группы ФК (профилактическое) не отличался от показателя контрольной группы на второй, четвертый и восьмой дни, на шестой день был достоверно выше показателя контрольной группы.

Исследовательская активности (рис. 2) в группе ФК (норма) достоверно не изменялась. Во второй контрольной группе достоверное снижение наблюдалось на второй ($-65,36 \pm 7,13\%$ ($P < 0,001$)) и четвертый ($-26,74 \pm 7,19\%$ ($P < 0,05$)) дни. В группе ФК (лечебное) достоверных изменений исследовательской активности относительно исходных значений не наблюдалось. В группе ФК (профилактическое) данный показатель уменьшался на второй ($-41,59 \pm 7,72\%$ ($P < 0,01$)) и четвертый ($-44,56 \pm 6,48\%$ ($P < 0,001$)) дни. В пятой группе (кавинтон) исследовательская активность снижалась на второй ($-65,92 \pm 6,92\%$ ($P < 0,001$)) и четвертый ($-64,86 \pm 7,32\%$ ($P < 0,001$)) дни. В шестой группе достоверных изменений данного показателя не наблюдалось.

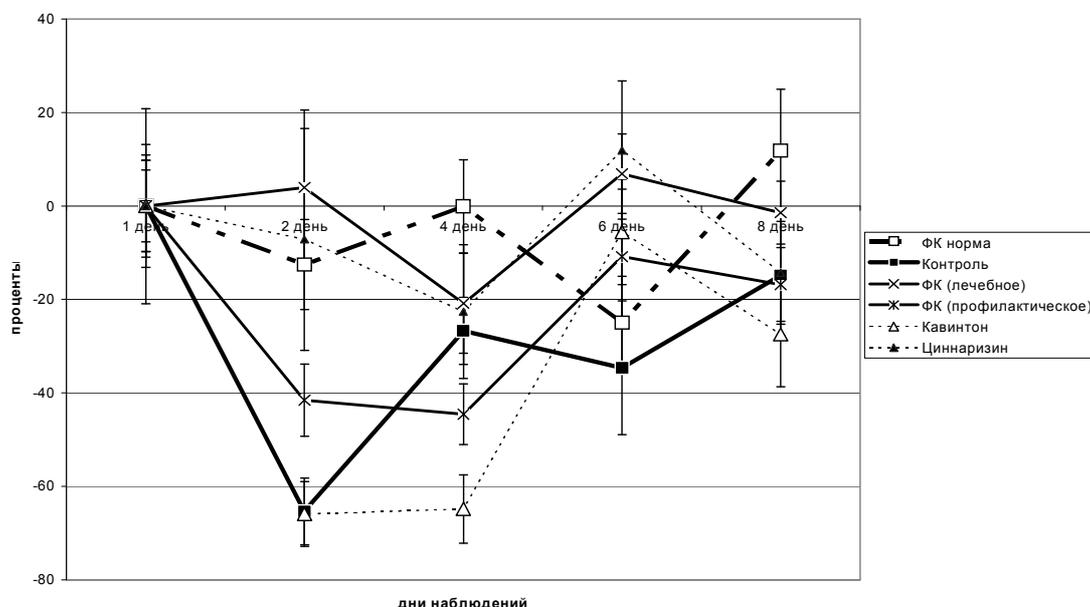


Рисунок 2 – Изменение исследовательской активности

Показатель исследовательской активности групп ФК (лечебное) и циннаризина не имели достоверных отличий. Показатель группы ФК (лечебное) не отличался от показателя группы ФК (норма) на второй, четвертый и восьмой дни, но был достоверно выше на шестой день. Показатель группы ФК (профилактическое) был достоверно выше показателя контрольной группы на второй день и достоверно не отличался на четвертый, шестой и восьмой дни. Показатель группы циннаризин не имел достоверных отличий с показателями групп ФК (норма) и ФК (лечебное) на протяжении всего эксперимента.

Изменение эмоциональной активности (рис. 3) в группе ФК (норма) было достоверным на четвертый ($-50,42 \pm 9,21\%$ ($P < 0,01$)) и шестой ($-41,86 \pm 7,63\%$ ($P < 0,001$)) дни. В контрольной группе достоверное снижение наблюдалось на второй день ($-74,07 \pm 10,15\%$ ($P < 0,02$)). В группе ФК (лечебное) достоверных изменений не наблюдалось. В группе ФК (профилактическое) достоверное повышение показателя наблюдалось на второй ($139,19 \pm 33,62\%$ ($P < 0,05$)), и четвертый ($171,31 \pm 23,77\%$ ($P < 0,001$)) дни, а на восьмой день – достоверное снижение показателя ($-67,88 \pm 15,20$ ($P < 0,02$)). В пятой группе (кавинтон) на восьмой день показатель достоверно повысился ($163,35 \pm 34,44$ ($P < 0,01$)). В шестой группе (циннаризин) достоверных изменений не наблюдалось на протяжении всего эксперимента.

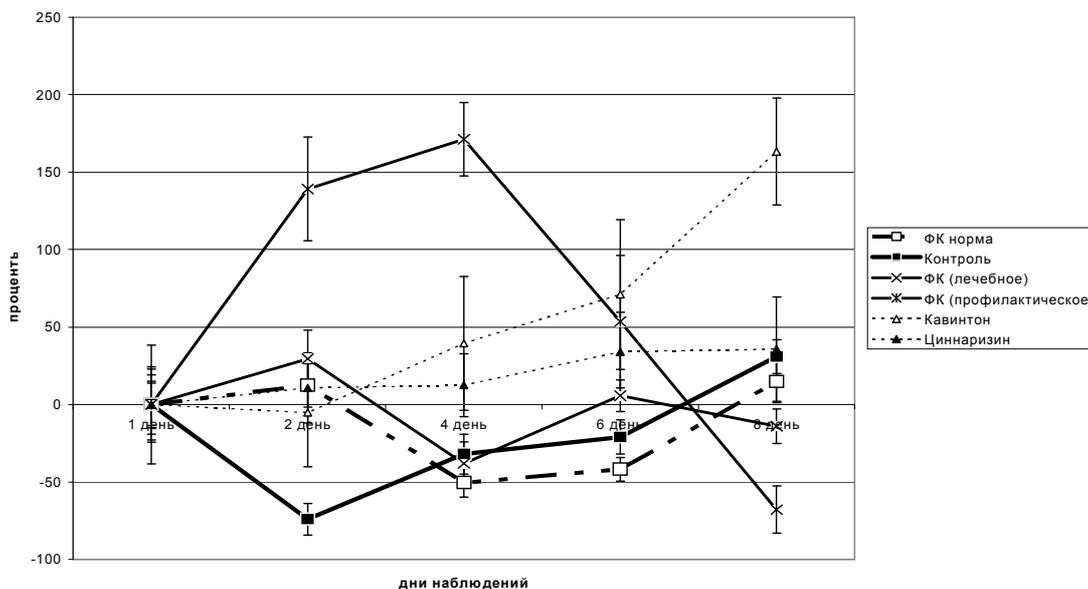


Рисунок 3 – Изменение эмоциональной активности

Показатель группы FK (профилактическое) выше всех показателей на второй и четвертый дни, но ниже всех – на восьмой день. Показатель группы FK (лечебное) достоверно не отличается от показателя группы FK (норма), но выше на шестой день. Показатели групп FK (лечебное) и циннаризина не отличаются достоверно весь период наблюдений. Показатель группы кавинтона на второй и четвертый дни ниже показателя группы FK (профилактическое), и достоверно не отличается от показателей остальных групп; на шестой день выше показателя группы FK (норма), а на восьмой день достоверно выше показателей всех остальных групп.

Анализируя изменение двигательной, исследовательской и эмоциональной активности, можно заключить, что лечебное введение FK (через час после ишемии) и введение циннаризина эффективнее препятствуют развитию нарушений функций мозга ишемизированных крыс, так как менее всего имеют отличий от поведения крыс, получавших FK, но не подверженных ишемии мозга. Однако анализ отличий групп FK (лечебное) и циннаризина от показателей контрольной группы позволяет сделать заключение, что FK имеет преимущество при данных условиях эксперимента.

Библиографический список

1. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Гаевый, М.Д. Фармакология мозгового кровообращения / М.Д. Гаевый. – М.: Медицина, 1980. – 190 с.

УДК 615.322.015:616.61 - 092.9

А.С. Никитина, С.А. Кулешова, О.И. Попова, Н.В. Никитина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение диуретической активности экстрактов травы иссопа лекарственного (*Hyssopus officinalis* L.) и змееголовника молдавского (*Dracosephalum moldavicum* L.), сем. Lamiaceae

Лекарственные препараты диуретического действия широко используются для лечения отеков, сердечной недостаточности, гипертонической болезни, нарушений водно-солевого гомеостаза и др. [2]. Несмотря на наличие большого арсенала современных высокоэффективных мочегонных средств, потребность в новых препаратах растительного происхождения остается значимой. Современные мочегонные средства должны быть эффективными при нарушениях водного и электролитного обмена, не вызывать побочного действия, быть доступными и недорогими. Одним из перспективных направлений является поиск диуретиков растительного происхождения за счет внедрения новых видов и комплексного использования уже употребляемых в официальной медицине лекарственных растений. Поэтому представляло интерес исследовать диуретическую активность малоизученных видов сырья – травы змееголовника молдавского и иссопа лекарственного, провести сравнительное

изучение экстрактов из сырья исследуемых видов с уже известными лекарственными препаратами природного происхождения.

Объектами исследования являлись жидкие экстракты из травы змееголовника молдавского и иссопа лекарственного. Змееголовник молдавский и иссоп лекарственный не образуют в природе зарослей. Изучаемые виды успешно интродуцированы на экспериментальном участке лаборатории лекарственных растений Ставропольского научно-исследовательского института сельского хозяйства (СНИИСХ), где разрабатываются приёмы его культивирования в условиях Ставропольского края. Сырьё для получения экстрактов заготовлено в 2005 году на экспериментальном участке лаборатории лекарственных растений СНИИСХ в период массового цветения растений.

Согласно данным научной литературы и собственным исследованиям, иссоп лекарственный содержит комплекс биологически активных веществ: эфирное масло от 0,3 до 1-2%, дубильные вещества до 8%, флавоноиды (гесперидин, диосмин, иссопин) и др. Отвары иссопа эффективны при лечении воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей [3]. Кроме диуретического, отвары из надземной части растения оказывают желчегонное и антитоксическое действие.

Состав биологически активных веществ змееголовника молдавского изучен недостаточно. В научной литературе присутствуют лишь разрозненные данные о химическом составе сырья. Согласно проведенным нами исследованиям, в надземных частях растения содержится до 0,4-0,6% эфирного масла, 1,03-1,05% флавоноидов (в пересчете на лютеолин), 7,8-8,0% дубильных веществ, 2,72-2,87% органических кислот [4].

Жидкие экстракты из травы змееголовника молдавского и иссопа лекарственного получали методом перколяции (сырьё – экстрагент (1:1)). В качестве экстрагентов использовали спирт этиловый 40% и 70%.

Полученные экстракты представляли собой прозрачные жидкости темно-зеленого и зеленовато-бурого цвета с характерным приятным ароматом.

Диуретическую активность изучали в эксперименте на белых крысах массой 220-250 г по методике В.В. Гацура [5].

В течение суток, предшествующих эксперименту, животные содержались без пищи и воды. Из общего количества животных было сформировано шесть групп, в каждой группе использовались 6 крыс. Четверем группам животных однократно утром натощак вводили перорально через зонд исследуемые водные растворы спиртовых экстрактов растений в дозе 1 мл/100 г массы животного с общей водной нагрузкой 25 мл/кг веса: экстракт 1 – экстракт змееголовника молдавского (спирт этиловый 70%), экстракт 2 – экстракт змееголовника молдавского (спирт этиловый 40%), экстракт 3 – экстракт иссопа лекарственного (спирт этиловый 70%), экстракт 4 – экстракт иссопа лекарственного (спирт этиловый 40%). Одной группе животных аналогичным образом вводили препарат сравнения – фитолизин в дозе, сопоставимой с дозой для человека [2]. Шестая группа, служившая контролем, получала в адекватном количестве воду. Всех животных помещали по одному для постоянного сбора мочи в уроколлекторные камеры, регистрацию диуреза проводили в течение 5 часов. Животные находились без доступа к воде и пище. Наблюдение проводили каждый час, замеряя объем мочи.

Результаты проведенных исследований обработаны статистически по ГФХI и представлены в табл. 1 [1].

Таблица 1 – Влияние экстрактов змееголовника молдавского и иссопа лекарственного на диурез, мл, $M \pm m$, p

Изучаемый объект	Объем мочи (мл), время (мин)				
	30'	60'	120'	180'	300'
Контроль	0,32±0,11	1,12±0,08	1,72±0,07	2,01±0,09	4,28±0,95
Фитолизин	0,61±0,35	3,21±0,62*	3,93±0,91*	4,42±0,61*	4,83±0,24
экстракт 1	0,83±0,12*	3,91±0,32*	6,73±0,15*,×	7,11±0,35*,×	7,12±0,25*,×
экстракт 2	1,63±0,11*,×	3,42±0,35*	5,00±0,11*	5,44±0,12*	6,12±0,32×
экстракт 3	1,44±0,12*,×	4,91±0,23*,×	6,51±0,23*,×	7,00±0,52*,×	7,20±0,94×
экстракт 4	2,35±0,09*,×	4,33±0,06*	7,86±0,10*,×	7,91±0,33*,×	8,24±0,43*,×

Примечание: * – достоверно относительно контроля ($n=6, p<0,05$); × – достоверно относительно препарата сравнения фитолизин.

В результате проведенных исследований установлено, что однократное введение жидких экстрактов змееголовника молдавского 70% и 40% в дозе увеличивает количество выделяемой мочи на 69% и 67% соответственно по сравнению с контролем.

Через 30 минут наблюдений диурез в контрольной группе животных составил в среднем 0,3 мл. На фоне фитолизина объем мочи к этому времени был равен 0,6 мл, что достоверно в 2 раза выше показателя контрольной группы.

Диурез опытных животных, получавших экстракты 1 и 3 на 30-й минуте составил в среднем 0,8 мл и 1,4 мл соответственно, т.е. в 2,5 и 4 раза выше значения контрольной группы. Причем изменения относительно контрольной группы и препарата сравнения были достоверны.

Спустя 60 минут после введения исследуемых объектов, объем мочи на фоне фитолизина был в среднем на 2 мл выше контрольного показателя. Экстракты иссопа лекарственного через 5 часов наблюдений достоверно увеличивали объем мочи относительно контроля в среднем на 300%. Экстракты змееголовника молдавского на 220%.

Относительно фитолизина в аналогичных условиях изменения носили недостоверный характер.

Данная тенденция в приросте объема мочи сохранялась в последующее время опыта и концу наблюдения диурез у животных контрольной группы и группы сравнения составил 4,28 и 4,48 мл соответственно. Экстракты змееголовника молдавского увеличили объем мочи. Но более выраженный эффект оказал экстракт на 70% спирте этиловом.

Экстракты иссопа лекарственного достоверно увеличили объем мочи относительно контроля и препарата сравнения. Их диуретический эффект был выше, чем при введении экстрактов змееголовника молдавского.

Экстракты змееголовника молдавского и иссопа лекарственного оказывают мочегонное действие уже через 30 мин после введения. Максимальный эффект наблюдался через 2 часа, фитолизин в наших исследованиях оказывал мягкий диуретический эффект, значительно меньший по силе действия, чем исследуемые экстракты.

Таким образом, экспериментально установлено, что экстракты змееголовника молдавского и иссопа лекарственного обладают выраженной диуретической активностью, превосходящей эффект комплексного мочегонного препарата-сравнения растительного происхождения фитолизин.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – XI изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 340.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae-Lobeliaceae. – СПб., 1991. – С. 29-31.
4. Никитина, А.С. Изучение основных групп биологически активных веществ травы змееголовника молдавского (*Dracosephalum moldavica* L.), культивируемого в условиях Ставропольского края / А.С. Никитина // Санкт-Петербургские научные чтения: Международный молодежный медицинский конгресс 7-9 декабря 2005 г. – СПб., 2005. – С. 74.
5. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.

УДК 547.272:26:547.333:547.564.4:615.225.2

**В.В. Новикова, А.Е. Орлянская, О.В. Щербаклова, Д.В. Калинин, А.А. Краснова,
С.А. Устинова, Е.В. Семеновых, Б.Я. Сыропятов**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Биологическая активность солей 2-арилоксиэтил-N,N-диалкиламмония с некоторыми неорганическими кислотами

Гемостатические средства, применяемые в современной стоматологической практике, имеют низкую активность. Отсутствие у них противомикробной активности приводит к необходимости дополнительного применения антибиотиков. Поэтому поиск соединений, обладающих одновременно высокой гемостатической и противомикробной активностями, является актуальным.

Исследование влияния соединений на свертывающую систему крови проводили *in vitro* с помощью коагулометра «Минилаб 701». В опытах использовали цитратную кровь (3,8%) в соотношении 9:1. Активность соединений изучали в одинаковой концентрации 1 мг/мл. В качестве эталона сравнения гемостатической активности использовали этазилат в концентрации 1 ЕД/мл крови. Контролем служила цитратная кровь с эквивалентным количеством раствора натрия хлорида 0,9% концентрации, определяли время свертываемости крови, выраженное в процентах по отношению к контролю.

Бактериостатическую активность веществ определяли на кафедре микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии методом двукратных серийных разведений [1] в жидкой питательной среде по отношению к двум штаммам: *S. aureus* ATCC 6538-Р, *E. coli* ATCC 25922. Исходная исследуемая концентрация соединений – 1000 мкг/мл. Микробная нагрузка составила $2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл. Учет результатов проводили через 18-20 ч термостатирования при температуре 37°C. По истечении указанного времени в титрационных рядах определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК), которая ингибировала рост и размножение соответствующего микроорганизма. В качестве эталона сравнения противомикробного действия использовали фурацилин. Вещества, МПК которых составила менее 1000 мкг/мл, считались неактивными.

Скринингу на наличие биологической активности подверглись 14 солей N-2-арилоксиэтил-N,N-диалкиламмония с минеральными кислотами (хлороводородной, бромистоводородной, йодистоводородной, хлорной, азотной, фосфорной). Наибольшую гемостатическую активность проявил N-2-(2'-метилфенокси)-этил-N,N-

диметиламмония гидрохлорид, который статистически достоверно ускорял время свертывания крови на 29,5%, превосходя по активности этамзилат (15,2%). Остальные соединения на гемостаз не влияют.

В отношении *S. aureus* наибольшую активность проявили соединения N-2-(2'-трет-бутоксифенокси)-этил-N,N-диэтиламмония гидрохлорид, N-2-(2'-трет-бутоксифенокси)-этил-N,N-диэтиламмония гидробромид и N-2-(2'-трет-бутоксифенокси)-этил-N,N-диэтиламмония нитрат, МПК которых составила 250 мкг/мл в отношении скрининговых штаммов микроорганизмов.

В отношении *E. coli* наибольшую активность проявили вещества N-2-(2'-трет-бутоксифенокси)-этил-N,N-диэтиламмония гидрохлорид, N-2-(2'-трет-бутоксифенокси)-этил-N,N-диэтиламмония гидробромид и N-2-(2'-метилфенокси)-этил-N,N-диметиламмония гидрохлорид, МПК которых составила 125-250 мкг/мл. Активность веществ находится на уровне фурацилина в отношении штаммов *S. aureus* и *E. coli* (МПК которого составила 250 и 125 мкг/мл, соответственно).

Таким образом, N-2-(2'-метилфенокси)-этил-N,N-диметиламмония гидрохлорид одновременно проявляет искомые виды активности. Поиск веществ, обладающих высоким гемостатическим и противомикробным действием в ряду солей 2-арилоксиэтил-N,N-диалкиламмония перспективен.

Библиографический список

1. Методические указания по изучению противомикробной активности фармакологических веществ / Т.А. Гуськова [и др.] // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 264-270.

УДК 615.31.015:616.132-004.6-018

Ю.А. Огурцов, Е.Ф. Кульбеков, А.Ю. Терехов, Е.Г. Доркина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние «Атероклефита» и «Липанора» на гистологическую картину аорты кроликов с моделью холестеринового атеросклероза

Изучали антисклеротическое действие «Атероклефита» и «Липанора».

Опыты проводили на кроликах массой 2,8-3,0 кг. Для создания модели атеросклероза кроликам в течение трех месяцев вводили холестерол в дозе 0,3 г/кг массы в виде раствора внутрь. Опытной группе кроликов вводили «Атероклефит» на протяжении того же периода времени, что и холестерол, перорально, в дозе 1 мл/кг в виде раствора спирта этилового 40%. Контрольная группа кроликов получала растворитель – спирт этиловый 40%. В качестве препарата сравнения использовали «Липанор» в дозе 50 мл/кг массы.

Опыты показали, что макроскопически на продольном разрезе аорты кроликов из группы интактных животных поверхность аорты со стороны интимы гладкая, блестящая, молочно белого цвета по всей поверхности, включая дугу аорты. Четко просматриваются устья *vasa vasorum* (сосуды сосудов), по периферии которых какие-либо образования отсутствуют. Эрозий, изъязвлений, кровоизлияний, бляшек и других патологических изменений в интима аорты не обнаружено (рис. 1 и 2).



Рисунок 1 – Аорта интактных кроликов (зона дуги аорты)

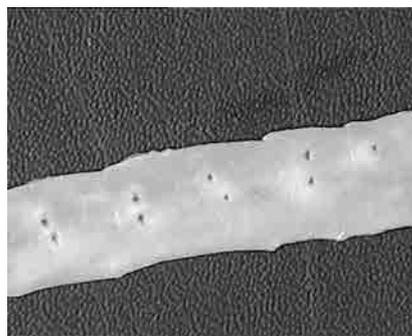


Рисунок 2 – Аорта интактных кроликов (зона грудной аорты)

При микроскопическом исследовании поперечных срезов аорты ярко просматриваются все анатомические слои – эндотелий, подэндотелиальный, мышечный в составе которого определяются окончатые эластиновые мембраны, гладкомышечные клетки, сосуды сосудов и адвентициальный слой. Патологических изменений в стенке аорты не обнаружено.

В группе животных, длительное время получавших холестерол без лечения, на внутренней поверхности аорты сформировались атероматозные бляшки. Наиболее интенсивное атеросклеротическое поражение локализуется в зоне дуги аорты и вокруг устьев *vasa vasorum*. Процент пораженной площади дуги аорты достигает 87%. Бляшки представляют собой асимметрично расположенные (в зоне дуги аорты) аморфные плотные образования беловато-желтого цвета, выступающие в просвет сосуда. Бляшки сливаются, образуя большие конгломераты или цепочки (рис. 3).

При микроскопическом исследовании просвет сосуда в зоне образования атеросклеротической бляшки сужен. Стенка резко утолщена за счет атеросклеротических бляшек, которые содержат три компонента – клеточный, волокнистый и липидный. Клеточный компонент, расположенный в соединительнотканной покрышке, включает в себя гладкомышечные клетки, макрофаги и лейкоциты, а в зонах под покрышкой и по бокам от нее смесь из пенистых макрофагов, пенистых гладкомышечных клеток и лимфоцитов. Волокнистый компонент состоит из внеклеточного матрикса соединительной ткани. Основная масса липидного компонента представлена некротизированным центром, состоящим преимущественно из липидов, пенистых клеток и детрита. Изъязвления интимы, интрамуральные кровоизлияния, разрывы покрышки отсутствуют, что свидетельствует о свежести бляшек.

В группе животных, длительное время получавших холестерол, на фоне лечения атероклефитом на внутренней поверхности аорты также сформировались атероматозные бляшки, однако в данной группе животных атероматозные изменения аорты были значительно менее выражены. Процент пораженной площади дуги аорты составлял 18%. Высота бляшек и, соответственно, степень облитерации просвета аорты также была значительно ниже, чем в контрольной группе, не получавшей «Атероклефит» (рис. 4).

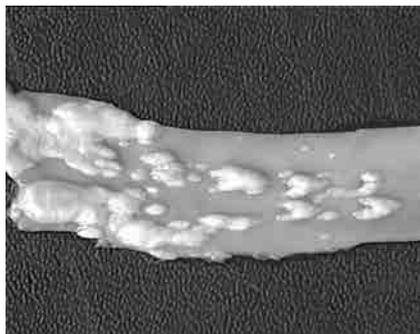


Рисунок 3 – Аорта кроликов, получавших холестерол без лечения



Рисунок 4 – Аорта кроликов, получавших холестерол на фоне лечения «Атероклефитом»

В группе животных, длительное время получавших холестерол на фоне лечения «Липанором» морфологическая картина в целом напоминала вышеописанную. Процент атероматозного поражения внутренней поверхности аорты составлял 22% (рис. 5).

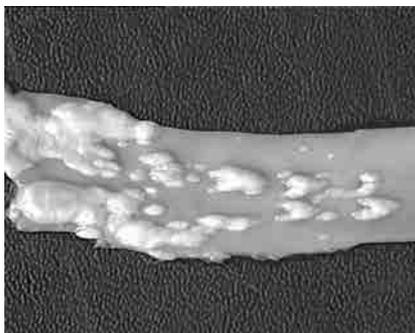


Рисунок 5 – Аорта кроликов, получавших холестерол на фоне лечения «Липанором»

Вывод. «Атероклефит» в указанных дозах снижает выраженность атеросклеротических изменений в аорте несколько эффективнее, чем «Липанором».

Библиографический список

1. Пальцев, М.А. Патологическая анатомия: учебник: в 2-х т. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М.: Медицина, 2001. – С. 124.

УДК 616.31:615.454.14

С.В. Опарин, Ю.Т. Новиков, Н.Ю. Сулычева

Дорожная стоматологическая поликлиника станции Свердловск, г. Екатеринбург

ООО «Аптека Реагент», г. Тюмень

Применение мексидола в композиции лекарственных препаратов, иммобилизованных на желатиновых шинах

Заболевания пародонта представляют собой одну из важнейших проблем современной стоматологии. Высокая распространённость воспалительных заболеваний пародонта среди взрослого населения, наличие клинических форм, приводящих к разрушению зубо-челюстной системы и потере зубов, недостаточная эффективность лечения и частота возникновения рецидивов заболевания диктуют необходимость поиска оптимальных средств и методов лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) с учётом механизмов развития болезни [4,5,8].

Приняв за основу современные представления о патогенезе ВЗП, для активной патогенетической терапии мы с 2001-го года успешно применяем в клинике лекарственные препараты, иммобилизованные на желатиновом носителе – лекарственные желатиновые плёнки и лекарственные стоматологические шины (ЛСШ), или лекарственные желатиновые шины (ЛЖШ) (рис. 1) [1,2,6,7,10,11,12].



Рисунок 1 – Лекарственные желатиновые шины

Лекарственные желатиновые плёнки (патент РФ № 2147874) выпускаются ООО «Аптека Реагент» (г. Тюмень) с 1977 года (лицензия ТБ-ф-А № 684197 от 09.07.1997, ТБ-ф-А № 684865 от 19.07.2000, лицензия ТБ-ф-Г № 608538 от 24.07.2003). Обладая всеми преимуществами иммобилизованных лекарственных препаратов пролонгированного действия, они содержат в своём ассортименте более ста различных фармакологических препаратов. Данный факт позволил нам подобрать оптимальные композиции препаратов для эффективной терапии и профилактики ВЗП.

Изготовленные на основе полимера лекарственные плёнки относятся к иммобилизованным системам, полученным путём включения действующего вещества в полимерный носитель. Роль последнего в лекарственных плёнках выполняет желатин, получаемый путём частичного гидролиза коллагена. Как основа для лекарствен-

ных плёнок, желатин обладает такими положительными свойствами, как натуральность, отсутствие видовой специфичности вследствие высокой степени гидролиза, гемостатическое действие, доступность, дешевизна, хорошие технологические характеристики. Для применения в стоматологии, желатин удобен тем, что при растворении в полости рта и всасывании через слизистую оболочку полости рта он выступает не только как носитель действующего вещества, но и как донор пластического материала для последующей регенерации поражённых тканей пародонта.

Изготавливая новый лекарственный препарат – ЛСШ (заявка № 2004129557), мы преследовали цель – создание эффективного, безопасного, простого в употреблении, экономически доступного лекарственного препарата, обладающего пролонгированным терапевтическим действием и «адресным», непосредственным воздействием на очаг патологии. По своим размерам (2×5×100 мм) ЛСШ максимально адаптирована для применения в полости рта, оказывает терапевтическое воздействие равномерно на всю челюсть пациента. Благодаря хорошей эластичности, высокой степени адгезии к слизистой оболочке десны и оптимальным размерам, лекарственные шины легко помещаются в область преддверия рта, прочно фиксируются и не причиняют каких-либо неудобств пациенту (рис. 1, 2).



Рисунок 2 – ЛСШ после помещения её в область преддверия полости рта

Предварительные исследования желатиновых масс с иммобилизованными в них лекарственными веществами показали возможность значительного снижения доз последних без ослабления терапевтического действия [1,14]. Доза лекарственного препарата в ЛСШ рассчитана для непосредственного воздействия в контакте с очагом патологии. Таким образом, при направленной доставке лекарственного вещества терапевтический эффект может быть обеспечен дозой порядка 10% от таковой в обычной лекарственной форме, причём со снижением разовой и курсовой доз повышается избирательность действия лекарственных веществ и безопасность лечения [1].

Основываясь на современных представлениях о патогенетических механизмах ВЗП, задачи, стоящие перед местной терапией данных заболеваний, можно определить следующим образом: 1) Активная антимикробная и противовоспалительная терапия, направленная на подавление жизнедеятельности патогенной микрофлоры и проявлений воспаления в тканях десны; 2) Активизация местного иммунитета полости рта и восстановление его показателей до состояния нормы; 3) Устранение отёка, венозного застоя, нарушений микроциркуляции и явлений экссудации и пролиферации, восстановление реологических свойств крови; 4) Восстановление целостности, текстуры и эластичности тканей десны для предотвращения их реинфицирования; 5) Оказание антиоксидантного воздействия на ткани пародонта.

Подбирая лекарственные препараты для иммобилизации в ЛСШ и решения поставленных задач, мы руководствовались следующими принципами:

- а) безопасность применения;
- б) эффективность при местном применении;

- в) поливалентность терапевтического действия препарата по отношению к воспалительному процессу в тканях пародонта;
- г) совместимость с желатиновым носителем без изменения свойств препарата.

Мы использовали для решения указанных выше задач ЛСШ с малавитом, тренталом, тимогеном и коллагеном.

Единственным из ключевых звеньев патогенетической терапии ВЗП, «неохваченных» нами в данной композиции, оказался вопрос антиоксидантного воздействия на очаг патологии в тканях пародонта. Попытки применения в ЛСШ витаминных препаратов (ретинол, токоферол) и микроэлементов (цинк, селен) не принесли ожидаемых результатов.

Появление на отечественном фармацевтическом рынке современного синтетического антиоксиданта «Мексидол» с широким спектром терапевтического действия и публикация в литературных источниках значительного количества статей об успешном и эффективном применении мексидола для терапии стоматологических заболеваний и пародонтита в частности, подвигли нас на попытку использования иммобилизованного на ЛСШ мексидола в качестве антиоксидантного, антигипоксического и мембранопротекторного препарата для патогенетической терапии ВЗП [3,9,13,15].

В основу работы были положены результаты динамического клинического наблюдения и комплексного лечения пациентов с заболеваниями пародонта, обратившихся за медицинской помощью в Дорожную стоматологическую поликлинику г. Екатеринбурга.

Для решения поставленных задач нами было обследовано и проведено лечение 66 человек, в том числе 12 мужчин и 44 женщин в возрасте от 19 до 46 лет с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) лёгкой степени. Пациентов с ХГП разделили на две равные группы, сопоставимые по полу, возрасту и характеру клинических проявлений заболевания. Контрольную группу составили 23 человека с клинически здоровым пародонтом.

Для диагностики заболеваний пародонта использовали классификацию, принятую президиумом секции пародонтологов Стоматологической ассоциации России (2001 г.).

При осмотре контрольной группы с клинически здоровым пародонтом (23 человека) наблюдали слизистую оболочку десны бледно-розового цвета, плотную при зондировании, с сохранением зубодесневого прикрепления. Кровоточивость при зондировании отсутствовала. У некоторых обследуемых (в 10 случаях) отмечалось наличие незначительного количества мягкого зубного налёта. Гигиенические и пародонтальные индексы в контрольной группе составили: гигиенический индекс (ГИ) – $0,36 \pm 0,08$; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) – $9,43 \pm 1,86$; пародонтальный индекс Рассела (ПИ) – $0,17 \pm 0,06$.

Пациенты с ХГП лёгкой степени предъявляли жалобы на кровоточивость дёсен при чистке зубов и приёме твёрдой пищи, неприятный запах изо рта, чувство дискомфорта и болезненности дёсен. При объективном обследовании больных этой группы определялись гиперемия и отёчность маргинальной десны, повышенная кровоточивость. Во всех случаях имели место мягкий и твёрдый зубной налёт, а также над- и поддесневые зубные отложения преимущественно на апроксимальных и язычных поверхностях фронтальных зубов, язычных поверхностях моляров и премоляров. Глубина пародонтальных карманов достигала 3,5 мм. Подвижность зубов была в пределах физиологической нормы. Среднее значение ГИ было равно $1,58 \pm 0,3$. Среднее значение РМА было равно 34,4%; ПИ – $0,76 \pm 0,07$; ИК – $1,5 \pm 0,6$.

Всем пациентам с ХГП проводилась базовая терапия, включающая в себя контролируемую гигиену полости рта, устранение местных этиологических факторов, приводящих к микротравме и функциональной перегрузке тканей пародонта. По показаниям проводилось избирательное пришлифовывание зубов для коррекции окклюзионных нарушений. Затем под аппликационным обезболиванием проводили механический этап терапии, включающий в себя удаление над- и поддесневых зубных отложений ручным и аппаратным способом с последующей полировкой шеек зубов и их флюоризацией.

По окончании базового курса терапии пациентов обучали использованию ЛСШ и назначали схему применения лекарственных веществ, иммобилизованных на ЛСШ для самостоятельного использования с обязательным врачебным контролем на этапах лечения.

В первой группе пациентов с ХГП лёгкой степени тяжести проводилась местная терапия с использованием композиции иммобилизованных на ЛСШ лекарственных препаратов по описанной выше схеме. Во второй группе пациентов с ХГП лёгкой степени в композицию иммобилизованных на ЛСШ лекарственных препаратов был добавлен мексидол, в первые три дня лечения пациенты перед сном применяли ЛСШ с мексидолом для оказания антиоксидантного, антигипоксического и мембранопротекторного действия. Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики.

В результате проведённых терапевтических мероприятий наблюдалась стабилизация патологических процессов в тканях пародонта в обеих группах обследуемых. Во второй группе наблюдения воспалительные явления были ликвидированы или значительно уменьшены (по клиническим данным) уже на 3–4 сутки, тогда как в

первой группе данное состояние достигалось на 5-7 сутки лечения. По окончании курса терапии отмечалось достоверное снижение индексов воспаления пародонта ($p < 0,05$) в обеих группах наблюдения (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели клинического состояния тканей пародонта у пациентов с ХГП лёгкой степени до и после проведения комплексного лечения

Индексы	1-я группа (ХГП)				2-я группа (ХГП)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
ГИ	1,58±0,3		0,36±0,3		1,58±0,3		0,33±0,1	
РМА	34,4%		13,6±0,06%		34,4%		10,8±0,08%	
ПИ	0,76±0,07		0,49±0,01		0,76±0,07		0,36±0,06	
ИК	1,5±0,6		0,3±0,03		1,5±0,06		0,1±0,06	
Образование вакуум-гематом	в обл. резц.	в обл. моляр.	в обл. резц.	в обл. моляр.	в обл. резц.	в обл. мол.	в обл. резц.	в обл. моляр.
	33,5±3,6	42,5±4,0	46,6±3,6	80,0±4,6	33,5±3,6	42,5±4,0	48,6±3,0	82,5±5,5

Согласно данным, представленным в таблице, в обеих группах наблюдения к моменту окончания курса комплексной терапии значения индекса ИГ соответствовали норме, значения пародонтальных индексов достоверно снизились ($p < 0,05$), соответственно: РМА – на 60,47% в первой группе и на 68,61% – во второй; ПИ – на 35,53% в первой группе и на 52,64% – во второй; ИК – на 80% в первой группе и на 93,4% – во второй. Показатели стойкости капилляров достоверно увеличились и были максимально приближены к нормальным значениям. Глубина пародонтальных карманов уменьшилась до 2-2,5 мм, при этом количество сектантов с пародонтальными карманами глубиной до 3,5 мм снизилось на 50% (с $2,85 \pm 0,05$ до $1,25 \pm 0,14$; $p < 0,001$). О стабилизации состояния тканей пародонта свидетельствует и тот факт, что после проведения курса комплексной терапии в динамике диспансерного наблюдения (через 3 месяца) у 92% пациентов первой группы и у 96% пациентов второй группы наблюдалась стойкая ремиссия заболевания.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что применение мексидола для антиоксидантной терапии в качестве отдельного звена патогенетического воздействия в составе композиции иммобилизованных на ЛСШ лекарственных препаратов позволяет более эффективно и в более короткие сроки достигать состояния полного выздоровления и стойкой ремиссии у пациентов с ХГП лёгкой степени.

Библиографический список

1. Новая адресная иммобилизованная лекарственная форма – лекарственные желатиновые пленки / В.Н. Ананьев [и др.]. – М.: Медицинская книга, 2004. – 214 с.
2. Методические рекомендации по применению лекарственных желатиновых пленок, желатиновых гранул, ушных желатиновых трубочек / В.Н. Ананьев [и др.]. – Тюмень: ТГМА. – 2004. – 26 с.
3. Воскресенский, О.Н. Роль липидной перекисидации в патогенезе пародонтитов / О.Н. Воскресенский, Е.К. Ткаченко // *Стоматология*. – 1991. – № 4. – С. 51.
4. Григорьян, А.С. Концепция патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов // *Труды 8-го съезда СТАР*. – М., 2003. – С. 214-216.
5. *Болезни пародонта* / А.С. Григорьян [и др.]. – М.: МИА, 2004. – 287 с.
6. Заявка № 2003131089 РФ. Лекарственные желатиновые шины для лечебного воздействия на квадрант или челюсть в целом / В.Н. Ананьев, Ю.Т. Новиков, В.А. Фурин, С.В. Опарин.
7. Заявка № 2004129557 РФ. Способ лечения пародонтита средней степени тяжести / С.В. Опарин, Ю.Т. Новиков, В.Н. Ананьев, В.А. Фурин, С.А. Чемезов.
8. Канкаян, А.П. *Болезни пародонта* / А.П. Канкаян, В.К. Леонтьев. – Ереван, 1998. – 358 с.
9. Лемецкая, Т.И. Мексидол – новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова // *Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России*. – М., 2000. – С. 223-226.
10. Опарин, С.В. Лечение ятрогенных эндодонтических поражений с применением иммобилизованных лекарственных форм / С.В. Опарин, М.П. Харитонова, В.М. Каменских // *Стоматология XXI века. Вопросы эндодонтии*. – Пермь, 2002. – С. 18.
11. Применение лекарственных желатиновых пленок в ЛОР-практике, стоматологии для лечения пародонтита / С.В. Опарин [и др.] // *Фундаментальные вопросы фармакологии*. – М., 2003. – С. 66.
12. Методические рекомендации по применению лекарственных желатиновых пленок в пародонтологии / С.В. Опарин [и др.]. – Тюмень: ТГМА, 2004. – 21 с.
13. Интегральный коэффициент, характеризующий свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту, и новый «остаточный» коэффициент, отражающий результативность применения антиоксидантов при пародонтите / Ю.А. Петрович [и др.] // *Стоматология*. – 2001. – № 1. – С. 38-41.
14. Фурин, В.А. Разработка методов применения лекарственных желатиновых пленок в военной и гражданской медицине: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Фурин В.А. – Уфа, 2004. – 24 с.
15. Тургенева, Л.Б. Влияние мексидола на течение хронического генерализованного пародонтита / Л.Б. Тургенева, В.Е. Новиков, Л.Д. Смирнов // *Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция: материалы 3 Всерос. конф.* – М., 2002. – С. 125-127.

УДК 615.322:582.929.4:581.6

Ф.С. Ортобаева, В.А. Челомбитько, И.И. Клишина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение антимикробной активности травы котовника крупноцветкового (*Nepeta grandiflora* Vieb.)

Исследуя компонентный состав эфирного масла котовника крупноцветкового методом газовой хромато-масс-спектрологии, нами было идентифицировано 38 соединений из 44, представленных в основном соединениями терпенового ряда, среди которых преобладал 1,8-цинеол (~40%) и кариофиллен-оксид (~33%) [4].

Учитывая, что у листьев эвкалипта в эфирном масле главным компонентом являются также цинеол (не менее 60%) [2], а его препараты широко используются как антисептические и противовоспалительные средства, используемые при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (включая бронхит), сопровождающихся образованием трудноотделяемого бронхиального секрета и кашлем, лечении инфицированных ран в виде настоя и отвара, для полосканий, ингаляций, промываний, орошений и для обработки свежих ссадин [3], целесообразным является сравнение антимикробной активности травы котовника с листьями эвкалипта.

Для определения антимикробной активности были использованы водный настой и сухие экстракты травы котовника крупноцветкового (экстрагенты 40% и 70% спирт этиловый), в качестве контроля использовали листья эвкалипта настоек.

Определение антимикробной активности котовника крупноцветкового проводили методом диффузии в агар (способ «колодцев») [1]. Метод основан на оценке угнетения роста тест-микроорганизмов определенными концентрациями испытуемого средства. Для проверки антимикробной активности мы использовали 24-часовые тест-культуры, выращенные на скошенном мясептонном агаре:

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. <i>Staphylococcus aureus</i> (209) | 6. <i>Escherichia coli</i> 055 |
| 2. <i>Staphylococcus aureus</i> (Макаров) | 7. <i>Shigella flexneri</i> 266 |
| 3. <i>Staphylococcus aureus</i> (Type) | 8. <i>Bacillus subtilis</i> L2 11 |
| 4. <i>Staphylococcus epidermidis</i> Wood-46 | 9. <i>Bacillus anthracoides</i> -96 |
| 5. <i>Escherichia coli</i> 675 | 10. <i>Bacillus anthracoides</i> -1 |

После инкубации в течение 18-20 часов диаметр зон угнетения роста измеряли с помощью миллиметровой линейки.

Оценка результатов проводилась по диаметру зон задержки роста вокруг «колодца», включая диаметр самого «колодца». При этом использовали следующие критерии антимикробной активности:

- отсутствие зоны задержки роста – испытуемая культура не чувствительна к данной концентрации препарата;
- диаметр зоны задержки роста 10 мм – умеренная чувствительность культуры к данной концентрации препарата;
- диаметр зоны задержки роста более 10 мм – высокая чувствительность испытуемой культуры к данной концентрации препарата.

Результаты определения антимикробного действия исследуемых лекарственных форм приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Антимикробное действие некоторых лекарственных форм из травы котовника крупноцветкового

Состав лунок	Диаметр зоны задержки роста тест-культур микроорганизмов, мм									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Водный настой котовника травы	14	12	12	14	—	—	14	—	—	—
Водный настой эвкалипта листьев	17	16	16	15	—	15	17			
Экстракт котовника сухой (экстрагент – спирт 70%)	14	12	12	15	—	—	15	11	11	11
Экстракт котовника сухой (экстрагент – спирт 40%)	16	13	12	12			15	12	11	12

Результаты проведенных микробиологических исследований свидетельствуют, что водные настои котовника (опыт) и эвкалипта (контроль) обладают сходным антимикробным действием в отношении грамположительных кокков из рода *Staphylococcus*. Антибактериальное действие в отношении энтеробактерий у водного настоя эвкалипта более выраженное, так как он угнетает рост *Shigella flexneri* 266 и *Shigella sonnei*. Водный настой котовника угнетает рост только *Shigella sonnei*, наиболее распространенных в настоящее время возбудите-

лей дизентерии. В отношении грамположительных спорообразующих микроорганизмов рода *Bacillus* не выявлено антимикробного действия.

У сухих экстрактов котовника (экстрагент спирт этиловый 70% и 40%) выявлено более выраженное антимикробное действие в отношении грамположительных кокков из рода *Staphylococcus* и спорообразующих микроорганизмов рода *Bacillus*. В отношении энтеробактерий у исследуемых экстрактов не выявлено антимикробного действия в отношении *Escherichia coli* 675 и бактерий *Shigella sonnei*.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 издание. – М.: «Медицина», 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие / под ред. Г.П. Яковлева. – СПб.: СпецЛит., 2006. – 845 с.
3. Пронченко, Г.Е. Лекарственные растительные средства: справочник / Г.Е. Пронченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 288 с.
4. Хачирова, Ф.С. Компонентный состав эфирного масла надземной части *Nepeta grandiflora* Vieb. (сем. Lamiaceae) / Ф.С. Хачирова, В.А. Челомбитко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: материалы 58-й межрегион. конф. по фармации, фармакологии. – Пятигорск, 2003. – 594 с.

УДК 615.28'454.1:546.15].015

Н.В. Постникова, С.А. Кулешова, Н.В. Чагелишвили

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение антимикробного и ранозаживляющего действия мазей с йодопирином

Эффективное лечение инфицированных ран и ожогов является важной проблемой современной медицины, для решения которой необходимы лекарственные средства с выраженным антимикробным и ранозаживляющим действием в удобной форме применения. Известен широкий спектр антимикробного действия йода и отсутствие к нему резистентности у микроорганизмов, что особенно важно в условиях нарастания устойчивости возбудителей инфекций к химиотерапевтическим препаратам. Вместе с тем удобной лекарственной формой для лечения открытых ран и ожогов являются мази.

Исходя из изложенного в работе поставлена задача изучить антибактериальное и ранозаживляющее действие мазей с йодопирином. Йодопирон – комплексное соединение йода с калия йодидом и поливинилпирролидоном, обладающее широким спектром антимикробного действия, в котором йод полностью утратил свои токсические, аллергические и прижигающие свойства, что обусловило его применение в качестве антисептического, ранозаживляющего и противоожогового средства.

В работе были изучены 4 вида мазей, содержащих одинаковое количество (5%) йодопирона, но различающихся по типу основ: 1) гидрофильная – полиэтиленгликолевая (ПЭГ-6000); 2) гидрофильная – 5% раствор метилцеллюлозы; 3) гидрофобная – вазелин; 4) гидрофильно-липофильная (основа Кутумовой). Препаратом сравнения служила мазь «Бетадин» с 10% содержанием повидон-йода (ЭГИС А.О. Будапешт-Венгрия).

Антибактериальное действие этих мазей определяли способом «колодцев», в основу которого положен фармакопейный метод диффузии в агар при определении антимикробной активности антибиотиков [1]. Антибактериальное действие изучали по отношению к 8-ми тест-культурам: стафилококкам (№ 1, 2, 3, 4), энтеробактериям (№ 5, 9) и бациллам (№ 10, 12). Тест-культуры: 1. *Staphylococcus aureus* 209-P; 2. *Staphylococcus aureus* (Макаров); 3. *Staphylococcus aureus* «Type»; 4. *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 5. *Escherichia coli* 675; 9. *Shigella sonnei* III d; 10. *Bacillus subtilis* L₂; 12. *Bacillus anthracoides*-1. Контролями служили соответствующие мазевые основы. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Антимикробное действие мазей с йодопирином*

№ мази	Диаметр зоны задержки роста, мм							
	Тест - культуры							
	1	2	3	4	5	9	10	12
1	14	13	14	17	12	29	15	13
2	12	12	12	12	9	20	10	10
3	7	8	7	7	7	13	8	7
4	10	10	9	9	7	16	9	7
Основы 1, 2, 3, 4	—	—	—	—	—	—	—	—
Мазь «Бетадин»	13	12	12	16	12	22	15	13

*Оценка результатов: отсутствие зоны задержки роста, антибактериальное действие не выявлено; диаметр зоны задержки роста (Дзз) до 10 мм – антибактериальное действие слабое; Дзз свыше 10 мм – антибактериальное действие выражено.

Результаты исследований выявили более выраженное антибактериальное действие № 1 и № 2 мазей (на гидрофильных основах) по сравнению с № 3 и № 4 мазями. При этом мазь (№ 1) на основе полиэтиленгликоля по антибактериальному действию превосходила другие исследуемые мази (№ 2, 3, 4) с йодопирином, не уступая мази «Бетадин» и даже превосходя ее по отношению к *Shigella sonnei*.

Ранозаживляющий эффект изучали на крысах на модели линейных ран. Контрольной группой были нелеченные животные. Группе сравнения применяли известный аналог, содержащий йодовидон, мазь «Бетадин» (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние мазей с йодопирином на процесс регенерации кожи у крыс, М±m

Дни лечения	Контроль	Мазь «Бетадин»	Мазь с йодопирином на ПЭГ-6000	Мазь с йодопирином на МЦ
1	6,44±0,32	6,2±0,45	6,35±0,49	6,53±0,43
5	3,93±0,36	2,81±0,33 ^x	2,53±0,27 ^x	1,89±0,32 ^{x#}
7	3,66±0,37	2,86±0,42	2,09±0,31 [#]	1,97±0,31 ^{x#}
10	3,57±0,35	2,93±0,19	1,57±0,21 [#]	2,27±0,47 ^x
13	3,29±0,18	2,37±0,23 ^x	0,44±0,09 ^{x#Δ}	1,89±0,25 ^{x#}
15	2,73±0,15	1,42±0,18 ^x	0,09±0,02 ^{x#Δ}	1,02±0,23 ^x
16	2,37±0,06	0,92±0,11 ^x	0±0	0,67±0,09 ^x
19	1,32±0,07	0,38±0,06 ^x		0±0
20	1,01±0,05	0,21±0,06 ^x		
21	0,67±0,03	0±0		
23	0±0			

Примечание: ^x – результаты достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$); [#] – результаты достоверны по отношению к мази «Бетадин» ($p < 0,05$); ^Δ – результаты достоверны по отношению к мази на МЦ ($p < 0,05$).

Исследуемые мази ежедневно наносили на раны, параллельно контролировали площадь ран, которая являлась критерием оценки регенерирующей активности [2]. Мазь с йодопирином на полиэтиленгликолевой основе вызывала полную регенерацию кожи на 16-ый день, мазь на метилцеллюлозной основе – на 19-ый день, мазь «Бетадин» – на 21-ый день. У контрольных крыс самозаживление кожи наблюдали на 23-ий день. Эти данные свидетельствуют о более эффективном процессе регенерации кожи при воздействии мазей с йодопирином, особенно на полиэтиленгликолевой основе, по сравнению с мазью «Бетадин».

Таким образом, у дерматологической мази с 5% йодопирона на основе полиэтиленгликоля выявлено выраженное антибактериальное и ранозаживляющее действие, что может служить основанием для дальнейшего углубленного её изучения как антибактериального средства для лечения инфицированных ран и ожогов.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 210-213.
2. Теория и практика местного лечения гнойных ран (проблемы лек. терапии) / под ред. Б.М. Даценна. – Киев: Здоровье, 1995. – 384 с.

УДК 615.22.012.015:616.831-005-084-092.9

М.А. Приходько, Л.М. Макарова, В.Е. Погорельый, С.Я. Скачилова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Всероссийский научный центр биологически активных веществ, г. Старая Купавна

Влияние производного аповинкаминовой кислоты на параметры церебральной гемодинамики в постишемическом периоде

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в раскрытии механизмов ишемических и реперфузионных повреждений мозга. Тем не менее острое нарушение мозгового кровообращения занимает одно из ведущих мест в мировой статистике по заболеваемости и смертности, поэтому проблема терапии и предупреждения цереброваскулярной патологии остается в современной медицине исключительно актуальной [1]. В лаборатории химического синтеза ВНИЦ БАВ был произведен синтез соли аповинкаминовой кислоты и глицина (ЛХТ 2-02). Аповинкаминовая кислота занимает особое место среди нейропротекторных препаратов, так как увеличивает кровоснабжение прежде всего пораженной области, не вызывая феномена обкрадывания, а также значительно увеличивает микроциркуляцию мозговой ткани [2]. Глицин оказывает многокомпонентное противоишемическое действие: улучшает метаболические процессы в мозге, связывает эндогенные токсические соединения (альдегиды, кетоны), активирует естественную тормозную нейротрансмиссию [3]. Учитывая вышеиз-

ложенное, представляется актуальным экспериментальное изучение влияния соли винпоцетина и глицина на церебральное кровообращение в условиях реперфузионного повреждения мозга.

Целью работы явилось изучение влияния ЛХТ 2-02 на параметры церебральной гемодинамики в постишемическом периоде.

Опыты проводились на белых крысах-самцах массой 250-280 г с использованием уретанового наркоза. Определение объемной скорости мозгового кровотока проводилось методом водородного клиренса [4]. В качестве параметров церебральной гемодинамики были изучены мозговой кровоток (МК) и сопротивление сосудов мозга (ССМ) при одновременной фиксации системного артериального давления (САД). Соединение ЛХТ 2-02 вводилось внутривенно профилактически в дозах 5, 10 и 20 мг/кг. Контрольной группе животных вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Профилактическое введение ЛХТ 2-02 при ишемии мозга в дозе 5 мг/кг (табл. 1) не оказывает существенного влияния на фазу гиперемии, но достоверно увеличивает мозговой кровоток на 60 минуте эксперимента на $45,7 \pm 19,6\%$ относительно исхода (в контроле данный показатель падает). Повышение мозгового кровотока связано с отсутствием (в отличие от нелеченых животных) снижения системного артериального давления и увеличения сопротивления сосудов мозга спустя час после начала опыта. Профилактическое применение исследуемого соединения в дозах 10 и 20 мг/кг (табл. 1) препятствует увеличению мозгового кровотока в период рикошетной перфузии: достоверных изменений данного показателя на 5 минуте эксперимента не отмечается, в то время как в контроле мозговой кровоток повышается на $30,4 \pm 10,4\%$ относительно исхода. Блокирование фазы гиперемии связано с повышением сопротивления сосудов мозга на $10,5 \pm 2,9\%$ относительно исхода при использовании дозы 10 мг/кг и на $61,3 \pm 23,3\%$ при применении дозы 20 мг/кг, так как достоверных изменений системного артериального давления не отмечается. Восстановления мозгового кровотока при введении ЛХТ 2-02 в дозах 10 и 20 мг/кг не фиксируется.

Таблица 1 – Влияние ЛХТ 2-02 в дозах 5, 10 и 20 мг/кг на МК, САД и ССМ при профилактическом введении в постишемическом периоде

Время наблюдений, мин.	Показатели	Доза		
		5 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
Исходные показатели	МК	103,0±19,5	67,5±4,7	72,5±10,1
	САД	106,0±2,2	116,0±1,1	107,0±2,7
	ССМ	1,97±0,34	1,8±0,09	1,6±0,13
Изменения показателей в % от исходных величин				
5	МК	+34,4±20,0	+0,25±7,7*	-4,1±14,5*
	САД	+9,8±5,9	+11,5±5,6	+12,8±6,7
	ССМ	-13,5±11,2	+10,5±2,9 [×] *	+61,3±23,3 [×] *
15	МК	+63,0±18,5 [×] *	-31,0±6,9 [×]	-5,5±13,0*
	САД	+7,7±4,8*	+13,7±2,3 [×] *	+8,8±2,6 [×] *
	ССМ	-23,6±9,5 [×] *	+91,0±21,0 [×]	+51,0±30,0
30	МК	+1,0±8,5*	-30,5±8,6 [×]	+20,3±29,3
	САД	+8,7±3,8*	+4,7±1,8 [×] *	-2,3±3,8*
	ССМ	+15,0±7,2	+111,0±36,0 [×]	+21,5±19,8
60	МК	+45,7±19,6 [×] *	-35,0±7,0 [×]	-16,3±5,7 [×]
	САД	+1,2±2,7*	-2,2±1,8*	-12,6±3,5 [×] *
	ССМ	-7,0±7,6*	+73,0±18,0 [×] *	+12,3±15,6

Примечание: изменения статистически значимы ($p < 0,05$): [×] – относительно исходных значений; * – относительно контрольных опытов.

Выводы. Профилактическое введение ЛХТ 2-02 в дозе 5 мг/кг способствует восстановлению мозгового кровотока на 60 минуте эксперимента. В дозах 10 и 20 мг/кг данное соединение приводит к уменьшению фазы гиперемии.

Библиографический список

1. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Механизм церебропротекторного действия кавинтона в условиях ишемии мозга / В.Е. Погорельный [и др.]. – Пятигорск, 1998. – 27 с. – Деп. в ВИНТИ РАН 12.11.98, № 3268-В98.
3. Гусев, Е.И. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, И.А. Комиссарова // Неврология и психиатрия. – 1999. – № 2. – С. 12-20.
4. Гаевый, М.Д. Методика воспроизведения острых изменений артериального давления для изучения регуляторных реакций сосудов головного мозга / М.Д. Гаевый, В.Е. Погорельный, Ж.В. Санкина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – № 1. – С. 72-74.

547.589.4

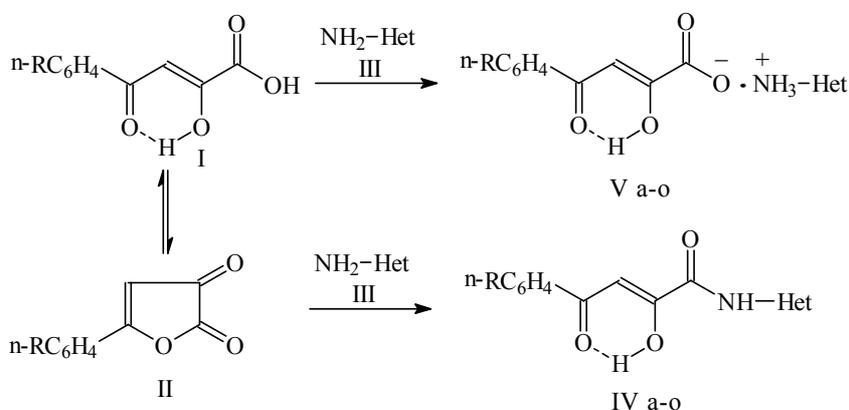
Н.А. Пулина, П.А. Мокин, В.В. Залесов, Ф.В. Собин, В.В. Юшков, Т.Ф. Одегова,
Б.Я. Сыропятов, К.В. Яценко

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь
Пермский государственный университет, г. Пермь

**Поиск биологически активных солей гетероциклических аминов и гетериламидов
на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот**

Одной из важнейших задач фармацевтической науки является изыскание новых высокоэффективных и безопасных биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза. Ранее было показано, что амиды 4-арил-2,4-диоксобутановых (ароилпировиноградных) кислот обладают широким спектром фармакологической активности, в частности противовоспалительной, анальгетической, антимикробной и противосудорожной активностью [1-3]. Причем наиболее изученными являются арил- и алкиламиды ароилпировиноградных кислот, в отличие от соответствующих гетериламидов. Введение в молекулу исходных соединений потенциально биологически активных гетероциклических синтонов позволяет в определенной степени прогнозировать фармакологическое действие новых химических веществ. К настоящему времени разработан удобный метод синтеза амидов ароилпировиноградных кислот, который может быть применен и для получения соответствующих гетериламидов [1]. Однако при использовании различной реакционной среды (хлороформ, диоксан, ацетонитрил) выход целевых продуктов может уменьшаться за счет конкурентного образования солей ароилпировиноградных кислот с гетериламинами [4]. Представляет интерес дальнейшее изучение препаративных методов синтеза гетериламидов и ароилпируватов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот (I), а также поиск биологически активных веществ среди продуктов синтеза.

ИК спектры синтезированных соединений записаны на приборе SPECORD M80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР¹H получены на приборе Bruker DRX 500 (SF=500,13 MHz) в ДМСО – d₆, внутренний стандарт – ГМДС. Химическую чистоту соединений и окончание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах “Silufol 254 UV” в системе эфир – бензол – ацетон (10:9:1). Антимикробная активность изучена по отношению к эталонным штаммам St. aureus АТТСС 25922 и E.coli АТТСС 653811 стандартным методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне. Бактериостатический эффект сравнивали с диоксидином и этакридином. Противовоспалительная активность изучена на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1% водного раствора коррагенина в заднюю лапу крыс. Анальгетическая активность определена на белых мышах по методу термического раздражения. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе, эффект сравнивали с ортофеном. Гемостатическая и антикоагулянтная активность изучена с помощью коагулометра «Минилаб 701» с использованием цитратной крови собак. В качестве эталонов сравнения выбраны гепарин и этамзилат. Острую токсичность (ЛД₅₀) изучали по методике В.Б. Прозоровского на белых беспородных мышах, исследуемые соединения вводили животным внутривентриально в различных дозах, затем регистрировали клиническую картину и время гибели. Установлено, что при взаимодействии 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов (II) с гетериламинами III образуются соответствующие гетериламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-Z-2-бутеновых кислот (IV a-o). Реакция протекает в среде абсолютного хлороформа при эквимольном соотношении реагентов и комнатной температуре, давая с выходами 45-76% целевые продукты:



IV, V: Het= 2-тиадиазолил, R=H (а), Cl (б), CH₃ (в); Het= 2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил), R=H (г), Cl (д); CH₃ (е); Het= 2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил), R=H (ж), Cl (з); CH₃ (и); Het= 2-бензимидазолил, R=H (к), Cl (л); Het= 2-(5-хлорбензоксазолил), R=H (м), Cl (н); CH₃ (о).

Соединения IV а-о представляют собой бесцветные, светло-желтые или желтые кристаллические вещества, растворимые в толуоле, диоксане, диметилсульфоксиде, трудно растворимые в алканах, нерастворимые в воде. Они дают положительную реакцию со спиртовым раствором FeCl_3 . В ИК спектрах соединений IV а-о присутствуют полосы поглощения NH группы в области $3235\text{-}3300\text{ см}^{-1}$, амидной карбонильной группы в области $1685\text{-}1705\text{ см}^{-1}$, а также полосы поглощения $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ в области $1560\text{-}1620\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР¹H соединений IV а-о, присутствуют группа сигналов протонов ароматического кольца и метинового протона при 6,78-7,25 м.д., синглет протона NH-группы при 8,95-10,15 м.д., а также сигналы протонов соответствующих заместителей в гетероцикле и арильном радикале. Спектральные данные свидетельствуют о существовании этих соединений в форме с внутримолекулярной водородной связью Н-хелатного типа.

Для получения соответствующих ароилпируватов V а-о нами было использовано прямое взаимодействие кислот (I) с гетероциклическими аминами (III) по методике [4]. Реакция протекает гладко в хлороформе, давая с высокими выходами (87-95%) соединения V а-о. Полученные бесцветные кристаллические вещества также дают положительную реакцию со спиртовым раствором FeCl_3 , однако они обладают различной растворимостью в воде и спирте этиловом. Это позволило нам в дальнейшем расширить спектр биологических испытаний. В ИК спектрах соединений V а-о появляется характерная для солей уширенная полоса поглощения протонов H_3N^+ и OH-группы в области $3020\text{-}3300\text{ см}^{-1}$, а также полосы поглощения $\text{C}^1=\text{O}$ в области $1750\text{-}1725\text{ см}^{-1}$ и $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ в области $1585\text{-}1600\text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР¹H соединений V а-о также подтверждают структуру и свидетельствуют об их существовании в растворах в форме с внутримолекулярной водородной связью Н-хелатного типа.

При изучении биологической активности полученных соединений установлено, что ароилпируваты V а-о обладают антимикробной активностью на уровне, чуть превышающем этакридина лактат, но уступающем диоксидину по отношению к эталонным штаммам микроорганизмов. При сравнении полученных результатов с аналогичной активностью у соответствующих гетериламидов выявлено, что при переходе «гетериламид-ароилпируват» существенного увеличения антимикробной активности не происходит, за исключением соединений, содержащих бензимидазольный заместитель. Изучение противовоспалительного действия соединений V а-о показало, что выраженность данного эффекта зависит от строения гетероцикла и характера заместителя в ароильном фрагменте. Так наибольшую активность проявили соединения V ж, и, л, содержащие 5-этил-1,3,4-тиадиазольный и бензимидазольный заместители, а также имеющие метильную группу в ароматическом кольце. Нами установлено, что гетериламиды IV а-о обладают как слабой противовоспалительной, так и провоспалительной активностью. Причем существенного влияния гетероциклического заместителя на проявление данного эффекта не выявлено.

Предварительные результаты испытаний на анальгетическое действие соединений V а, б, г показали, что соли обладают анальгетической активностью, уступая ортофену и превышая анальгин. Нами установлено, что водорастворимые ароилпируваты V а, г, ж, з в различной степени влияют на свертывающую систему крови. Так, при отсутствии заместителя в 5 положении тиадиазольного гетероцикла соединения оказывают слабую гемостатическую активность, а при введении метильного или этильного заместителя вещества проявляют антикоагуляционную активность. В частности, ароилпируват V з показал изменение свертываемости крови на уровне гепарина. Изучение острой токсичности гетериламидов IV и ароилпируватов V показало, что их LD₅₀ составляет 750-1000 мг/кг. Это позволяет их отнести к низкотоксичным соединениям, что, по-видимому, связано с расщеплением в организме на пировиноградную и бензойную кислоты, являющиеся метаболитами нормального обмена веществ. Таким образом, дальнейшие исследования синтеза и биологической активности солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот является перспективным, причем более углубленного изучения требуют ароилпируваты, показывающие несколько видов биологического действия.

Библиографический список

1. Андрейчиков, Ю.С. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Ю.С. Андрейчиков [и др.]. – Пермь: Изд-во ПГУ, 1994. – С. 5-20.
2. Пятичленные гетероциклы с вицинальными диоксогруппами / Д.Д. Некрасов [и др.]. – Пермь: Изд-во ПГУ, 2004. – С. 20-32.
3. Козьминых, В.О. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных / В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 10-20.
4. Синтез и фармакологическая активность солей ароилпировиноградных кислот с гетериламинами / С.С. Катаев [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 3. – С. 16-18.

УДК 615.322:634.322.7].015

К.Х. Саркисян, Л.В. Лигай, Н.С. Ляхова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск.

Исследование отхаркивающей активности полисахаридного комплекса из отходов мандарина Уншиу

Растения семейства рутовые (*Rutaceae*) и лекарственные препараты из них применяются в медицине в качестве отхаркивающих и обволакивающих средств, главным образом за счет содержания слизей (полисахаридов). В связи с этим целью нашей работы явилось изучение полисахаридного комплекса из кожуры плодов мандарина Уншиу (*Citrus Unshiu*) и изучение его моносахаридного состава.

Из корки мандарина Уншиу нами были выделены следующие фракции: водорастворимые полисахариды (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ), и гемицеллюлозы (ГЦ А и ГЦ Б) по методике Кочеткова.

Для определения моносахаридного состава отдельных фракций полисахаридного комплекса, полисахариды гидролизовали (2 М кислотой серной при 100°C в течение 1 часа) с последующей нейтрализацией бария карбонатом. Идентифицировали моносахариды методом тонкослойной хроматографии путем сравнения с достоверными свидетелями: глюкозой, галактозой, арабинозой и рамнозой. В качестве подвижной фазы применяли систему растворителей: н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5). Проявляли хроматограмму раствором анилинфталатного реактива.

Нами было проведено определение отхаркивающей активности отдельных фракций корки мандаринов Уншиу – ВРПС, ПВ, ГЦ А и ГЦ Б. Отхаркивающее действие растворов ВРПС, ПВ, ГЦ А и ГЦ Б исследовалось в сравнении с препаратом «Мукалтин». Для этого была выбрана методика *in vitro*, так как активность ворсинок эпителия трахеи сохраняется в течение нескольких часов после изоляции, что важно для этой методики на этапе отбора активаторов транспортной функции эпителия [2]. Изучаемые фракции и препарат сравнения содержали действующие вещества в одинаковых дозах 0,05 г [1]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние исследуемых фракций – ВРПС, ПВ, ГЦ А, ГЦ Б – на активность ворсинок трахеи крыс

	Время, мин.					Препарат сравнения – «Мукалтин»
	Физ. р-р	ВРПС	ПВ	ГЦ А	ГЦ Б	
Ср. знач.	18,7±0,6	16,7±1,2*	14,2±0,6*#	17,0±0,5*	17,3±0,7*	11,3±0,6

Примечание: # – к физиологическому раствору; * – к препарату сравнения. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и выводы

Таким образом, нами были выделены следующие фракции полисахаридного комплекса: водорастворимые полисахариды (ВРПС) – 5,85%, пектиновые вещества (ПВ) – 9,4%, гемицеллюлоза А (ГЦ А) – 6,7%, гемицеллюлоза Б (ГЦ Б) – 2,15%.

Количественное определение показало преобладание фракции пектиновых веществ – 9,4%. Моносахаридный состав ВРПС содержит глюкозу, ПВ – рамнозу, а ГЦ – арабинозу, галактозу и глюкозу.

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Моносахаридный состав полисахаридов мандарина Уншиу

Углеводная фракция	Выход, % от возд.	Состав моносахаридов			
		Рамноза	Арабиноза	Галактоза	Глюкоза
ВРПС	5,85	—	—	—	—
ПВ	9,4	+	—	—	—
ГЦ А	6,7	—	+	—	+
ГЦ В	2,15	—	—	—	+

Таким образом, полученные данные говорят о том, что исследуемые нами вещества обладают отхаркивающим действием, выраженным в разной степени, которое однако не превосходит действия препарата сравнения (Мукалтина). Из исследуемых комплексов наибольшим отхаркивающим действием обладает комплекс пектиновых веществ. Это представляет огромный интерес для дальнейшего более глубокого изучения исследуемых веществ.

Библиографический список

1. Гацура, В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: Иностран. лит., 1974. – С.103-105.
2. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 79 с.

УДК 615.32.276:547.458

Н.С. Сергеев, Р.А. Бубенчиков, А.М. Сампиев

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Изучение противовоспалительной активности жидкого спиртового и сухого водного экстрактов травы фиалки полевой, полученных по малоотходной технологии

На сегодняшний день актуальной задачей фармации по-прежнему остается разработка эффективных и в то же время безопасных лекарственных средств на основе продуктов растительного происхождения. Из целого ряда современных фитопрепаратов наибольшее распространение получили экстракты и настойки и их различные лекарственные формы. Вместе с тем многие лекарственные растения используются лишь в форме водных извлечений аптечного изготовления. К ним относится и фиалка, которая, исходя из состава содержащихся БАВ, заслуживает применения в виде более современных лекарственных форм. В целях расширения спектра медицинского использования и создания готовых фитопрепаратов из травы фиалки, нами были разработаны жидкий спиртовой экстракт и водный сухой экстракт, полученные последовательно в условиях малоотходной технологии [2]. Для выявления перспектив практического использования представлялось целесообразным провести фармакологические исследования полученных экстрактов. В частности, в настоящей работе приведены данные изучения противовоспалительной активности [3].

Исследование проводили на следующих видах лабораторных животных:

- беспородные мыши обоего пола массой 18-20 г;
- беспородные белые крысы массой 180-200 г;
- кролики-альбиносы массой 3,0-3,5 кг.

Животных содержали на обычном пищевом рационе в стандартных условиях вивария Курского государственного медицинского университета.

В качестве объектов исследования использовали жидкий экстракт 1:1 (экстрагент – спирт) (содержащий в основном полифенольный комплекс) и сухой (экстрагент – вода) (содержащий в основном полисахаридный комплекс) экстракты травы фиалки полевой. Исследуемые экстракты вводили перорально в дозах 50, 100, 200 мг/кг (в объеме 0,2 мл на 20 г массы животного).

Антиэкссудативное действие изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу мыши 0,05 мл 2,5% раствора формалина. Эксперимент был поставлен на четырех группах животных: одной – контрольной и трёх опытных. Животным 1-й опытной группы за два часа до введения флогогенного агента, а затем через 5 и 18 часов после этого вводили жидкий экстракт травы фиалки полевой; 2-й группы – сухой экстракт травы фиалки полевой; 3-й группы – ацетилсалициловую кислоту в качестве препарата сравнения в дозе 300 мг/кг. Экстракты вводили в вышеуказанных дозах. Контрольная группа мышей получала эквивалентный объем воды дистиллированной в аналогичных условиях. Через 24 часа после введения формалина животных забивали и отрезали воспалённые и невоспалённые задние лапки на уровне тазобедренного сустава. О наличии отёка судили по разнице в весе между воспалёнными и невоспалёнными лапками. Критерием противовоспалительной активности явилось ограничение отёка лапки мышей в сравнении с животными контрольной группы. Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента.

В контрольной группе животных наблюдалось выраженное увеличение воспалительного отёка, о чем свидетельствует прирост веса воспалённых лапок. В группе животных, которым вводили кислоту ацетилсалициловую, констатировали существенное ограничение отёка лапки мышей (более чем на 24%) в сравнении с контролем. Анализ влияния сухого экстракта травы фиалки на экссудативный компонент воспалительного процесса показал, что введение животным объекта исследования лишь в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг способствует ограничению развития отёка в сравнении с контролем на 16,7% и 18,5% соответственно. При изучении антиэкссудативной активности жидкого экстракта травы фиалки полевой на модели «формалинового отёка» опытным путём показано, что введение объекта исследования в дозах 50, 100 и 200 мг/кг не способствует ограничению процесса экссудации (табл. 1).

Следующим этапом наших исследований явилось изучение влияния исследуемых экстрактов травы фиалки полевой на процесс восстановления ткани. Пролиферативные свойства исследуемых экстрактов изучали на модели «ватной гранулемы». У крыс, находящихся под лёгким эфирным наркозом, в области спины тщательно выстригали шерсть и в асептических условиях делали разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 1-2 см. Затем пинцетом через образовавшийся разрез кожи в подкожной клетчатке формировали полость, куда помещали предварительно простерилизованный ватный шарик массой 25 мг и накладывали швы.

Таблица 1 – Влияние исследуемых экстрактов травы фиалки полевой на экссудативный компонент воспалительного процесса (n=6)

Препарат, доза		Показатели экссудации	
		мг	% (относительно контроля)
Контроль		39,0±1,82	—
Кислота ацетилсалициловая 300 мг/кг		29,6±1,30	24,1
Сухой экстракт	50 мг/кг	36,7±1,52	5,9
	100 мг/кг	32,5±0,43*	16,7
	200 мг/кг	31,8±1,02*	18,5
Жидкий экстракт	50 мг/кг	38,5±16,07	1,3
	100 мг/кг	38,0±11,06	2,6
	200 мг/кг	37,0±17,51	5,1

*Примечание: достоверно значимые отличия в сравнении с контролем (p<0,05)

Через 7 дней, на протяжении которых животным вводили исследуемые объекты и препарат сравнения, имплантированный шарик с образовавшейся вокруг него грануляционной тканью извлекали и высушивали до постоянной массы при температуре 55-60°C. Массу образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массами высушенной гранулемы и имплантированного ватного шарика. В качестве препарата сравнения использовали индометацин в дозе 6 мг/кг. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем воды дистиллированной.

Экспериментально показано, что при введении сухого экстракта травы фиалки полевой в дозе 50 мг/кг не отмечено характерных изменений в сравнении с контролем, в то время как введение экстракта в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг оказывает положительное влияние на пролиферативную фазу воспаления, замедляя развитие гранулемы на 25,6% и 7,6% соответственно в сравнении с контролем. Необходимо отметить, что сухой экстракт уже в дозе 100 мг/кг оказывает сопоставимый с индометацином противовоспалительный эффект (табл. 2). При введении мышам жидкого экстракта травы фиалки полевой в дозе 200 мг/кг наблюдается замедление развития гранулемы в сравнении с контрольной группой более чем на 9,0%. А при введении экстракта в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг достоверно значимых отличий в сравнении с контрольной группой животных не наблюдается (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние исследуемых экстрактов травы фиалки полевой на пролиферативный компонент воспалительного процесса (n=6)

Препарат, доза		Показатели пролиферации	
		мг	% (относительно контроля)
Контроль		55,4±0,88	—
Индометацин 6,0 мг/кг		44,27±3,34*	20,1
Сухой экстракт	50 мг/кг	53,80±0,84	2,9
	100 мг/кг	44,70±3,21*	19,3
	200 мг/кг	51,20±1,11*	7,6
Жидкий экстракт	50 мг/кг	53,00±0,97	4,3
	100 мг/кг	50,30±1,93	9,2
	200 мг/кг	50,10±1,14*	9,7

*Примечание: достоверно значимые отличия в сравнении с контролем (p<0,05)

Антифлогистическую активность экстрактов определяли при моделировании локальной воспалительной реакции с помощью ксилы на кроликах альбиносах. Препараты вводились внутримышечно за час до введения индикатора проницаемости, роль которого выполнял раствор трипановой сини. Трипановую синь вводили в краевую вену уха в виде 1% раствора на 0,9% растворе натрия хлорида из расчёта 2 мл на 1 кг массы животного. Длительная циркуляция краски в кровеносном русле позволяет изучить нарушение проницаемости капилляров в течение нескольких часов после её введения. Показателем проницаемости капилляров служило время появления на коже живота (предварительно выстриженный 8×13 участок шерсти) сине-окрашенных пятен и их диаметр. По разнице во времени появления пятен и их диаметру до и после введения исследуемых экстрактов судили о влиянии на проницаемость капилляров. Результаты экспериментов обработаны статистически [1].

В результате проведённого анализа полученных данных о влиянии сухого водного экстракта травы фиалки полевой на проницаемость капилляров установлено, что при введении экстракта в дозах 100 и 200 мг/кг пятна окрашивания, свидетельствующие о проникновении трипановой сини через гематоэнцефалический барьер, появлялись значительно позже по сравнению с контролем (увеличение латентного периода появления пятен окрашивания на 7,5 и 24,0% соответственно), а также уменьшался их диаметр (табл. 3). При введении сухого водного экстракта травы фиалки полевой в дозе 50 мг/кг статистически значимых отличий относительно контроля

не наблюдается. Экспериментально показано, что введение жидкого экстракта травы фиалки во всех исследуемых дозах способствует снижению времени проникновения трипановой сини через гематоэнцефалический барьеру по сравнению с контрольной группой животных, что свидетельствует о наличии капилляроукрепляющего действия. Так, при введении объекта исследования в дозе 50, 100 и 200 мг/кг наблюдается увеличение латентного периода появления пятен окрашивания в сравнении с контролем на 52,5, 71,9 и 70,7% соответственно. Отмечено также уменьшение диаметра пятен на 27,3, 32,8 и 10,5% при введении жидкого экстракта в исследуемых дозах (табл. 3). Существенное превышение капилляроукрепляющего эффекта жидкого экстракта по сравнению с сухим связано, видимо, со значительным количественным преобладанием в нём флавоноидных соединений.

Таблица 3 – Влияние водного экстракта травы фиалки полевой на проницаемость капилляров у кроликов (n=10)

Препарат	Доза, мг/кг	Латентный период появления пятен окрашивания	Увеличение латентного периода пятен окрашивания		Диаметр пятен окрашивания, см	Уменьшение диаметра пятен окрашивания, %
			мин.	%		
Контроль	—	4,13±0,25	—	—	1,83±0,12	—
Сухой экстракт	50	4,17±0,20	0,04	1,0	1,60±0,10	12,6
	100	4,44±0,19*	0,31	7,50	1,00±0,04*	45,4
	200	5,12±0,21*	0,59	24,0	1,17±0,08*	36,1
Жидкий экстракт	50	6,30±0,30*	2,17	52,5	1,33±0,05*	27,3
	100	7,10±0,13*	3,03	71,9	1,23±0,07*	32,8
	200	7,05±0,35*	3,08	70,7	1,28±0,04*	10,5

*Примечание: достоверно значимые отличия в сравнении с контролем ($p < 0,05$)

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о наличии дозозависимого противовоспалительного эффекта фиалки полевой травы.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Сергеев, Н.С. Возможность производства спиртового экстракта и гидрофильного фитокомплекса травы фиалки полевой по совмещенной технологической схеме / Н.С. Сергеев, Р.А. Бубенчиков, А.М. Сампиев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 133-134.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.Г. Фисенко. – М.: ЗАО «Ремедиум», 2000. – С. 264-273.

УДК 615.216.2+547.785.5

В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Сравнительная активность производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола РУС-66, лидокаина и маркаина в условиях инфльтрационной анестезии

Ранее нами в процессе направленного скрининга производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола выявлено вещество с лабораторным шифром РУС-66, способное проявлять выраженное обезболивающее действие при инфльтрационной анестезии в опытах на морских свинках. Для расширения представлений о местнообезболивающих свойствах соединения РУС-66 и целесообразности его дальнейшего доклинического изучения представлялось важным провести сравнительное исследование специфической активности РУС-66, лидокаина и маркаина в условиях инфльтрационного метода анестезии в опытах на кроликах.

Инфльтрационную анестезию веществ исследовали по методу В.В. Закусова (1938), в модификации Н.Т. Прянишниковой, Н.А. Шарова (1967), Ю.Д. Игнатова и соавт. (2005). При этом учитывали (в мин.) наступление обезболивающего эффекта, начало и окончание полной (100%) анестезии и общую продолжительность обезболивания. Кроме того, рассчитывали (планиметрически) площади (в ус. ед.) полного и общего профилей анестезии, находящиеся под кривыми, отражающими зависимость глубина – продолжительность анестезирующего действия (А.П. Галенко-Ярошевский и соавт., 2000). Статистическую обработку полученных данных проводили по М.Л. Беленькому (1963).

Установлено, что соединение РУС-66 в 0,25% растворе проявляет местноанестезирующее действие через 7,0 мин, тогда как лидокаин и маркаин – спустя 10,8 и 10,2 мин. соответственно. Временные интервалы наступления и окончания полного обезболивающего эффекта под влиянием РУС-66 (10,4 и 171,0 мин.) и маркаина (12,0 и 180,0 мин.) были практически сопоставимы. Лидокаин не вызывал полной анестезии. Общая продолжи-

тельность обезболивания для соединения РУС-66, лидокаина и маркаина соответственно составляла 278,0, 83,0 и 302,0 мин., т.е. по этому показателю первое вещество в 3,3 раза превосходит лидокаин, однако в 1,1 раза ($p<0,05$) уступает маркаину. Глубина анестезии для РУС-66 на 15, 30 и 60 мин исследования была равна 100,0, 100,0 и 100,0%, для лидокаина – 76,0, 68,0 и 40,0% соответственно. По сравнению с маркаином (96,0, 76,0, 56,0 и 36,0%) на 180, 210, 240 и 270 мин. глубина обезболивания для РУС-66 составляла 72,0, 52,0, 36,0 и 18,0% соответственно. Подтверждением вышеизложенного являлось и то, что площади под кривыми, отражающими зависимость глубина – полная и общая продолжительность обезболивания, для РУС-66 были равны 16060,0 и 20890,5 ус. ед., для лидокаина – 0,0 и 3533,5 ($p<0,001$) ус. ед., для маркаина – 16800,0 ($p>0,05$) и 23541,0 ($p<0,001$) ус. ед. соответственно.

Применение соединения РУС-66 в 0,5% растворе показало, что наступление анестезии, начало и окончание полного обезболивания для этого вещества составляют 5,8, 9,6 и 213,0 мин., для маркаина – 5,4, 8,8 и 221,0 мин. соответственно, т.е. по этим показателям оба вещества практически сопоставимы. По сравнению с лидокаином (8,8, 16,0 и 63,0 мин. соответственно) РУС-66 (по отмеченным показателям) оказалось в 1,5, 1,7 и 3,4 раза соответственно более значимым.

Общая продолжительность анестезии под влиянием соединения РУС-66 была равна 340,0 мин., лидокаина – 112,0 мин. ($p<0,001$), маркаина – 405,0 мин. ($p<0,001$), т.е. первое вещество в 3,0 раза оказывает более длительное обезболивающее действие, чем второе, и в 1,2 раза уступает третьему. При этом глубина обезболивания в случаях использования РУС-66 на 60-й и 90-й минутх исследования составляла 100,0 и 100,0%, лидокаина – 96,0 и 52,0% соответственно. По сравнению с маркаином (100,0, 80,0 и 36,0%) на 180, 240 и 330 мин. глубина анестезии при применении РУС-66 была равна 100,0, 68,0 и 14,0% соответственно. Следует отметить, что на 360 и 390 минутах эксперимента глубина обезболивающего эффекта для маркаина составляла 24,0 и 16,0% соответственно; РУС-66 в эти временные интервалы не проявляло местноанестезирующего действия. На достоверность полученных различий в обезболивающих эффектах соединения РУС-66, лидокаина и маркаина указывает и то, что площади под кривыми, отражающими зависимость глубина – полная и общая продолжительность обезболивания, составляли для РУС-66 20340,0 и 26221,5 ус. ед., для лидокаина – 4700,0 ($p<0,001$) и 77940,0 ($p<0,001$) ус. ед., для маркаина – 21280,0 ($p>0,05$) и 29990,5 ($p<0,001$) ус. ед.

Таким образом, при инфильтрационной анестезии в опытах на кроликах соединение РУС-66 по наступлению анестезии, началу и окончанию полного обезболивания превосходит лидокаин и сопоставимо с маркаином. По общей продолжительности анестезии РУС-66 более значимо, чем лидокаин, однако уступает маркаину.

Соединение РУС-66 может быть рекомендовано для дальнейшего углубленного изучения специфической активности и безопасности.

Библиографический список

1. Закусов, В.В. Об анестезирующем действии некоторых производных тропина и тропидина / В.В. Закусов // Физиол. журн. СССР. – 1938. – Т. 24, № 6. – С. 1150-1163.
2. Прянишникова, Н.Т. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение / Н.Т.Прянишникова, Н.А. Шаров. – Л.: Медицина, 1967. – 239 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 364-392.
4. Местноанестезирующая активность производных имидазобензимидазола РУ-717 и РУ-723 в условиях инфильтрационной анестезии / А.П. Галенко-Ярошевский [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – № 4 (спецвыпуск). – С. 33-34.
5. Бельский, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л.Бельский. – Л., 1963. – 152 с.

УДК 615.216.2+547.785.5

В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский, Т.А. Кузьменко, О.С. Набатова

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Краснодарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава», г. Краснодар

Поиск местноанестезирующих веществ среди производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола

Известно, что производные пиразоло[1,5-а]бензимидазола, впервые синтезированные за рубежом в середине 70-х годов XX века, привлекли внимание исследователей хорошими колористическими характеристиками и нашли применение в цветной фотографии (Crawley et al., 1999). Что же касается биологической активности производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола, то в доступной нам литературе каких-либо сведений мы не обнаружили. Мотивацией к поиску местноанестезирующих веществ среди имеющихся в нашем распоряжении производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола явилось то, что их ближайшие структурные аналоги – производные имидазо[1,2-а]бензимидазола способны в экспериментах на животных проявлять выраженную местнообезболивающую активность в условиях поверхностного, инфильтрационного и проводникового методов анестезии,

превосходящую таковую как традиционных, так и современных препаратов аналогичного типа действия: ди-каина, лидокаина, рихлокаина и маркаина (А.П. Галенко-Ярошевский и соавт., 2000).

Цель работы – выявить среди 8 производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола с лабораторными шифрами РУС-14, РУС-42, РУС-66, РУС-67, РУС-70, РУС-73, РУС-74 и РУС-86 вещества, обладающие выраженными местноанестезирующими свойствами; отобрать наиболее перспективное соединение для углубленного доклинического изучения его специфической активности и безопасности.

Поверхностную анестезию веществ исследовали в экспериментах на роговице глаз кроликов по Ренье-Валету, инфильтрационную – на коже морских свинок по Бюльбринг-Уэйд, проводниковую – на седалищном нерве озерных лягушек (*Rana ridibunda*) по Н.А. Искареву (А.П. Галенко-Ярошевский и соавт., 2000; Ю.Д. Игнатов и соавт., 2005). Местнораздражающее действие веществ изучали в опытах на глазах кроликов (Setnicar, 1966). Статистическую обработку полученных данных проводили по М.Л. Беленькому (1963) с использованием разработанных на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программ для персонального компьютера.

В результате проведенных исследований установлено, что местноанестезирующим действием из 8 исследованных веществ в условиях поверхностного (1% растворы), инфильтрационного (0,125% растворы) и проводникового (1% растворы) методов обезболевания обладают только 2 соединения – РУС-66 и РУС-70. Так, при поверхностной анестезии индексы Ренье для соединений РУС-66 и РУС-70 были соответственно равны 690,0 и 790,3. По времени наступления и продолжительности анестезирующего действия РУС-66 (2,4 и 34,5 мин. соответственно) и РУС-70 (2,6 и 38,6 мин. соответственно) существенно не отличались. Важно отметить, что соединение РУС-66 не вызывает раздражения тканей переднего отдела глаза (роговицы и конъюнктивы), тогда как РУС-70 проявляет выраженный раздражающий эффект, характеризующийся гиперемией конъюнктивы век, мигательной перепонки, края век и склеры в течение 30-300 мин. В условиях инфильтрационного обезболевания индексы Бюльбринг-Уэйд для соединений РУС-66 и РУС-70 были максимальными (36,0), т.е. оба вещества вызвали полную анестезию, наступавшую сразу после их внутрикожного введения.

При проводниковой анестезии индексы Искарева для соединений РУС-66 и РУС-70, так же как и в случаях инфильтрационного обезболевания, оказались максимальными, составляя 650,0. Следует отметить, что по времени наступления местноанестезирующего эффекта исследованные вещества были практически сопоставимы (5,6 мин. для первого вещества и 6,2 мин. – для второго). Что же касается продолжительности проводникового обезболевания, индуцированного соединениями РУС-66 и РУС-70, то проследить ее не представилось возможным, так как лягушки погибали раньше, чем прекращалось анестезирующее действие веществ.

Таким образом, в ряду исследованных нами производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола анестезирующим действием в условиях поверхностного, инфильтрационного и проводникового методов обезболевания обладают два вещества – РУС-66 и РУС-70, из которых первое не проявляет раздражающего действия.

Для дальнейшего углубленного изучения местноанестезирующей активности и безопасности может быть избрано соединение РУС-66.

Библиографический список

1. US Patent 5210209. Pyrazolo[1,5-a]benzimidazole photographic color couplers / Crawley M.W. (1993).
2. Галенко-Ярошевский, А.П. Перспективы поиска и создания новых местноанестезирующих средств / А.П. Галенко-Ярошевский, Л.В. Ерохина, В.В. Пономарев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – № 4 (спецвыпуск). – С. 21-26.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. – С. 364-392.
4. Setnicar, I. Tolerance indices of some phenoxyethylamino derivatives with local anaesthetic properties / I. Setnicar // *Arzneim. – Forsch. – 1966. – Bd. 16, № 5. – S. 623.*
5. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Л., 1963. – 152 с.

УДК 615.216.2+547.785.5

В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский, В.В. Пономарев, А.А. Зайцев

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Сравнительная активность производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола РУС-66, лидокаина и маркаина в условиях проводниковой анестезии

В результате ранее проведенного нами направленного скрининга производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола выявлено соединение с лабораторным шифром РУС-66, обладающее выраженным обезболяющим действием при проводниковой анестезии седалищного нерва лягушек. Исходя из вышеизложенного, представ-

ляло интерес провести углубленное изучение местнообезболивающей активности РУС-66 в условиях проводниковой анестезии у теплокровных животных и сравнить её с таковой лидокаина и маркаина.

Цель работы – дать сравнительную оценку местноанестезирующей активности производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола РУС-66, лидокаина и маркаина; исследовать молекулярный механизм обезболивающего действия РУС-66.

Проводниковую анестезию веществ изучали в опытах на седалищном нерве кроликов (Н.Т. Прянишникова, Н.А. Шаров, 1967). При этом учитывались (в мин.) наступление обезболивающего эффекта, начало и окончание полной анестезии и общая продолжительность обезболивания. Влияние РУС-66, а также маркаина, взятого для сравнения, на трансмембранные ионные токи изолированных (неидентифицированных) нейронов брюхоногого моллюска – прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*) исследовали по методу, описанному П.Г. Костюком, О.А. Крышталем (1981) и С.С. Бутаковой, Ю.Д. Игнатовым (1998). Нейроны выделяли по методу М.А. Костенко (1972). Для сравнительной оценки блокирующей активности РУС-66 и маркаина определяли их средние эффективные концентрации. Статистическую обработку полученных данных проводили по М.Л. Беленькому (1963).

Установлено, что РУС-66 в 0,5% растворе по наступлению анестезии (12,0 мин.), началу (14,6 мин.) и окончанию полного обезболивания (262,0 мин.) сопоставимо с маркаином (11,2, 13,8 и 278,0 мин. соответственно), однако по общей продолжительности анестезии (318,0 мин. против 368,0 мин.; $p < 0,001$) в 1,2 раза уступает ему. Лидокаин по наступлению обезболивающего эффекта (16,0 мин.) и общей продолжительности анестезии (130,0 мин.) в 1,3 и 2,4 раза соответственно уступает РУС-66. Важно отметить, что полного обезболивания в исследованном растворе лидокаин не вызывает. Глубина анестезии в случаях использования РУС-66 на 30, 60, 90 и 120 минутах исследования составляет 100,0, 100,0, 100,0 и 100,0%, лидокаина – 64,0, 52,0, 36,0 и 20,0% соответственно. По сравнению с маркаином (100,0, 96,0 и 72,0% соответственно) на 240, 270 и 300 минутах эксперимента глубина обезболивания при применении РУС-66 равна 100,0, 48,0 и 24,0% соответственно. Следует также отметить, что на 330 и 360 минутах опыта глубина анестезии для маркаина составляет 48,0 и 24,0% соответственно. Соединение РУС-66 в эти временные интервалы не проявляет обезболивающего эффекта.

При повышении концентрации веществ до 0,75% выявлено, что по наступлению анестезии, началу и окончанию полного обезболивания РУС-66 (11,0, 13,2 и 288,0 мин.) и маркаин (10,2, 12,8 и 297,0 мин.) практически не отличаются, тогда как по сравнению с лидокаином (12,0, 19,0 и 56,0 мин.) РУС-66 статистически достоверно по всем трем показателям в 1,1, 1,5 и 5,1 раза более значимо. Что касается общей продолжительности анестезии, то по этому показателю РУС-66 (351,0 мин.) в 2,3 раза превосходит лидокаин (155,0 мин.), однако в 1,1 раза уступает маркаину (397,0 мин.). При сопоставлении глубины обезболивающего действия оказалось, что на 60, 90, 120 и 150 минутах исследования для РУС-66 она составляет 100,0, 100,0, 100,0 и 100,0%, для лидокаина – 82,0, 68,0, 48,0 и 22,0% соответственно. Маркаин на 300, 330 и 360 минутах опыта индуцирует анестезию, глубина которой составляет 88,0, 72,0 и 48,0%, тогда как РУС-66 – 68,0, 44,0 и 0,0% соответственно.

В экспериментах на изолированных нейронах брюхоногого моллюска РУС-66, как и маркаин, проявляет выраженное блокирующее действие на натриевые, кальциевые и медленные калиевые ионные токи. При сопоставлении средних эффективных концентраций этих веществ оказалось, что РУС-66 (0,272 и 0,301 мМ соответственно) по блокирующему влиянию на натриевые и кальциевые токи несколько (тенденция) уступает (в 1,2 и 1,1 раза соответственно; в обоих случаях $p > 0,05$) маркаину (0,236 и 0,265 мМ соответственно), а по отношению к калиевым токам (0,068 мМ) – значительно (в 1,5 раза; $p < 0,001$) превосходит его (0,103 мМ).

Таким образом, при проводниковой анестезии в опытах на седалищном нерве кроликов РУС-66 по наступлению анестезии и общей продолжительности обезболивающего эффекта превосходит лидокаин; последний не вызывает полной анестезии. Вещество РУС-66 по наступлению обезболивания, началу и окончанию полной анестезии сопоставимо с маркаином, по общей продолжительности обезболивающего эффекта уступает ему.

Механизм местноанестезирующего действия РУС-66, подобно маркаину, связан с ингибирующим влиянием на трансмембранные (натриевые, кальциевые и медленные калиевые) ионные токи нейронов. Соединение РУС-66 по блокирующей активности относительно натриевых и кальциевых токов несколько (тенденция) уступает маркаину, а по отношению к медленным калиевым – значительно превосходит его.

Библиографический список

1. Прянишникова, Н.Т. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение / Н.Т. Прянишникова, Н.А. Шаров. – Л.: Медицина, 1967. – 239 с.
2. Костюк, П.Г. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки / П.Г. Костюк, О.А. Крыштал. – М.: Наука, 1981. – 208 с.
3. Бутакова, С.С. Анальгетический эффект и ионные механизмы действия производных ГАМК / С.С. Бутакова, Ю.Д. Игнатов // Экспериментальная и клиническая фармакология болеутоляющих средств. – Санкт-Петербург, 1998. – С. 53-61.
4. Костенко, М.А. Выделение одиночных нервных клеток моллюска (*Lymnaea stagnalis*) для дальнейшего культивирования / М.А. Костенко // Цитология. – 1972. – Т. 14, № 28. – С. 1274-1278.
5. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Л., 1963. – 152 с.

УДК 615.216+615.22:547.785.5

В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский, А.А. Спасов

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Исследование влияния производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола РУС-66, обладающего местноанестезирующими свойствами, на сердечно-сосудистую систему

Известно, что прямое (миотропное) действие местных анестетиков на сосуды способно оказывать существенное влияние на их специфическую активность (Н.Т. Прянишникова, Н.А. Шаров, 1967; М. Малрой, 2003). Кроме того, местнообезболивающие лекарственные средства в зависимости от дозы и скорости поступления в общий ток крови, как правило, проявляют депримирующее влияние на кардиогемодинамику (М.Д. Машковский, 2002; А.Г. Гилман, 2006).

Учитывая вышеизложенное, представлялось важным изучить влияние производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола с лабораторным шифром РУС-66, обладающего доказанной местноанестезирующей активностью, на тонус периферических сосудов и кардиогемодинамику.

Цель работы – исследовать влияние соединения РУС-66 на тонус сосудов (*in vitro*) и основные показатели гемодинамики и деятельности сердца (*in vivo*).

Прямое действие соединения РУС-66 на тонус периферических сосудов исследовали в экспериментах на изолированных ушах (28) кроликов по методу Кравкова-Писсемского, описанному П.А. Галенко-Ярошевским, В.В. Гацура (2005).

Влияние соединения РУС-66 на основные показатели гемодинамики и деятельности сердца – системное артериальное давление, частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объемы крови, работу сердца, сократимость миокарда, индекс энергетических затрат сердца и общее периферическое сопротивление сосудов – изучали в опытах на наркотизированных (этамилал-натрий 40 мг/кг внутривенно) кошках (13), используя методические подходы, описанные П.А. Галенко-Ярошевским и В.В. Гацура (2005).

Статистическую обработку полученных данных производили параметрическим методом с использованием *t*-критерия Стьюдента, применяя разработанные на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программы для персонального компьютера.

В результате проведенных исследований установлено, что соединение РУС-66 в разведениях 1:1 000 000 и 1:500 000 не проявляет существенного влияния на тонус сосудов изолированного уха кролика, за исключением последней концентрации, при использовании которой отмечалось в одном опыте из 7 слабое сосудосуживающее действие (+1,8%). В разведении 1:100 000 имела место смешанная реакция сосудов: в 2 опытах из 7 наблюдалось сосудосуживающее действие (+2,5 и +4,8%), в остальных 5 – сосудорасширяющее (от -1,8 до -7,5%). При еще меньшем разведении соединения РУС-66 – до 1:10 000 – в 4 экспериментах из 7 отмечался сосудорасширяющий эффект (от -5,4 до -13,8%), в 3 – сосудосуживающий (от +6,8 до +10,4%).

В условиях внутривенного введения (со скоростью 1 мл/мин) соединения РУС-66 в дозе 2,5 мг/кг наблюдалось (спустя 5 мин. после инъекции) статистически достоверное уменьшение (на 29,4 и 37,5% соответственно) минутного объема крови и работы сердца, которые к 20 минуте стабилизировались и практически не отличались от контрольных (фоновых) значений. Что же касается системного артериального давления, частоты сердечных сокращений, ударного объема крови, сократимости миокарда, индекса энергетических затрат сердца и общего периферического сопротивления сосудов, то они не претерпевали существенных изменений, хотя отмечалась, за исключением общего периферического сопротивления сосудов (несколько повышалось), тенденция к их снижению.

При повышении дозы соединения РУС-66 до 5 мг/кг имело место (через 5 мин. после введения) статистически значимое снижение минутного объема крови (на 25,0%), работы сердца (на 47,0%) и индекса энергетических затрат сердца (на 22,2%), остальные показатели (системное артериальное давление, частота сердечных сокращений, ударный объем крови, сократимость миокарда и общее периферическое сопротивление сосудов) оставались практически неизменными, хотя как и при использовании первой дозы (2,5 мг/кг) прослеживалась тенденция, за исключением общего периферического сопротивления сосудов (несколько повышалось), к их понижению. В случаях быстрого (болюсного) внутривенного введения трем отдельно взятым кошкам соединения РУС-66 в дозе 5 мг/кг наблюдалась (в первые 5-10 мин.) блокада проведения импульсов по миокарду, которая повлекла за собой гибель одного животного, у остальных 2 кошек она прекратилась и в последующие 20-30 мин. отмечалось снижение всех регистрируемых показателей кардиогемодинамики, которые к 60 мин. опыта практически нормализовались.

Таким образом, в опытах на сосудах изолированных ушей кроликов соединение РУС-66 в разведениях 1:1 000 000 – 1:10 000 не оказывает существенного влияния на тонус сосудов.

В экспериментах на кошках соединение РУС-66 при медленном внутривенном введении в дозах 2,5 и 5 мг/кг вызывает кратковременное снижение отдельных показателей гемодинамики и деятельности сердца – ми-

нутного объема крови и работы сердца (в первой дозе), а также индекса энергетических затрат сердца (во второй дозе); при болюсном – отмечается нарушение проводимости миокарда.

Библиографический список

1. Прянишникова, Н.Т. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение / Н.Т. Прянишникова, Н.А. Шаров. – Л.: Медицина, 1967. – 239 с.
2. Малрой, М. Местная анестезия: иллюстрированное практическое руководство: пер. с англ. / М. Малрой // под ред. С.И. Емельянова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 301 с.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – 540 с.
4. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: пер. с англ. / под ред. А.Г. Гилмана. – М.: Практика, 2006. – С. 291-306.
5. Галенко-Ярошевский, П.А. Методы поиска и доклинического исследования специфической активности потенциальных сердечно-сосудистых средств / П.А. Галенко-Ярошевский, В.В. Гацура. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2005. – 249 с.

УДК 615.451'453'838.015

Ю.А. Серебренникова, Е.И. Саканян, В.Ц. Болотова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

**Современные подходы к оценке фармакологической активности
бальнеологических лекарственных средств**

В настоящее время на фармацевтическом рынке отмечено появление большого числа лекарственных средств, предназначенных для применения в бальнеологии, к их числу можно отнести пены, соли, масла, концентраты для ванн. Данные лекарственные средства используются в качестве парфюмерных и лечебно-косметических средств, что не предусматривает оценку их фармакологического действия на организм. Однако проведение бальнеопроцедур сопровождается значительными изменениями со стороны организма: расширение периферических сосудов, повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления, значительно увеличивается резорбция биологически активных веществ [1,2]. Поэтому проблема разработки методик, позволяющих оценить эффективность бальнеологических процедур, является актуальной.

В Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии были проведены исследования, связанные с разработкой состава и технологии быстрорастворимых таблеток с череды трехраздельной экстрактом для применения в бальнеологии. Для оценки эффективности и безопасности данной лекарственной формы на этапе доклинических исследований были предложены модели, позволяющие провести оценку биодоступности, влияния на центральную нервную систему, а также ранозаживляющего действия бальнеологических процедур.

Для оценки биодоступности полисахаридов и флавоноидов (основных групп БАВ) таблеток с экстрактом череды использовали метод равновесного диализа, сущность которого заключалась в моделировании процесса прохождения действующих веществ через поры кожных покровов с использованием для этих целей целлофановой полупроницаемой мембраны, с размером пор, имитирующих таковые кожных покровов. С помощью метода дифференциальной спектрофотометрии оценивали содержание флавоноидов во внешней и внутренней камере. Полученные результаты свидетельствуют о том, что флавоноидные соединения диализируют через полупроницаемую мембрану в количестве около 45%.

Для оценки степени проникающего действия полисахаридов использовали метод спектрофотометрии видимой области по реакции с антронсерным реактивом [3]. Установлено, что полисахариды остаются преимущественно во внешней диализной камере и размер пор мембраны недостаточен для их проникновения, следовательно, при применении бальнеологических процедур полисахариды оказывают поверхностное действие.

Ранозаживляющее действие таблетированных лекарственных форм исследовали на модели линейной кожной раны крыс. Бальнеопроцедуры проводили по специально разработанной для животных методике. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Оценка ранозаживляющей активности бальнеологических таблетированных форм (n=10; P≥95%)

Название препарата	M±m	% относительно контроля	% относительно преп. сравнения
Контроль, ванны	401,8±8,9	100,0	94,1
Экстракт хвойный натуральный	426,8±21,5	106,2	100,0
Экстракт череды, ванны	495,3±23,1	123,3	116,0
Шипучие таблетки с экстрактом череды	580,0±12,5	144,4	135,9

Прирост прочности рубца при использовании бальнеопроцедур с быстрорастворимыми таблетками составил 44,4% по отношению к контролю, 35,9% по отношению к препарату сравнения – экстракту хвойному натуральному, отсутствие нагноения и отека свидетельствует об усилении антимикробного действия процедур, что обусловлено влиянием вспомогательных веществ.

Влияние бальнеопроцедур на центральную нервную систему проводили с использованием теста «Условная реакция пассивного избегания». Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Сводная таблица данных по УРПИ (n=10; P≥95%)

Препарат	Доза, мг/л	Латентный период захождения животного в тёмную камеру, сек		
		М±м	% к контр.	Δ%
Контроль (вода очищенная)	—	180,0±12,4	100,0	—
Препарат сравнения (экстракт хвойный натур.)	250,0	124,0±27,6	68,8	31
Шипучие таблетки с экстрактом череды	84,0	159,6±20,4	88,6	11,4

Полученные данные свидетельствуют о наличии амнотического эффекта бальнеологических процедур, т.е. наблюдается торможение процессов формирования кратковременной памяти.

Библиографический список

1. Anderson. S. Consideration of individual bioequivalence / S. Anderson, W.W. Hauck // J. Pharmacokinet. Biopharm. – 1990. – № 18. – P. 273.
2. Эрнандес, Е. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е. Эрнандес, А. Марголина, А. Петрухина. – М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2003. – 340 с.
3. Сафонова, М.Ю. Спектрофотометрический метод определения содержания полисахаридов в слоевищах *Cetraria islandica* (L) Ach. / М.Ю. Сафонова, Е.И. Саканян, Е.Е. Лесиовская // Растительные ресурсы. – 1999. – Т. 35. – Вып. 2. – С. 100-105.

УДК 615.457.03:618.5

И.В. Симанов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние антигипоксической терапии актовегином на состояние сосудов глазного дна после родов у пациенток с гестозом различной степени тяжести

Многочисленные проблемы гестоза по-прежнему остаются актуальными для современного акушерства. За последние 10 лет частота гестоза возросла от 7 до 20%. Возросла частота сочетанных форм, которая в настоящее время составляет около 70% [1-3]. Несмотря на внедрение новых методов лечения гестоза, его осложнения являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Данный факт объясняется несвоевременной госпитализацией и поздним началом интенсивной терапии, неправильным выбором срока и метода родоразрешения [1-2]. Наиболее неблагоприятное развитие гестоза было отмечено на фоне гипертонической болезни, заболеваний почек, печени, эндокринопатий [4-5].

Кроме того, патогенетические изменения микро- и макрогемодинамики, свойственные гестозу, могут прогрессировать после родов, приводя к различным экстрагенитальным заболеваниям, в патогенезе которых важную роль играют сосудистые нарушения. Поэтому по офтальмоскопическим изменениям на глазном дне мы можем судить о состоянии сосудов всего организма, а также об эффективности проводимого лечения.

Это явилось поводом и основанием для настоящего исследования, в котором поставлена следующая цель: изучить влияние актовегина на сосуды глазного дна после родов у пациенток с гестозом различной степени тяжести. Проведено проспективное обследование 50 беременных в возрасте от 19 до 30 лет с гестозом различной степени тяжести. У 35,4% пациенток во время беременности был отмечен гестоз легкой степени тяжести, у 41,9% – средней, у 22,7% – тяжелой. 39 (78,0%) обследуемых родоразрешены через естественные родовые пути, 11 (22,0%) – оперативно. 20 пациенток с неосложненной беременностью составили контрольную группу. В качестве системной антигипоксической терапии использовался актовегин по следующей схеме: по 5 мл (200 мг) на 200 мл 10% глюкозы в/в капельно через день в течение 10 дней. Для определения эффективности лечения во время беременности и после проводилось офтальмоскопическое исследование.

При анализе эффективности комплексного лечения актовегином установлено, что, в отличие от однократного, его курсовое введение во время беременности в течение 10 дней оказывало позитивное действие на сосуды глазного дна после родов. При офтальмоскопии у пациенток с гестозом на фоне лечения актовегином в динамике отмечалось выравнивание калибра сосудов, восстановление их нормального хода. При анализе состояния сосудов глазного дна в послеродовом периоде установлено, что у всех обследуемых после родоразрешения

через естественные родовые пути в течение пяти суток после родов картина нормального глазного дна сохранялась, что свидетельствовало об эффективности проводимого лечения.

В течение трёх суток после оперативного родоразрешения, несмотря на проводимое лечение, картина глазного дна у каждой третьей пациентки ухудшилась по сравнению с дородовыми изменениями – вены стали неравномерно расширенными и напряженными, артерии резко сужены, извиты на всем протяжении. Очевидно, это связано с тем, что в данный промежуток времени, особенно у пациенток с тяжелым течением гестоза, усиливались явления вазоконстрикции и гемоконцентрации, что ухудшало картину глазного дна. В дальнейшем нормализация калибра сосудов у данных пациенток на фоне патогенетической терапии была отмечена только на 6-7 сутки. После самостоятельных родов у беременных контрольной группы ангиопатия сетчатки в послеродовом периоде выявлена только у женщин, имевших её до родов, а после оперативного родоразрешения – у всех обследуемых. Следует отметить, что у каждой второй пациентки данной группы ангиопатия сетчатки в виде неравномерно расширенных вен, резко суженных извитых артерий сохранялась в течение 4-5 суток, несмотря на проводимое лечение.

Таким образом, данный факт свидетельствует, что при неосложнённой беременности у большинства обследуемых контрольной группы имела скрытая сосудистая патология, которая в «отдаленном» периоде после родов может привести к развитию экстрагенитальных заболеваний. Поэтому применение актовегина в профилактических целях необходимо даже при нормальной беременности.

Все пациентки, получившие актовегин, выписаны домой после самостоятельных родов на 3-5 сутки, после оперативного родоразрешения – на 7-8 сутки в удовлетворительном состоянии. Гнойно-септические и послеродовые осложнения в данных группах отсутствовали.

Таким образом, на основании проведённого исследования можно сделать следующие выводы:

1. Системная антигипоксическая терапия актовегином благоприятно оказывала влияние на состояние сосудов глазного дна у пациенток с гестозом, уменьшая в несколько раз процент ангиопатий после родов.
2. Целесообразно широкое применение актовегина в акушерской практике, как при нормальной, так и при патологической беременности.

Библиографический список

1. Репина, М.А. Гестоз, как причина материнской смертности / М.А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Вып. 1. – С. 45-50.
2. Стрижова, Н.В. Современные аспекты так называемых поздних гестозов / Н.В. Стрижова, А.Н. Дюгеев, О.О. Захарина // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинеко. – 1988. – № 1. – С. 84-87.
3. Савельева, Г.М. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза / Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, В.Н. Серов // Рос. вестн. акуш.-гинеко. – 2001. – № 3 (5). – С. 66-72.
4. Bell, S.C. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis / S.C. Bell, A.W. Hallidon, A. Martin // Br. J. Obstet. Gynec. – 1999. – V. 106. – P. 1177-1180.
5. Brown, M.A. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement / M.A. Brown, W.M. Hague, J. Higgins // Aust. NZ. J. Obstet. Gynec. – 2000. – V. 40. – P. 139-155.

УДК 615.45.015:612.13'17.084

Т.А. Скоробогатова, Е.Ф. Лозовицкая-Щербинина, М.Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние спиртового извлечения из цветков акации на венозный кровоток

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Среди взрослого населения эта патология встречается у каждого третьего, а в пожилом и старческом возрасте частота ХВН достигает 80-90%. Учитывая хронический характер заболевания, в комплексе мер, применяемых при лечении венозной недостаточности, большое место занимают препараты растительного происхождения, благодаря отсутствию токсичности и возможности длительного применения без побочных эффектов. Согласно литературным данным в народной медицине известно применение спиртовых настоек из цветков акаций белой в виде компрессов, примочек, для растираний у больных с ХВН при таком заболевании вен нижних конечностей, как тромбофлебит [1].

Акация белая (робиния ложно-акация) – *Robinia pseudoacacia L.* Дерево семейства бобовые (*Fabaceae*) высотой до 15-20 метров с серо-черной корой, имеющей продольные трещины. Листья непарноперистосложные 11-24 см длиной, с многочисленными парами продолговато-овальных заостренных листочков, верхняя поверхность которых зеленая, гладкая, нижняя – серо-зеленая, бархатистая. Прилистники в виде плотных колочек до 1,5 см длиной. Цветки крупные, многочисленные, душистые, в редких поникающих кистях до 17 см длиной. Цветки мотыльковые, венчик белый или розоватый. Плод – бурый, продолговато-линейный, плоский с загнутым носиком, с 4-6 бобовидными семенами. Родина акации белой – Северная Америка. Широко разводится в садах, парках в европейской части России, на Кавказе, Дальнем Востоке, в Центральной Азии. Цветки акации

белой – *Flores Robiniae pseudoacaceae* – содержат флавоноиды и их гликозиды: акацетин, акациин, робинин и др., эфирное масло, в состав которого входят сложные эфиры кислоты салициловой, метиловый эфир антраноловой кислоты, гелиотропин, линалоол, терпинеол [1].

Объектами исследований служили цветки акации белой, заготовленные в начале цветения, в полураспустившемся состоянии, высушенные в хорошо проветриваемом помещении. Для проведения исследований из измельченных цветков акации приготовили извлечение спиртом этиловым 70% в соотношении 1:10.

Целью нашей работы явилось изучение венотонизирующей активности извлечения из цветков акации.

Исследования проводились с использованием ультразвукового компьютеризированного доплерографа «Минимакс-доплер-К», предназначенного для исследования кровотока в крупных и мелких артериальных и венозных сосудах. Принцип действия доплерографа основан на эффекте Допплера, заключающегося в том, что если излучатель и приемник ультразвуковых колебаний неподвижны относительно друг друга и на приемник поступают отраженные от форменных элементов крови или других движущихся в кровяном русле частиц ультразвуковые колебания, то частота принимаемых приемником отраженных ультразвуковых колебаний увеличивается, если проекция вектора скорости отражателя направлена к приемнику и уменьшается, если проекция вектора скорости отражателя направлена от приемника.

Исследование проводилось на вене тыльной стороны кисти рук шести испытуемых из разных возрастных групп. Отмерив 3 см и 1 см от конечного сустава средней фаланги на кисти рук добровольцев, измерялся диаметр вены, результаты заносились в графу «диаметр». Отступив 1 см от *ossae sesamoideae* на вену наносили 1 каплю настойки цветков акации. Фиксировали линейную (V_s) и объемную (Q_s) скорость кровотока на вене тыльной стороны кисти на расстоянии 3 см от названной выше точки по направлению движения кровотока через 1-2, 5 и 10 минут от момента нанесения 1 капли настойки цветков акации. Полученные данные по каждому испытуемому вносились в таблицу Excel, где проводилась их дальнейшая статистическая обработка с учетом коэффициента Стюдента.

Таблица 1 – Влияние спиртового извлечения из цветков акации белой (АБ) на венозный кровоток и диаметр вены ($M \pm m$, $n=6$), в процентах к исходному

Время исследования	Диаметр вены в мм	Линейная скорость	Объемная скорость
Исходные данные	4,1±0,3	2,7±0,2	61±2,4
Через 1-2 минуты	18±3,6*	31±9,4*	29±8,4*
5 минут	17±3,7*	26±6,5*	30±4,6*
10 минут	11±5,7	-4±3,1	-3±3,5

Примечание: * – $P < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Результаты клинического исследования показали (табл. 1), что спиртовое извлечение из акации белой кратковременно увеличивает как линейный, так и объемный кровоток на 1-2 минутах и на 5 минуте исследования. Через 10 минут кровоток в вене достоверно не отличался от исходных значений. Извлечение из акации белой достоверно увеличивало диаметр вены при измерении на 1-2 и 5 минуте исследования; на 10-й минуте показатель существенно не изменялся.

Выводы

1. Спиртовое извлечение из цветков акации белой увеличивает линейный и объемный кровоток в вене.
2. Спиртовое извлечение из цветков акации белой вызывает увеличение диаметра вены тыльной стороны кисти.

Библиографический список

1. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: учеб. пособие / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб.: Специальная литература, 1999. – 407 с.

УДК 577.15:581.19

А.И. Спасенков, М.А. Стрелкова, О.М. Спасенкова, Л.И. Слепян, Н.В. Кириллова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Оценка метаболизма внутриклеточного белка в двух штаммах культуры ткани полисциас (*Polyscias filicifolia*) при действии высоких и низких температур

Культуры тканей высших растений, которые выращиваются на искусственных питательных средах в строго контролируемых условиях, позволяют всесторонне исследовать рост и развитие растительного организма, а также создавать принципиально новые клеточные технологии для промышленности и медицины [1,2]. В последние годы культуры растительных тканей становятся объектом промышленной биотехнологии для получения биологически активных соединений для медицины, косметики, пищевой и ряда других промышленности. Однако перевод клеток растений в культуру в значительной степени меняет морфологию, биохимические осо-

бенности, а также генотип клетки, поэтому многие аспекты её существования и развития требуют детального самостоятельного изучения. В настоящее время во всем мире ведутся интенсивные биохимические исследования на модели культур растительных клеток, которые открывают большие перспективы в изучении молекулярных механизмов метаболических процессов, протекающих в клетке, с целью их практического применения [2]. В частности, культуры растительных тканей используются в качестве адекватной модели для изучения на клеточном уровне адаптации растений к различным неблагоприятным воздействиям окружающей среды.

В данной работе исследовали белоксинтезирующую способность в культуре в двух штаммах культуры ткани *Polyscias filicifolia*, выращенной в стандартных условиях и при температурном воздействии.

Объектом исследования служила культура ткани полисциас *Polyscias filicifolia* (*Moore ex Fournter*) *Bailey* (сем. *Araliaceae*) в процессе ее длительного культивирования на стандартной агаризованной среде Мурасиге и Скуга, модифицированной Н.Ф. Писецкой [3]. Биомассу полисциас LX-5 (*Polyscias filicifolia* LX-5) выращивали на вышеуказанной среде, обогащенной 1-гидроксигерматраном моногидратом (LX-5) в концентрации 0,1 г/л. Используемое при культивировании германийорганическое соединение 1-гидроксигерматрана моногидрат имеет условное обозначение “LX-5” (номер государственной регистрации 2044278). Общая химическая формула $\text{HOGe}(\text{OCH}_2\text{OCH}_2)\text{N} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($M_r=235$) [4,5]. Для выделения цитозольной фракции клеток в работе использовали биомассу из 5-6 пассажей каждые 5-7 суток культивирования. Навески ткани гомогенизировали в ступке на холоду с 0,05 М фосфатным буфером pH=7,8 (0,5:1, v/w). Полученный гомогенат оставляли в течении 30 минут при 4°C, затем центрифугировали на микрофуге Beckman (США) в течение 3 мин. при 12000 g. Осадок отбрасывали, в супернатанте определяли содержание белка по методу Лоури. Обмен внутриклеточного белка оценивали на 1-7 сутки после введения в каллусные культуры C^{14} -лейцина (уд. радиоактивность 157 мКи / моль) из расчета 150 мКи на 10 г ткани. Уровень радиоактивности определяли на сцинтилляционном счетчике (“Mark-III”, США). Используя полученные кривые деградации внутриклеточного белка, рассчитывали константы скорости синтеза и распада, а также время его полуобновления. Культуру ткани полисциас различного возраста подвергали высоко- (3 часа при 45°C) и низкотемпературной (при 7°C в течение 24 часов) обработке. Статистическая обработка данных проведена по ГОСТ 11.004-74.

Среди механизмов адаптации растений к неблагоприятным условиям среды особое место занимают ответные реакции растительных клеток на температурный стресс. В ответ на резкое изменение температуры окружающей среды происходят значительные изменения на уровне генома и метаболизма белка. Содержание внутриклеточного белка в исследуемой каллусной культуре полисциас, выращенной на стандартной и модифицированной средах, менялось на протяжении роста ткани незначительно. Характерно, что селективный штамм полисциас LX-5 в значительной степени отличался от соответствующего исходного штамма полисциас не только по относительному приросту сырой и суховоздушной биомассы, но и по уровню содержания и динамики накопления внутриклеточного белка. Полученные данные, по-видимому, обусловлены влиянием германийорганических соединений на геном растительных клеток, которые выращивались на селективных средах [4]. Установлено, что при действии высоких температур происходит достоверное снижение концентрации общего белка в клетках только исходного штамма полисциас, в селективном штамме культуры полисциас LX-5 понижение содержания белка было выявлено только у культуры 30 и 40 суточного возраста. При воздействии низких положительных температур достоверное снижение содержания белка в культивируемых клетках было обнаружено в обоих исследуемых штаммах. Однако и в этом случае наибольшие изменения данного параметра были характерны для исходного штамма полисциас.

Известно, что белоксинтезирующая способность клеток опосредованно влияет на все стороны обмена веществ. Расчет скорости биосинтеза внутриклеточного белка показал, что время функционирования внутриклеточного белка в культивируемых клетках исходного штамма равнялось 6,86 суток, а в селективном штамме – 6,42 суток (табл. 1).

Таблица 1 – Кругооборот внутриклеточного белка в культурах ткани полисциас

Индексы	Kd, сут ⁻¹	t _{1/2} , сут	E, мкг/г ткани	Ks, мкг/сут на г ткани
Контроль				
<i>Polyscias filicifolia</i>	0,101	6,86	4500	454,5
<i>Polyscias filicifolia</i> LX-5	0,108	6,42	4600	496,8
Воздействие высоких температур				
<i>Polyscias filicifolia</i>	0,121	5,63	3634,1	439,7
<i>Polyscias filicifolia</i> LX-5	0,110	6,30	4630,2	509,3
Воздействие низких температур				
<i>Polyscias filicifolia</i>	0,058	11,95	2930,4	170,0
<i>Polyscias filicifolia</i> LX-5	0,098	7,07	3639,8	356,7

Примечание: Kd – константа скорости распада, Ks – константа скорости биосинтеза, t_{1/2} – время «полужизни»/ время функционирования, E – концентрация внутриклеточного белка.

Сходные параметры скорости обновления внутриклеточных белков были получены ранее в культивируемых *in vitro* суспензионных и каллусных растительных тканях [5]. Установлено, что скорости накопления внутриклеточного белка в клетках изучаемой нами культуры ткани *Polyscias filicifolia* и *Polyscias filicifolia* LX-5 составляли, соответственно 0,42 и 0,45% в час. Из данных литературы известно, что скорость обновления белка в растительных тканях *in vitro* лежит в пределах от 0,1 до 2% белка в час [5]. При воздействии теплового шока (при 45°C в течение 3-х часов) на культуру исходного штамма полисциас наблюдали незначительное снижение скорости биосинтеза белка и увеличение скорости распада последнего на 19,8%. Поэтому в клетках исследуемой культуры происходило падение концентрации общего белка почти на 20%, на фоне снижения времени его функционирования – на 17,9%. Наименьший эффект высокие температуры оказывали на белоксинтезирующую способность клеток селективного штамма полисциас LX-5 (табл. 1). Полученные данные не противоречат литературным данным, согласно которым тепловой шок практически у всех исследованных организмов от бактерий до человека вызывает изменение в активности генов, при этом синтезируются главным образом, стрессовые белки и прекращается или сильно замедляется биосинтез всех остальных белков [7,8].

Ранее при помощи седиментационного анализа цитоплазматических экстрактов из зародышей пшеницы было доказано, что ингибирование биосинтеза внутриклеточных белков при тепловом шоке обусловлено обратимой деградацией полирибосом [8]. Следует отметить, что температурной шок сопровождается усилением протеолитических процессов. Один из возможных механизмов такого усиления связан с изменением проницаемости тонопласта и выходом из вакуоли клетки в цитоплазму протеолитических ферментов. Кроме того, известно, что ген, кодирующий убиквитин, входит в число генов БТШ, и его транскрипция активизируется при повышенной температуре окружающей среды [9]. Воздействие низких положительных температур приводило к более резкому падению биосинтеза внутриклеточного белка в культивируемых клетках исследуемых штаммов полисциас на фоне компенсаторного снижения скорости его распада. Но и в этом случае при действии низких температур нарушения в метаболизме общего белка в клетках культуры исходного штамма были более значительны по сравнению с селективным штаммом. Анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что гипотермия вызывает сильное замедление вплоть до остановки образования большинства белков. Так, изучение биосинтеза белка с использованием радиоактивно меченой аминокислоты показало, что в условиях холодного закаливания растений огурца и пшеницы происходит новообразование белков, однако интенсивность их биосинтеза ниже, чем при физиологически нормальной температуре [10,11]. В работах ряда авторов установлено, что охлаждение снижает репликативную и метаболическую активность хроматина, а также подавляет его способность поддерживать биосинтез РНК даже в присутствии РНК-полимеразы. Ингибирование транскрипции при снижении температуры, как полагают авторы, связано с уменьшением доступности матрицы ДНК для полимераз [12].

Таким образом, в данном исследовании было показано, что при воздействии высоких и низких положительных температур нарушения в метаболизме внутриклеточного белка в клетках культуры исходного штамма были более значительны по сравнению с селективным штаммом.

Библиографический список

1. Бутенко, Р.Г. Клеточные технологии для получения экономически важных веществ растительного происхождения / Р.Г. Бутенко // *Культура клеток растений и биотехнология*. – М.: Наука, 1986. – С. 3-20.
2. Носов, А.М. Культура клеток высших растений – уникальная система, модель, инструмент / А.М. Носов // *Физиол. растений*. – 1999. – Т. 46, № 6. – С. 837-844.
3. Писецкая, Н.Ф. К вопросу о подборе питательной среды для культуры ткани женьшеня / Н.Ф. Писецкая // *Раст. ресурсы*. – 1970. – Т. 6. – Вып. 4. – С. 516-522.
4. Хромова, Н.Ю. Герматраны и их аналоги / Н.Ю. Хромова, Т.К. Гар, В.Ф. Миронов // *ОИ. Серия: Элементорганические соединения и их применение*. – М.: НИИТЭХИМ, 1985. – 34 с.
5. Хавкин, Э.Е. Формирование метаболических систем в растущих клетках растений / Э.Е. Хавкин. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1977. – 221 с.
6. Heat shock 70 kD proteins and lysosomal proteolysis / J.F. Dice [et al.] // *Biol. Heat Shock Proteins and Mol. Chaperones*. Cold. Spring Harbor. – 1994. – N.Y. – P. 137-151.
7. Evidence for chilling-induced oxidative stress in maize seedlings and a regulatory role for hydrogen peroxide / T.K. Prasad [et al.] // *Plant Cell*. – 1994. – V. 6. – P. 65-74.
8. Айтхожин, М.А. Регуляция экспрессии генов белков теплового шока в прорастающих зародышах пшеницы / М.А. Айтхожин // *Молекулярные механизмы биосинтеза белка растений*. – Алма-Ата: Наука, 1989. – С. 228-237.
9. Vierstra, R.D. Protein degradation in plants / R.D. Vierstra // *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* – 1993. – V. 44. – P. 385-410.
10. Карасева, Г.С. Динамика синтеза белков при адаптации озимой пшеницы к морозу / Г.С. Карасева [и др.] // *Прикл. биохим. и микробиология*. – 1994. – Т. 30, № 4-5. – С. 667-671.
11. Войников, В.К. Роль стрессовых белков в клетках при гипертермии / В.К. Войников, Г.Б. Боровский // *Успехи совр. биологии*. – 1994. – Т. 114. – Вып. 1. – С. 85-95.
12. Войников, В.К. Влияние условий гипотермии на синтез стрессовых белков в проростках озимой пшеницы / В.К. Войников, М.В. Корытов // *Физиология растений*. – 1993. – Т. 40. – С. 589-595.

УДК 615.235'322:582.929.4

Ю.В. Танская, А.М. Куянцева, О.И. Попова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Исследование отхаркивающего действия водных извлечений травы чабера садового

Лекарственные препараты из растительного сырья находят широкое применение в медицине при лечении различных заболеваний, что обусловлено их малой токсичностью и высокой биологической доступностью. Пополнение арсенала лекарственных средств растительного происхождения для лечения заболеваний верхних дыхательных путей является актуальной проблемой, так как спрос на них постоянно увеличивается.

Целью исследований явилось изучение отхаркивающего действия водных извлечений чабера садового (*Saturea hortensis* L.), семейства яснотковые (*Lamiaceae*).

Родина чабера – Средиземноморье и страны Ближнего Востока. Надземная часть растений, в которой содержится эфирное масло, дубильные вещества, тритерпеновые соединения и смолы используется в свежем и высушенном виде в качестве пряности, а также при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, почек, желчевыводящих путей, в качестве отхаркивающего, противовоспалительного средства, при заболеваниях верхних дыхательных путей.

Чабер садовый интродуцируется на экспериментальном участке лаборатории лекарственных растений Ставропольского научно-исследовательского института сельского хозяйства (СНИИСХ) с целью обоснования введения его в промышленную культуру.

Чабер садовый – однолетний полукустарник до 35 см высотой с прямостоящими стеблями с мелкими кожистыми листьями, покрытыми эфирномасличными точечными железками, легко поддается заготовке в отличие от тимьяна ползучего (чабреца) – стелющегося полукустарничка. Ранее установлено, что содержание эфирного масла в образцах травы чабера садового достигает 0,68%. Основными компонентами эфирного масла являются карвакрол (до 34%), тимол (до 12%), γ -терпинен (до 6%), α -пинен (до 1,5%), линалоол (1%) [1]. Полученные результаты по химическому составу травы чабера согласуются с данными исследований образцов сырья чабера, выращенного в условиях Южного берега Крыма на базе Никитского ботанического сада [2].

В ряде стран (Италия, Болгария, Франция, США) чабер выращивается на больших площадях, из него получают эфирное масло, готовят чай и настои, применяют также как овощную пищевую культуру [3,4,5]. Эти данные свидетельствуют об отсутствии токсичности у этого растения, что дало нам право проводить исследования отхаркивающего эффекта на добровольцах. Для экспериментальных исследований из образцов сырья травы чабера садового, заготовленной в фазу цветения, готовили настои по методике ГФХI [5]. Полученные настои были прозрачными, имели коричневато-бурый оттенок и характерный специфический запах; вкус – горьковато-вяжущий, слегка жгучий.

В опыт были включены 18 добровольцев, страдающих острыми респираторными инфекциями. Состояние больных, отсутствие гипертермии, наличие характерного симптомокомплекса было приблизительно равнозначным у всех больных. Отличия были только в продолжительности заболеваний, а именно от 2-х до 5-ти дней.

У всех больных до начала исследований определяли исходное количество кашлевых толчков, приводящих к отхаркивающему эффекту, и вязкость отделяемой мокроты. Вязкость определяли на визкозиметре.

Затем каждый доброволец принимал ежедневно по 2 столовых ложки экстракта 3 раза в день. На третий день опять определяли число результативных кашлевых толчков у каждого наблюдаемого и вязкость мокроты. Сравнение проводили с действием настоя травы яснотки белой и эталонным муколитическим препаратом «Мукалтин». Результаты статистической обработки полученных в исследованиях данных представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Статистические данные исследования отхаркивающего эффекта настоя чабера

Показатели	Препараты		
	Настой чабера	Настой яснотки	Мукалтин
<i>Исходные данные</i>			
Число кашлевых толчков	14±2,5	15±4,1	14±9,8
Вязкость мокроты	14±0,2	14±0,9	13±0,8
<i>На третий день приема препаратов</i>			
Число кашлевых толчков	9,8±0,7	3,2±1,1	2,9±1,1
Вязкость мокроты	6,3±0,6	7,6±0,8	5,9±0,9

Таким образом, настой чабера значительно уменьшает кашлевой рефлекс и оказывает муколитическое действие на уровне мукалтина, но на 20% значительней настоя яснотки. Следовательно, трава чабера садового может быть рекомендована в качестве дополнительного сырьевого источника для получения препаратов отхаркивающего действия.

Библиографический список

1. Танская, Ю.В. Изучение эфирного масла травы чабера садового (*Satureja hortensis* L.), интродуцированного в Ставропольском крае / Ю.В. Танская // Молодые ученые – медицине: тез. докл. V конф. молодых учёных СОГМА. – Владикавказ, 2006. – С. 19-22.
2. Хлыпенко, Л.А. Сравнительное изучение чабера садового в условиях юга Украины / Л.А. Хлыпенко, Л.В. Свиденко, В.Д. Работягов // Лекарственное растениеводство: сб. науч. трудов. – М.: ВИЛАР, 2006. – С. 90-91.
3. Йорданов, Д. Фитотерапия / Д. Йорданов. – София: Медицина и физкультура, 1976. – 342 с.
4. Шретер, А.И. Природное сырье китайской медицины: справочник: в 3 т. / А.И. Шретер, Б.Г. Валентинов, Э.М. Наумова. – М., 2004. – Т. 1. – С. 5-6.
5. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 615.216.2+547.785.5

З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, А.И. Вислобоков, В.В. Пономарев

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Исследование влияния фторсодержащего производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274, обладающего местноанестезирующей активностью, на трансмембранные ионные токи изолированных нейронов

Ранее нами в результате скрининговых исследований было выявлено фторсодержащее производное имидазо[1,2-а]бензимидазола с лабораторным шифром РУ-1274, обладающее выраженной местноанестезирующей активностью в условиях поверхностного, инфильтрационного и проводникового методов обезболивания.

Известно, что местные анестетики способны предупреждать генерацию и распространение нервного импульса, причем «мишенью» их действия являются клеточные мембраны, поскольку блок проводимости воспроизводится даже после удаления аксоплазмы. Считают, что препараты этой группы лекарственных веществ снижают проницаемость мембраны для натрия, вызванную деполяризацией, вследствие прямого взаимодействия с потенциал-чувствительными натриевыми каналами. Этот эффект наиболее важен для проявления местной анестезии. Однако помимо натриевых местные анестетики способны блокировать и другие каналы, в частности кальциевые и калиевые [1].

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес изучить молекулярный механизм местнообезболивающего действия соединения РУ-1274.

Цель работы – исследовать влияние фторсодержащего производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274 на трансмембранные натриевые, кальциевые и калиевые потенциалуправляемые ионные каналы изолированных нейронов.

Влияние соединения РУ-1274, а также тетракаина и маркаина, взятых для сравнения, на трансмембранные ионные токи изолированных нейронов брюхоногого моллюска – прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*) исследовали по методу, описанному П.Г. Костюком, О.А. Крышталем (1981) и С.С. Бутаковой, Ю.Д. Игнатовым (1998). Нейроны выделяли по методу М.А. Костенко (1972) [2,3,4].

Статистическую обработку полученных данных проводили по М.Л. Беленькому (1963), используя разработанные на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программы для персонального компьютера [5].

В результате проведенных экспериментов установлено, что соединение РУ-1274 (10^{-7} - 10^{-3} М) проявляет дозозависимое блокирующее действие на натриевые, кальциевые и медленные калиевые трансмембранные ионные токи изолированных нейронов.

Обратимость мембранотропного действия соединения РУ-1274 после 7-10 мин. отмывания нейронов была в пределах 20-45% от исходных значений, что указывает на высокую степень аффинности лиганда (РУ-1274) к белковым структурам нейронов, имеющим отношение к соответствующим ионным каналам. Неспецифические токи утечки мембраны с увеличением концентрации соединения РУ-1274 до 10^{-4} и 10^{-3} М существенно уменьшались.

При исследовании влияния соединения РУ-1274 на натриевые ионные токи выявлено, что смещение вольт-амперных характеристик мембран практически не происходит. Это указывает на неизменность потенциала поверхностного заряда мембран нейронов, создаваемого фиксированными зарядами.

Блокирующее действие соединения РУ-1274 на кальциевые ионные токи не было полностью обратимым. Существенного снижения максимума вольт-амперных характеристик не наблюдалось. Однако после отмывания нейронов отмечалось смещение максимума вольт-амперных характеристик в сторону гиперполяризации, что свидетельствует об изменении потенциала поверхностного заряда мембраны.

В случаях исследования влияния соединения РУ-1274 на медленные калиевые токи установлено, что характер зависимости концентрация – эффект для этих ионных токов (при концентрациях РУ-1274 в диапазоне 10^{-7} - 10^{-5} М) был близок к таковому натриевых, и только в разведениях 10^{-4} и 10^{-3} М претерпевал отличия, характеризующиеся более выраженным их блокированием.

Учитывая то, что соединение РУ-1274 проявляет значимое мембранотропное действие на натриевые, кальциевые и медленные калиевые ионные токи, нами были рассчитаны для него соответствующие средние эффективные концентрации, которые были сопоставимы с таковыми для тетракаина и маркаина (определенные ранее). Оказалось, что РУ-1274 по блокирующей активности относительно натриевых (0,042 мМ), кальциевых (0,114 мМ) и медленных калиевых ионных токов (0,058 мМ) в 1,7 и 5,6, 1,5 и 2,3, 2,0 и 1,8 раза соответственно превосходит тетракаин (0,07, 0,168 и 0,116 мМ) и маркаин (0,236, 0,265 и 0,103 мМ).

Таким образом, в экспериментах на изолированных нейронах брюхоногого моллюска (*Lymnaea stagnalis*) соединение РУ-1274 обладает выраженными мембранотропными свойствами, проявляющимися дозозависимым и стойким подавлением натриевых, кальциевых и медленных калиевых токов вплоть до их полного блокирования.

По способности оказывать блокирующее действие на натриевые, кальциевые и медленные калиевые ионные токи соединение РУ-1274 значительно превосходит тетракаин и маркаин.

Библиографический список

1. Ritchie, J.M. Local anesthetics. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics / J.M. Ritchie, N.M. Greene. – N.-Y.: Pergamon Press. – 1990. – P. 311.
2. Костюк, П.Г. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки / П.Г. Костюк, О.А. Крышталь. – М.: Наука, 1981. – 208 с.
3. Бутакова, С.С. Анальгетический эффект и ионные механизмы действия производных ГАМК / С.С. Бутакова, Ю.Д. Игнатов // Экспериментальная и клиническая фармакология болеутоляющих средств. – СПб., 1998. – С. 53-61.
4. Костенко, М.А. Выделение одиночных нервных клеток моллюска (*Lymnaea stagnalis*) для дальнейшего культивирования / М.А. Костенко // Цитология. – 1972. – Т. 14, № 28. – С. 1274-1278.
5. Бельский, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Бельский. – Л., 1963. – 152 с.

УДК 616.31-08:615.216.2

**З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, Б.Э. Малюгин, А.В. Усов,
Т.Н. Футорянская, А.В. Жуков**

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Краснодарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава», г. Краснодар

Сравнительная активность фторсодержащего производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274 и маркаина в условиях инфльтрационной анестезии

Проведенный ранее нами направленный скрининг новых производных имидазо[1,2-а]бензимидазола выявил фторсодержащее соединение с лабораторным шифром РУ-1274, обладающее (в 0,125% растворе) выраженным местноанестезирующим действием в условиях инфльтрационного метода обезболевания.

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес провести углубленное доклиническое изучение активности соединения РУ-1274 в отмеченном направлении. Известно, что для пролонгирования специфического действия местноанестезирующих лекарственных средств в клинической практике используют различные вазоконстрикторы, из которых наиболее широкое распространение получил адреномиметик адреналин [1,2,3]. В этой связи представлялось также важным исследовать влияние адреналина на продолжительность инфльтрационной анестезии, индуцируемой соединением РУ-1274.

Цель работы – провести сравнительное изучение местноанестезирующей (инфльтрационной) активности соединения РУ-1274 и маркаина, взятых в широком диапазоне концентраций; исследовать возможность пролонгирования обезболивающего действия РУ-1274 адреналином.

Инфльтрационную анестезию соединения РУ-1274 и маркаина изучали в опытах на морских свинках-самцах по методу Бюльбринг-Уэйд, описанному Ю.Д. Игнатовым и соавт. (2005). При этом определяли средние эффективные концентрации веществ, вызывающие 50% анестезирующий эффект, и широту их терапевтического действия (отношение средней летальной дозы к средней эффективной концентрации).

Возможное пролонгирование обезболивающего действия соединения РУ-1274 адреналина гидрохлоридом, взятым из расчета 10 мкг на 1 мл 0,0312% раствора РУ-1274, исследовали в условиях инфльтрационной анестезии в экспериментах на морских свинках по вышеуказанному методу.

Статистическую обработку полученных данных проводили по М.Л. Бельскому (1963), используя разработанные на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программы для персонального компьютера.

В результате проведенных исследований установлено, что соединение РУ-1274 и маркаин, взятые в 0,0156, 0,0312, 0,0625 и 0,125% растворах, вызывают инфильтрационную анестезию, индексы Бюльбринг-Уэйд которой соответственно равны 11,2 и 6,4, 28,5 и 10,8, 36,0 и 32,6, 36,0 и 36,0. Обращает на себя внимание то, что полный обезболивающий эффект, индекс которого составляет 36,0, РУ-1274 индуцирует в концентрации 0,0625%, а маркаин – 0,125%.

Сопоставление исследованных веществ по средним эффективным концентрациям, выраженным в мМ, показало, что соединение РУ-1274 (0,48) по местноанестезирующей активности в 2,3 раза превосходит маркаин (1,09). Исходя из того, что средние летальные дозы (при подкожном введении мышам 0,25% растворов) РУ-1274 и маркаина составляют 0,0876 и 0,2189 мМ/кг соответственно, широта терапевтического действия первого (1823,8) близка к таковой второго (2011,8).

В случаях использования сочетания соединения РУ-1274 с адреналина гидрохлоридом при инфильтрационной анестезии отмечается обезболивающее действие продолжительностью $28,5 \pm 1,44$ мин (индекс Бюльбринг-Уэйд равен 25,2) против $10,8 \pm 0,92$ мин (индекс Бюльбринг-Уэйд составляет 12,6; $p < 0,001$) в случаях использования РУ-1274, взятого отдельно, т. е. адреналин в принятых условиях эксперимента способен пролонгировать обезболивающий эффект РУ-1274 в 2,6 раза.

Таким образом, в условиях инфильтрационной анестезии в экспериментах на морских свинках соединение РУ-1274 по обезболивающей активности значительно превосходит маркаин, по широте терапевтического действия несколько уступает ему.

Сочетание соединения РУ-1274 с адреналина гидрохлоридом при инфильтрационной анестезии в опытах на морских свинках индуцирует более длительное обезболивающее действие, чем РУ-1274, взятое отдельно.

Библиографический список

1. Экспериментальные исследования острой токсичности и местноанестезирующих свойств сочетания рихлокаин + адреналин / А.А. Адамчик [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – № 4 (спецвыпуск). – С. 100-104.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд., перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – С. 291-299.
3. Metaxotos, N.G. The efficacy of bupivacaine with adrenaline in reducing pain and bleeding associated with breast reduction: a prospective trial. / N.G. Metaxotos, O. Asplund, M. Hayer // Br. J. Plast Surg. – 1999. – Vol. 52, № 4. – P. 290-293.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 364-392.
5. Бельский, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Бельский. – Л., 1963. – 152 с.

УДК 615.216.2+547.785.5

З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, В.В. Пономарев, А.В. Усов, А.В. Киселев

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Краснодарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрав», г. Краснодар

Скрининг местноанестезирующих веществ среди новых производных имидазо[1,2-а]бензимидазола

На современном этапе развития анестезиологии в клиниках хирургического профиля (торакальных, абдоминальных, гинекологических и других) наряду с общим обезболиванием важная роль отводится местной анестезии. Это в значительной мере обусловлено тем, что центральные и периферические блокады, вызываемые местными анестетиками, составляют неотъемлемый компонент анестезиологической практики.

В последние годы внимание фармакологов, химиков и клиницистов привлекают производные имидазо[1,2-а]бензимидазола, обладающие антиаритмическими, антиангинальными, антигипертензивными и другими свойствами. Недавно показано, что производные имидазо[1,2-а]бензимидазола способны проявлять высокую местноанестезирующую активность в условиях поверхностного (терминального), инфильтрационного и проводникового методов обезбоживания [1].

Известно, что введение атома фтора в молекулы гетероциклических веществ позволяет получить соединения с принципиально новым уровнем физиологической активности и фармакокинетическими свойствами, обеспечивающими высокую биодоступность. Повышение активности фторированных веществ связывают с возрастанием их липофильности и высокой электроотрицательностью атомов фтора [2,3].

Учитывая вышеизложенное, представлялось целесообразным провести направленный скрининг местноанестезирующих соединений среди 5 производных имидазо[1,2-а]бензимидазола с лабораторными шифрами РУ-576, РУ-590, РУ-597, РУ-1274 и РУ-1277, из которых последних два вещества являются фторированными;

отобрать наиболее перспективное соединение для последующего углубленного доклинического изучения специфической активности и безопасности.

Поверхностную анестезию веществ (1% растворы) изучали в опытах на роговице глаз кроликов по Ренье-Валету, инфильтрационную (0,125% растворы) – на морских свинках по Бюльбринг-Уэйд, проводниковую (1% растворы) – на седалищном нерве озерных лягушек (*Rana ridibunda*) по Н.А.Искареву [1].

Местнораздражающее действие соединений исследовали в экспериментах на глазах кроликов [5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, применяя программы для персонального компьютера, разработанные на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета.

В результате проведенных исследований установлено, что среди имеющихся в нашем распоряжении производных имидазо[1,2-а]бензимидазола обезболивающим действием при поверхностном, инфильтрационном и проводниковом методах анестезии обладают соединения РУ-597, РУ-1277 и РУ-1274. Вещества РУ-576 и РУ-590 не проявляют местнообезболивающей активности при всех избранных методах анестезии. Наиболее значимый обезболивающий эффект индуцирует соединение РУ-1274. Так, при поверхностной анестезии индекс Ренье для этого вещества равен 1300,0, при инфильтрационной – индекс Бюльбринг-Уэйд составляет 36,0, при проводниковой – индекс Искарева равен 650,0, т.е. все индексы, характеризующие местноанестезирующую активность РУ-1274, являются максимальными. Важно отметить, что продолжительность обезболивающего действия соединения РУ-1274 в условиях проводниковой анестезии проследить не представилось возможным, так как лягушки погибали раньше, чем прекращалось местнообезболивающее действие.

Среди веществ, обладающих местноанестезирующей активностью, только РУ-1274 не проявляет раздражающего действия на ткани переднего отдела глаза; соединения РУ-597 и РУ-1277 вызывают гиперемию конъюнктивы век, мигательной перепонки, края век и склеры в течение 30-300 мин.

Таким образом, в экспериментах на различных видах животных среди 8 исследованных производных имидазо[1,2-а]бензимидазола местноанестезирующей (поверхностной, инфильтрационной и проводниковой) активностью обладают три соединения – РУ-597, РУ-1274 и РУ-1277, из которых второе не проявляет раздражающего действия на ткани переднего отдела глаза.

Для углубленного доклинического изучения местнообезболивающей активности и безопасности может быть рекомендовано фторированное соединение РУ-1274.

Библиографический список

1. Галенко-Ярошевский, А.П. Перспективы поиска и создания новых местноанестезирующих средств / А.П. Галенко-Ярошевский, Л.В. Ерохина, В.В. Пономарев // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2000. – № 4 (специальный выпуск). – С. 21-26.
2. Синопальников, А.И. Гемифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у взрослых / А.И. Синопальников // *Фарматека*. – 2006. – № 16 (131). – С. 14-21.
3. Anderson, Ml. Development of the quionolones / Ml. Anderson, A.P. MacGovan // *JAC*. – 2003. – № 51 (Suppl.). – P. 1-11.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. П.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 364-392.
5. Setnicar, I. Tolerance indices of some phenoxyethylamino derivatives with local anaesthetic properties / I. Setnicar // *Arzneim. Forsch.* – 1966. – Bd. 16, № 5. – S. 623.

УДК 615.216+615.22:547.785.5

З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, А.А. Спасов

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Влияние фторированного производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274, обладающего местноанестезирующей активностью, на сердечно-сосудистую систему и вегетативную иннервацию

Известно, что местные анестетики могут оказывать существенное влияние на сердечно-сосудистую систему и вегетативную иннервацию [1].

Учитывая вышеизложенное, представляло интерес исследовать влияние фторированного производного имидазо[1,2-а]бензимидазола с лабораторным шифром РУ-1274, обладающего выраженной местноанестезирующей (поверхностной, инфильтрационной и проводниковой) активностью, на тонус изолированных сосудов, основные показатели кардиогемодинамики и вегетативную нервную систему.

Прямое (миотропное) действие соединения РУ-1274 на тонус периферических сосудов изучали в опытах на изолированных ушах нелинейных кроликов по классическому методу [2].

Влияние соединения РУ-1274 на основные показатели гемодинамики и деятельности сердца (системное артериальное давление, частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объемы крови, работу сердца, со-

кратимость миокарда, индекс энергетических затрат сердца и общее периферическое сопротивление сосудов) исследовали в экспериментах на наркотизированных (этамилал-натрий 40 мг/кг внутривенно) кошках [2].

Изучение влияния соединения РУ-1274 на вегетативную иннервацию проводили в опытах на кошках, используя методические подходы, описанные А.Д. Ноздрачевым (1983) и П.А. Галенко-Ярошевским и соавт. (2000) [3,4]. Статистическую обработку полученных данных проводили по М.Л. Беленькому (1963), используя разработанные на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программы для персонального компьютера [5].

В результате проведенных исследований установлено, что соединение РУ-1274 в разведениях 1:1 000 000 и 1:500 000 не оказывает существенного влияния на тонус сосудов изолированных ушей кроликов. В случаях увеличения концентрации РУ-1274 до 1:100 000 и 1:10 000 наблюдаются следующие изменения со стороны сосудов: при использовании первого разведения в 2-х экспериментах (из 6-и) отмечается сосудорасширяющее действие (-6,1 и -7,5%), в 4-х – противоположный эффект (от +1,1 до +7,3%); второго – в одном опыте (из 6) имело место сосудорасширяющее действие (-3,9%), в 5-ти – сосудосуживающий эффект (от +2,9 до +19,0%).

Соединение РУ-1274 в дозе 0,25 мг/кг при медленном (1 мл в мин.) внутривенном введении кошкам несколько (тенденция) снижает отдельные показатели гемодинамики и деятельности сердца: минутный объем крови – на 7-10%, сократимость миокарда – на 5-7%, системное артериальное давление – на 7-12% и частоту сердечных сокращений – на 5-10%. Эти изменения носят обратимый характер и к 10-12 мин. от момента введения соединения РУ-1274 практически не отличаются от исходных показателей. В случаях быстрого (2 мл в мин.) введения РУ-1274 наблюдается резкое угнетение всех регистрируемых показателей.

При изучении влияния соединения РУ-1274 (0,25 мг/кг) на вегетативную иннервацию кошек выявлено, что при внутривенном введении его отмечается слабое угнетение дыхания, стимулированное цититонем (0,025 мг/кг внутривенно) и ацетилхолином (10 мкг/кг внутривенно). У атропинизированных (атропин 2,6 мг/кг внутривенно) животных РУ-1274 несколько снижает прессорную реакцию артериального давления, индуцированную никотиноподобным действием ацетилхолина (2 мг/кг внутривенно). Соединение РУ-1274 нивелирует депрессорный эффект и сокращение третьего века, вызываемые электрораздражением шейных отделов блуждающего и симпатического нервов. На фоне введенного РУ-1274 не наблюдается значимых изменений многокомпонентной прессорной реакции артериального давления в ответ на инъекцию адреналина (2 мкг/кг внутривенно).

Таким образом, в опытах на сосудах изолированных ушей кроликов РУ-1274 в больших разведениях (1:1 000 000 и 1:500 000) не оказывает существенного влияния на тонус сосудов, в малых (1:100 000 и 1:10 000) – проявляет сосудосуживающее действие. Медленное внутривенное введение кошкам соединения РУ-1274 не вызывает значимых изменений основных показателей гемодинамики и деятельности сердца; быстрое инъекционное введение РУ-1274 влечет за собой резкое их снижение. В экспериментах на кошках соединение РУ-1274 проявляет слабое угнетающее влияние на дыхание, которое может быть обусловлено депримирующим действием на н-холинорецепторы каротидных клубочков; несколько нарушает передачу нервных импульсов в области парасимпатических и симпатических ганглиев.

Библиографический список

1. Прянишникова, Н.Т. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение / Н.Т.Прянишникова, Н.А. Шаров. – Л.: Медицина, 1967. – 239 с.
2. Галенко-Ярошевский, П.А. Методы поиска и доклинического исследования специфической активности потенциальных сердечно-сосудистых средств / П.А.Галенко-Ярошевский, В.В. Гацура. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2005. – 249 с.
3. Ноздрачев, А.Д. Физиология вегетативной нервной системы / А.Д.Ноздрачев. – М.: Медицина, 1983. – 296 с.
4. Влияние производного γ -аминомасляной кислоты ТЗ-50-2 на вегетативный отдел нервной системы / П.А. Галенко-Ярошевский [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 2. – С. 189-193.
5. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л.Беленький. – Л., 1963. – 152 с.

УДК 615.272.014.425

С.А. Томилина, В.В. Малявина, А.М. Сампиев

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Лекарственные препараты на основе фосфолипидов и их применение в медицинской практике (обзор)

Фосфолипиды (ФЛ) обнаружены в составе тканей и клеток всех живых существ как в свободном виде, так и в виде белково-липидных комплексов (липопротеидов и протеолипидов). Особенно много ФЛ содержится в оболочках и мембранах клеток и клеточных органеллах (ядра, митохондрии, микросомы), где они образуют

структурную основу мембраны – фосфолипидный бислоя. Наиболее богаты ФЛ ткани мозга и нервов (до 30%), печень (до 16%), почки (до 11%), сердце (до 10%), скелетные мышцы (до 3%) [4].

Режим нормального функционирования мембраны зависит от микровязкости фосфолипидного бислоя и подвижности молекул фосфолипидов, фазового состояния мембранных липидов. Отклонения биофизических характеристик фосфолипидного бислоя от нормы легко вызывают разного рода патологии или, наоборот, зависят от них. Всё это определяет широкий спектр биологического и фармакологического действия фосфолипидов и интерес к фосфолипидным препаратам медицинского и фармацевтического назначения.

В табл. 1 приведены зарегистрированные в РФ лекарственные препараты. Из данных таблицы видно, что фосфолипидные препараты являются преимущественно средствами гепатопротекторной направленности действия. Исходя из того, что мембраны печени состоят на 65% из фосфолипидов с доминирующим представителем фосфатидилхолина (80-90%) и при всех заболеваниях печени отмечается повреждение мембран гепатоцитов, патогенетически обоснованным является проведение терапии, оказывающей восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран и обеспечивающей торможение процесса деструкции клеток. Фармакокинетически доказана гепатоспецифичность фосфолипидов, о чем свидетельствует тот факт, что 97% введенных в организм фосфатидилхолиновых липосом обнаруживается в гепатоцитах и лишь 3% – в непаренхимальных клетках.

В настоящее время в мире накоплен более чем 50-летний положительный опыт изучения и терапевтического применения препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), в частности Эссенциале. Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина (лецитина) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2-дидолилеоил-фосфатидилхолин, синтез которого человеческим организмом невозможен. Наличие двух эссенциальных (необходимых) жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами.

Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, предотвращают параллельное расположение ФЛ в мембране, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется проницаемость. Экзогенные фосфолипиды способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов. Это, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала [2,3].

Гепатозащитное действие ЭФЛ основывается также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Восстанавливая «упаковку» полиненасыщенных жирных кислот в мембране гепатоцитов, эссенциальные фосфолипиды уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость зарождения свободных радикалов [4,6].

В клинической практике Эссенциале используется по трем основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.). В гепатологии Эссенциале назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Его также применяют при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов желчно-каменной болезни, для предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях [3].

Клиническое изучение Эссенциале показало его эффективность при хронических персистирующих гепатитах вирусной этиологии. Включение Эссенциале в фармакотерапевтический комплекс больных с алкогольными поражениями печени способствует позитивной динамике общего состояния пациентов и улучшению функционального состояния печени. Терапевтический эффект от Эссенциале наступает спустя 2-6 месяцев. Отсутствие витаминов в препарате «Эссенциале Н» (препарат содержит только эссенциальные фосфолипиды, ранее в состав Эссенциале входили и витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, Е) позволяет использовать его в полной терапевтической дозе на протяжении длительного периода времени, необходимого для эффективного лечения, без риска развития гипervитаминоза. Это также позволяет расширить круг пациентов, у которых возможно применение препаратов ЭФЛ, в частности за счет лиц с реакциями гиперчувствительности к витаминам. При этом количество активной субстанции – ЭФЛ одинаково в обоих препаратах. Есть также сообщения о положительных результатах применения Эссенциале при токсических поражениях печени, вызванных галогенуглеводородами, фосфорорганическими пестицидами, противосудорожными препаратами, грибами. В этих случаях Эссенциале назначали дополнительно к дезинтоксикационной терапии для сокращения периода острой интоксикации и более быстрого выздоровления [6].

Таблица 1 – Перечень зарегистрированных в России фосфолипидсодержащих лекарственных средств (данные Государственного реестра ЛС по состоянию на 01 января 2006 года)

Торговое название, МНН	Фармакотерапевтическая группа, код АТС	Фирма-производитель	Форма выпуска и доза	НД. Состав для комбинированных препаратов
I. Монокомпонентные препараты				
Церебро-лецитин	Адаптогенное средство [A13A]	Россия	Таблетки п/о 50 мг № 40	ФС 42-1233-79
Бренциале форте	Гепатопротекторное средство [A05C]	Брынцалов-А ЗАО, Россия	Капсулы 300 мг (банки темного стекла, контейнеры пластиковые, упаковки ячейковые контурные)	ФСП 42-0053-2106-01
Эссенциале Н	Гепатопротекторное средство [A05C]	A.Nattermann and Cie. GmbH, Германия	Раствор для внутривенных инъекций 250 мг, ампулы т/с 5 мл	НД 42-8062-05
Эссенциале форте Н	Гепатопротекторное средство [A05C]	Rhone-Poulenc Rorer, Германия	Капсулы 300 мг	НД 42-7579-99
Куросурф	Сурфактант 120 мг (фосфолипиды из легких свиньи) [R07AA]	Nycomed Austria GmbH, Австрия; manufactured by Chiesi Farmaceutici S.p.A., Италия	Суспензия для эндотрахеального введения 80 мг/мл (флаконы) 1,5, 3 мл	НД 42-5179-04
II. Комбинированные препараты				
Липостабил	Гиполипидемическое средство [C10AX]	Rhone-Poulenc Rorer, Германия	Р-р для инъекций 5 и 10 мл, ампулы; капсулы форте	НД 42-1992-92 Фосфолипиды (250 и 500 мг), аденозинмонофосфат, витамины группы В, РР НД 42-1923-92 Фосфолипиды, этофиллин
Кабивен периферический	Средство парентерального питания [B05BA02]	Fresenius Kabi AB, Швеция	Эмульсия для инфузий (контейнеры пластиковые «Эксель» трехкамерные) 1440, 1920, 2400 мл	НД 42-13254-04 Фосфолипиды яичного желтка 12 г, аланин 16 г, аргинин 11,3 г, аспарагиновая кислота 3,4 г, валин 7,3 г, гистидин 6,8 г, глицерол 22 г, глицин 7,9 г, глутаминовая кислота 5,6 г, декстроза 121 г, изолейцин 5,6 г, калия хлорид 5,97 г, кальция хлорида дигидрат 0,98 г, лейцин 7,9 г, лизина гидрохлорид 11,3 г, магния сульфат 3,29 г, метионин 5,6 г, натрия ацетата тригидрат 8,17 г, натрия гидроксид г, натрия глицерофосфат 5,04 г, пролин 6,8 г, серин 4,5 г, соевых бобов масло 200 г, тирозин 0,23 г, треонин 5,6 г, триптофан 1,9 г, уксусная кислота рН 5,6 г, фенилаланин 7,9 г – 1 л
Кабивен центральный	Средство парентерального питания [B05BA02]	Fresenius Kabi AB, Швеция	Эмульсия для инфузий (контейнеры пластиковые «Эксель» трехкамерные) 1026, 1540, 2053, 2566 мл	НД 42-13255-04 Фосфолипиды яичного желтка 12 г, аланин 16 г, аргинин 11,3 г, аспарагиновая кислота 3,4 г, валин 7,3 г, гистидин 6,8 г, глицерол 22 г, глицин 7,9 г, глутаминовая кислота 5,6 г, декстроза 121 г, изолейцин 5,6 г, калия хлорид 5,97 г, кальция хлорида дигидрат 0,98 г, лейцин 7,9 г, лизина гидрохлорид 11,3 г, магния сульфат 3,29 г, метионин 5,6 г, натрия ацетата тригидрат 8,17 г, натрия глицерофосфат 5,04 г, пролин 6,8 г, серин 4,5 г, соевых бобов масло 200 г, тирозин 0,23 г, треонин 5,6 г, триптофан 1,9 г,

Торговое название, МНН	Фармакотерапевтическая группа, код АТС	Фирма-производитель	Форма выпуска и доза	НД. Состав для комбинированных препаратов
				фенилаланин 7,9 г – 1 л
Липовеноз	Средство парентерального питания [B05BA02]	Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия	Эмульсия для инфузии жировая 10 и 20%, флаконы 100, 250 и 500 мл	НД 42-6735-00 Соевое масло 100, 200 г, лецитин яичный 6, 12 г, глицерол.25 г – 1 л
Липофундин	Средство парентерального питания [B05BA02]	В. Braun Melsungen AG, Германия	Эмульсия для внутривенных инфузий 10 и 20%, флаконы 100, 250 и 500 мл	НД 42-11334-00 Соевое масло, триглицериды среднепеченочные, фосфолипиды яичного желтка
Фосфоглив	Гепатопротекторное средство [A05AX]	НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича ГУ РАМН, Россия	Капсулы (контейнеры пластиковые, упаковки ячейковые контурные)	ФСП 42-0483-4110-03 Фосфолипиды 65 мг, тринатриевая соль глицирризиновой кислоты 35 мг
Фосфоглив	Гепатопротекторное средство [A05AX]	НИИ биомедицинской химии ГУ РАМН, Россия	Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (флаконы) 2,5 г	ФСП 42-0483-4719-03 Фосфолипиды 0,5 г, глицират 200 мг
Эссливер-Форте	Гепатопротекторное средство [A05C]	Nizhpharm OJSC, Россия; manufactured by Nabros Pharma Pvt Ltd, Индия	Капсулы (блистеры)	НД 42-8758-04 ЭФЛ 300 мг, альфа-токоферола ацетат 6 мг, никотинамид 30 мг, пиридоксина гидрохлорид 6 мг, рибофлавин 6 мг, тиамин мононитрат 6 мг, цианокобаламин 6 мкг
III. Поливитамины				
Бiovиталь гель для детей (Киндер Biovital)	[A11AA04]	F.Hoffmann-La Roche Ltd; manufactured by A.Natterman und Ci GmbH, Германия	Гель пероральный [для детей] (тубы алюминиевые) 175 г	НД 42-8111-02 Лецитин 200 мг, альфа-токоферола ацетат 1,65 мг, аскорбиновая кислота 100 мг, кальция пантотенат 1 мг, кальция фосфат 2,5 мг, колекальциферол 600 МЕ, марганца цитрат 6 мг, натрия молибдат 0,25 мг, никотинамид 5 мг, пиридоксина гидрохлорид 1,5 мг, ретинол 5000 МЕ, рибофлавин 0,33 мг, тиамин гидрохлорид 0,33 мг, цианокобаламин 1 мкг 10 г
Герiавит Фарматон	[A11AB]	Pharmaton S.A., Швейцария	Капсулы	НД 42-2236-98 Лецитин 66 мг, альфа-токоферола ацетат 10 мг, аскорбиновая кислота 60 мг, жень-шеня корня экстракт 40 мг, кальция пантотенат 10 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин 1 мг, ретинол 4000 МЕ, рибофлавин 2 мг, рутозид 20 мг, тиамин 2 мг, цианокобаламин 1 мкг, эргокальциферол 400 МЕ
Прегнавит	[A11AA03]	Merckle GmbH, Германия	Капсулы (блистеры)	НД 42-1780-02 Лецитин 10 мг, альфа-токоферола ацетат 10 мг, арахисовое масло 1,485 мг, аскорбиновая кислота 75 мг, глицерол 85%, железа фумарат 30 мг, кальция лактат 6,51 мг, кальция пантотенат 10 мг, колекальциферол 200 МЕ, лецитин 10 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксина гидрохлорид 5 мг, ретинола пальмитат 3000 МЕ, рибофлавин 2,5 мг, тиамин мононитрат 1,5 мг, триглицериды 0,2145 мг, фолиевая кислота 0,75 мг, цианокобаламин 0,005 мг

До недавнего времени Эссенциале оставался единственным представителем группы фосфолипидных препаратов. Однако в настоящее время в области создания, изучения и внедрения в клиническую практику этого класса препаратов наблюдается явный прогресс. Так, например, на отечественном фармацевтическом рынке

появились такие препараты как «Бренциале форте», «Эссливер-Форте», «Фосфоглив» (краткая характеристика этих препаратов представлена в таблице), проводятся также клинические испытания новых препаратов «Имливхол», «Эплир». Активными компонентами препарата «Эссливер-Форте» являются эссенциальные фосфолипиды: фосфатидилхолин (29%), фосфатидилэтанолламин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, содержащиеся в лецитине соевых бобов, а также альфа-токоферола ацетат, никотинамид, пиридоксина гидрохлорид, рибофлавин, тиамин мононитрат, цианокобаламин. Препарат является протектором клеточных структур гепатоцитов и фосфолипидопосредованных энзимных систем. Эссливер форте нормализует белковый и жировой обмен, обладает липотропным действием. Это объясняет эффективность препарата при жировой дистрофии печени, в комплексной терапии хронических и алкогольных гепатитов, циррозов и других поражений печени различной этиологии (иммунного генеза, токсических и лекарственных поражений печени, при лучевой болезни, токсикозе беременности).

Институтом биомедицинской химии (г. Москва) разработан комбинированный препарат «Фосфоглив», в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды и тринатриевая соль глицирризиновой кислоты. Фосфоглив оказывает гепатопротекторное действие, механизм которого обусловлен ингибированием процессов липоперекисной деструкции гепатоцитов, нормализацией показателей антиоксидантной защиты, мембраностабилизирующей активностью. Согласно данным клинических исследований, выраженность антиоксидантного эффекта Фосфоглива существенно превосходит подобный эффект как Эссенциале, так и отдельно взятых фосфолипидов, что обусловлено синергизмом действия в комбинированном препарате производной глицирризиновой кислоты, обладающей антиаллергическим и антиоксидантным действием, и фосфатидилхолина.

На стадии клинических испытаний находится препарат «Имливхол», также разработанный учеными ИБМХ РАМН, который представляет собой лиофилизированную форму для лечения острых и тяжелых форм заболеваний печени, сопровождающихся комой. Основным компонентом Имливхола является фосфатидилхолин с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот.

«Эплир» – новый оригинальный гепатопротекторный препарат фосфолипидной природы, созданный на кафедрах фармакологии и технологии лекарств Сибирского медицинского университета. Эплир представляет собой фракцию полярных липидов озерного илового осадка, содержащую в качестве биологически активных веществ фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, сульфоллипиды, каротиноиды, ксантофиллы, желчные кислоты. В экспериментах на моделях острого и хронического токсического поражения печени Эплир не слабее Эссенциале предупреждал развитие структурно-метаболических нарушений в печени, защищал паренхиму органа от развития цитолиза и некроза. Гепатозащитное действие Эплира обеспечивается антиоксидантными свойствами фосфолипидов, уменьшением образования детергентных лизофосфатидов и включением фосфатидилхолина в состав клеточных мембран. По результатам предварительных клинических испытаний Эплир оценивается как эффективное средство лечения острого и хронического (активного и персистирующего) гепатитов токсической, алкогольной и лекарственной этиологии [1, 7].

Таким образом, гепатозащитное действие фосфолипидов обусловлено ингибированием процессов ПОЛ, поддержкой эндогенных антиоксидантных систем организма, стабилизацией структуры печени и мембран гепатоцитов, активацией репаративных реакций в печени и уровня адаптации, а также функцией неспецифической детоксикации.

Способность фосфолипидов, находящихся в жидкокристаллической фазе, растворять холестерин определила использование фосфолипидных препаратов, в частности «Липостабила», в комплексной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией, семейной формой гиперлипопропротеидемии и гипертонической болезнью [2, 4]. Гиполипидемическое и антиатеросклеротическое действие «Липостабила» обеспечивается фосфолипидами, содержащими преимущественно ненасыщенные жирные кислоты (в основном линолевою (около 70%) и олеиновую кислоты). Клинически подтверждено структурное действие препарата на уровне тромбоцитарных мембран, проявляющееся в снижении соотношения общей холестерин/общие фосфолипиды в мембранах тромбоцитов у больных ИБС, а также достоверное снижение первичных и конечных продуктов ПОЛ и статистически значимом увеличении α -токоферола в липидном бислое тромбоцитарных мембран.

Фосфолипиды природного происхождения, преимущественно фосфолипиды яичного желтка, нашли применение и в средствах для парентерального питания – «Кабивен», «Липофундин», «Липовенон». Препараты используются в виде жировой эмульсии. Высокая клиническая эффективность, практически полное отсутствие противопоказаний к применению, малая токсичность позволили рекомендовать эти препараты для использования в практике лечения и профилактики синдрома дефицита незаменимых жирных кислот, нарушений пищеварения в предоперационном и послеоперационном периоде, оперативных вмешательств и заболеваний ЖКТ, ожогов, кахексии. В качестве активного ингредиента и «промоутора» всасывания и действия на клеточном уровне жирорастворимых витаминов фосфолипиды стали активно включать в состав поливитаминных препаратов, таких как «Биовиталь гель для детей», «Гериавит Фарматон», «Прегнавит».

В последнее время появилось огромное количество работ, посвященных использованию фосфолипидов для создания препаратов целенаправленного действия. Применение липосом и других наночастиц как систем

транспорта и доставки лекарственных веществ, включение в них соединений с гепатозащитной активностью, витаминов, инсулина, химиотерапевтических препаратов, макролидных антибиотиков, вирусных векторов, антигенов, антител, продемонстрировало перспективность этого направления и позволило говорить о качественно новом подходе к лечению многих заболеваний [5].

Таким образом, область применения фосфолипидов практически неограничена и распространяется от лечения поражений печени при гепатитах различной этиологии, дистрофии, циррозе и др. заболеваний, до применения в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и использовании в качестве вспомогательных органоспецифичных веществ при доставке лекарственных средств к «биомишеням».

Библиографический список

1. Антиоксидантная и гепатопротекторная активность комбинаций лохеина и эплира / А.С. Саратиков [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2001. – Т. 35, № 6. – С. 48-50.
2. Антонов, В.Ф. Биофизика мембран / В.Ф. Антонов // Соросовский образоват. журн. – 1997. – № 6. – С. 6-14.
3. Конопля, Е. Н. Эссенциале как модулятор при токсическом поражении печени / Е.Н. Конопля, Л.Г. Прокошко // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1992. – № 6. – С. 49.
4. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер, 1999. – 504 с.
5. Кузякова, Л.М. Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом / Л.М. Кузякова, В.И. Ефременко. – Ставрополь: Кн. изд-во, 2000. – 169 с.
6. Куниц, Э. «Эссенциальные» фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) / Э. Куниц, К.Й. Гундерманн, Э. Шнайдер // Терапевт. арх. – 1994. – № 2. – С. 660-672.
7. Разработка состава, технологии и исследование таблеток эплира / Т.П. Прищеп [и др.] // Фармация. – 1998. – № 4. – С. 38-40.

УДК 547.314:547.944/94:547.814.5

Б.И. Тулеуов

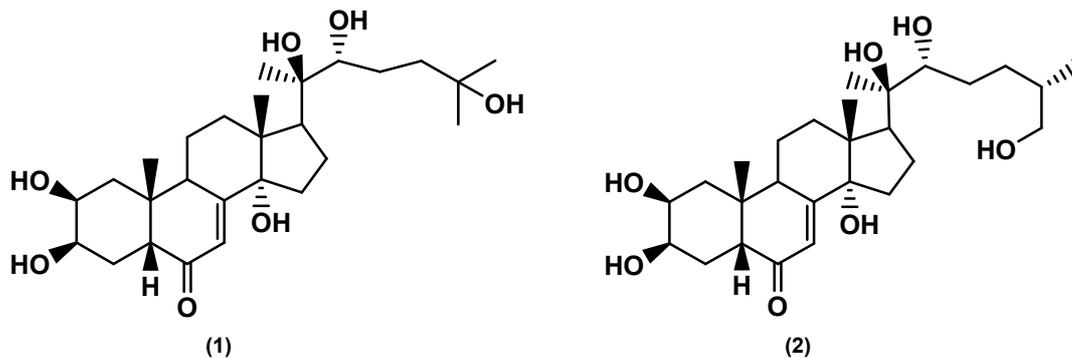
АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Фитоэкдистероиды и флавоноиды и перспективы их использования в медицине

Растения родов *Rhaponticum L.* (рапontiкум, левзея) и *Serratula L.* (серпуха) являются наиболее перспективными источниками экдистеронов – полигидроксилированных стероидов, проявляющих анаболическую, адаптогенную, антиульцерогенную и другие виды физиологической активности и являющихся основой препарата «Экдистен», рекомендованного в качестве тонизирующего средства при астенических и астенодепрессивных состояниях, при длительных инфекциях и интоксикациях, при неврастении, неврозах и гипотонии [1].

Ранее работ по химии, технологии и фармакологии экдистероидов в Казахстане не проводилось. Учитывая острую необходимость разработки оригинальных отечественных адаптогенных и анаболических средств, начаты обширные исследования растений Центрального Казахстана, перспективных в качестве сырья для получения экдистерона [2].

Результаты проведенного нами химического скрининга среди немногих видов флоры Казахстана послужили основой для более глубоких фитохимических, биотехнологических и фармакологических исследований растений серпухи венценосной *Serratula coronata L.* (сем. *Asteraceae*) – продуцента практически важных фитоэкдистероидов. Исследование состава фитоэкдистероидов в надземной части серпухи венценосной показало, что кроме 20-гидроксиэкдизона (**1**), являющегося основным компонентом (0,5-1% от веса воздушно-сухого сырья), в растении содержится его структурный изомер (**2**) – 25S-инокостерон (0,05-0,1%), отличающийся от 20E положением одной гидроксильной группы в боковой цепи, аюгастерон (0,02-0,05%) и экдизон (0,02-0,05%).



Исследование физиологической активности индивидуального инокостерона показали, что он в дозе 0,5 мг/кг на 70% усиливает синтез белка в печени мышей [3].

Выраженный анаболический эффект инокостерона в синергизме с 20Е позволило [4] разработать на основе серпухи венценосной новую адаптогенную экистероидсодержащую биологически активную добавку (БАД) серпистен, субстанцию серпистен и капсулированную форму БАД кардистен.

В то же время серпуха венценосная является богатым источником флавоноидов, особенно флавоноидных гликозидов (преимущественно гликозиды апигенина и лютеолина), содержание которых по нашим данным достигает 5% в пересчете на вес воздушно-сухого сырья [5]. Известно, что апигенин и лютеолин обладают желчегонным, капилляроукрепляющим, гепатопротекторным, антиоксидантным действием [6].

В этой связи в лаборатории химии фенольных и стероидных соединений НПЦ «Фитохимия» разработан суммарный препарат «Экдифит» на основе экстракта серпухи венценосной, содержащий в качестве основных биологически активных веществ экистероиды и флавоноиды. Способ получения его лекарственной субстанции заключается в экстракции надземной части серпухи венценосной (высушенных или свежих листьев, соцветий, бутонов) с применением спирта этилового 70% и последующей очистки фракции экистероидов и полифенолов от гидрофобных и гидрофильных примесей. Очищенный таким образом экстракт пригоден для производства различных лекарственных форм, как твердых – таблетки, капсулы, так и жидких – сиропы и др.

По данным предклинических исследований установлено, что экстракт характеризуется низкой токсичностью и не проявляет токсических эффектов. Вместе с тем установлена его выраженная актопротекторная и анаболическая активность.

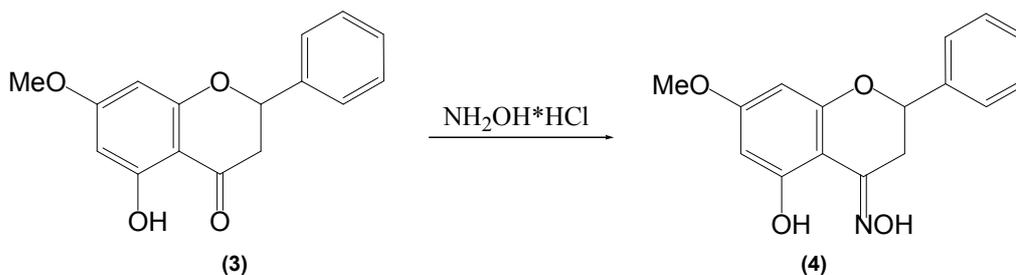
Совместно с опытным цехом фитопрепаратов и лабораторией контрольно-аналитических работ и стандартизации фитопрепаратов разработан опытно-промышленный регламент на производство экстракта серпухи венценосной сухого (субстанция препарата «Экдифит»), который стандартизован по действующему веществу – экистерону на основании разработанного нами метода количественного анализа с применением ВЭЖХ. На экстракт утверждена временная фармакопейная статья (ВФС РК 42-1323-04). Разработаны методики анализа сырья для производства «Экдифита» – надземной части серпухи венценосной, и утверждена ВФС (ВФС РК 42-1265-04). Утверждена ВФС на экистерон – стандартный образец (ВФС РК 42-1322-04), подготовленная в Научно-производственном центре «Фитохимия».

В настоящее время завершается первая фаза клинических испытаний препарата «Экдифит» согласно программе, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

В последнее время внимание исследователей в качестве объектов для создания лекарственных средств привлекают природные соединения, сочетающие доступность их источников с биологической активностью. В этом плане особый интерес представляют флавоноиды, большинство из которых обладает широким спектром биологической активности и которые, вследствие наличия в их структуре различных реакционноспособных центров и функциональных групп, имеют широкие синтетические возможности для дальнейших химических модификаций. Следует также особо отметить, что, обладая различным биологическим действием, флавоноиды практически нетоксичны [7-9].

К сожалению, на сегодняшний день единичны случаи применения отдельных флавоноидов (рутин и кверцетин) в медицинской практике, несмотря на их широкое разнообразие, возобновляемость источников их получения и доступность. Поэтому выделение и установление строения данных соединений из доступного растительного сырья, химическая модификация их молекул и изучение их биологической активности в настоящее время является особо актуальным.

Для решения указанной проблемы в лаборатории химии фенольных и стероидных соединений НПЦ «Фитохимия» на основе технологически доступного флавоноида – пиностробина (3), выделенного из почек тополя бальзамического почек (*Populus balsamifera* L.), получено новое производное – пиностробина оксим (4), обладающий более выраженными гепатопротекторными, антиоксидантными и ангиопротекторными свойствами по сравнению с исходным флавоноидом [10].



В настоящее время пиностробина оксим проходит стадию доклинических испытаний в лаборатории лекарственных форм и фармакологии фитопрепаратов НПЦ «Фитохимия».

В результате проведенных испытаний изучена острая, подострая токсичность, исследовано аллергизирующее, иммуноотоксическое и мутагенное действие ангиопротекторного препарата пиностробина оксима (4) и установлено сравнительно низкая токсичность, отсутствие аллергизирующих свойств, иммуноотоксичности, наличие мутагенности для высокой дозы (1,0 г/кг) препарата. При этом выявлены его противовоспалительные и антиэкссудативные свойства.

Таким образом, по итогам исследований, проведенных в НПЦ «Фитохимия», определены перспективные сырьевые источники экидистероидов и разработан препарат анаболического и адаптогенного действия «Экидифит». Пиностробина оксим проходит стадию доклинических испытаний.

Библиографический список

1. Куракина, И.О. Экидистен – тонизирующее средство в таблетках по 0,005 г / И.О. Куракина, В.М. Булаев / *Новые лекарственные препараты: экспресс-информация*. – М., 1990. – № 6. – С. 16-18.
2. Бердин, А.Г. Перспективы использования видов *Rhaponticum* и *Serratula* в качестве источников оригинальных фитопрепаратов / А.Г. Бердин // *Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов / под ред. С.М. Адекенова*. – Алматы: Гылым, 2004. – С. 341-356.
3. Ахрем, А.А. Экидизоны – стероидные гормоны насекомых / А.А. Ахрем, И.С. Левина, Ю.А. Титов. – Минск: Наука и техника, 1973. – 232 с.
4. Физиологическая активность фитоэкидистероидов и перспективы их использования в медицине / В.В. Володин // *Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы X Междунар. съезда «Фитофарм-2006»*. – СПб., 2006. – С. 43-52.
5. Растения Казахстана – перспективные источники адаптогенных фитопрепаратов / П.В. Тарлыков [и др.] // *Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы X Междунар. съезда «Фитофарм-2006»*. – СПб., 2006. – С. 321-324.
6. Прибыткова, Л.Н. Флавоноиды растений рода *Artemisia* / Л.Н. Прибыткова, С.М. Адекенов. – Алматы: Гылым, 1999. – 180 с.
7. Фенольные биоантиоксиданты / Н.К. Зенков [и др.] . – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.
8. Кабиев, О.К. Природные фенолы – перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений / О.К. Кабиев, С.Б. Балмуханов. – М.: Медицина, 1975. – 189 с.
9. Сейтембаев, Т.С. Антиоксиданты и иницированная хемилюминесценция / Т.С. Сейтембаев, С.М. Адекенов, Е.Д. Даленов. – Алматы: Гылым, 1996. – 100 с.
10. Кульмагамбетова, Э.А. Флавоноиды *Artemisia*, *Populus*, *Salsola*, их химическая модификация и биологическая активность: дис. ... канд. хим. наук / Кульмагамбетова Э.А. – 157 с.

УДК 547.826.1: 615.273.53

В.В. Удодов, А.И. Михалев, Б.Я. Сыропятов, А.А. Краснова

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Пути поиска веществ, обладающих антикоагулянтной активностью

В организме человека в норме поддерживается равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами крови, что препятствует возникновению как кровотечений, так и тромбозов. В настоящее время заболевания, связанные с повышенной свертываемостью крови (гиперкоагуляция), встречаются довольно часто. Для лечения подобных состояний широко применяются антикоагулянты прямого действия (ингибиторы тромбина). Это небольшая группа лекарственных средств: гирудин – белковый препарат, содержащийся в слюнных железах медицинских пиявок, а также различные формы гепарина [1] – гликозаминогликана, в структуре которого имеются карбоксильная и эфирносульфатные группы, несущие отрицательный заряд, и ацетаминная группа, имеющая слабоосновные свойства.

Для препаратов – антикоагулянтов прямого действия характерным является быстрота действия и эффективность *in vitro* и *in vivo*, но наряду с этим они имеют определенные противопоказания и недостатки. Поэтому поиск новых соединений, влияющих на гемостаз, является актуальным как в теоретическом, так и в практическом плане. С целью поиска новых биологически активных веществ, оказывающих влияние на свертываемость крови, нами в качестве объектов исследования были использованы пиридинкарбоновые кислоты: никотиновая, изоникотиновая, пиколиновая и их структурные аналоги: оксиметиламид никотиновой кислоты (никотин), пиридин-2,3-дикарбоновая (хинолиновая), урацил-4-карбоновая (кислота оротовая). Некоторые из этих соединений являются естественными метаболитами для организма: кислоты никотиновая и оротовая применяются в медицине в качестве лекарств: кислота никотиновая, никотин, калия оротат, обладающие разнообразным биологическим действием [1]. Данные соединения не являются структурными аналогами гепарина. В структуре этих соединений имеются карбоксильные группы, обеспечивающие кислотный характер, и гетероатом азота, придающий им основной характер, а следовательно их значения рКа характеризуются двумя величинами: присоединение протона (основность) и отщепление протона (кислотность), табл. 1 [2]. Для биологических испытаний апробируемые соединения были использованы в готовом виде, а 4,6-диметил-1Н-2-оксоникотиновая кислота была синтезирована ранее на кафедре биологической химии ПГФА [3].

Таблица 1 – Результаты изучения влияния исследуемых соединений на свертывающую систему крови

Название кислоты	pKa осн.; кис.	Время свертывания, сек.; контроль	Время свертывания, сек.; опыт	% изменения свертываемости	P
никотиновая	2,07;4,81	37,9±3,85	44,3±3,97	-16,9	>0,05
2-хлорникотин.	254; —	26,0±1,43	25,0±1,29	+3,8	>0,05
никодин	—	22,9±0,91	25,2±0,80	-10,0	>0,05
изоникотиновая	1,84;4,86	40,8±3,51	41,4±2,10	-1,5	>0,05
пиколиновая	1,01;5,32	33,6±3,87	32,8±2,35	+2,4	>0,05
хинолиновая	—	22,2±1,26	25,9±1,34	-16,7	>0,05
оротовая	—;2,4	23,4±1,23	28,2±2,05	-20,5	>0,05
4,6-диметил-2- оксоникотиновая	—	61,1±1,85	72,6±3,99	-18,8	<0,02
гепарин	—	29,9±0,48	36,6±1,82	-22,4	<0,01

Фармакологические исследования проведены с помощью коагулометра «Минилаб 701» [3]. Для исследования использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1). Влияние соединений на свертываемость крови изучали в одинаковой концентрации 1 мг/мл. В качестве эталона антикоагулянтной активности использовали раствор гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови. Для фармакологических исследований соединения использовали в виде растворов в воде. С каждым соединением проведено 7 опытов. Результаты были обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента и считались достоверными при $p < 0,05$ [4]. Полученные данные биологических испытаний приведены в табл. 1.

Как видно из данных, приведенных в таблице, 4,6-диметил-1Н-2-оксоникотиновая кислота проявляет прямое антикоагулянтное действие, т.е. удлиняет время свертывания цитратной крови на 18,8%, незначительно уступая при этом таковой активности гепарина (22,4%). Остальные соединения оказывают влияние на гемостаз с учетом их достоверности. Наличие карбоксильной группы в структуре изученных соединений в положении 3 пиридинового кольца (кислота никотиновая, хинолиновая) или – 4 пиримидина (кислота оротовая) способствует проявлению активности. Значение pKa для пиридона-2 составляет 0,70, следовательно, 4,6-диметил-2-оксоникотиновая кислота является менее основным соединением, чем изученные кислоты, что, вероятно, и ведёт к снижению свертываемости крови.

Таким образом, проведенные исследования показали, что на проявление активности оказывает влияние наличие карбоксильной группы в определенном положении гетероцикла гетероатома азота, а дальнейший поиск соединений, оказывающих влияние на снижение свертываемости крови, более целесообразно проводить в ряду производных 2-оксоникотиновой кислоты.

Библиографический список

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машковский. – 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая Волна, 2002. – 2 т.*
2. *Физические методы в химии гетероциклических соединений / под ред. А.Р. Катрицкого. – М.: Химия, 1966. – 657 с.*
3. *Синтез и биологическая активность замещенных амидов 4,6-диметил-1Н-2-оксоникотиновой кислоты / В.В. Удодов [и др.]. – Деп. в ВИНТИ 13.04.2006, № 478-В2006.*
4. Беленький, М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Л.: Медгиз, 1963. – С. 81-106.*

УДК 616.831.45-02:546.221

Б.В. Фельдман, И.С. Рожкова

Астраханская государственная медицинская академия, г. Астрахань

Морфофункциональные изменения в пинеалоцитах при воздействии серосодержащего газа

В настоящее время необходимость восстановления нарушенного экологического равновесия требует более углубленных исследований по воздействию таких продуктов, как сероводород, сернистый ангидрид и др. на организм человека.

Астраханское газоконденсатное месторождение является мощным антропогенным фактором, ухудшающим экологическую обстановку в связи с высокой токсичностью природного газа, содержащего сероводород – 24,43% и углерода диоксид – 15,02%. Каждый из этих компонентов обладает высокой токсичностью, а при их сочетании эффект значительно усиливается.

В проведенном нами исследовании окологасовая ритмика белкового метаболизма впервые служила маркером функциональной активности пинеалоцитов у активных, гибернирующих и подвергшихся токсическому воздействию животных.

Опыты проводились на самцах малого суслика (*Citellus pygmaeus Pallas*), находящиеся в активном состоянии, во время зимней спячки и подвергшихся токсическому воздействию продуктами Астраханского газоконденсатного месторождения с концентрацией по сероводороду 300 мг/м³. Эксперименты на активных животных осуществлялись в мае, а на гибернирующих – в январе. Глубина спячки контролировалась по снижению ректальной температуры и урежению числа дыханий. В качестве меченого предшественника использовался ³H-лизин с удельной активностью 10 Ки/ммоль фирмы Amersham. Предварительно была проведена отработка дозы меченого лизина и время инкубации. Животных забивали каждые 10 мин., эпифизы помещали в инкубационную среду 199 с добавлением сыворотки крупного рогатого скота, кислоты аскорбиновой и содержащую в 1 мл – 20 мкКи ³H-лизина. После инкубации сетчатки отмывали холодной средой 199 с избытком немеченой аминокислоты. Экстракцию кислоторастворимой фракции (аминокислотный фонд) проводили раствором кислоты хлорной (50 г/л) в течение часа. Нуклеиновые кислоты и кислоторастворимые белки удаляли гидролизом том же растворителе в течение 20 минут при температуре 90°C. Эпифизы высушивали эфиром, а затем помещали в гиамин. Радиоактивность аминокислотного фонда измеряли в сцинтиляционной жидкости Брея, а эпифиза – в толуоловом сцинтиляторе на счетчике SL-30 за одну минуту. Скорость синтеза белка рассчитывали как отношение включения меченой аминокислоты в белки к суммарной радиоактивности (включение + пул).

В пинеалоцитах сусликов зарегистрированы циклические колебания интенсивности белкового синтеза, которые можно отнести к окологасовым. Однако, если у активных животных средняя интенсивность синтеза белка составляет 99,2%, амплитуда колебаний около 45% от среднего и период 30-40 минут, то во время спячки интенсивность синтеза составляет 39,3%, что в 2,5 раза ниже чем у активных сусликов. Амплитуда ритмических колебаний также снижается и составляет около 36% от среднего. При этом период ритмического процесса практически не изменяется и колеблется.

Токсическое воздействие сероводородсодержащего газа вызывает выраженные морфофункциональные изменения в пинеалоцитах, что связано со способностью сероводорода связываться с белками и ионами и угнетать ферментативную активность. Диссоциация сероводорода приводит к высвобождению HS-иона легко проникающего через биологические мембраны и нарушающего процессы клеточного метаболизма. Результаты нашего исследования показывают, что ингаляция высокой дозы сероводорода вызывает в пинеалоцитах дистрофические изменения – деформацию ядер, нарушения в организации хроматина, вакуолизацию цитоплазмы и обеднение её органеллами, уменьшение числа рибосом и митохондрий, расширение и даже распад отдельных участков эндоплазматической сети и аппарата Гольджи.

В пинеалоцитах сусликов, подвергшихся воздействию сероводородсодержащего газа, средняя интенсивность белкового синтеза снижается до 34,1%, что в 2,9 раза ниже, чем у активных животных. Результаты, полученные при проведении этого фрагмента исследования, согласуются с полученными ранее данными о том, что сероводородная интоксикация значительно снижает скорость синтеза церебральных белков и РНК, а также интенсивность включения меченого лейцина в гомогенаты тканей мозга. На протяжении всего периода эксперимента нами зарегистрировано двукратное возрастание уровня синтеза клеточных белков в пинеалоцитах, т.е. окологасовой ритм сохраняется и при токсическом воздействии, однако происходит значительное уменьшение амплитуды до 27% от среднего и снижение акрофазы колебательного процесса.

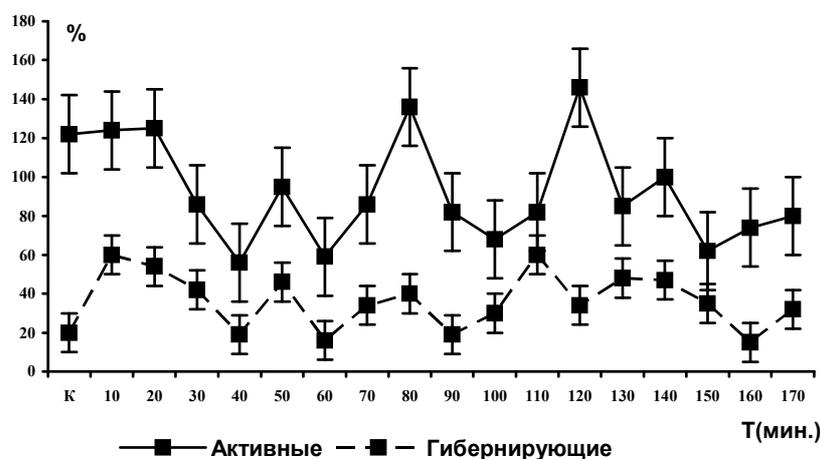


Рисунок 1 – Интенсивность включения ³H-лизина в пинеалоциты активных и гибернирующих сусликов (биохимический метод)

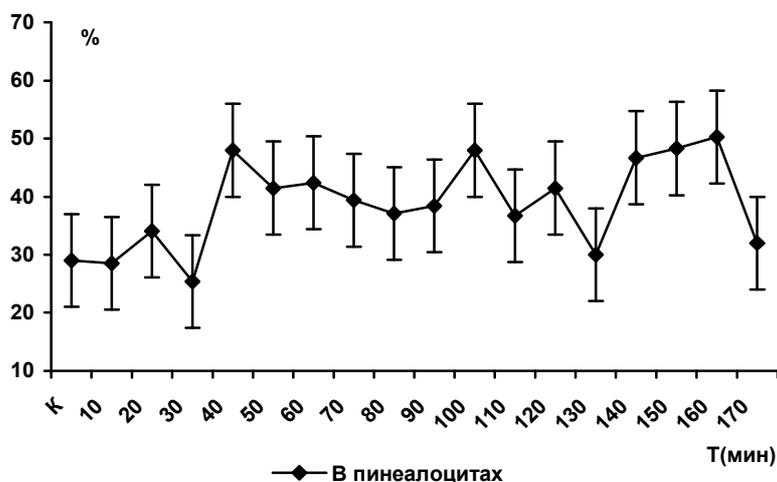


Рисунок 2 – Интенсивность включения ^3H -лизина в клетки эпифиза сусликов при токсическом воздействии (биохимический метод)

Таким образом, при различных физиологических состояниях организма и токсическом воздействии происходит угнетение процессов метаболизма и изменяется характер кинетической кривой – уменьшается амплитуда, снижается мезор и акрофаза колебаний. При этом необходимо отметить, что модификации окологлобального клеточного ритма коррелируют с уровнем угнетения обменных процессов.

Нами установлено, что токсическое воздействие серосодержащих поллютантов вызывает выраженные деструктивные изменения в ядре клетки, органеллах, ответственных за процессы синтеза и транспорта клеточных белков, энергетический обмен и подавляет ферментные системы, обеспечивающие внутриклеточное дыхание. Следствием этого является резкое угнетение и нарушение метаболических процессов, протекающих как на клеточном, так и тканевом уровнях. В свою очередь, патологические морфофункциональные изменения, вызванные этим воздействием, приводят к резко выраженному десинхронизму, лежащему в основе патологических процессов.

Библиографический список

1. Дистантные взаимодействия клеток в культуре гепатоцитов / В.Я. Бродский [и др.] // Изв. РАН. Сер.: Биол. – 1994. – № 6. – С. 994-998.
2. Бродский, В.Я. Околочасовые ритмы в клеточной популяции. Проблемы синхронизации / В.Я. Бродский // Бюл. экстрим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 124, № 12. – С. 604-608.
3. Бродский, В.Я. Околочасовые (ультрадианные) клеточные ритмы. Начало исследований, некоторые итоги / В.Я. Бродский // Онтогенез. – 2000. – Т. 31, № 6. – С. 410-419.

УДК 547.814.5+547.972+548.737

И.А. Хабаров, Е.Ю. Терентьев, А.В. Бекжанова, А.С. Дауренбекова, Ю.В. Гатилов, А.С. Аргынбекова, Б.И. Тулеуов, С.М. Адекенов

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск

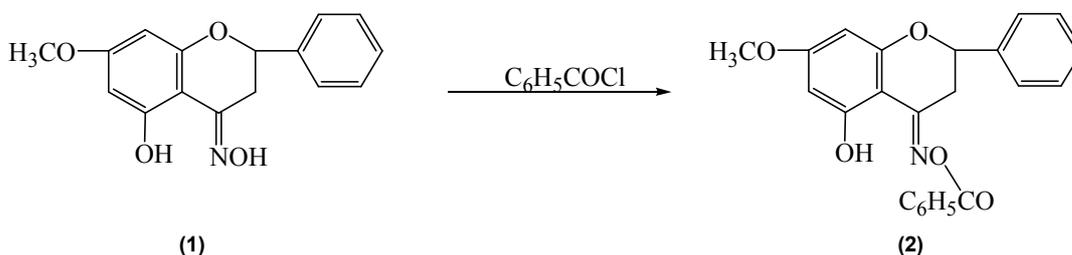
Семипалатинская государственная медицинская академия, г. Семипалатинск, Республика Казахстан

Новые производные пиностробина и их иммуномодулирующая активность

Следует отметить, что наибольшее внимание исследователей в качестве объектов – синтонов для проведения синтетических трансформаций привлекают нативные соединения, о биологической активности которых имеются достоверные данные [1-3]. Преимуществом фитопрепаратов, содержащих флавоноиды, является их высокая фармакологическая активность и отсутствие нежелательных эффектов [4,5].

Целью работы является синтез новых производных на основе технологически доступного флавоноида – пиностробина, выделенного из тополя бальзамического почек (*Populus balsamifera* L.), и изучение его биологической активности. В настоящей работе приведены данные по иммуномодулирующей активности и химической модификации оксима нативного флаванона пиностробина (1), обладающего выраженной гепатопротекторной, антиоксидантной и ангиопротекторной активностью [6].

Так, нами исследовано взаимодействие оксима пиностробина с бензоил хлоридом и показано, что при наличии двух окси-групп в молекуле оксима реакция проходит только по одной группе (примыкающей непосредственно к атому азота).



Для установления пространственного строения молекулы бензоатного производного оксима пиностробина (2) проведено рентгеноструктурное исследование его структуры. Строение молекулы (2) представлено на рис. 1.

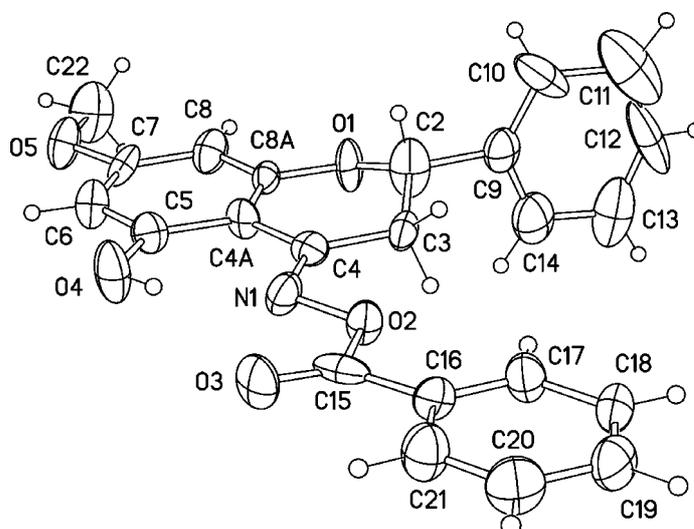


Рисунок 1 – Строение молекулы 5-гидрокси-7-метокси-2-фенил-хроман-4-он оксима бензоата

Таким образом, на основе проведенных исследований изучена иммуномодулирующая активность оксима пиностробина, установлено отсутствие иммунотоксичности.

Проведена химическая модификация оксима пиностробина и получено его новое производное, строение которого установлено с применением РСА. Синтезированное новое производное проходит стадию биоскрининга на различные виды биологической активности.

Иммуномодулирующую активность изучали на белых беспородных крысах массой 150-180 г. Животные подвергались тотальному гамма облучению в дозе 6 Гр. У всех подопытных животных изучали показатели, характеризующие различные звенья иммунной системы, также изучали функциональное состояние центральных и периферических лимфоидных органов иммунной системы.

Как показали исследования, общее гамма-облучение в дозе 6 Гр в Т-системе иммунитета подавляет пролиферативную активность Т-клеток, снижает их количественное и качественное состояние. Оказывает супрессивное действие на гуморальное и неспецифическое фагоцитарное звенья иммунитета, что проявляется увеличением числа В-лимфоцитов в крови, снижением числа АОК в селезенке, концентрации ЦИК в сыворотке крови и повышением индекса супрессии.

При введении оксима пиностробина облученным животным достоверно повышается количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Аналогичное повышение наблюдается со стороны Т-общих лимфоцитов и их субпопуляций. В 2 раза повышается процентное и абсолютное содержание Т-хелперов и Т-супрессоров, иммунорегуляторный индекс превышает контрольные данные в 1,58 раза. Отмечается нормализация лимфокинпродуцирующей способности лимфоцитов, что характеризуется снижением индекса миграции в РТМЛ на ФГА до 0,60±0,05 (табл. 1).

Таблица 1 – Иммунологические показатели у облученных животных при введении оксима пиностробина

Показатели		1 облученные	2 облученные + оксим пиностробина
Лейкоциты		5012+301	8400+250
Лимфоциты	1	56+1,6	68,3+1,4
	2	1400+150	5889+222
Т-общ	1	13+1,4	25,1+0,45
	2	415+15	1275+40
Т-хелперы	1	7,9+0,6	14,5+0,75
	2	227+18,0	878,3+69
Т-супрессоры	1	5,0+0,46	10+0,87
	2	188+55,3	358+17,8
Тх/Тс		1,58+0,11	2,5+0,13
РТМЛ		1,4+0,03	0,60+0,05
В-лимфоциты	1	14,3+1,6	6,5+0,17
	2	586+16,3	389+22,5
АОК в %		21+1,2	
ИС в % (инд. супрессии)		58+1,5	
ЦИК		0,6+0,024	0,020+0,0015
Фагоцитоз %		22,4+2,0	25+1,1
Фп			86+2,5
Ф/ч		0,8+0,11	4,4+0,21
НСТ		3,0+0,4	7+0,25

Наряду с нормализацией индекса миграции лейкоцитов в РТМЛ на ФГА снижается относительное количество В-лимфоцитов до уровня интактных животных. В то же время концентрация ЦИК в сыворотке крови остается низкой. Оксим пиностробина не оказывает своего воздействия на фагоцитоз; его показатели аналогичны показателям контрольной группы. Низкие показатели фагоцитоза сопровождаются увеличением в 1,4 раза фагоцитарного числа, а увеличение НСТ-теста в 1,5 раза свидетельствует о повышении функционально метаболической активности нейтрофилов под воздействием данного фитопрепарата. Оксим пиностробина оказывает положительное влияние на Т-систему иммунитета, что проявляется в повышении количества субпопуляции Т-лимфоцитов как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, повышает функциональную способность Т-лимфоцитов, а также не оказывает существенного влияния на гуморальное звено иммунитета, при этом количество В-лимфоцитов и концентрация ЦИК в периферической крови остаются низкими.

Учитывая вышеизложенное, остаётся особо актуальной модификация оксима пиностробина с целью усиления биологической активности субстрата с введением новых функциональных групп и исследования взаимосвязи «структура-активность».

Библиографический список

1. Барабой, В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений / В.А. Барабой. – Киев: Наукова думка, 1976. – 260 с.
2. Запрометов, М.Н. Основы биохимии фенольных соединений / М.Н. Запрометов. – М.: Высшая школа, 1974. – С. 25-37.
3. Антивирусная активность флавоноидов и сесквитерпеновых лактонов / В.Э. Березин [и др.] // Поиск и создание методов получения фитопрепаратов. – Алматы: Гылым, 1997. – С. 335-340.
4. Сироткина, Е.Е. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Е.Е. Сироткина. – Томск, 1987. – С. 138-160.
5. Поляков, В.В. Биологически активные соединения растений *Populus L.* и препараты на их основе / В.В. Поляков, С.М. Адеkenov. – Алматы: Гылым, 1999. – 160 с.
6. Синтезы на основе пиностробина / Э.А. Кульмагамбетова [и др.] // Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности. – Караганда, 2000. – С. 83-85.

УДК 615.451.16.015.074

Л.Н. Царахова, С.В. Клочков, Э.Ф. Степанова, С.В. Москаленко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Фармакологические исследования и анализ спирто-водных и масляных извлечений из зверобоя продырявленного травы

Зверобоя продырявленного трава содержит ряд биологически активных веществ, среди которых преобладают антрахиноны, дубильные вещества, эфирное масло, каротиноиды и тритерпеноиды.

Для применения в медицинской практике существуют водные извлечения травы зверобоя – настои и настойка зверобоя травы на спирте этиловом 40%, которые используются как вяжущие, антисептические средства, для смазывания десен и полоскания полости рта при гингивитах, а также для лечения колитов. Кроме того, настойка зверобоя рекомендуется для лечения абсцессов, флегмон, инфицированных ран и ожогов [1,2].

То есть диапазон использования зверобоя достаточно широк. Особенно перспективны его извлечения для лечения и профилактики различных дерматологических заболеваний. Однако зарегистрированных наружных лекарственных форм, полученных на базе травы зверобоя, пока нет. Поэтому разработка наружных лекарственных форм с лечебно-профилактической направленностью действия – задача вполне актуальная и значимая в научно-практическом отношении. Для её реализации было необходимо выполнение первого этапа исследований: получение и анализ различных фракции травы зверобоя. С целью их получения был использован принцип малоотходной технологии: сначала трава зверобоя была проэкстрагирована спиртом этиловым 70%, а затем из этой же порции сырья был получен масляный экстракт на масле подсолнечном.

В качестве метода экстракции была использована мацерация, условия проведения мацерационного процесса были традиционными [3]. Интенсификация процесса проводилась механическим перемешиванием, с целью повышения массопередачи.

Изучение литературных данных показало, что для установления состава компонентов зверобоя может быть использован метод ВЭЖХ [4] при этом авторы предлагают использовать хроматографическую колонку RP-18 (250×4,6 мм, 5 мкм), подвижную фазу, состоящую из 85% раствора кислоты фосфорной, ацетонитрила и метанола, градиентный режим подачи подвижной фазы, детектирование при длине волны 270 нм.

Нами изучена возможность использования отечественного микроколоночного хроматографа «Милихром А02» производства ЗАО «ЭкоНова», снабженного хроматографической колонкой размером 75×2 мм, заполненной обращенно-фазовым сорбентом ProntoSil 120-5C AQ. Для разработки методики использовали стандартные растворы рутина, кверцетина, кислоты хлорогеновой, которые хроматографировали в градиентном режиме работы хроматографа с многоволновой детекцией (210, 220, 240, 250 и 280 нм). Хроматограммы растворов стандартных веществ содержали по одному пику с временем удерживания 8,85 мин (кислота хлорогеновая), 10,35 мин (рутин) и 15,94 мин (кверцетин).

Для исследования спиртового и масляного извлечения зверобоя были предложены следующие условия: подвижная фаза: элюент А – 0,1% раствор трифторуксусной кислоты, элюент Б – ацетонитрил, скорость потока – 100 мкл/мин; аналитическая длина волны – 270 нм; время измерения – 0,18 сек; температура термостата колонки – 35°; градиент от 10% элюента Б до 80% за 35 минут; объем пробы – 1 мкл.

Хроматограмма спиртового экстракта зверобоя (рис. 1) содержала 39 пиков индивидуальных веществ, 10 из которых были идентифицированы по времени удерживания и спектральным отношениям.

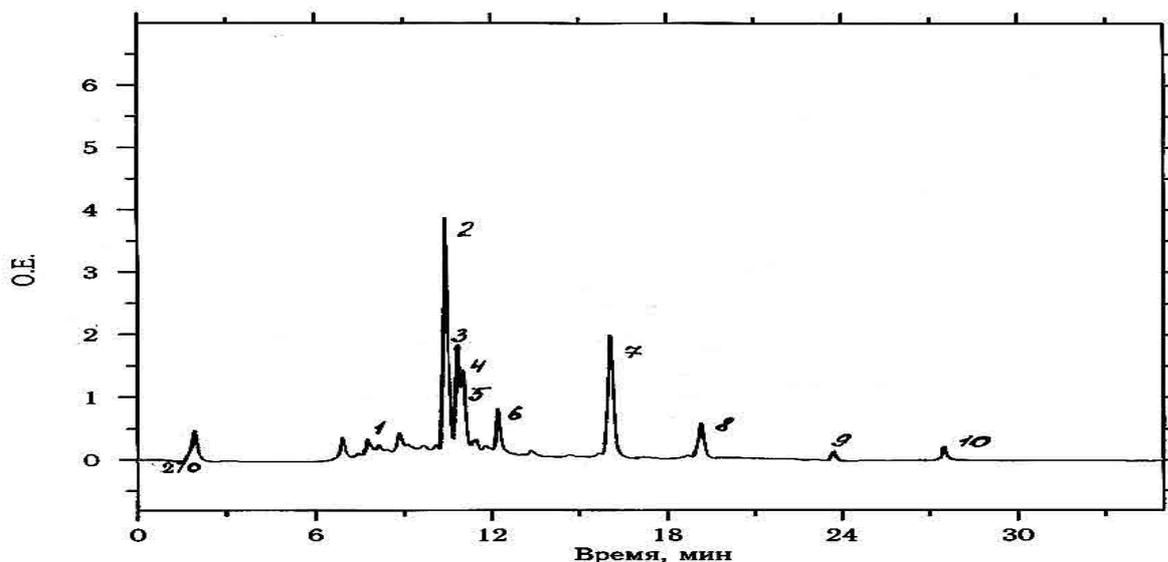


Рисунок 1 – Хроматограмма спиртовой фракции экстракта зверобоя

Сопоставление полученных результатов с литературными данными позволяет утверждать, что в спиртовом экстракте зверобоя содержатся кислота хлорогеновая (1), рутин (2), гиперозид (3), изокверцитрин (4), кверцитрин (5), кверцетин (6), биапигенин (7), псевдогиперигенин (8), гиперигенин (9), гиперфорин (10). Самый большой

пик отклика наблюдался у рутина, поэтому мы провели количественное определение этого компонента методом абсолютной градуировки. Установлено, что в спиртовой фракции экстракта зверобоя рутин содержится 2,27 мг/мл.

Исследование масляной фракции экстракта зверобоя показало наличие 9 индивидуальных веществ, среди которых были идентифицированы кислоту хлорогеновую, биапигенин и гиперин. Содержание этих веществ в масляной фракции было несколько ниже, чем в спиртовой.

Таким образом, результаты ВЭЖХ свидетельствуют о том, что возможно использовать принцип малоотходной переработки сырья для получения различных фракций, а также о том, что спиртоводная и масляная фракция могут быть включены в наружные лекарственные формы – гидрогели и олеогели.

Спиртоводное извлечение вводили 10% концентрации в гелеобразователь, выбор которого был проведен с помощью биофармацевтических исследований *in vitro* методом диффузии в желатиновый гель. Был установлен оптимальный гелеобразователь – сплав ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в равных соотношениях.

Далее были проведены фармакологические исследования предложенного геля, результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние геля с экстрактом зверобоя травы на интенсивность эритемной реакции у крыс, баллы*

Группы животных, (крысы) 180-200 г	M±m	P	% изменений к экспериментальной норме
Экспериментальная норма (n=7)	1,72±0,19		
Гель на основе экстракта зверобоя	0,48±0,15	0,01	-85,0

*Примечание: P – достоверность различия с экспериментальной нормой.

Настоящие исследования проводились на белых беспородных крысах массой 180-200 г, при этом использовались методы определения светозащитной мощности путем облучения в УФ свете с помощью прибора “Medicor” – Венгрия по времени наступления эритемной реакции (оценка в баллах). Срок оценки результатов – 24 часа [5].

Таким образом на основании полученных экспериментальных данных можно сделать заключение о возможности применения разработанного состава для коррекции лучевого ожога. Т.е. в итоге малоотходной технологии переработки травы зверобоя, можно получить два целевых продукта, один из которых – спиртоводная фракция может быть использована в виде гелей противожогового действия.

Библиографический список

1. Музычкина, Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физикохимические характеристики / под ред. Г.А. Толстикова. – М.: Фазис, 1998. – 364 с.
2. Музычкина, Р.А. «Рамон» – антраценовый препарат антидерматического действия / Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений: материалы Междунар. совещания, посвящ. памяти В.Г. Минаевой. – Новосибирск, 1998. – С. 135.
3. Способ экстрагирования лекарственного растительного сырья в планетарном аппарате / Хим.-фармац. журн. – 2004. – № 11. – С. 29-32.
4. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
5. Identification by high-performance liquid chromatography-diode array detection-mass spectrometry and quantification by high-performance liquid chromatography-UV absorbance detection of active constituents of *Hypericum perforatum* / M. Brolis [et al.] // J. Chromatogr. A 825. – 1998. – P. 9-16.

УДК 615.454.1.03:616.28

А.А. Чесноков, Ю.С. Гацко

Сургутский государственный университет, г. Сургут

Окружной кардиологический диспансер «ЦД и ССХ», г. Сургут

Оценка применения желатиновых плёнок при лечении отомикоза

Воспалительные заболевания наружного уха занимают значительное место в амбулаторной ЛОР-практике. Наружные отиты составляют 17-31% от всех заболеваний наружного уха [1,2].

Диффузные наружные отиты – обширная группа воспалительных заболеваний бактериального или грибкового происхождения (отомикоз). Оценка распространенности отомикоза показывает, что в структуре ЛОР-патологии в условиях Ханты-Мансийского автономного округа при проведении профилактических осмотров отомикоз составил 0,54%. Удельный вес отомикозов среди отитов другой этиологии составляет 18,6% у взрослых и 26,3% у детей [3].

Целью нашего исследования была оценка эффективности применения лекарственных желатиновых пленок при лечении отомикоза.

Желатиновые лекарственные пленки состоят из основы (желатин) и лекарственного вещества. Достоинством пленок является: 1) возможность длительно и эффективно обеспечивать лечебное воздействие малыми дозами лекарственного вещества; 2) исключение или значительное ослабление побочных эффектов лекарственных веществ; 3) легкость изменения дозы путем удаления пленок или наложением дополнительных пленок; 4) безболезненность применения; 5) прочная фиксация в зоне патологии; 6) гемостатическое действие желатина и способность поглощать патологические экссудаты в зоне применения; 7) экономическая доступность [4]. Пленка представляет желатиновую пластину размерами 1,5×5×8 мм.

Лечение грибкового поражения наружного уха путем местного применения желатиновых пленок с нистатином или клотримазолом проведено у 24 больных.

Больным после тщательного туалета уха в наружный слуховой проход вводилась желатиновая пленка с нистатином или клотримазолом, предварительно выдержанная в теплой воде в течение 2-5 минут для размягчения и набухания. Процедура проводилась 1 раз в сутки.

Об эффективности лечения судили по отоскопическим данным и результатам мазков из наружного слухового прохода. У 16 больных клиническое выздоровление наступило в сроки до 5 дней после начала лечения, у 6 – от 6 до 7 дней и у 2 – от 8 до 11 дней. Рецидив наблюдался лишь у 1 больного.

Таким образом, лекарственные желатиновые пленки достаточно просты в применении, не причиняют каких-либо неприятных ощущений больным, достаточно эффективны при лечении отомикоза. Наш опыт дает нам право рекомендовать лекарственные желатиновые пленки для лечения отомикоза как препарат выбора.

Библиографический список

1. Исаков, Э.А. Дерматозы наружного уха / Э.А. Исаков // Вестник оториноларингологии. – 1980. – № 2. – С. 76-77.
2. Овчинников, Ю.М. Наружные отиты / Ю.М. Овчинников, К.Г. Апостолиди // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 3. – С. 47-51.
3. Отмикоз: метод. рекомендации / Д.И. Тарасов [и др.]. – М.: Московский НИИ уха, горла и носа, 1988. – С. 1-2.
4. Новая адресная иммобилизованная лекарственная форма – лекарственные желатиновые пленки / В.Н. Ананьев [и др.]. – М.: Медицинская книга, 2004. – С. 4; 114-115.

УДК 615.225.2.015:612.824.2.084

А.Н.-М. Чотчаева, А.В. Арльт, М.Д. Гаевый, Л.М. Гаевая

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние капозид на церебральную гемодинамику крыс

Проблема терапии нарушений мозгового кровообращения остаётся актуальной. Одним из причинных факторов инсультов является повышенное артериальное давление. В этой связи представляет интерес влияние комплексного препарата капозид, содержащего ингибитор АПФ – каптоприл (50 мг) и диуретик гидрохлортиазид (25 мг), на показатели церебральной гемодинамики в эксперименте.

Целью работы являлось изучение влияния капозид на изменение объёмной скорости мозгового кровотока (ОСМК), системное артериальное давление в условиях экспериментальной нормы.

Объёмную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагитального синуса.

Метод основан на скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани, что позволяет определить объёмную скорость мозгового кровотока [3]. Положительными сторонами метода являются отсутствие травматизации сосудов мозга, стабильность показателей, индифферентность используемого газа.

На основе водородного клиренса регистрировали скорость мозгового кровотока у наркотизированных крыс. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом.

В качестве наркоза использовали хлоралгидрат 300 мг/кг.

Полученные в результате экспериментов данные обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы “Excel”.

Результаты представлены на рис. 1. в виде средних величин с доверительным интервалом ($M \pm m$).

Системное артериальное давление (САД) регистрировали с помощью ртутного манометра в общей сонной артерии. Исследуемый препарат вводился внутривенно в виде водного раствора в дозах 5,0 мг/кг и 25 мг/кг после записи исходных значений. Контролем являлось влияние 0,9% физиологического раствора, вводимого в эквивалентном объеме на указанные параметры – ОСМК, САД.

Эксперименты проведены на 24 наркотизированных белых беспородных крысах массой 220-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

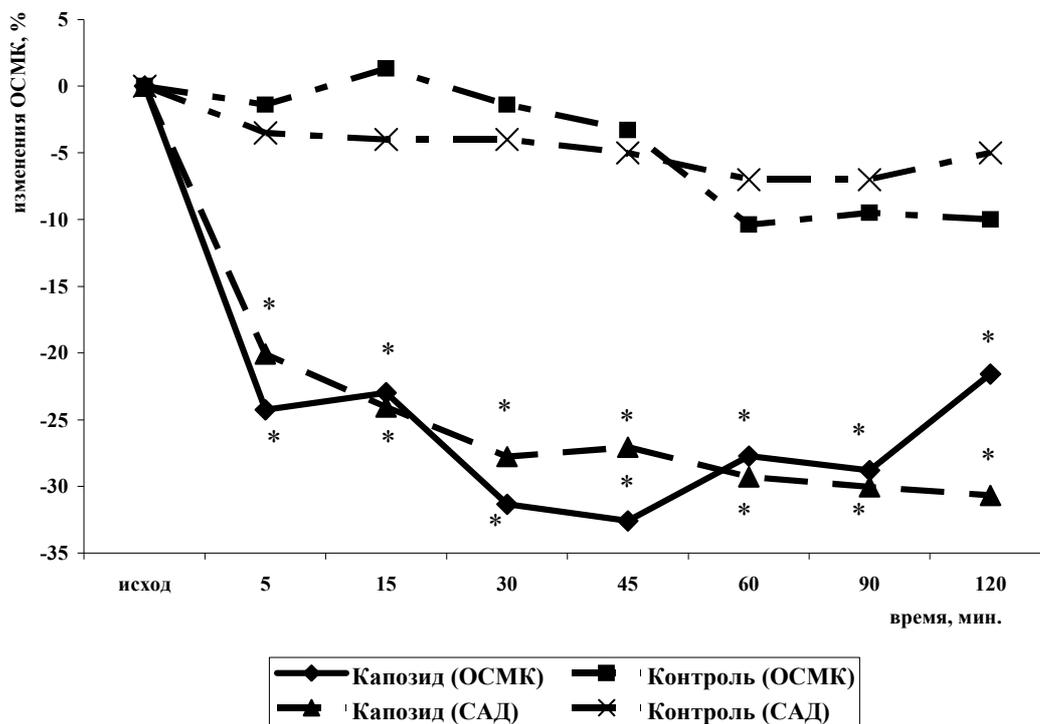


Рисунок 1 – Динамика изменений объёмной скорости мозгового кровотока (ОСМК) и системного артериального давления (САД) под влиянием капозид (25,0 мг/кг, в/б) у белых крыс

В контрольных опытах исходные значения ОСМК и САД были соответственно равны: 116,5±6,9 мл/100 г/мин.; 121,0±1,5 мм рт. ст.

Внутрибрюшинное введение физиологического раствора практически не вызывало значимых изменений САД у наркотизированных животных. Объёмная скорость МК незначительно снижалась к 120 мин. эксперимента (изменения недостоверны).

Исходные данные приведены в виде абсолютных значений, изменения представлены в процентном отношении к исходному.

Объёмная скорость мозгового кровотока под влиянием капозид в дозе 5,0 мг/кг у наркотизированных животных снижалась в течение 90 мин. (в среднем на 20,2±6,6%) относительно исходных и контрольных значений, причем максимальное снижение наблюдали на 45-60 мин. наблюдения. Достоверные отличия наблюдали с 5-й по 120 мин. регистрации. Системное артериальное давление достоверно снижалось к 60 мин. эксперимента (в среднем на 13,0±2,3%) относительно исходных и контрольных значений.

Капозид в дозе 25 мг/кг вызывал значительное снижение системного артериального давления (в среднем на 25,2±4,2%) и понижение объёмной скорости мозгового кровотока (в среднем на 26,4±5,8%).

Выводы. В опытах на наркотизированных крысах капозид в дозах 5,0 и 25,0 мг/кг вызывал снижение объёмной скорости мозгового кровотока, с одновременным снижением системного артериального давления. Более выраженный эффект снижения САД и ОСМК наблюдали в дозе 25,0 мг/кг.

Библиографический список

1. Гацура, В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – 48 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В.П. Фисенко [и др]. – М.: Изд-во «Ремедиум», 2000. – 399 с.
3. Демченко, И.Т. Непрерывная количественная регистрация локального мозгового кровотока с помощью водородного клиренса и ЭПГ / И.Т. Демченко, С.В.Буров // Физиол. журн. СССР. – 1971. – Т. 57, № 10. – С. 1553-1555.

УДК 547.7:543.866

С.Х. Шарипова, М.Н. Николаенко, И.Ф. Шаталаев, Ю.В. Зайцева

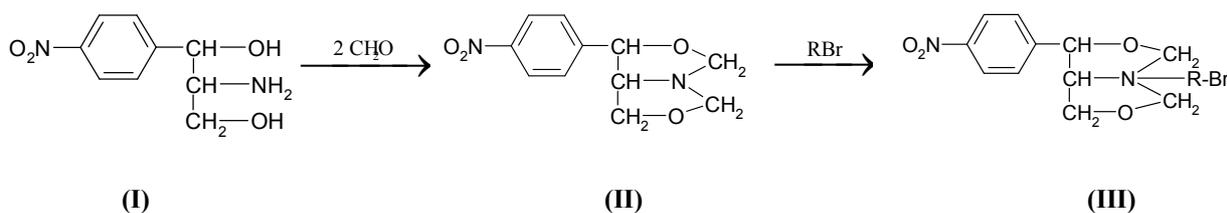
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Исследование влияния (+)-(4S,5S)-1-(4-арилметил)-4-(4-нитрофенил)-1-азония-3,7-диоксабицикло [3.3.0] октана бромидов на активность аспартат- и аланинаминотрансфераз

Поиск путей утилизации отходов промышленных химических производств является актуальным.

Одним из таковых является (+)-(1S,2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (I) – побочный продукт в синтезе антибиотика левомецитина.

В результате двухстадийного синтеза [1] из (+)-(1S,2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола (I) путем последовательной обработки параформом и соответствующим бромидом получены оптически активные бициклические четвертичные соли аммония (III):



Где R = а: C₆H₅CH₂-, б: 4 – BrC₆H₄CH₂ -, в: 3 – CH₃C₆H₄CH₂ –

Полученные соединения содержат в своей структуре кольцо оксазолидина – фрагмент биологически активных веществ, нашедших применение в практической медицине. Так, например линезолид – первый представитель нового класса синтетических антимикробных средств оксазолидинонов – производных оксазолидина [2].

Для исследования биологической активности синтезированных бициклических аммонийных солей в качестве объектов выбраны аминотрансферазы – ферменты, катализирующие взаимное превращение аминокислот и α-кетокислот путем переноса аминогруппы. Они широко представлены в тканях человека и используются для диагностики органических и функциональных поражений организма и отдельных органов при патологии.

Наибольшее клинико-диагностическое значение получило определение активности двух аминотрансфераз: аспаратаминотрансферазы (L-аспартат-2-оксоглутарат-аминотрансфераза (АсАТ)) и аланинаминотрансферазы (L-аланин-2-оксоглутарат-аминотрансфераза (АлАТ)), которые обнаруживаются в плазме крови, желчи, спинномозговой жидкости, слюне.

В настоящей работе исследовано влияние синтезированных соединений на общую активность указанных двух аминотрансфераз.

Общую активность ферментов определяли на многоканальном биохимическом анализаторе «Синхрон СХ4» фирмы БЕКМАН, который предназначен для выполнения комплекса биохимических исследований *in vitro* в различном биологическом материале – сыворотке, плазме, моче и cerebro-спинальной жидкости.

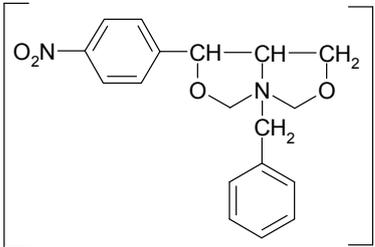
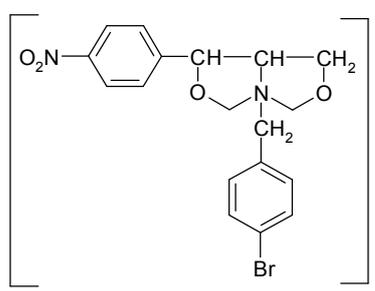
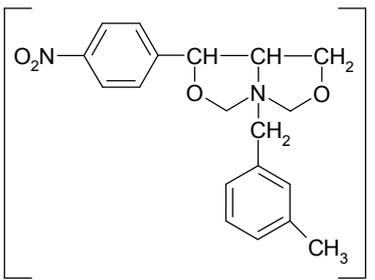
В качестве биологического объекта исследования использовали сыворотку крови человека, а не плазму крови, поскольку многие антикоагулянты, например гепарин, способны тормозить ферментативную активность.

Водные растворы синтезированных веществ с концентрацией 10 мг/мл и объемом 1 мл смешивали с равным объемом сыворотки крови, инкубировали в течение 1 часа при температуре 36°C. В полученных образцах определяли общую активность ферментов и сравнивали ее с активностью ферментов в контрольном образце. В качестве контрольного образца использовали смесь сыворотки крови с водой в соотношении 1:1. Результаты представлены в табл. 1.

Как следует из полученных данных, соединение 3а – соль с бензилбромидом заметно снижает активность обеих трансфераз. Введение в положение 4 бензильного фрагмента атома брома (соединение 3б) приводит к резкому увеличению ингибирующего действия на активность АсАт, при этом ингибирующее действие на АлАт заметно снижается.

Введение в положение 3 бензильного фрагмента метильной группы (соединение 3в) привело к значительной активации обеих трансфераз.

Таблица 1 – Изменение общей активности аминотрансфераз при действии синтезированных соединений

Исследуемое соединение		Изменение общей активности ферментов по отношению к контрольному образцу, %	
Структурная формула	Название	АсАТ	АлАТ
	(+)-(4S,5S)-1-бензил-4-(4-нитрофенил)-1-азония-3,7-диоксабицикло [3.3.0] октана бромид	-25,4	-38,3
	(+)-(4S,5S)-1-(4-бромбензил)-4-(4-нитрофенил)-1-азония-3,7-диоксабицикло [3.3.0] октана бромид	-40,0	-19,3
	(+)-(4S,5S)-1-(3-метилбензил)-4-(4-нитрофенил)-1-азония-3,7-диоксабицикло [3.3.0] октана бромид	+55,0	+27,3

Таким образом, синтезированные соединения обладают выраженным влиянием на активность ведущих ферментов аминокислотного обмена. Исследования в этом направлении будут продолжены.

Библиографический список

1. Зайцев, В.П. Синтез галогенидов (-)-(4R,5R)- и (+)-(4S,5S)-1-алкил-4-(4-нитрофенил)-1-азония-3,7-диоксабицикло[3,3,0] октанов / В.П. Зайцев, П.П. Пурыгин, С.Х. Шарипова // Химия гетероциклических соединений. – 1990. – № 10. – С. 1394-1395.
2. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. – М.: Ремедиум, 2002. – Т. 2. – 1000 с.

УДК 614.777:615.779.932

И.Ф. Шаталаев, З.Е. Мащенко

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Влияние антибиотиков β-лактамной структуры на активность молекулярных форм малатдегидрогеназы активного ила

В условиях бурного развития научно-технического прогресса усиливается антропогенное воздействие на экосистемы, в результате чего нарушается природная гармония, сложившаяся тысячелетиями, происходят заметные сдвиги в этой системе, создаются условия, приводящие к исчезновению целых видов животных и растений, возникают новые формы микробов, изменяются биохимические функции существующих видов, нарушаются иммунные реакции человека.

На стадии биосинтеза антибиотиков возможны случаи заметного вмешательства в окружающую среду. На этом этапе нередко нарушается процесс развития продуцента антибиотика в ферментере, что связано с фаговым

заражением культуры, с загрязнением посторонней микрофлорой и другими факторами, в результате чего содержимое ферментера необходимо слить в трап. Серьезные экологические проблемы возникают при промышленном производстве антибиотиков в связи с защитой водоемов от сточных вод, образующихся в большом объеме при биотехнологическом процессе. В ходе биотехнологического процесса получения антибиотиков наиболее загрязненными сточными водами оказываются отработанные нативные растворы, содержащие различные высоко- и низкомолекулярные органические и неорганические вещества [3].

Одним из наиболее перспективных методов биомониторинга водных экосистем является энзимоиндикация. Практически мгновенная реакция ферментов основных путей и циклов метаболизма обеспечивает соответствующую перестройку отдельных организмов, популяций и биоценозов в целом в ответ на действие внешних факторов. Снижение активности ферментов связано, как правило, с подавлением метаболизма, а активация обусловлена мобилизацией организмов с изменением условий обитания [1].

Наиболее информативными в энзимодиагностике являются ферменты, ответственные за наиболее важные метаболические процессы в организме, такие как углеводный, белковый, липидный и энергетический. Одним из таких ферментов является малатдегидрогеназа (МДГ, К.Ф. 1.1.1.37) – аэробный фермент, участвует в переносе восстановленных эквивалентов через мембранные системы и в целом характеризует функциональное состояние экосистемы, кислородный режим и окислительную мощность аэратора [2,4].

В работе представлены данные исследования активности молекулярных (МФ) МДГ водных микроорганизмов при действии β-лактамовых антибиотиков в зависимости от их концентрации и времени инкубации в анаэробно-аэробных условиях. В качестве тест-организмов в экспериментах использовали активный ил регенератора первой секции аэраторов городской станции биологической очистки. К 100 мл активного ила добавляли водный раствор антибиотика (бензилпенициллина натриевую соль, ампициллина и цефазолина в концентрации 50 и 150 мг/г биомассы) и помещали на магнитную мешалку. Через каждый час (в течение 3-х часов) отбирали пробы по 10 мл. Далее 10 мл иловой суспензии (45-50 мг сухого остатка) двукратно отмывали от фоновых загрязнений водой очищенной, центрифугировали при 3000 г в течение 10 мин. Осадок переносили в механический дезинтегратор (стеклянная ступка и пестик на шлифах) и проводили дезинтеграцию клеток ила 5 мин. при 4°C. Дезинтеграт переносили в колбу, добавляли тритон X-305, колбу помещали на магнитную мешалку на 20 мин. для сольubilизации фермента. Гомогенат центрифугировали при 5000 г 10 мин.

В супернатанте определяли МФ МДГ методом электрофореза в плоских блоках 7,5% полиакриламидного геля. В качестве электродного буфера использовали 1 М трис-ЭДТА-боратный буфер (рН 9,2). Выявление МФ МДГ проводили с помощью феназинметасульфат-тетразолиевой реакции в чашках Петри.

Путем прямой денситометрии определяли относительную активность каждой зоны во всех образцах на анализаторе фореграмм АФ-1 (Львовприбор).

Во всех сериях экспериментов МДГ представлена в виде одной фракции, которая по относительной электрофоретической подвижности (ОЭП) соответствует МДГ-1. Динамика изменения активности фермента в процентах во времени инкубации представлены в табл. 1 и рис. 1, 2, 3.

Таблица 1 – Относительная активность МДГ-1 при действии антибиотиков

Концентрация антибиотика, мг/г биомассы	Контроль	Время инкубации, час		
		1	2	3
<i>Бензилпенициллина натриевая соль</i>				
50	9,3	28,5	10,7	34,9
150	127,	29,0	31,4	27,2
<i>Ампициллин</i>				
50	10,8	9,5	49,5	11,9
150	16,3	29,3	28,6	25,7
<i>Цефазолин</i>				
50	16,0	35,8	19,6	9,3
150	7,3	33,8	27,3	28,1

На рис. 1 показаны данные изменения активности МДГ-1 при действии бензилпенициллина натриевой соли в различных концентрациях в зависимости от времени инкубации. При концентрации 50 мг/г биомассы установлено увеличение активности фермента к завершению первого часа инкубации до 200% по сравнению с контролем. Далее активность фермента снижалась до уровня контроля. Продолжение инкубации сопровождалось увеличением активности фермента.

При концентрации антибиотика 150 мг/г биомассы в течение первого часа аэрации происходило насыщение фермента субстратом, далее кривая выходила на плато и активность МДГ-1 практически не менялась до завершения эксперимента (классическая кривая Михаэлис-Ментен).

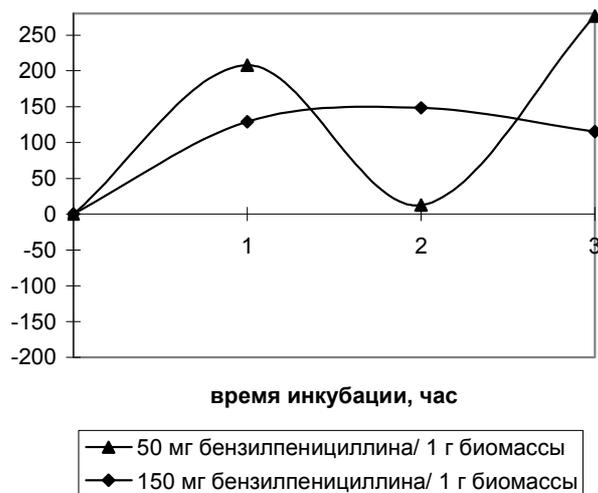


Рисунок 1 – Относительная активность МДГ при инкубации с бензилпенициллином

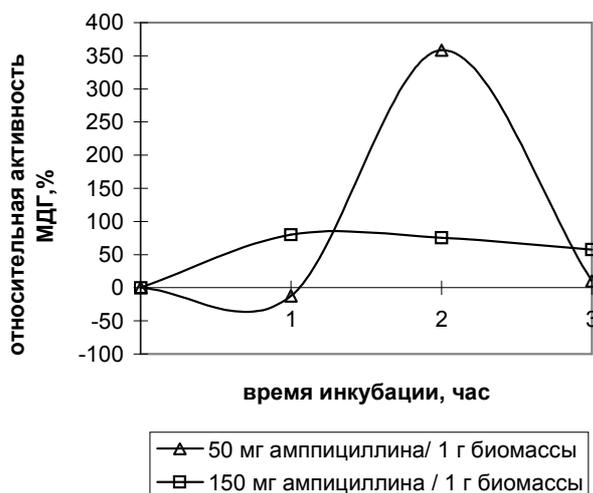


Рисунок 2 – Относительная активность МДГ при инкубации с ампициллином

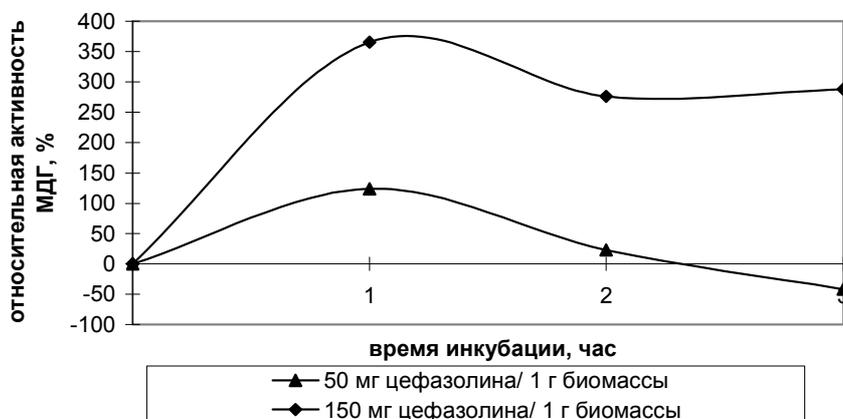


Рисунок 3 – Относительная активность МДГ-1 при инкубации с цефазолином

На рис. 2 показаны кривые изменения активности МДГ-1 микроорганизмов при действии ампициллина. В концентрации 50 мг/г биомассы в течение 1-го часа инкубации отмечена незначительная инактивация фермента. Далее наблюдали почти 4-х кратную активацию МДГ-1, пик активности фермента отмечен к завершению второго часа инкубации, далее таковая снижалась и к завершению эксперимента достигала исходного уровня.

При увеличении концентрации ампициллина до 150 мг/г биомассы наблюдали картину, аналогичную экспериментам с бензилпенициллином: происходит насыщение фермента субстратом, приводящее к почти 50% активации фермента на всем протяжении эксперимента.

Кривые зависимости МДГ-1 водных микроорганизмов от концентрации и времени инкубации с цефазолином представлены на рис. 3. Из них видно, что в течение первого часа инкубации происходило насыщение фермента субстратом, сопровождающееся 2-х и 5-и кратным увеличением активности МДГ-1. При концентрации 50 мг/г биомассы процесс дегидрирования малата заканчивался после 2-х часов инкубации, далее происходило заметное ингибирование активности МДГ-1 вплоть до завершения эксперимента. Можно предположить, что ингибирование фермента обусловлено образованием токсичных продуктов полураспада в ходе реакции окисления антибиотика. При концентрации цефазолина 150 мг/г биомассы активность МДГ практически не менялась до окончания эксперимента.

Таким образом:

1. Антибиотики, имеющие в своей основе β -лактамную структуру, не оказывают выраженного токсического действия на микроорганизмы в 1-ый час инкубации.

2. Инкубация с антибиотиками пенициллинового ряда в концентрации 50 мг/г биомассы активного ила приводит к наибольшей активации МДГ-1.

3. Активация фермента МДГ-1 после 2-го часа инкубации с бензилпенициллином в концентрации 50 мг/г биомассы указывает на возможность использования легкоокисляемых продуктов распада антибиотиков в процессах обмена водных микроорганизмов.

Библиографический список

1. Гааль, Э. Электрофорез в разделении биологических макромолекул / Э. Гааль, Г. Медьеши, Л. Верецкеи. – М.: Мир, 1982. – 448 с.
2. Гюнтер, Л.И. К предупреждению загрязнений водоемов сточными водами нефтехимических производств / Л.И. Гюнтер, И.Ф. Шаталаев // Водные ресурсы. – 1986. – № 2. – С. 135-143.
3. Егоров, Н.С. Основы учения об антибиотиках: учебник / Н.С. Егоров. – М.: Изд-во МГУ. Наука, 2004. – 528 с.
4. Тимофеева, С.С. Энзимоиндикация качества очистки сточных вод в аэротехах / С.С. Тимофеева // Химия и технология воды. – 1987. – Т. 9, № 5. – С. 445-448.

УДК 615.272:616-056.3] -07

Н.А. Шатохина, С.Я. Шнеур, А.А. Ковтун

Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь

Влияние метаболических корректоров на течение системной анафилаксии у мышей

Одной из важнейших проблем медицины по-прежнему остается лечение аллергических заболеваний, которые широко распространены во всем мире [2,3]. В настоящее время известно большое количество противоаллергических препаратов, однако они не всегда являются достаточно эффективными. Поэтому весьма актуальным является поиск новых противоаллергических соединений. Известно, что в патогенезе аллергических заболеваний наряду со специфическими иммунологическими изменениями важная роль принадлежит метаболическим изменениям. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния метаболических корректоров из группы новых сукцинатсодержащих соединений на течение системной анафилаксии у мышей.

Активную иммунизацию мышей для моделирования анафилактического отека внутренних органов проводили овальбумином по методу Л.П. Ишимовой, Нгуен Нанг Ан (1962) в модификации М.А. Демидовой (1996). С этой целью подопытным животным трехкратно ежедневно подкожно вводили 1 мкг овальбумина (Sigma, grade III), разведенного в 0,2 мл изотонического раствора натрия хлорида с равным количеством вазелинового масла.

Эксперименты выполнены на белых беспородных мышах самцах (n=60) в весенний период времени, массой 25 ± 4 г, сенсibilизированных 3-х кратным ежедневным подкожным введением 0,2 мл антигена (овальбумин 40 мг, разведенный в 4 мл вазелинового масла и 4 мл изотонического раствора).

Разрешающие инъекции овальбумина (0,5 мл раствора овальбумина в изотоническом растворе натрия хлорида) вводили внутрибрюшинно на 21-й день латентного периода сенсibilизации. Следует отметить, что смертельного анафилактического шока при используемом способе сенсibilизации не наблюдалось. Системная анафилаксия у мышей проявлялась беспокойством животных, появлением частого поверхностного дыхания, расслаблением сфинктеров, появлением непроизвольной дефекации и уринации. Для оценки воздействия мета-

болических корректоров на выраженность анафилактического отека внутренних органов у мышей тестируемые соединения вводили за 20 минут до разрешающей инъекции антигена (овальбумина) в дозе 1/20 LD₅₀.

Изучали действие дихолина сукцината (ВНЦ БАВ) в дозе 7 мг/кг, препарат натрия сукцината (реамберин) в дозе 615 мг/кг, новый отечественный препарат янтарной кислоты цитофлавин (57,3 мг/кг) [1]. В качестве препарата сравнения использовали преднизолон (0,5 мг/кг). Контрольные животные получали изотонический раствор натрия хлорида в те же сроки, что и подопытные животные исследуемые препараты. В каждую группу наблюдения входило по 10-12 подопытных животных.

Через 30 минут после развития анафилактической реакции животных декапитировали под легким эфирным наркозом.

Выраженность анафилактического отека внутренних органов определяли по количеству общей воды в органах методом высушивания до постоянной массы. Выраженность анафилактического отека внутренних органов определяли в % по формуле:

$$\% = (m_1 - m_2) / m_1 \times 100\%$$

где m_1 – вес органа до высушивания; m_2 – вес органа после высушивания.

Известно, что наибольшие анафилактические изменения отмечаются в шоковых органах, характерных для данного вида животного. Так, максимальные изменения при анафилаксии у мелких грызунов возникают в тонком кишечнике. Результаты наблюдений показали, что степень гидратации внутренних органов у сенсибилизированных мышей на 21-й день латентного периода достоверно не отличалась от значений аналогичных показателей у интактных животных. Во время системной анафилаксии содержание общей воды в тонком кишечнике увеличилось в среднем на 8,2% ($p < 0,05$) по сравнению с ее уровнем в тонком кишечнике интактных мышей. В остальных органах (в легких, печени и толстом кишечнике) увеличение степени гидратации было недостоверным. Внутривентриальное введение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг эффективно предупреждало анафилактический отек внутренних органов у мышей, поэтому в дальнейших экспериментах действие преднизолона (0,5 мг/кг) рассматривалось как эталон для сравнения.

Вместе с тем было выявлено, что в ряду сукцинатсодержащих препаратов имеются соединения, обладающие способностью уменьшать выраженность анафилактического отека внутренних органов у мышей (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние сукцинатсодержащих препаратов на содержание воды во внутренних органах мышей при системной анафилаксии

Внутренние органы	Содержание общей воды, %			
	0,9% раствор NaCl	Цитофлавин	Реамберин	ДХС
Легкие	77,77±2,76	81,47±1,83	69,93±6,75	62,23±6,19
Тонкий кишечник	71,5±3,3	74,03±4,6	72,17±1,8	62,23±6,2
Толстый кишечник	62,23±2,23	77,1±3,08	63,33±3,39	63,5±3,2
Печень	50,07±4,0	46,63±3,91	47,8±8,29	40,27±1,93

Так, было отмечено наличие антианафилактической активности у дихолина сукцината и реамберина. В серии опытов с введением дихолина сукцината содержание общей воды в тканях тонкого кишечника было на 6,1% меньше ($p < 0,05$), чем у животных группы контроля. Одновременно отмечено достоверное снижение степени анафилактической гидратации ткани легких, тогда как снижение содержания общей воды в тканях толстого кишечника у подопытных животных, получавших дихолина сукцинат, было недостоверным.

В сериях опытов с введением реамберина отмечено достоверное (на 7,9%) уменьшение степени анафилактической гидратации легких. Обращает на себя внимание тот факт, что у препарата янтарной кислоты (цитофлавина) способности уменьшать выраженность анафилактического отека внутренних органов у мышей обнаружено не было.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяет рассматривать исследованные сукцинатсодержащие соединения (препараты дихолина сукцината и натрия сукцината) в качестве перспективных средств для включения в комплексную терапию анафилактических нарушений.

Библиографический список

1. Янтарная кислота – основное действующее вещество новых метаболических препаратов / Л. Алексеева [и др.] // *Врач.* – 2001. – № 12. – С. 29-31
2. Гуцин, И.С. О физиологическом смысле аллергической реакции / И.С. Гуцин // *Иммунология.* – 2001. – № 3. – С. 16-18.
3. *Клиническая аллергология: руководство для практических врачей* / под ред. Р.М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 623 с.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

В.В. Шепелева, Г.И. Нежинская

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Коррекция гематологических нарушений при воздействии доксорубина

В современной онкологии применение противоопухолевой химиотерапии сопровождается низкой избирательностью цитостатического эффекта большинства противоопухолевых препаратов и серьезными побочными эффектами в отношении нормальных тканей [2]. Наиболее чувствительной системой организма к действию цитостатиков является система кроветворения, обладающая высокой пролиферативной активностью составляющих ее элементов. В то же время состояние органов кроветворения, состав и свойства крови отражают нарушения во всех тканях в условиях цитостатического воздействия [1]. Ввиду ограниченных возможностей лекарственной защиты от токсических воздействий цитостатиков, вследствие дороговизны и узкой направленности действия некоторых применяемых препаратов (амифостин, глутоксим, ленограстин и др.) растительные средства, такие как календула лекарственная, крапива двудомная и подорожник большой, оказывают регулирующее влияние на многочисленные нарушения гомеостаза, обладают низкой токсичностью с возможностью длительного применения без побочных эффектов [4]. Поэтому представляется перспективным изучение влияния доксорубина в комбинации с настоем сбора данных растений на показатели системы крови.

В эксперименте использовали белых крыс-самцов массой 240-280 г ($n=40$), полученных из питомника «Рапполово» РАМН. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе со свободным доступом к воде. В качестве корректоров использовали настой сбора из календулы лекарственной, крапивы двудомной и подорожника большого в соотношении 2:2:1 и в разведении 1:10. Доксорубин вводили внутривентриально однократно в дозе 10,5 мг/кг. После применения цитостатика сбор вводили ежедневно, перорально в дозе 5 мл/кг в течение 14 дней. В качестве препарата сравнения использовали глутоксим в дозе 2 мг/кг, который вводили ежедневно подкожно в течение этого же срока. В позитивной группе контроля животные получали однократно внутривентриально доксорубин и последующие сроки по аналогичной схеме для настоя сбора – дистиллированную воду. В качестве негативного контроля использовали интактных животных, которые содержались в эти сроки в условиях вивария.

Исследования периферической крови проводили после введения цитостатика. В крови крыс, взятой на сроках 1, 3, 7 и 14 суток, определяли содержание гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и время свертывания крови. Подсчет форменных элементов крови осуществляли в счетной камере Горяева.

Биохимические показатели крови – общий белок, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспартатаминотрансфераза (АсТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) исследовали на 1 и 14 сутки, используя наборы реагентов фирмы «Ольвекс». Массу животных определяли утром до кормления в течение эксперимента.

Результаты анализа крови показали, что на 1-е сутки после введения доксорубина уровень гемоглобина и всех форменных элементов снижался по сравнению с негативным контролем (интактные животные). На сроке 14 суток показатели крови были ниже физиологической нормы. Количество эритроцитов снижалось с $7,1 \pm 1,4$ до $4,5 \pm 0,5 \times 10^{12}$, лейкоцитов – с $8,45 \pm 0,6$ до $4,3 \pm 0,5 \times 10^9$ и тромбоцитов – с $480,5 \pm 45,0$ до $276,5 \pm 58,2 \times 10^9$ в 1 л ($p < 0,05$, $n=10$). После введения доксорубина последующее применение в течение 14 суток настоя сбора приводило к увеличению количества лейкоцитов (на 53%) по сравнению с введением только цитостатика и составляло $6,6 \pm 1,3 \times 10^9$ в 1 л ($p < 0,05$, $n=10$). При применении глутоксима в течение 14 суток животные медленнее восстанавливали исходные показатели количества эритроцитов и лейкоцитов, а количество тромбоцитов в эти сроки было ниже физиологической нормы.

Анализ биохимических показателей в сыворотке крови на 1-е сутки после введения доксорубина показал повышение содержания в крови АлТ (на 14,6%) и АсТ (на 18%), ЛДГ (на 41%), что свидетельствует о некрозе или повреждении тканей, в том числе клеток крови [3]. При сочетанном применении доксорубина и настоя сбора или доксорубина и глутоксима уровень ЛДГ и АлТ оставался в пределах физиологической нормы. Концентрация АсТ при использовании корректоров повышалась на 5% (настоя сбора) и на 18% (глутоксим). Однако концентрация общего белка снижалась не только у крыс, получивших цитостатик, но и у крыс, которым вводили корректоры, что отражает катаболические процессы, по-видимому, приводящие к истощению животных. Основная потеря массы наблюдалась на 7 сутки: при применении доксорубина – на 7,5%, цитостатика и настоя сбора или цитостатика и глутоксима – на 6,5% от общей массы тела. Гибель животных в эти сроки при применении доксорубина составляла 30%, доксорубина и глутоксима – 40%, доксорубина и настоя сбора – 20%, что позволяет косвенно судить о цитопротекторном действии настоя сбора.

Таким образом, настой из крапивы двудомной, календулы лекарственной и подорожника большого может уменьшать токсическое действие доксорубина на кровь. В большей степени нормализует лейкопению и тромбоцитопению. Задерживает повреждение тканей, о чем говорит уровень АлТ, АсТ и ЛДГ, находящийся в пределах физиологической нормы крыс. Ускоряет процесс восстановления после действия цитостатика. Вклю-

чение данного сбора в схему лечения онкологических больных может быть перспективным в химиотерапии для снижения осложнений цитостатиков.

Библиографический список

1. Гольдберг, Е.Д. Противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда и система крови / Е.Д. Гольдберг, В.В. Новицкий. – Томск: Издательство Томского университета, 1986. – 240 с.
2. Зборовский, А.Б. Осложнения фармакотерапии / А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренков. – М.: Медицина, 2003. – 544 с.
3. Козинец, Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи и их клиническое значение / Г.И. Козинец. – М.: Триада-Х, 1998. – 104 с.
4. Корсун, В.Ф. Клиническая фитотерапия в онкологии / В.Ф. Корсун, К.А. Трескунов. – Минск: Беларуская наука, 2003. – 366 с.

**Организационные, экономические и
товароведческие исследования в
области обеспечения населения
товарами аптечного ассортимента**

УДК: 614.27:615.457:617.7-085

Е.Г. Абдуллина, Г.Ф. Лозовая

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Формирование перечня наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения инфекционных глазных заболеваний

Наиболее важным этапом создания экономически выгодных условий лекарственного обеспечения является составление эффективного, безопасного и экономически доступного перечня лекарственных средств (ЛС). Хронический характер глазных заболеваний, высокая стоимость офтальмологических препаратов, неспособность системы ЗО реализовывать гарантии лекарственной помощи больным обуславливают важность и актуальность данного исследования.

На первом этапе работы нами был проведен анализ структуры глазных заболеваний и сегментирование рынка потребителей ЛС на основании выкопировок из историй болезней 3-го хирургического отделения (х/о) на базе Уфимского НИИ глазных болезней (УФНИИ ГБ), за период с 1999-2003гг.

Проведенные исследования показали, что наибольший процент среди всех глазных заболеваний занимают инфекционные заболевания глаз – 60%, поэтому объектом наших исследований, а следовательно и наиболее привлекательным сегментом рынка для нашей дальнейшей работы явились – больные инфекционными заболеваниями глаз (ИГЗ).

Воспалительные поражения глаз инфекционной природы относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. По данным эпидемиологического анализа, больные с воспалительными поражениями глаз занимают первое место среди обратившихся на амбулаторный прием, составляя по РФ около 16 млн. человек в год.

Исследование структуры ИГЗ в период 1999-2003 гг. среди госпитализированных больных показало, что значительное место занимают увеиты, второе место по частоте заболеваемости занимают конъюнктивиты, затем инфекционные заболевания слезных органов и век, и кератиты.

На втором этапе работы нами были выявлены и рассмотрены факторы, влияющие на заболеваемость глазными инфекциями и, следовательно, на потребление ЛС.

Установлено, что группой риска являются люди в возрасте 41-50 лет, а в возрасте от 31 года до 60 лет составляют 44,6% от числа заболевших.

Проведена оценка влияния социального положения на заболеваемость ИГЗ. Было выяснено, что чаще болеют пенсионеры – 40,6% и рабочие – 21,2%.

Определено, что сопутствующие заболевания наблюдались у 73% больных глазными инфекциями, наиболее часто встречаются травмы глаз и их последствия – 30,6%, сердечно-сосудистые заболевания – 9,6% в совокупности и другие глазные инфекции – 8,9%.

С целью оптимальной закупки ЛС одной из задач является выявление сезонности пиковой заболеваемости инфекционными глазными болезнями. Для оценки влияния времени года на начало заболевания мы использовали данные из историй болезни. С помощью графических методов установлена зависимость заболеваний от времени года. По данным за 1999-2003 гг. пики ИГЗ наблюдаются в декабре-апреле, т.е. в зимне-весенний период, следовательно, в эти месяцы потребление офтальмологических ЛС увеличивается.

Следующим этапом нашей работы было составление перечня наиболее часто назначаемых ЛС для лечения больных с ИГЗ. С этой целью был проведен анализ врачебных назначений, на основании данных историй болезни 3-го х/о за 5 лет.

На основании проведенного исследования по определению частоты назначаемости нами был выделен перечень фармакотерапевтических групп, самая большая ассортиментная группа представлена синтетическими антибактериальными и иммунотропными средствами, а также антибиотиками.

На последнем этапе нашей работы с использованием метода экспертных оценок был составлен ассортиментный перечень наиболее эффективных ЛС, применяемых для лечения ИГЗ.

Экспертами в нашей работе были врачи Уфимского НИИ глазных болезней. О компетентности экспертной группы свидетельствуют такие данные: ученую степень имели 50% экспертов, средний стаж работы в здравоохранении составил 19,6 лет, в офтальмологии 17,4 года, всего 15 экспертов.

Экспертам предлагалось оценить препараты по 5-ти бальной системе: 5 баллов – очень эффективный препарат, 4 балла – эффективный препарат, 3 балла – эффективный препарат, но имеет ярко выраженный комплекс побочных эффектов, 2 балла – малоэффективный препарат, 1 балл – неэффективный препарат.

Перечень ЛС для анкет был отобран на основании результатов проведенных нами исследований, а также по данным справочников и реестров ЛС и составляет 160 препаратов.

Далее была проведена статистическая обработка данных, от которой зависит репрезентативность и достоверность проведенных исследований.

Таблица 1 – Перечень наиболее эффективных ЛС применяемых для лечения ИГЗ, на примере кератита

Группа нозологий	Название ЛС
Кератиты	Ампициллин, Нормакс, Цефазолин, Цефтазидин, Макситрол, Тобрадекс, Противогерпетическая вакцина, Дексаметазон, Дексазон, Иммуноглобулин, Интерферон, Клемастин, Кромоглициевая кислота, Циклоспорин, Метилурацил, Коллагеназа, Гемодез, Раствор глюкозы для инъекций, Раствор натрия хлорида для инъекций, Дицинон, Инстенон, Ницерголин, Эмоксипин

В результате проведенных исследований, был составлен перечень наиболее эффективных и безопасных ЛС для лечения вышеуказанных ИГЗ, который представлен в табл. 1 на примере кератита.

УДК 614.812'83:616-001

Г.А. Адамян, Б.А. Гусова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Администрация Кавказских Минеральных Вод, г. Ессентуки

Опыт организации оказания экстренной медицинской помощи при террористических актах

Проблема оказания неотложной медицинской помощи гражданскому населению в условиях чрезвычайных ситуаций стала в последние годы еще более актуальной в связи с участвовавшими случаями террористических актов как за рубежом, так и в нашей стране, и, в частности, на территории Кавминвод.

Организация медицинской помощи пострадавшим при террористических актах является одной из сложных и трудно решаемых проблем экстремальной медицины, так как при несвоевременном оказании помощи при травмах, например, при минно-взрывных травмах, чрезвычайно высока угроза жизни пораженных, которых, как правило, значительное количество [1].

Одной из главных отличительных черт минно-взрывной травмы (МВТ), особенно при взрывах в замкнутых пространствах, является мощное контузионное воздействие взрывной волны на мягкие ткани с образованием около раны обширных зон молекулярного сотрясения, ткани которых отличаются низкой сопротивляемостью к инфекции и замедленной способностью к регенерации [2].

Контузия мягких тканей оказывает значительно большее влияние на течение и исход раневого процесса, нежели непосредственное повреждение, полученное ранящим снарядом. Травматический шок, как известно, в свою очередь влияет на трофику тканей. В связи с этим при МВТ первостепенное значение имеет как можно более ранняя профилактика шока, который вызывает вторичное повреждение пораженных тканей. Поэтому больных с МВТ необходимо вести как пациентов с тяжелым сепсисом.

Эффективность лечения пострадавших при МВТ в связи с массовостью и тяжестью пораженных во многом зависит от организационно-тактических аспектов оказания неотложной помощи на всех этапах эвакуации и особенно на первом этапе, который представляется самым сложным в плане психологического напряжения. Важнейшая задача этого этапа – временная остановка кровотечения и борьба с шоком.

5 декабря 2003 г. в 7 часов 42 минуты при подходе к ст. Ессентуки был взорван вагон электропоезда. На месте погибли 36 человек. Обратились и получили медицинскую помощь 220 пострадавших, из которых 186 лечились в стационаре и 34 – амбулаторно. В 11 часов 45 минут на месте чрезвычайной ситуации все аварийно-спасательные работы были завершены, проведена полная дезобработка участка.

Для ликвидации чрезвычайной ситуации привлекались 505 человек и 112 единиц техники. Кроме того, с первых минут после взрыва были задействованы службы скорой помощи городов-курортов и десятки медицинских работников-волонтеров, которые оказывали первую медицинскую помощь в очаге.

Эвакуацию пострадавших из очага поражения обеспечивали санитарным транспортом службы скорой помощи, маршрутными такси и частным транспортом населения. Четко налаженная система эвакуации пострадавших обеспечила своевременную доставку нуждающихся в Ессентукскую центральную городскую больницу и поликлинику, другие лечебные учреждения. Время госпитализации в многопрофильную больницу составило от 20 минут до 1 часа с момента получения травмы, где сразу было начато оказание квалифицированной и специализированной помощи.

Пострадавшие были размещены в шести лечебных учреждениях Кавминвод: (Центральная городская больница г. Ессентуки, ЦГБ и психиатрическая больница г. Кисловодска, ЦРБ Предгорного района, ЦГБ г. Пятигорска, городская больница Минеральных Вод) и в 4-й клинической больнице г. Ставрополя.

Среди пострадавших 51,9% составили молодые люди до 20 лет; по 17,3% составили лица в возрасте 21-30 и 31-40 лет; 7,7% были в возрасте 41-50 лет и 5,8% были старше 51 года.

Госпитализированные пострадавшие имели разную степень тяжести состояния. Легкая отмечена у 10,3%, средняя степень – у 53,8%, тяжелая – у 23,2% и крайне тяжелая наблюдалась у 12,7%. Ситуационная реакция зарегистрирована у 62% пораженных.

Тяжесть состояния была обусловлена как объемом травмы (например, множественные оскольчатые переломы голеней и стоп обеих нижних конечностей, ушиб головного мозга), так и большой кровопотерей и травматическим шоком. В большинстве своем это типичная политравма.

При поступлении в стационар после выполнения противошоковой терапии проводилось необходимое хирургическое вмешательство. Благодаря имеющимся резервным запасам лекарственных и перевязочных средств помощь в больнице оказывалась в полном объеме, необходимом для каждого конкретного больного. В совокупности с другими факторами это позволило обеспечить достаточно высокую эффективность лечения. Так, ни один пострадавший, поступивший с легкой, средней или тяжелой степенью состояния, не умер. Летальный исход зарегистрирован у 35,7% только среди лиц, доставленных в стационар в крайне тяжелом или терминальном состоянии. Причем основная масса пострадавших из этой группы погибла в первые сутки в связи с ранениями, несовместимыми с жизнью, и лишь один пострадавший с диагнозом «открытая черепно-мозговая травма, кома», не приходя в сознание, скончался на 6-е сутки.

Таким образом, в организации эффективной экстренной медицинской помощи при МВТ большое значение имеют быстрая неотложная помощь в очаге и ранняя эвакуация пораженных в многопрофильные стационары, где должно быть своевременно и в полном объеме проведено специализированное лечение в зависимости от степени тяжести состояния больного.

Библиографический список

1. Крючек, Н.Н. *Безопасность и защита населения в ЧС* / Н.Н. Крючек, В.Н. Латчук. – М.: НЦ ЭНАС, 2001. – 264 с.
2. *Организация медицинской помощи населению в ЧС* / В.И. Сахно [и др.]. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 248 с.

УДК 614.27:615.214.24:658.8(470.6)

Н.А. Андреева, Т.И. Кабакова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Отдельные маркетинговые исследования рынка седативных лекарственных средств в Южном федеральном округе

Переход к рыночным отношениям, существенные изменения в государственном устройстве Российской Федерации, нестабильность социально-экономической обстановки в стране, сложившаяся тенденция роста депопуляции населения, демографическое старение способствуют широкой распространенности различных классов заболеваний, увеличению затрат на здравоохранение в условиях ограниченных финансовых ресурсов. Это определяет основные направления и перспективы маркетинговых исследований фармацевтического рынка в России [1].

За последние 10-15 лет отмечается тенденция к росту уровня психических расстройств, что приводит к повышенной утомляемости организма, снижению работоспособности, появлению раздражительности, напряженности, немотивированным страхам и др. В связи с этим целью нашей работы явились маркетинговые исследования регионального рынка лекарственных средств (ЛС) седативного действия.

В работе использовались методы группировки, сравнения, логический, графический, контент-анализ, социологические исследования.

Изучение номенклатуры лекарственных средств седативного действия, стоимости и спроса на них проводилось на базе 65 аптек Кавказских Минеральных Вод (КМВ), 40 аптек г. Волгограда и 45 аптек г. Ростова-на-Дону в течение 2005-2006 гг. для получения сопоставимых результатов.

По состоянию на 01 ноября 2006 г. номенклатура лекарственных средств седативного действия, разрешенных к применению на территории России, составляет 95 наименований. Из этого количества 60% (57 наименований) выпускаются отечественной промышленностью, 40% (38 наименований) составляет импортная продукция. Основными импортерами седативных ЛС являются Германия (44,7%), Словения (18,4%) и Чехия (7,9%).

В результате анализа было установлено, что лекарственные препараты (ЛП), обладающие седативным действием, представлены ЛС (80,5%), гомеопатическими препаратами (16,5%) и биологически активными добавками (3%). Следует отметить разнообразие лекарственных форм, в которых выпускаются седативные лекарственные препараты (рис. 1).

Как следует из рис. 1, наибольший удельный вес приходится на капли для внутреннего применения – 26,3%. Таблетки, драже, порошки составляют 32,6%, растворы для внутреннего применения – 14,7%, сборы, фиточай, а также капсулы и капли для внутреннего употребления – по 7,4%. Наименьший удельный вес занимают настойки – 4,2%.

Седативные лекарственные средства пользуются большой популярностью у населения, особенно препараты растительного происхождения, в связи с легкостью их применения, отсутствием привыкания и побочных эффектов [2,3].

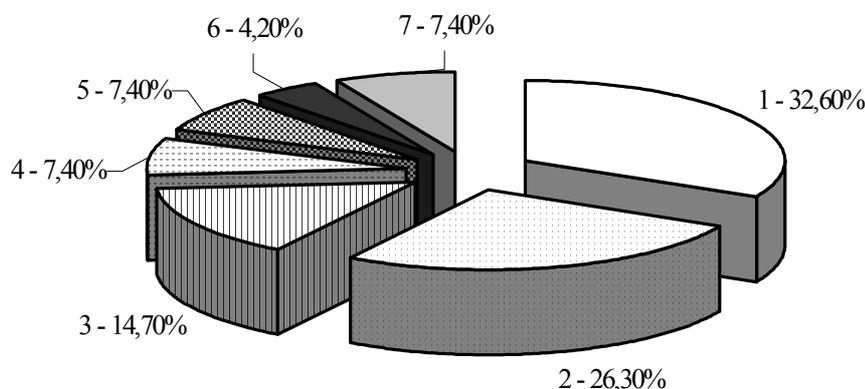


Рисунок 1 – Удельный вес седативных лекарственных средств по лекарственным формам:
 1 – таблетки, драже, порошки; 2 – растворы для внутреннего применения; 3 – гранулы;
 4 – сборы, фиточаи; 5 – капли для внутреннего применения; 6 – настойки; 7 – капсулы

Нами установлено, что 73,7% наименований лекарственных средств седативного действия являются препаратами растительного происхождения.

Основными поставщиками ЛС седативного действия в субъекты Южного федерального округа являются ОАО «Протек», ЗАО «СИА Интернейшнл», ООО «Донской госпиталь», ЗАО «Аптека-Холдинг», ООО «Фарма-Сфера». При этом региональный рынок ЛС седативного действия не насыщен. В течение 2006 г. в розничной сети КМВ присутствовали только 38 наименований седативных ЛС, г. Ростова-на-Дону – 27 наименований, г. Волгограда – 33 наименования. Однако по сравнению с 2005 годом ассортимент данных ЛС увеличился на 4,2%.

Самые низкие цены на ЛП седативного действия зафиксированы в г. Ростове-на-Дону, а самые высокие – на КМВ, в частности в г. Пятигорске. Наибольший интервал цен наблюдается по препаратам валерианы («Валеодикармен», растворы для внутреннего применения «Доппельгерц», «Ново-Пассит», «Нотта», «Персен»).

Для выявления потребителей лекарственных препаратов седативного действия и их предпочтений при выборе данных ЛП был проведен социологический опрос населения в форме очного анкетирования.

В результате обработки 927 анкет населения было выявлено, что большая часть респондентов (67,1%) применяют седативные ЛП. Основными потребителями являются женщины в возрасте до 50 лет, работающие, со средним уровнем доходов от 2 до 10 тыс. руб. в месяц.

Большинство респондентов (42,5%) принимают седативные лекарственные средства из-за стресса и нервных перенапряжений или из-за сердечно-сосудистых заболеваний и бессонницы (31,5%). Среди опрошенных было 14% студентов, которые используют данную группу лекарственных средств в основном из-за нервных перенапряжений, особенно в период экзаменационной сессии.

Во всех регионах, где проводился анализ, высоким спросом среди населения пользуются: настойка и экстракт валерианы в таблетках, «Корвалол» капли, «Валидол» таблетки, раствор и таблетки «Ново-Пассит», капли «Валосердин», настойка пиона, настойка пустырника, таблетки «Персен». Большинство этих препаратов (70%) выпускаются российскими производителями. Такие лекарственные средства, как «Нервохель» таблетки, «Нотта» капли (производства Германии и Австрии) пользуются низким спросом в связи с их высокой ценой (более 200 рублей), их приобретает в основном население со средним доходом более 10 тыс. руб. в месяц.

Гомеопатические лекарственные препараты седативного действия редко используются населением из-за ограниченной информированности, высоких цен и недостаточно эффективной рекламы на данные препараты.

Биологически активные добавки седативного действия регулярно применяют 2,1% опрошенных, в связи с недоверием ряда респондентов к этой группе товаров.

Результаты проведенного исследования учтены при разработке методических рекомендаций по маркетинговым исследованиям регионального рынка лекарственных средств седативного действия, которые внедрены в ряде аптечных учреждений Ставропольского и Краснодарского краев, Ростовской области и РСО-Алания.

Библиографический список

1. Дремова, Н.Б. Основные направления и перспективы маркетинговых исследований фармацевтического рынка России / Н.Б. Дремова // Фармация. – 1999. – Т. 48, № 3. – С. 27-29.
2. Зейгарик, М. Седативные препараты растительного происхождения доступны и безопасны / М. Зейгарик // Ремедиум. – 2000. – № 9. – С. 85-87.

3. Мнушко, З.Н. Оценка отношения потребителей к седативным лекарственным средствам растительного происхождения / З.Н. Мнушко // Провизор. – 2005. – № 23. – С. 14-16.

УДК 615.22.03:614.27:658.62'817

Н.Г. Арустамова, С.Ю. Кондратов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Методические подходы к фармакоэкономической оценке гиполипидемических лекарственных препаратов

В настоящее время статины являются лидерами фармацевтического рынка развитых стран. Однако в России статины применяют намного реже, в основном из-за высокой стоимости. В связи с этим крайне важной является проблема обеспечения максимальной эффективности затрат на препараты данного класса. Сочетание правильного отбора и применения лекарственных средств является одним из наиболее эффективных способов рационального использования бюджета здравоохранения [1].

Фармакоэкономический анализ включает в себя любые исследования, разработанные для оценки затрат и исходов альтернативных терапий. Это позволяет предлагать методы анализа различной сложности и эффективности [2].

Целью настоящей работы является обобщение современных методов фармакоэкономического анализа, которые применяются в практическом здравоохранении.

Метод «затраты-прибыль» (cost-benefit analysis, сокращенно СВА). Его особенностью является то, что он позволяет выражать стоимость и эффективность (исходы) лечебных мероприятий в денежных единицах. При его использовании проводится расчет ожидаемой прибыли от внедрения метода лечения определенным ЛС, а также получаемой экономии от вложенных при этом средств. Данный метод анализа проводится как для сравнения ЛС друг с другом, так и для сравнения способов лечения, альтернативных лекарственному. Это достоинства этого метода. Недостатком метода СВА является необходимость перевода всех затрат и конечных результатов в денежное выражение.

Метод «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, СЕА) оценивает стоимость, необходимую для приобретения дополнительного здоровья в некоторых единицах (например, годы жизни). При этом сравниваются лекарственные средства и протоколы лечения по идентичным критериям эффективности. Анализ СЕА проводится в том случае, если необходимо сравнить различные схемы лечения одного и того же заболевания с позиции их стоимости и эффективности. Данный метод широко применяется при проведении многоцентровых широкомасштабных плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности действия различных гиполипидемических средств при лечении заболеваний сердца и сосудов. Анализ СЕА состоит из двух этапов:

- анализ результатов медицинских вмешательств, цель которого состоит в определении размера средних или предельных расходов на одного пациента;
- расчет и сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому из рассматриваемых вариантов лечения пациента. Основным недостатком данного метода является то, что он не рассматривает ценность эффективности в категории качества или желательности.

Метод «затраты-утилитарность (польза)» (cost-utility analysis, CUA). Этот анализ используется, когда лечение связано с улучшением качества жизни. Эффект вычисляется по количеству сохраненных лет жизни. Практически это тот же самый вид анализа, что и затраты-эффективность, только с учетом дополнительной точки зрения, чаще всего пациента. В последние годы резко возрос интерес к исследованию качества жизни больного, определяющему ценность ЛС, не выражаемую в деньгах (например, качество жизни больного стенокардией, который принимает одновременно β -адреноблокаторы и статины по сравнению с лечением только β -адреноблокаторами). Это является достоинством данного метода, использующего годы приобретенной качественной жизни в отличие от двух вышеуказанных методов, в которых применялся наиболее частый подход, сочетающий количественные и качественные показатели эффективности при экономической оценке.

Метод «стоимости лечения болезни» (cost of illness analysis, СІА). Применение этого метода целесообразно проводить в рамках отдельного ЛПУ. Определяется и оценивается реальная стоимость терапии конкретного заболевания с учетом прямых и косвенных затрат, понесенных ЛПУ при проведении диагностики и лечения определенного заболевания; в расчет не принимаются результаты оказываемой медицинской помощи. Применение этого метода позволяет:

- определить полную стоимость лечения болезни (например, острый инфаркт миокарда) на отдельных этапах: стационарном, этапе реабилитации, амбулаторном и в сумме;
- определить среднюю стоимость болезни в конкретном ЛПУ, а также использовать полученные данные для расчетов тарифов на оказание медицинской помощи;

- определить стоимость лечения в каждом ЛПУ и, используя соответствующие статистические и эпидемиологические данные, определить необходимые ресурсы для здравоохранения.
- спрогнозировать численность поступления пациентов в ЛПУ, затраты на их лечение, а также на закупку наиболее эффективных ЛС [1].

Таким образом, при использовании вышеуказанных методов фармакоэкономического анализа, применяемых в практическом здравоохранении, выявляется наиболее малозатратный вариант лечения или наиболее эффективный, а также устанавливается общая стоимость лечения болезни с учетом всех видов затрат. Овладение вышеуказанными методиками практическими работниками здравоохранения и фармации способствует экономии средств, расходуемых на лечение и профилактику в первую очередь сердечно-сосудистых, онкологических, психических и др. заболеваний, а также определению объемов производства и закупки ЛС, формированию эффективной ценовой политики, способствующей успешному внедрению ЛС на российском фармацевтическом рынке.

Библиографический список

1. Кобзарь, Л.В. Современная концепция фармакоэкономических исследований / Л.В. Кобзарь, Е.Г. Алещенкова // Фармация. – 2000. – № 5-6. – С. 10-12.
2. Новожилова, Е.Б. Современные методы фармакоэкономического анализа / Е.Б. Новожилова, О.А. Васнецова // Фармация. – 2003. – № 3. – С. 44-46.

УДК 614.27:658

А.И. Балашов

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Нормативное определение и система правового регулирования фармацевтической деятельности в Российской Федерации

Правовое регулирование любой деятельности начинается с законодательного закрепления основных терминов и понятий в регулируемой сфере. В сфере фармацевтической деятельности основные термины и понятия определены законодателем в Федеральном законе «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ.

В ст. 4 Федерального закона № 86-ФЗ фармацевтическая деятельность определяется как деятельность, осуществляемая организациями оптовой торговли и аптечными учреждениями в сфере обращения лекарственных средств (ЛС), включающая оптовую и розничную торговлю ЛС, а также изготовление ЛС. Позиция законодателя, выраженная им в Федеральном законе «О лекарственных средствах», состоит в однозначном отнесении фармацевтических организаций к торговым организациям, а самой фармацевтической деятельности – к оптовой и розничной торговле особым видом товара – лекарственными средствами. Эта позиция подтверждается также отнесением в Общероссийском классификаторе видов экономической деятельности (ОКВЭД), введенным в действие постановлением Госстандарта РФ от 06.11.2001 г. № 454-ст, фармацевтической деятельности к разделу G – ОПТОВАЯ И РОЗНИЧНАЯ ТОРГОВЛЯ.

Данный подход отечественного законодателя противоречит высказанной им же ранее в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан от 22.07.1993 г. № 5487-1 позиции об отнесении фармацевтических организаций к организациям здравоохранения. В Общероссийском классификаторе услуг населению – ОК 022-93 (ОКУН), утвержденном постановлением Госстандарта РФ от 28.06.1993 г. № 163, услуги аптечных подразделений также отнесены к медицинским услугам.

Таким образом, анализ нормативной базы в сфере обращения ЛС свидетельствует об отсутствии однозначного толкования термина «фармацевтическая деятельность». Является ли эта деятельность торговой деятельностью, а фармацевтические организации – разновидностью торговых предприятий, либо это деятельность в системе здравоохранения, а фармацевтические организации – организаций здравоохранения? Существующая национальная (российская) нормативная база не дает однозначного ответа на этот вопрос. Между тем, из документов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и в частности Правил надлежащей аптечной (фармацевтической) практики (GPP), следует, что фармацевт, занятый в розничной аптеке – это не торговец, а прежде всего носитель специализированных знаний, советник врача и пациента. С учетом данного обстоятельства рядом специалистов в области фармации (например, профессором А.В. Солониной) обосновывается предложение о необходимости приведения в соответствие определения фармацевтической деятельности в Федеральном законе «О лекарственных средствах» реальной роли фармации и фармацевтических работников в системе здравоохранения.

Система правового регулирования фармацевтической деятельности – это совокупность взаимосвязанных между собой элементов различных отраслей права (конституционного, гражданского, трудового, административного, уголовного и др.), регулирующих общественные отношения в сфере обращения лекарственных средств.

Основные положения государственного регулирования общественных отношений в сфере обращения ЛС определяют принципы правового регулирования фармацевтической деятельности. Основываясь на анализе отечественного законодательства, к принципам правового регулирования фармацевтической деятельности можно отнести следующие:

- основополагающая роль лекарственного обеспечения в практической реализации закрепленного в Конституции РФ права граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь;
- соблюдение прав и свобод человека и гражданина при оказании ему фармацевтической помощи и обеспечение связанных с этим государственных гарантий;
- доступность, качество и эффективность предоставляемых населению фармацевтических товаров и услуг;
- ответственность фармацевтических организаций и должностных лиц за обеспечение прав граждан в сфере обращения ЛС;
- государственный контроль за ценами на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства;
- лицензирование деятельности в фармацевтической сфере;
- государственная регистрация, сертификация и государственный контроль качества, эффективности и безопасности лекарственных средств;
- стремление к совершенствованию правового регулирования фармацевтической деятельности.
- К элементам системы правового регулирования фармацевтической деятельности относятся:
- законодательная и нормотворческая деятельность, направленная на регулирование общественных отношений в сфере обращения ЛС;
- правоприменительная деятельность компетентных государственных органов (например, Росздравнадзора) и саморегулируемых организаций (к примеру – РААС) по реализации норм права в сфере обращения ЛС, осуществляемая в двух основных формах: лицензирования и контрольно-разрешительной деятельности;
- правоохранительная деятельность, направленная на осуществление правового контроля и реализацию юридической ответственности за нарушения предписаний правовых норм в сфере обращения ЛС.

Таким образом, нормативное определение фармацевтической деятельности требует его приведения в соответствие с реальной ролью фармации в сфере здравоохранения и системой ее правового регулирования.

Библиографический список

1. *Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г., № 86-ФЗ.*
2. *Солонина, А.В. Нормативно-правовое обеспечение организации фармацевтической деятельности / А.В. Солонина // Новая аптека. – 2003. – № 9. – С. 18-49.*

УДК 615:001.92:37

Т.И. Банникова, Л.Н. Лобода, Г.Н. Тучина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Психологические аспекты обработки текстов по фармации для профессионального и делового общения

Профессиональное общение в сфере фармации требует специальной обработки текстов, особенно когда речь идет о подготовке к подобному общению иностранцев. В процессе обучения иностранных учащихся в фармвузе преподавателям всех дисциплин предстоит научить студентов понимать не только тот учебный материал, который дается в лекционных курсах и на семинарских занятиях, но и помочь овладеть навыками самостоятельной работы с текстами учебников, учебных пособий и, наконец, подготовить к профессиональному научному общению (конференция, защита диплома/диссертации) и общению с пациентами в аптеке. Естественно, часть выполнения этих задач берет на себя кафедра русского языка, но работа специальных кафедр должна строиться с учетом этих требований, особенно на младших курсах.

Итак, научить понимать. Психологический термин «понимание» требует определенной трактовки при осмыслении современных процессов коммуникации, интерпретации, расшифровки разного рода текстов, обслуживающих многоаспектную научную сферу – «фармация».

Интерпретация понимания как одной из познавательных процедур сопровождается спорами о том, что «важнее» и что «первичнее» – знание или понимание, объяснение или понимание. Одни считают, что знание первичнее, а понимание иерархически значимее (ибо понимание венчает знание), другие, напротив полагают, что понимание без знания вполне возможно, а вот знание без понимания – нет (ибо знание – это артикулированная форма представления уже имеющегося понимания)» [3].

Для герменевтики, однако, не понимание, а объяснение выступает как нечто подчиненное: объяснение становится небольшим фрагментом общего процесса понимания, а понимание в свою очередь предстает как главная клеточка познания [3]. Нам представляется, что понимание – это постижение смысла и связано оно с определенными ступенями познания.

При работе с текстами в иноязычной аудитории можно было бы говорить о следующих ступенях: понимание значения слов текста, затем предложений, абзацев и, наконец, самого текста. На деле же все обстоит и так, и не так. Несмотря на то, что специальные тексты по сравнению с публицистическими считаются относительно простыми, специально рассчитанными на сообщение знаний, экономными, логичными, последовательными, наконец, легкими для рационального понимания и, как следствие этого, для запоминания [1], но и они нуждаются в специальной реконструкции, когда становятся объектом изучения в иноязычной аудитории.

Являясь прагматичными (в отличие от проективных, которыми насыщена художественная литература), спецтексты легче подвергаются модификациям в содержательном и языковом аспектах, чтобы стать доступными для понимания иностранных учащихся. И на первых этапах модификацией учебных текстов должны заниматься преподаватели спецдисциплины, и в первую очередь это касается биологических профилей. С точки зрения современной психологии, понимание текста сопряжено с тремя психологическими процессами, происходящими в сознании читающего: структурированием, компрессией и провешиванием.

«Во-первых, читающий спонтанно и бессознательно разделяет любой сплошной текст на отдельные смысловые части. В итоге в сознании читателя запечатлевается его смысловой каркас, структура. Этот процесс и называется структурированием» [1]. Но не у каждого человека, читающего один и тот же текст, этот процесс происходит одинаково, так как многое зависит от «свойства внимания и логического мышления индивида», его общего развития и компетенции. И здесь неоценимую помощь может оказать преподаватель, который может перекроить текст, поменять местами предложения, абзацы, части текста, обеспечив плавный переход от одной темы к другой, а однородные темы и смыслы собрав в одно место (так как до этого они могли быть рассеяны по тексту).

«Во-вторых, одновременно происходит процесс компрессии, смыслового сжатия текста» [1]. Каждая часть сокращается, но одновременно идет поиск некоторого единого, краткого фиксатора компрессивного смысла. Фиксатор этот называется смысловой вехой. Это может быть одно слово, целое словосочетание, а иногда и предложение, но они должны способствовать запоминанию не периферийной, а центральной информации. А при напечатании текста эти вехи должны быть выделены полиграфически (полужирный шрифт, разрядка и т.д.).

В-третьих, одновременно со структурированием и компрессией, в которых и заключается процесс понимания, ведется приписывание компрессивным структурным единицам смысловых вех, этот процесс называется провешиванием. Смысловые вехи в этом случае могут быть созданы «переработчиком» текста или взяты из текста, заменены более выразительными, запоминающимися.

Кроме того, учитывая, что «одно и то же грамматическое значение, одна и та же человеческая мысль могут быть выражены неодинаково, посредством разных слов, их форм и сочетаний» [2], следует обращать внимание на выбор этих средств, уходя от сложных форм, выбирая более простые, но избегая лексики с разговорной и разговорно-просторечной окраской [2].

Естественно, организация подобной работы требует тесного сотрудничества преподавателей спецкафедр, фармацевтических работников, с одной стороны, и преподавателей кафедры русского языка – с другой.

Библиографический список

1. Верещагин, Е.М. *Язык и культура. Лингвострановедение в преподавании русского языка как иностранного* / Е.М. Верещагин, В.Г. Костомаров. – М.: Русский язык, 1990. – 246 с.
2. *Русский язык и культура речи: учебник / под ред. В.И. Максимова*. – М.: Гардарики, 2000. – 412 с.
3. Яковлев, А.А. *Загадки человеческого понимания* / А.А. Яковлев, В.П. Филатов. – М.: Политиздат, 1991. – 352 с.

УДК 615.45:616-002.5:658.6

Н.М. Бат

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Организационная структура качественного лекарственного обеспечения больных туберкулезом на региональном уровне

Принимая во внимание, что качество лекарственной помощи больным туберкулезом во многом зависит от эффективности фармацевтической деятельности аптечных организаций и от рациональности взаимодействия их с учреждениями здравоохранения, целью нашего исследования явилась организация лекарственного обеспечения больных туберкулезом на региональном уровне в новых социально-экономических условиях. Нами изучена организационная структура фтизиатрической службы и действующая структура объектов сети аптечных организаций Республики Адыгея, сложившаяся в результате преобразований, связанных с переходом на рыночные

отношения. Сеть государственных и муниципальных аптек в основном не изменилась, в то время как большинство больничных аптек, с введением лицензионных требований и условий, утратили статус. В настоящих условиях для эффективного осуществления социально значимых функций по бесперебойному лекарственному обеспечению больных туберкулезом, необходимо создать такую структуру, которая позволяла бы проводить взвешенную, экономически обоснованную государственную политику, направленную на более полное удовлетворение потребностей в противотуберкулезных лекарственных средствах, на повышение доступности и качества оказываемой фармацевтической помощи [2].

Качество лекарственной помощи характеризуется не только множеством факторов, но и многочисленными взаимосвязанными противоречиями желаемого и действительного, поскольку потребности больных в лекарственной помощи практически безграничны, а ресурсы здравоохранения для их удовлетворения ограничены. Поэтому была поставлена задача, разработать такую организационную структуру, которая может удовлетворить основные потребности в эффективных и качественных противотуберкулезных лекарственных средствах, исходя из финансовых возможностей противотуберкулезной службы.

В связи с изложенным управление качественным лекарственным обеспечением представляли в виде открытой, динамично развивающейся, социотехнической (состоящей из специалистов и организационно-технологических компонентов) системы постоянно взаимодействующих взаимосвязанных элементов [1].

Исследования показали, что в процессе организации лекарственного обеспечения больных туберкулезом подразделениями структуры выполняются функции по закупке, доставке, приемке, организации хранения, доведению лекарственных средств до потребителя. В соответствии с указанными функциями одним из основных субъектов системы является аптечный склад (Государственное унитарное предприятие Республики Адыгея Аптечная база), выполняющий функции поставки противотуберкулезных лекарственных средств по целевой федеральной программе, по результатам централизованных конкурсных закупок Министерством здравоохранения Республики Адыгея. Доведением противотуберкулезных лекарственных средств до потребителей, в данном случае до больных туберкулезом и фтизиатрических учреждений, созданием резерва противотуберкулезных лекарственных средств для обеспечения непрерывности лечебного процесса должны заниматься специализированные аптеки. Нами установлена целесообразность создания на базе Адыгейского республиканского клинического противотуберкулезного диспансера (в качестве структурного подразделения) специализированной аптеки, на которую должны быть возложены функции по бесперебойному обеспечению больных туберкулезом и фтизиатрических учреждений эффективными противотуберкулезными лекарственными средствами, с учетом различных форм заболеваний. В результате проведенных исследований с использованием основных теоретических положений современного менеджмента нами разработан необходимый пакет нормативно-правовых документов, положенных в основу формирования организационной структуры – оптимальной организационно-функциональной структуры подразделений фармацевтической службы, участвующей в оказании лекарственной помощи больным туберкулезом.

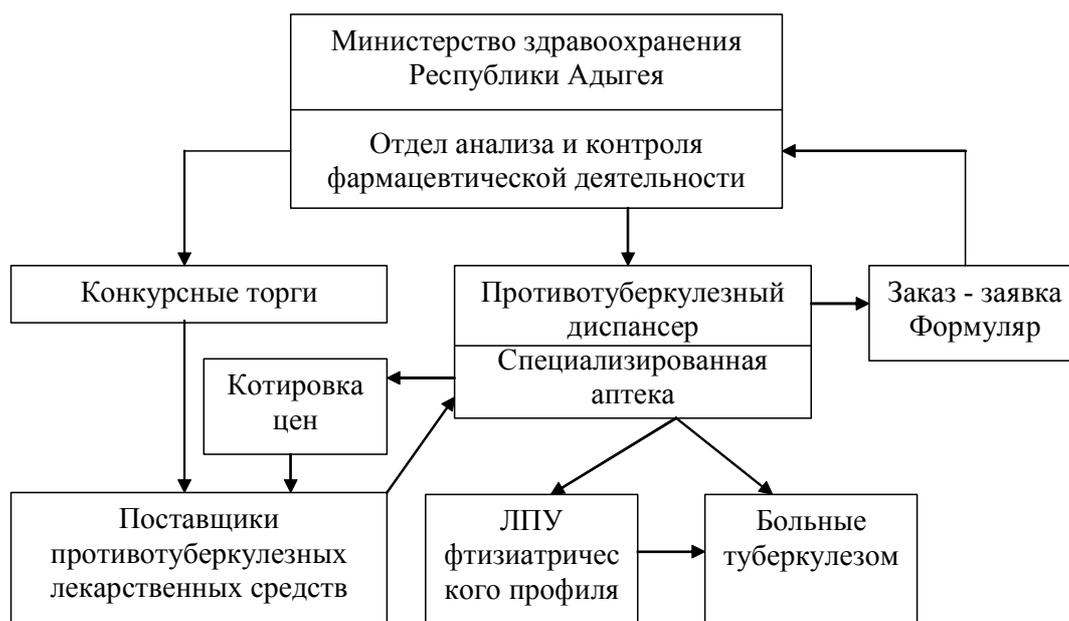


Рисунок 1 – Организационная структура службы по оказанию лекарственной помощи больным туберкулезом

С целью выявления факторов, влияющих на качество лекарственного обеспечения, проводили исследования на основе системного и программно-целевого подхода, основных теоретических положений социального управления, концепции социально-этического маркетинга, рационального фармацевтического лекарственного менеджмента [3]. При исследовании использовались статистические, экономические материалы, истории болезней больных туберкулезом, данные маркетинговых и социологических исследований, объективная информация о терапевтической и экономической эффективности противотуберкулезных лекарственных средств, организация и качество фармацевтической деятельности аптечных организаций. Для повышения качества лекарственной помощи больным туберкулезом проводили исследования, используя методологию социальной и экономической эффективности.

При проведении исследований нами принято во внимание, что наиболее ценной и значимой частью ресурсов системы лекарственного обслуживания, обеспечивающей эффективность деятельности как в целом всей структуры, так и каждого подразделения, являются специалисты аптечных организаций, состояние проблемы повышения их квалификации и отношение специалистов к качеству фармацевтической деятельности. Для обеспечения высокого качества фармацевтической деятельности при оказании лекарственной помощи больным туберкулезом существует необходимость во внедрении в практическую деятельность коллектива специализированной аптеки принципов организационной культуры, внутренним стержнем которой являются коллективные убеждения в необходимости повышения имиджа своего предприятия, создания системы установок, повышающих эффективность внутреннего контроля за качеством работы, обеспечения ценностных ориентаций на высокие моральные качества коллективного и личностного этического поведения и отношения к профессиональной деятельности. С позиции логико-семантического анализа нами сформулировано понятие «Организационная культура в аптеке», под которой мы понимаем «совокупность коллективных убеждений и групповых представлений о ценностях, рассматриваемых в виде возможности наиболее эффективного выполнения высококачественной фармацевтической деятельности, которая должна передаваться всем, в том числе новым членам коллектива в качестве основных ценностей, определяющих восприятие, мышление и способ эффективных действий при оказании лекарственной помощи и других фармацевтических услуг в условиях аптеки».

В результате критической оценки действующей структуры региональной аптечной службы и доказательной необходимости выполнения специфических функций по закупке противотуберкулезных лекарственных средств, организации их хранения и доведения до потребителей (больных туберкулезом) разработаны рекомендации по созданию специализированной структуры фармацевтической службы, состоящей из поставщиков, отобранных на основе конкурса, и аптеки, специализированной по лекарственному обеспечению больных туберкулезом. Для этого разработана органограмма подразделений службы по оказанию лекарственной помощи больным туберкулезом.

Библиографический список

1. Каган, В.И. *Фундаментальное профессиональное образование – ключевой императив XXI века* / В.И. Каган // *Фармация*. – 2003. – Т. 52, № 4. – С. 39-40.
2. Кобзарь, Л.В. *Исследования по определению потребности лекарственных средств России* / Л.В. Кобзарь, З.С. Демтьева // *Науч. тр. НИИФ*. – 1994. – Т. 33. – С. 64-78.
3. Мескон, М.Х. *Основы менеджмента* / М.Х. Мескон, М. Альберт, Ф. Хедоури. – М.: Дело, 1992. – С. 330-358.

УДК 615.45:616

Н.М. Бат, О.И. Чекунова

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Порядок организации государственных закупок лекарственных средств для стационарных больных на региональном уровне

Охрана здоровья населения – одно из приоритетных направлений деятельности государства в сфере социальной защиты. В соответствии с Конституцией Российской Федерации ст. 2, 41 права на охрану здоровья, бесплатное предоставление необходимой медицинской помощи являются обязанностью государства. Ухудшение экологической, социально-экономической, медико-демографической и санитарно-эпидемиологической ситуации оказывают негативное влияние на состояние здоровья российских граждан, приводят к увеличению объемов необходимой лекарственной помощи, доступность которой в силу уменьшения платежеспособности здравоохранения страны значительно снижается. Выбор эффективных лекарственных средств и возможность их приобретения в необходимых количествах для обеспечения лечебного процесса являются актуальными для здравоохранения.

Нами изучены особенности лекарственных средств в качестве потребительского товара; социальная значимость лекарственных средств; постоянно обновляемая номенклатура лекарственных средств (более 20 000 наименований лекарственных средств); зависимость потребления от уровня и структуры заболеваемости; опре-

деление объема потребности врачебными назначениями; высокие требования качества на всех этапах обращения; лицензирование видов деятельности на всех этапах обращения.

В соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации ст. 525, лекарственные средства (закупаемые за счет средств бюджетов всех уровней и фонда ОМС) относятся к продукции, закупаемой для государственных нужд. Порядок проведения конкурсных торгов по закупкам разных видов продукции для государственных нужд в России был установлен Указом Президента Российской Федерации № 305 от 08.04.1997 «О первоочередных мерах по предотвращению коррупции и сокращению бюджетных расходов при организации закупок продукции для государственных нужд» и Федеральным законом № 94 от 21.07.2005 «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд». В соответствии с указанными нормативными документами закупки товаров, работ и услуг, в том числе и лекарственных средств, для государственных нужд должны осуществляться на открытом конкурсе, за исключением случаев, когда действующим законодательством разрешается применять другие способы закупок, в том числе запрос котировок и закупки из единственного источника. Закупка из единственного источника применяется, когда необходимые товары могут быть предоставлены единственным поставщиком (обладание эксклюзивными правами). Способ закупки согласовывается с уполномоченным органом исполнительной власти, осуществляющим контроль за проведением государственных закупок. Запрос котировок может применяться в случае, когда продукция закупается на сумму менее 2 500 минимального размера оплаты труда (МРОТ).

Организация проведения конкурсов осуществляется в соответствии с разработанными Международной фармацевтической координационной группой Организации Объединенных Наций (ООН), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всемирного банка организационными принципами надлежащей закупки лекарств (ОПНЗЛ). Стратегическая задача закупок лекарственных средств должна включать: закупку в необходимых количествах наиболее затратно-эффективных лекарственных средств; выбор надежных поставщиков лекарственных средств гарантированного качества; обеспечение своевременной поставки лекарственных средств с наименьшими затратами.

Проведение конкурса осуществляется по следующей схеме:

1) Назначение конкурсной комиссии; разработка конкурсной документации (подготовка описания закупаемых лекарственных средств и изделий медицинского назначения, определение условий государственного контракта, установление сроков проведения конкурса).

2) Информационная компания по организации конкурса в средствах массовой информации (СМИ) с указанием сведений об организаторах, времени, места проведения конкурса, требований к участникам конкурса, условий государственного контракта.

3) Прием и оценка конкурсных предложений, выявление победителей; заключение государственного контракта.

Принцип государственных закупок позволяет выявить поставщиков лекарственных средств, соответствующих требованиям конкурса включая наличие соответствующей лицензии на производство или реализацию лекарственных средств, финансовые, кадровые, технические возможности для выполнения условий контракта, и обеспечивает сочетание стоимости, качества, эффективности, безопасности лекарственных средств [1]. В ходе подготовки конкурсной документации и анализа поступивших предложений учитываются данные доказательной медицины и результаты фармакоэкономических исследований; планирование закупок лекарственных средств начинают с определения конкретных лекарственных средств, необходимых для лечебно-профилактических учреждений, по результатам составленных формулярных списков [3]. Отбор эффективных лекарственных средств производят по международным непатентованным наименованиям (МНН), а затем – по торговым наименованиям (дженерикам), с учетом стоимости так называемой установленной суточной дозы (defined daily dose – DDD) согласно рекомендациям ВОЗ для статистических исследований в области потребления лекарственных средств [2].

В Краснодарском крае организованы централизованные конкурсные закупки лекарственных средств для нужд департамента здравоохранения Краснодарского края. Работа осуществляется краевой отраслевой конкурсной комиссией по размещению государственного заказа и эффективному использованию бюджетных средств при закупке потребительских товаров и продукции специального назначения. Децентрализованный закуп в установленном порядке осуществляется лечебно-профилактическими учреждениями по результатам котировок цен (электронных торгов). Нами проанализированы результаты государственного конкурсного закупа лекарственных средств для нужд стационарных больных Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского за 2004-2005 гг., где одними из договорных условий поставок являются: отсрочка платежа 15 календарных дней, остаточный срок годности 70%. Анализ удельного веса экономии бюджетных средств определяли сопоставлением цен на лекарственные средства по предложениям оптовых фармацевтических предприятий края и ценам поставок лекарственных средств по результатам конкурсных закупок.

Таблица 1 – Экономическая эффективность государственных централизованных конкурсных закупок лекарственных средств Краснодарской краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского в 2004-2005 гг.

Фармакотерапевтические группы лекарственных средств		Удельный вес экономии бюджетных средств, %	
№	Наименования	2004 г.	2005 г.
03	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	20	20
04	Средства для лечения аллергических реакций	15	15
07	Противосудорожные средства	20	23
10	Антипсихотические средства	20	21
11	Антидепрессанты	20	27
13	Средства, влияющие на центральную нервную систему	19	23
15	Средства, для профилактики и лечения инфекций	15	18
19	Противоопухолевые, иммунодепрессивные средства	14	15
21	Средства, влияющие на кроветворение и систему свертывания	12	13
22	Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	18	18
23	Средства, влияющие на функции органов желудочно-кишечного тракта	25	30
24	Средства влияющие на эндокринную систему	16	17
26	Средства влияющие на органы дыхания	15	19
Итого:		17,6	19,9

В 2004 году направлено на конкурсные закупки 61,3% бюджетных средств, закуплено 1038 наименований лекарственных средств, от 49 поставщиков; 38,7% закуплено по котировке цен (электронные торги). В 2005 году направлено 87% бюджетных средств, закуплено лекарственных средств 1245 наименований, от 46 поставщиков; 13% закуплено по котировке цен.

Данный подход к конкурсному государственному закупкам лекарственных средств для нужд здравоохранения в условиях ограниченных финансовых ресурсов позволяет увеличить объем закупок, рациональное и целевое использование финансовых средств, поставку научно обоснованной номенклатуры эффективных, безопасных лекарственных средств высокого качества и по оптимальным ценам.

Библиографический список

1. Мешковский, А.О. О конкурсных торгах в фармсекторе: аспекты качества / А.О. Мешковский // Ремедиум. – 2004. – С. 42-46.
2. Пархоменко, Д.В. Опыт организации закупок лекарственных средств / Д.В. Пархоменко, М.Н. Денисова // Фармация. – 2004. – Т. 53, № 5. – С. 27-30.
3. Шашкова, Г.В. Развитие формулярной системы по лекарственным средствам в России / Г.В. Шашкова, Е.А. Ушкалова // Фармация. – 1998. – Т. 47, № 5. – С. 6-10.

УДК 614.27: 658.6

А.В. Батуров

Филиал Северо-Кавказского государственного технического университета, г. Пятигорск

Политико-управленческий цикл как методологическая основа оценки региональной лекарственной политики

В настоящее время государство становится крупнейшим покупателем фармацевтической продукции, определяя объемы закупок за счет бюджетных средств и средств ОМС. Наличие значительного государственного бюджетного сектора на фармацевтическом рынке приведет к возникновению монополии – несколько производителей и один покупатель. Государственный сектор не заинтересован в сокращении затрат на ЛС в целях получения прибыли, не имея рыночных стимулов будет стремиться поддерживать спрос на уровне минимальных социальных стандартов. Проводимые реформы ужесточили вертикальную структуру фармацевтического рынка и увеличили долю государственного сектора (бюджетного) и одновременно повысили управленческие риски.

Необходима дифференциация реформирования госсектора и частного сектора в здравоохранении, фармацевтическом секторе. В соответствии с концепцией волнообразного характера переходных социально-экономических процессов, уменьшение роли государства будет чередоваться с периодами ее возрастания, в зависимости от конкретной ситуации в регионах, отраслях и сферах экономики.

Для планирования национальных политик в экономической и социальной сферах, национальных приоритетов в развитых странах используется концепция политико-управленческого цикла. В основе, которого лежит принцип оценивания политик и программ, нормативных актов направленный на прогнозирование и оценку реального государственного воздействия на целевую аудиторию, рынки, государственный сектор. Под оцениванием политик и программ понимается аналитическая процедура, направленная на диагностику и осмысление

достижения целей и воздействия государственной политики (политико-административных мероприятий). Основным инструментарием для построения прогнозов и мониторинга управленческих процессов служат методы экономико-математического моделирования, статистические методы, индикаторный анализ (индикаторы регионального развития), метод экспертных оценок. Оценивание различных стадий политико-управленческого цикла рассматривается как инструмент информационного обеспечения процессов разработки политик (регулирующих актов, целевых программ).

Политико-управленческий цикл в области регулирования фармацевтического рынка может содержать следующие этапы:

- обоснование необходимости государственного воздействия (интервенции) на фармацевтический рынок;
- выявление наиболее эффективной формы государственного воздействия;
- определение целей политики (лекарственной, ценовой, промышленной и т.д.);
- разработка проекта регулирующего акта, целевой программы;
- проведение предварительного оценивания регулирующего акта (целевой программы);
- корректировка регулирующего акта (целевой программы);
- проведение полного оценивания регулирующего акта (целевой программы);
- принятие и введение в действие регулирующего акта (целевой программы);
- проведение оценивания фактических результатов действия регулирующего акта (целевой программы);
- корректировка регулирующего акта (целевой программы).

На сегодняшний день существует набор методов, применяемых в мировой практике для оценивания политик (регулирующих актов). К основным методам относятся: анализ рисков, издержек-выгод, издержек-эффективности.

Оценивание может производиться по двум направлениям: как внутреннее так и как внешнее. Внутреннее оценивание осуществляется органом государственной власти, реализующим программу, либо его специальным подразделением, либо самим подразделением, реализующим программу. На пример, случаем внутреннего оценивания является текущий мониторинг реализации ведомственных целевых программ. Внешнее оценивание предполагает больший объем работ, а также большую объективность результатов и осуществляется независимыми (формально) экспертами. Внешнее оценивание зачастую является частью процедуры внутреннего консультирования заказчика по вопросам развития какой-либо стратегии либо корректировки политики, необходимости восстановления эффективности политики и управляемости, сокращения расходов бюджета при сохранении объемов оказываемых услуг и т.д. Полный цикл оценивания включает в себя три этапа: прогнозное, предварительное оценивание, сопровождающее оценивание и итоговое оценивание. Прогнозное оценивание направлено на оценку ситуации, оценку планируемых результатов, выбор наиболее эффективных мероприятий, прогнозирование затрат. Задачей сопровождающего оценивания является мониторинг реализации политики, как правило, на основе измеримых индикаторов и контроля (своевременного выявления) отклонений от прогнозных параметров. Итоговое оценивание применяется с целью выявления фактических результатов, анализа проблем и выработки предложений по их устранению в будущем.

Нами предлагается методика индикаторного мониторинга лекарственной политики, которая является разновидностью сопровождающего оценивания результатов государственного регулирования по трем основным направлениям:

- методика оценки структуры регионального законодательства и распределения полномочий между уровнями исполнительной власти в сфере лекарственного обеспечения;
- методика оценки структуры финансирования лекарственного обеспечения субъектов РФ;
- методика оценки конкурентоспособности фармацевтических производств (с целью привлечения инвестиций и участия в федеральных и региональных программах лекарственной помощи).

Разработанные методики позволяют оценить структурные характеристики лекарственной политики в среднесрочной перспективе, выявить сложившиеся тенденции и при необходимости провести их корректировку.

УДК 615.262:665.58:614.27

Е.В. Болдырева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Исследование ассортимента косметических средств аптечных организаций Воронежской области методом экспертных оценок

Выбор направления при разработке ассортиментной стратегии руководителями предприятий оптовой торговли и аптечных организаций должен быть научно обоснованным. Для определения оптимального ассорти-

мента косметических средств (КС) использовался метод экспертных оценок, позволивший выделить наиболее эффективные и часто назначаемые марки КС, а также малоэффективные и нежелательные к применению [1].

Среди всех марок КС на фармацевтическом рынке Воронежской области были выделены и исследованы марки, реализующиеся исключительно через розничную аптечную сеть. Этот тип косметической продукции в аптечных организациях представлен 14 марками – Vichy, La Roche-Posay, Bioderma, Phytosolba, Lierac, Avene, Galenic, Klorane, Ducray, A-Derma, Ozon (Франция), Vitaskin (Словения), Creom и КОРА (Россия) и составляет значительную долю ассортимента и объема реализации КС в аптеках. В отличие от косметики гигиенической, основная функция которой – обеспечивать повседневный уход за кожей и волосами с целью очищения, увлажнения, питания и защиты, задача аптечной косметики – осуществлять коррекцию косметических недостатков кожи и ее придатков, в том числе вызванных дерматологическими заболеваниями. Следовательно, исследование данного ассортимента должно проводиться с привлечением практикующих специалистов в области дерматологии и косметологии.

Летом 2006 года было проведено очное анкетирование среди врачей-дерматологов и косметологов в поликлиниках, больницах, косметологических кабинетах и салонах красоты Воронежской области. Эксперты лично заполнили анкету, позволившую получить сведения о профессиональных данных специалиста (стаже работы, наличии квалификационной категории, ученой степени, специальности), а также о степени знакомства, эффективности и частоте назначения КС. В результате проведения экспертизы была роздана и обработана 41 анкета, что отвечает требованиям репрезентативности полученных данных.

Результаты анализа анкет по признаку компетентности экспертов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты анализа анкет по признаку компетентности экспертов

Признак	Баллы	Количество экспертов	Доля экспертов, %
1. Стаж работы:			
до 5 лет	1	2	4,9
5-10 лет	2	3	7,3
11-20 лет	3	8	19,5
21-30 лет	4	18	43,9
более 30 лет	5	10	24,4
2. Квалификационная категория:			
высшая	3	26	63,4
первая	2	8	19,5
вторая	1	4	9,8
нет	0	3	7,3
3. Ученая степень:			
доктор мед. наук	3	4	9,8
канд. мед. наук	2	13	31,7
не имею	0	24	58,5
4. Специальность:			
косметолог	—	18	43,9
дерматолог	—	23	56,1

Анкеты экспертов, компетентность которых оценена в 1-2 балла, также учитывались. Это в основном анкеты молодых врачей (со стажем работы до 5 лет), в которых содержится информация о новых марках КС. В анкетах врачей с высокой компетентностью (стаж работы более 20 лет, высшие категории, наличие ученой степени) иногда отсутствует информация о новых КС, это связано с недостаточной информированностью или же с консервативным подходом к использованию косметической продукции в своей практике. Поэтому для обобщения полученных данных и изучения мнения не только опытных врачей, но и молодых, в данном исследовании были использованы все анкеты.

Основным этапом анализа анкет был расчет «средневзвешенных» оценок марок КС с учетом компетентности экспертов. По результатам группировки «средневзвешенных» оценок проведена градуировка исследуемых марок:

1. Марки КС, имеющие «средневзвешенные» оценки в пределах 4,5-5,0 баллов. В эту группу вошли 4 марки (Vichy, Lierac, Avene, Vitaskin), оцененных экспертами как высокоэффективные; спрос на них имеет тенденцию к росту.

2. Марки КС, имеющие «средневзвешенные» оценки в пределах 3,5-4,0 баллов. В данную группу попали 2 марки (La Roche-Posay и Bioderma), характеризующиеся как группа, имеющая неблагоприятную конъюнктуру или как группа «риска» с тенденциями стабилизации или снижения спроса.

3. Марки КС, имеющие «средневзвешенные» оценки в пределах 0-3,0 баллов. Данную группу составили 8 марок (Phytosolba, Galenic, Klorane, Ducray, A-Derma, Ozon, Creom и КОРА), охарактеризованные как не поль-

зующиеся спросом, малоэффективные или неэффективные, что ведет к формированию тенденции спада объема их сбыта. Также в эту группу входят новые марки КС, с которыми данная группа экспертов не знакома, или же известные марки, но специфического действия, применяемые для коррекции косметических дефектов в определенной области.

Параллельно с градуировкой проведено изучение информированности экспертов относительно конкретных марок КС. Выявлены марки, которые известны большинству экспертов ($Ka > 0,7$) – Vichy, Lierac, Avene, V-taskin, La Roche-Posay, Bioderma, Klorane и Ozon. Информированность об остальных марках – Galenic, Ducray, A-Derma, Creom и КОРА – достаточно низка ($Ka = 0,1-0,3$).

Представленные данные исследования КС способствует выработке и корректировке тактики маркетинга, научно-обоснованному формированию ассортимента КС предприятий оптовой торговли и в аптечных организациях.

Библиографический список

1. Дремова, Н.Б. Тестирование рынка – основа формирования ассортиментной политики / Н.Б. Дремова, С.В. Соломака, Е.В. Лазарева // *Фармация*. – 1998. – № 4. – С. 26-28.

УДК 615.45:659.1:008

Г.П. Бурова, Т.Н. Исашвили

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Лингвистическая аспектность рекламной информации в фармацевтическом дискурсе: прагматика и функции

По нашим наблюдениям, неотъемлемым элементом современного фармацевтического дискурса выступает реклама (рекламное сообщение, рекламный текст, рекламная информация). В теорико-методологическом плане термин и понятие «реклама» остаются в лингвистике и в культурологии не до конца параметрированными, что обусловлено рядом причин, в том числе связанных и со спецификой толкования этого феномена в словарях.

Специфика фармацевтической рекламы заключается в следующем.

Реклама лекарственного препарата – коммуникативное пространство, где выделяются базовые риторические составляющие:

- а) информация о товаре;
- б) этика презентации товара;
- в) эстетика презентации.

Это обусловлено тем, что классическая риторика опирается на такие фундаментальные понятия, как мысль, культура мысли и красота ее выражения.

Цель риторики – проникнуть в душу человека, поэтому, чтобы реклама лекарственного препарата стала шагом к исцелению человека, она должна быть определенным образом организована, и важную роль в этом плане должна сыграть языковая компетенция как рекламоделателя, так и того, кто реализует рекламируемый товар.

Можно предложить несколько основных правил создания рекламно-фармацевтического текста:

1. Строить высказывание нужно просто, избегая лишних сложных терминов.
2. Высказываться нужно так, чтобы информация привлекала потребителя, так как ему жизненно важно не само лекарство, а те выгоды для здоровья, которые он получит, приобретая товар.
3. Высказываться нужно конкретно, избегая лишних, неактуальных слов, быстро переходить к сути дела.
4. Высказываться нужно утвердительно, избегая отрицаний. Например, выражение «Не упускайте шанс выздороветь» следует модифицировать так: «Есть шанс выздороветь. Сделайте заказ лекарства сегодня же».
5. Излагать нужно только факты, использование экспрессии, эмоциональности и эпитетов должно иметь меру.
6. Высказыванию должны быть присущи краткость, образность, правдивость.
7. Рекламоделателю необходимо быть в языкотворческом плане оригинальным, но не переходить границы между непривычным и нелепым. Использование чувства юмора должно быть подчинено рекламной идее (Сказка «Красная Шапочка»: волк – желудок устал – прими «Фестал»).
8. Следует как можно чаще повторять основные рекламные аргументы, но в то же время избегать прямых сравнений с аргументами конкурентов.
9. Нужно стараться удерживать внимание зрителя или читателя. Слова и фразы должны нести положительные образы и вызывать радостные, положительные ассоциации.
10. Рекламоделатель должен четко указывать, что нужно сделать, поэтому в фармацевтическом рекламном тексте должен быть призыв – купить, принять, намазать, применять и т.п.

Язык рекламы – это словесные средства, которыми создается вербальное пространство рекламы. Мысль можно изложить множеством способов, используя стилистические оттенки и акценты, можно по-разному выстраивать композицию текста, по-разному делить его на абзацы, составлять предложения и т.д.

В самом общем виде оценка рекламного сообщения может происходить по следующей модели:

1. Общее впечатление от текста (убедительный – доказывающий текст).
2. Логично-структурная организация (связный – отрывочный, точный, неопределенный текст).
3. Степень эмоционального воздействия (эмоциональный – сухой, запоминающийся – не запоминающийся, яркий – невыразительный).

Таким образом, текст рекламы – это совокупность содержания рекламы и ее формы, т.е. «симбиоз мысли и выражения», а идею рекламы должен содержать и выражать слоган.

Очень часто рекламный слоган звучит в виде рифмованного высказывания, благодаря чему он особенно прост для запоминания, например: «Если кашель, ты прими Бромгексин – Берлин – Хеми», «Лиотон – успех, движение, ваших ног преображенье», «Мезим – для желудка незаменим», «Желудок устал – прими фестал».

Вербальные изобразительно-выразительные средства служат неким мостиком к потребителю, обогащают содержание высказывания, подчеркивают индивидуальный признак конкретного объекта в рекламе, поэтому в фармацевтическом рекламном тексте, по нашим наблюдениям, широко используются антитеза, метафора, гипербололизация, олицетворение, а также пословицы, поговорки.

- Все в ваших руках.
- Пенталгин N – в 5 раз сильнее боли.
- Посмотрите правде в глаза.
- Тоньше намеков – прочнее обещаний.
- Мы с вами 48 часов в сутки.

Язык рекламы – это язык, на котором говорит не абстрактный потребитель, а человек, и не с толпой, а с другим человеком. Рекламу читают и смотрят тысячи людей, отличающихся уровнем образования, культуры, поэтому трудно понравиться каждому, и реклама обращается как бы к усредненному, среднестатистическому представителю потребительской аудитории. Поэтому слоганы рассчитаны на нее, например:

- Придай жизни вкус.
- Пинасол – чихать на насморк.
- Больное место нельзя выключить. Его можно вылечить.
- Поверь глазам своим.
- Эти средства по вашим средствам.

Отмечаемая всеми исследователями рекламного дискурса императивная, повелительная форма глагольной лексики («купи ...», «прими ...», «намажь...», «поверь ...», «придай ...» и т.д.), выступающей суггестивным механизмом, основанием фармацевтического рекламного текста, имеет аналоги в тексте рецепта, который, в свою очередь, является одним из основных жанров фармацевтического дискурса. С древнейших времен в рецепте врач обращается к фармацевту посредством императива «Recipe» – «возьми», поэтому в активном использовании императивных форм глагола в современном рекламном фармацевтическом тексте прослеживается вербально-коммуникативные традиции медицинской дискурсивной деятельности. Текст рецепта, по нашим наблюдениям, может рассматриваться как семиотический функционально-коммуникативный прототип, образец, послуживший впоследствии основой формирования текста нового типа – текста фармацевтической рекламы (сравнить: в тексте рецепта – «Смешай. Выдай. Обозначь»).

Стиль рекламы должен быть близким к разговорному, но без сниженной лексики устной речи, без вульгаризмов и имитации языка некоторых ведущих молодежных программ.

По нашим наблюдениям, функциональная направленность рекламного сообщения проявляется в следующих аспектах:

1. Информационно-когнитивном: «До 80% людей страдают от венозных заболеваний. Утомляемость в икрах, отечность ног. Что же можно сделать для предотвращения подобных неприятностей?».
2. Мотивационно-оценочном: «Ароматные и приятные на вкус капли Бромгексин – Берлин – Хеми можно принимать несколько раз в день – это особенно важно, если их принимает ребенок».
3. Инструктивным: «существует много средств борьбы с болью в горле: горячий чай, полоскания, теплый шарф, компресс. Однако лучше прибегнуть к проверенному средству – препарату «Фалиминт» немецкой компании «Берлин – Хеми».

Анализ медицинской рекламы был проведен Г.А. Абрамовой, которая отмечает, что лучшей рекламой для лекарственного средства считается перечень наиболее распространенных в данном обществе болезней как якобы поддающихся лечению.

Итак, отмеченные выше особенности рекламного фармацевтического текста свидетельствуют о его высокой социокультурной значимости, информативно-прагматическом потенциале. Являясь одним из доминантных

жанров фармацевтического дискурса, рекламный фармацевтический текст обуславливает его статусный признак и сущность как культурного кода, так как объектами рекламирования выступают артефакты, представляющие собой результат и продукт длительной эволюции Культуры.

УДК 616.1-036.2(470.63)

Н.В. Габриелян, А.И. Былим

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Анализ показателей распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы в Ставропольском крае

В числе факторов, формирующих потребительское поведение на фармацевтическом рынке, особое место занимают медицинские (распространенность заболеваний, степень их тяжести) и социально-демографические (пол, возраст, социальный статус индивида). Известно, что существует взаимосвязь между этими факторами, т.е. отдельные классы заболеваний наиболее распространены среди лиц определенного пола или возраста.

Поэтому наиболее полную характеристику распространения той или иной патологии в регионе следует давать с учетом сложившейся на данной территории демографической ситуации [1,2].

Цель данной работы – изучение распространенности патологии сердечно-сосудистой системы в Ставропольском крае и других субъектах Южного Федерального округа. Источниками информации служили документы медицинской статистической отчетности Министерства здравоохранения Ставропольского края за 2000-2005 годы, анализ показателей проводился с применением экономико-статистических методов (сравнения, графического и др.).

Заболевания сердечно-сосудистой системы относятся к основным структурообразующим классам болезней как в целом по Российской Федерации, так и в Южном Федеральном округе (табл. 1).

Таблица 1 – Данные о заболеваемости взрослого населения заболеваниями сердечно-сосудистой системы (на 100 тыс. человек) в 2000-2005 гг.

Территория	Общая заболеваемость	Распространение патологии сердца и сосудов	Удельный вес патологии системы кровообращения в общей заболеваемости, %
Российская Федерация	127529,1	21841,6	17
Южный Федеральный округ	110348,7	16341,6	14,8
Ставропольский край	85501,1	12790,4	15
Краснодарский край	106248,9	15595,6	14,7
Ростовская область	131925,7	20193,0	15,3
Волгоградская область	118588,2	22646,8	19,1

Данные, представленные в табл. 1, позволяют сделать следующие выводы. Общая заболеваемость населения по абсолютному значению в Южном Федеральном округе на 13,5% ниже, чем в целом по Российской Федерации (РФ). При сравнении абсолютных показателей распространённости среди населения болезнями системы органов кровообращения установлено, что в Южном Федеральном округе их распространенность на 25,2% ниже, чем в целом по РФ.

Однако столь существенных различий в значениях удельного веса заболеваний системы кровообращения в целом по РФ в сравнении с данными ЮФО не выявлено.

Наиболее низкие показатели распространения заболеваний сердца и сосудов наблюдаются в субъектах Южного Федерального округа, отличающихся наиболее мягким климатом и имеющим наиболее благоприятную экологическую обстановку (Краснодарский и Ставропольский край).

Анализ причин потери трудового потенциала в результате преждевременной смертности населения края позволил выявить, что болезни системы сердца и сосудов занимают вторую позицию (на их долю приходится 23,7% от общего количества смертей), следуя за травмами и отравлениями (27,4%).

Среди причин первичной инвалидности также преобладают болезни системы кровообращения – 42,6%. Одной из основных нозологических форм заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся причиной инвалидности населения в Ставропольском крае, является гипертония. Если общее количество больных с заболеваниями сердца и сосудов, получивших группу инвалидности, принять за 100%, то более 37% из их числа страдают гипертонической болезнью. Анализ документов медицинской статистики позволил выявить зависимость между возрастом, полом и распространением патологии системы органов кровообращения. Так, в анализируемом периоде мужчины возраста 18-44 лет более подвержены возникновению болезней системы органов кровообращения (показатель инвалидности мужчин этого возраста по причине болезней сердца и сосудов в 1,45 раза выше, чем у женщин).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что в структуре общей заболеваемости, инвалидности и смертности населения преобладают заболевания системы органов кровообращения, поэтому совершенствование лекарственного обеспечения данной категории больных является актуальной задачей.

Библиографический список

1. Дремова, Н.Б. Концепция маркетинговых исследований по анализу и прогнозированию рынка лекарственных средств / Н.Б.Дремова, Е.В. Лазарева // Фармация. – 1996. – Т. 45, № 1. – С. 27-29.
2. Максимкина, Е.А. Конкурентоспособность фармацевтической организации в условиях рынка / Е.А. Максимкина, Е.Е. Лоскутова, В.В. Дорофеева. – М.: МЦФЭР, 1999. – 256 с.

УДК 616.1-036.8 (470.630)

Н.В. Габриелян, Н.Ш. Кайшева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Статистические данные по болезням системы кровообращения населения Ставропольского края

Целью исследования явилось изучение статистических материалов информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения и социального развития Ставропольского края [1] о смертности и заболеваемости населения края по причинам болезней системы кровообращения за период с 2001 по 2005 гг. для прогнозирования потребности в лекарственных средствах данной фармакотерапевтической группы. В работе использован метод документального анализа и региональный подход.

В последние десятилетия наблюдается тенденция роста числа заболеваний системы кровообращения, что обусловлено нерациональным питанием, распространением вредных привычек (курения, употребления алкоголя); ухудшением условий окружающей среды [2]. Болезни системы кровообращения в ряде стран мира, в том числе в России, занимают лидирующее положение в общей структуре заболеваемости [2]. Эта проблема является актуальной и для Ставропольского края (СК).

В структуре причин общей смертности населения СК в 2005 г. с большим отрывом преобладали болезни системы кровообращения (61,2%), из которых наибольшая доля приходилась на ишемическую болезнь сердца (ИБС) (38,9%). Структура смертности населения СК по причине болезней системы кровообращения в 2001-2005 гг. показана в табл. 1.

Таблица 1 – Структура смертности населения СК по причине болезни системы кровообращения (на 100 тыс. населения)

Болезни системы кровообращения	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
ИБС	334,2	342,8	360,1	336,7	341,3
Болезни кровеносных сосудов	41,0	34,4	29,2	30,8	33,0

Как следует из табл. 1, пик смертности по причине ИБС пришелся на 2003 г., по причине болезней кровеносных сосудов – на 2001 г.

Динамика заболеваемости населения болезнями системы кровообращения за тот же период выглядит иначе (табл. 2).

Таблица 2 – Число зарегистрированных заболеваний населения болезнями системы кровообращения (на 1000 населения)

Категории населения	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
Взрослое население	131,4	125,1	122,3	127,9	139,3
Подростки	11,6	15,5	19,2	20,8	25,1
Дети (0-14 лет)	9,4	10,4	11,2	11,1	10,3

Данные табл. 2 свидетельствуют о тенденции роста числа болезней системы кровообращения как среди взрослого населения, так и среди подростков, следствием чего явилось преобладание в структуре временной нетрудоспособности (в днях) болезней системы кровообращения (13,2%), которые уступали только болезням органов дыхания (18,7%), травмам и отравлениям (16,8%).

Структура причин временной нетрудоспособности по изучаемым нозологическим формам показана в табл. 3.

Таблица 3 – Структура причин временной нетрудоспособности по различным нозологическим формам (на 100 тыс. человек трудоспособного возраста)

Нозология	Год	Число случаев	Число дней	Средняя длительность случая, дней
Болезни системы кровообращения	2001	2,48	41,53	16,25
	2002	2,51	41,71	16,59
	2003	2,72	44,10	16,20
	2004	2,54	40,10	15,80
	2005	2,40	38,60	16,30
ИБС	2001	0,49	9,58	19,68
	2002	0,50	10,25	20,69
	2003	0,54	10,74	19,80
	2004	0,48	9,30	19,50
	2005	0,50	8,90	19,30

В соответствии с данными табл. 3, наибольшее количество случаев и число дней временной нетрудоспособности по причине болезней системы кровообращения, в том числе по причине ИБС, приходится на 2003 г., средняя длительность одного случая была максимальной в 2002 г.

Структура первичной инвалидности населения в трудоспособном возрасте по причине болезней системы кровообращения показана в табл. 4.

Таблица 4 – Структура первичной инвалидности населения по причине болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения трудоспособного возраста)

Нозология	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
Болезни системы кровообращения	185,3	201,3	217,0	260,4	308,8
в том числе ИБС	55,6	62,6	82,7	76,9	79,8

Как показывают данные табл. 4, инвалидность взрослого населения по причине болезней системы кровообращения значительно прогрессирует, особенно за счет ИБС (26-38%).

Изучив статистические данные по смертности, заболеваемости, временной нетрудоспособности, первичной инвалидности населения СК по причинам болезней системы кровообращения за последние 5 лет, можно отметить, что динамика указанных показателей не только не снижается, но и прогрессирует, в связи с чем можно прогнозировать рост потребности населения края в лекарственных средствах, применяемых для лечения болезней системы кровообращения, в том числе ИБС.

Библиографический список

1. *Здоровье населения и здравоохранение Ставропольского края 2005 год / Материалы информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения и социального развития Ставропольского края. – Ставрополь, 2006.*
2. *Кольцова, Э. Сердечно-сосудистые препараты – от заказов до производства / Э. Кольцова, И. Широкова // Ремедиум. – 2002. – № 12. – С. 41-48.*

УДК 362:614.27'8:539.1.04(470.61)

Н.И. Гаврилина, А.А. Харахашян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Ростовский областной фонд ОМС, г. Ростов-на-Дону

Государственная социальная помощь гражданам Ростовской области, пострадавшим от воздействия радиации

В соответствии с нормативно-правовыми документами, действующими на территории РФ, право на получение государственной социальной помощи имеют 25 категорий граждан, пострадавших от воздействия радиации. В 2005 году в Регистре Ростовского областного Пенсионного фонда было зарегистрировано 16 льготных категорий граждан, пострадавших от радиации. Основная доля (61,5%) приходится на ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС 1986-1987 годов, 3,1% ликвидаторов 1988-1990 годов, из них 31% получили статус инвалида. Остальные категории составляют менее 4,4% лиц. Около 2% приходится на пострадавших вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, аварии на ПО «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Теча. Указанные категории граждан имеют право на государственную социальную помощь, в том числе на бесплатное лекарственное обеспечение.

В течение 2005 года лицам, пострадавшим от воздействия радиации, отпущено лекарственных средств (ЛС) по 29481 рецепту. В среднем в одном рецепте было выписано 2,1 упаковки препарата. Средняя стоимость одного рецепта составила 351,68 рубля, а в целом по всем льготным категориям – 294,0 рубля (в 2004 году – 101,0 рубль), одна упаковка стоила в среднем 156,56 рубля [1].

В результате анализа отпущенных ЛС по кодам льготных категорий установлено, что 48,31% всех отпущенных средств (свыше 5 млн. руб.) получили инвалиды аварии на Чернобыльской АЭС (льготный код 092). Ликвидаторы 1986-1987 годов (льготный код 093) получили ЛС на сумму около 4 млн. руб., что составило 37,51%. Граждане из подразделений особого риска, имеющие инвалидность (код 132), получили ЛС на сумму свыше 536,2 тыс. рублей. Ликвидаторы 1987-1990 годов (льготный код 094) в 2005 году получили ЛС на сумму около 400 тыс. рублей, что составило 3,66%.

Остальные категории получили лекарственных препаратов менее чем на 1% в суммовом выражении. Так, за 2005 год дети и подростки (код 099, 101, 113) получили 0,8% лекарственных препаратов на сумму около 81,0 тыс. рублей. В целом граждане, пострадавшие от аварии на Чернобыльской АЭС, получили ЛС на сумму свыше 10,0 млн. руб., что составило 96,7% от всего объема средств, отпущенных лицам, пострадавшим от воздействия радиации. Пострадавшим от последствий ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, аварии на ПО «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Теча отпущено ЛС на сумму около 342,0 тыс. рублей.

Потребление ЛС инвалидами аварии на Чернобыльской АЭС (код 092) в течение 2005 года возросло на 50,77%, на 44,72% – гражданами из подразделений особого риска (код 132), на 26,31% увеличилось потребление гражданами, перенесшими лучевую болезнь (код 091). Однако отмечается и снижение потребления ЛС следующими категориями: 093; 0,98; 099; 101; 128. Это привело к тому, что на 2006 год эти категории льготников отказались от государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.

Так как на льготном рецепте нозологическая форма заболевания указывается в буквенно-цифровом виде на основе МКБ-10, это позволило нам провести анализ назначений ЛС в зависимости от заболевания. Около 83% ЛС, отпущенных гражданам, пострадавшим от радиации, приходится на пять основных классов нозологических форм заболеваний. Это такие нозологические формы заболеваний, как болезни системы органов кровообращения, органов пищеварения, заболеваний нервной и эндокринной системы, заболевания органов дыхания.

Проведенный анализ позволил определить, что средняя стоимость одного рецепта для гражданина с заболеваниями системы кровообращения составила 387,95 рублей, стоимость одной упаковки – 174,57 рублей.

Гражданам с заболеваниями органов пищеварения было выписано 3798 рецептов и получено 18463,95 упаковок лекарственных средств. Средней стоимости одного рецепта составила 505,48 рубля и одной упаковки – 103,98 рублей. Лицам, пострадавшим от воздействия радиации с заболеваниями нервной системы, было выписано 1597 рецептов (5,4% от всех рецептов, выписанных «чернобыльцам»), средняя стоимость одного рецепта составила 636,42 рубля. Гражданам с болезнями органов дыхания был выписан 2071 рецепт, что составляет 7% от всех выписанных «чернобыльцам» в анализируемом периоде, средняя стоимость одного рецепта составила 404,17 рубля.

Наиболее высокая стоимость одного рецепта – 660,23 рубля – приходится на рецепт с ЛС для лечения заболеваний эндокринной системы. Это почти в два раза больше стоимости одного рецепта, выписанного по всем нозологиям, и в 2,2 раза – выписанных всем льготным группам на территории Ростовской области в 2005 году.

Таким образом, государственная социальная помощь в виде бесплатной лекарственной помощи необходима лицам, пострадавшим от воздействия радиации и имеющим такие заболевания, как болезни системы кровообращения и органов пищеварения, нервной системы и болезни эндокринной системы.

Библиографический список

1. Кобцева, Л. В ответе за льготу обязаны быть все организаторы медикаментозной помощи социально незащищенным людям / Л. Кобцева // *Фармацевтический вестник*. – 2006. – № 12 (417). – С. 17.

УДК 615.1:616.12-008.46-073

А.В. Гайкалов, Л.Н. Геллер, Г.Г. Раднаев

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Оценка фармакоэкономической эффективности спиронолактона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Одним из распространенных и опасных заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), поэтому многие государства тратят до 1-2% всех имеющихся средств здравоохранения на лечение ХСН. Например, во Франции лечение сердечной недостаточности требует 7 млрд. французских франков ежегодно. В странах Северной Европы ежегодно наблюдается приблизительно до 3 тысяч новых случаев ХСН на 1 млн. населения и до 8 тысяч случаев госпитализации по поводу ХСН на 1 млн. населения в год [2].

В настоящее время особое внимание уделяется комбинированной терапии ХСН, которая позволяет не только улучшить эффективность лечения, но в ряде случаев способствует улучшению переносимости терапии вследствие снижения доз. К числу наиболее рациональных комбинаций относятся ингибиторы АПФ и петлевые диуретики; ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы; ингибиторы АПФ, петлевые диуретики и спиронолактон. Серьезным вопросом остается экономическое обоснование использования комбинированной терапии для лечения ХСН.

Нами была проанализирована экономическая обоснованность комбинации ингибиторов АПФ с спиронолактоном при лечении тяжелой ХСН. За основу исследования было выбрано рандомизированное плацебоконтролируемое исследование RALES [4]. В ходе исследования изучались пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV степени по NYHA, которые были рандомизированы на две группы. Первая группа (n=822) получала спиронолактон 25 мг/сутки, вторая группа (n=841) – плацебо в дополнении к стандартной терапии, включавшей ингибиторы АПФ, петлевые диуретики и их комбинацию. Исследование RALES показало, что использование спиронолактона более эффективно и безопасно по сравнению с плацебо.

Нами был проведен фармакоэкономический анализ лечения ХСН путем моделирования на основе марковских процессов с использованием метода затраты-эффективность. Эффективность измерялась в годах сохраненной жизни. При сравнении вариантов лечения использовали коэффициент дополнительных затрат (ICER), рассчитывавшийся по формуле:

$$ICER = \frac{C_a - C_b}{E_a - E_b},$$

где C_a и C_b – затраты на лечение, E_a и E_b – эффективность соответствующей терапии.

Для анализа была использована модель, разработанная ирландскими учеными (Tilson L. et al) [5]. В данной модели были выделены два важных клинико-экономических состояния: терапия и госпитализация. Модель может быть легко адаптирована (без изменения данных об эффективности, интенсивности перехода из одного состояния в другое и других основных параметров) для анализа терапии в других странах. Клинические события и интенсивности перехода между ними для данной модели отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Интенсивности перехода, использованные в ирландской модели (Tilson L. et al)

Событие	Стандартная терапия	Стандартная терапия с спиронолактоном
Общая смертность	0,26	0,18
Госпитализация по поводу СН	0,38	0,25

Длительность модельного исследования составляла 4 года или 4 марковских циклов длительностью в 1 год. При этом с учетом международных стандартов, стоимость лечения дисконтировалась на 5% в год. Стоимость медикаментозной терапии на месяц лечения мы рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{CU * KP * 365}{KT},$$

где C – стоимость лечения препаратом в год, CU – стоимость упаковки препарата, KP – количество приемов в день, KT – количество таблеток в упаковке.

Было проанализировано применение спиронолактона (верошпирон Gedeon Richter) в дополнении к стандартной терапии ингибитором АПФ (энап KRKA) и петлевым диуретиком (лазикс Aventis Pharma). Затраты на верошпирон, энап и лазикс на один год лечения составили 734, 1826, 159 руб./год соответственно. Стоимость госпитализации была рассчитана по тарифам ОМС и составила 6414 руб. При этом стоимость реабилитации пациентов не учитывалась. В настоящее время стоимость как самих услуг, так и ценовая составляющая ЛС варьирует в достаточно широких пределах. Для проверки надежности полученных результатов нами осуществлен анализ чувствительности по всем переменным. Проведение расчетов нами выполнялось с помощью программы TreeAge Pro 2004.

Как свидетельствуют данные табл. 2, эффективность затрат при использовании спиронолактона меньше в сравнении к стандартной терапии тяжелой ХСН, следовательно, данная стратегия является не только клинически эффективной, но и экономически выгодной. Эффективность дополнительных затрат не превышает 20000 у.е./год, что по мировым стандартам говорит о высокой экономической эффективности использования спиронолактона.

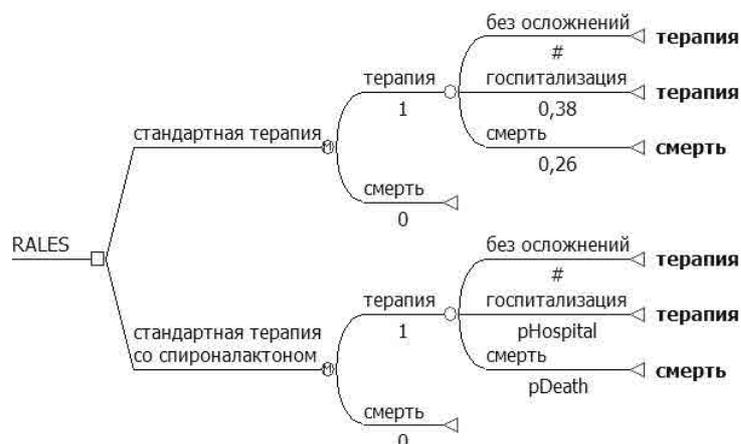


Рисунок 1 – Марковская модель затрат-эффективности при использовании спиронолактона в дополнение к стандартной терапии для лечения ХСН на основе принципов ирландских ученых (Tilson L. et al)

Таблица 2 – Эффективность затрат на стандартную терапию и стандартную терапию с спиронолактоном у пациентов с ХСН

Параметр	Стандартная терапия	Стандартная терапия с спиронолактоном
Стоимость лечения, руб.	9503	10329
Дополнительная стоимость лечения, руб.	—	826
Продолжительность жизни, год	2,30	2,55
Дополнительная продолжительность жизни, год	—	0,25
Эффективность затрат (С/Е), руб./год	4135	4046
Эффективность дополнительных затрат (ICER), руб./год	—	3239

Следует иметь в виду, что представленные в данной работе результаты фармакоэкономического анализа касаются общей популяции больных с ХСН. Эффективность лекарственных препаратов для лечения данных заболеваний существенно варьирует в зависимости от многих факторов, например, тяжести заболевания, возраста и пола больных. В дальнейшем необходимо накопление дополнительных, в том числе и отечественных данных по эффективности препаратов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии и проведении анализа эффективности затрат, базирующегося на данной основе. Весьма важной является и проблема стратификации пациентов с целью выявления подгруппы с максимально высокой эффективностью затрат.

Библиографический список

1. Дремова, Н.Б. Проведение фармакоэкономических исследований / Н.Б. Дремова. – Курск, 2004. – 330 с.
2. Упницкий, А.А. Фармакоэкономический анализ длительного лечения селективным бета-адреноблокатором бисопрололом пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Упницкий, С.Б. Ерофеева, Ю.Б. Белоусов // *Consilium medicum «Сердечная недостаточность»*. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 45-49.
3. Kurz, X. Introduction to the theory of pharmaco-economics / X. Kurz, A. Dresse// *Revue Medicale de Liege*. – 1998 (Suppl. 53). – № 5. – P. 230–235.
4. Pitt, B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. Remme // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – V. 341. – P. 709-717.
5. Bourgault, C. Reference-based pricing of prescription drugs / C. Bourgault, E. Elstein, J. Le Lorier // *CMAJ*. – 1999. – № 3. – P. 255-260.
6. Tilson, L. Cost-effectiveness of spironolactone in patients with severe heart failure / L. Tilson, B. McGowan, M. Ryan // *IJMS*. – 2003. – № 2. – P. 70-72.

УДК 614.27.:362.11'18

В.В. Гацан, Т.И. Кабакова, С.Б. Давидов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

1602 Окружной клинический военный госпиталь Северо-Кавказского военного округа, г. Ростов-на-Дону

Фармакоэкономические аспекты рациональной лекарственной терапии больных хирургического профиля, пострадавших в результате чрезвычайных ситуаций

Лекарственная помощь населению в условиях чрезвычайных ситуаций осуществляется на основании действующих в Российской Федерации нормативных документов, регулирующих лекарственное обеспечение на уровне всех субъектов фармацевтического рынка.

Аналитический обзор современных научных публикаций позволил установить, что одним из важнейших элементов при выработке управленческих решений по оптимизации лекарственного обеспечения контингента пострадавших при чрезвычайных ситуациях является фармакоэкономический анализ затрат на медикаментозную помощь в стационарных условиях [1,3].

Именно принципы «доказательной медицины» должны использоваться при составлении формуляров лекарственных препаратов и стандартов лечения пострадавших при чрезвычайных ситуациях [2].

Количество различных чрезвычайных ситуаций, связанных с террористическими актами, и пострадавших в них людей увеличивается из года в год. Это особенно характерно для Южного федерального округа. Проведенный нами анализ за 2001-2006 годы показал, что среди нуждавшихся в оказании медицинской помощи наибольший процент составляли пострадавшие хирургического профиля, которым показана антибактериальная терапия.

Исследования в области профилактики внутригоспитальных инфекций антибиотиками показали, что она нередко проводится слишком долго (более 48 ч) и не теми лекарственными препаратами, которые могут быть рекомендованы. Это способствует не только резкому увеличению стоимости лечения, но и росту резистентности возбудителей к антибиотикам.

В последнее время отмечается несоответствие рекомендаций Минздравсоцразвития РФ по нормам запасов медицинского имущества, применяемого при чрезвычайных ситуациях, с практическим использованием лекарственных препаратов в области антибактериальной терапии. Причем затраты на антибиотики составляют более половины от всех затрат на лекарственные средства (ЛС).

Анализ номенклатуры и норм содержания медицинского имущества, разработанных в 1987 году, показал, что рекомендуется к хранению в неснижаемом запасе лечебно-профилактических учреждений 150 наименований лекарственных средств. При этом в перечень включены только 7 наименований антибиотиков (антибиотики для внутримышечных инъекций – бензилпенициллин по 1 млн. ед., ампициллин 500 тыс. ед, гентамицин по 0,4, канамицин сульфат по 1 млн. ед.; антибиотики в таблетках – левомецетин, эритромицин и олететрин). Большинство включенных в перечень антибиотиков обладают низкой активностью в отношении нозокомиальных инфекций.

Критериями оценки эффективности лекарственных препаратов в данном случае должны служить показатели качества жизни больного (все аспекты физических, психических и социальных возможностей человека и их изменения под влиянием болезни).

Данные о качестве жизни пациента позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии.

Для обоснования рационального состава необходимого медицинского оснащения нами предложена модель разработки списка лекарственных средств в комплектах медицинского имущества для формирований и лечебно-профилактических учреждений службы медицины катастроф.

Данная модель включает взаимосвязанное изучение уровня и структуры пораженных при различных чрезвычайных ситуациях и анализ фармацевтического рынка субъектов округа, а затем проведение фармакоэкономического анализа с учетом качества лечения и экономической эффективности (стоимость-эффективность); подготовку списков ЛС в комплектах медицинского имущества для формирований и ЛПУ службы медицины катастроф; экспертную оценку списков ЛС ведущими специалистами в области оказания экстренной помощи, пострадавшим в ЧС; апробацию предложенных ЛС в ЛПУ при оказании медицинской помощи пострадавшим в ЧС и подготовку заключения.

В процессе исследования нами было выявлено, что 52% пострадавших во время чрезвычайных ситуаций в Южном Федеральном округе было госпитализировано. Оценка величины и структуры санитарных потерь, характеризующих особенности и эффективность оказания хирургической помощи раненым, показала, что в структуре хирургических травм преобладали огнестрельные (в том числе минно-взрывные) ранения – 64,1%. Механические травмы составили 33,2%, прочие – 5,4%. При изучении причин недостатков оказания первой врачебной помощи проведено сравнение качества ее выполнения разными категориями врачей. Установлено, что 85,6% раненых ее оказывали врачи общей практики, в 14,4% – хирурги и анестезиологи, направленные в

медицинские пункты. Хирурги чаще вводили кровезаменители (в 72% от числа показанных случаев против 53% у врачей общей практики), применяли новокаиновые блокады (в 25% случаев против 15%), чаще выполняли транспортную иммобилизацию (в 75% случаев против 56%), чаще вводили парабульбарно антибиотики (в 11% случаев против 3%). Это в значительной степени было обусловлено недостаточной обеспеченностью врачами всех специальностей субъектов Южного Федерального округа, в которых происходили террористические акты.

Одним из инструментов исследования качества жизни больных послужил разработанный опросник, содержащий четыре блока вопросов: оценку физического состояния, социальный статус, эмоциональный фон, общую оценку здоровья и благополучия.

Обследование больных было проведено в госпитале Северо-Кавказского военного округа, так как 95% больных, пострадавших в результате катастроф, поступают сюда на лечение из всех субъектов Южного Федерального округа, в том числе около 20% хирургических больных.

В качестве респондентов для заполнения опросников были взяты 20 больных, перенесших операции после травм в районе чрезвычайных ситуаций. Схемы лечения данных пациентов отличались в основном использованием в раннем послеоперационном периоде различных антибактериальных средств.

Пациенты были разделены на четыре группы с учетом сроков и схем лечения при определенной схожести диагнозов – минно-взрывные ранения.

Анализ стоимости лекарственных средств на курс лечения показал, что в контрольной группе (лечение больных проводилось антибиотиками рекомендованными нормами резерва – гентамицином и ампициллином) самая низкая стоимость, хотя качество жизни больных ниже, чем в других группах.

На основании проведенных исследований был составлен перечень, включающий 28 лекарственных средств из 15 фармакотерапевтических групп для лечения больных в хирургическом отделении, пострадавших в чрезвычайных ситуациях с диагнозом минно-взрывное осколочное ранение живота и поражением внутренних органов, в ранний послеоперационный период. А также определена стоимость ЛС на курс лечения.

С использованием нормативного метода рассчитан прогноз потребности и составлена заявка на антибиотики класса карбапенемов для оказания всех видов медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях.

Библиографический список

1. Измерение качества жизни пациентов в послеоперационный период: метод. рекомендации / МЗ РФ. – М., 2003. – 16 с.
2. Калашников, В. Доказательной медицине зеленый свет / В. Калашников // Фармац. вестник. – 2002. – № 2. – С. 6.
3. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб., 2002. – 314 с.

УДК 368.9:614.2(571.53)

Л.Н. Геллер, А.А. Будревич

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Региональный опыт реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения в системе обязательного медицинского страхования

Основными задачами в области охраны здоровья являются улучшение качества и обеспечение доступности медицинской и фармацевтической помощи, реализация федеральных и целевых программ, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, создание экономических и социальных условий, способствующих снижению распространенности и уменьшению влияния на человека факторов риска [3,4].

Существенную роль в восстановлении и укреплении здоровья играет адекватное обеспечение населения качественными и эффективными лекарственными средствами (ЛС). Реализуемая в рамках федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ федеральная программа дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) по мнению большинства специалистов зарекомендовала себя действенным механизмом, позволяющим улучшить оказание медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе [1,3,4].

В формировании модели ДЛО использованы передовые управленческие технологии, базирующиеся на системе постоянного мониторинга, централизации менеджмента ресурсов и активном привлечении участников современного фармацевтического бизнеса. Поскольку на первом месте стоит человек, имеющий право на получение государственной социальной помощи, то ведущим принципом системы ДЛО выступает ее персонификация. На условиях гарантированного обеспечения, данный вид помощи оказывается в рамках единого перечня ЛС, сформированного в референтных ценах, по международным непатентованным наименованиям (МНН). Активными участниками системы ДЛО являются: Пенсионный фонд РФ (ПФР), Федеральный фонд обязательного медицинского страхования (ФФОМС) и его Территориальные фонды, Росздравнадзор и его территориальные

органы, а также органы управления здравоохранением и фармацевцией субъектов РФ. Всё это позволило в целом удовлетворить потребности льготных категорий граждан в необходимых ЛС [2].

Практическая реализация системы ДЛО, предусматривающая переход на новый порядок финансирования и повышение качества доступности медицинской и лекарственной помощи льготной категории граждан, в значительной мере обусловлена региональной спецификой. Большие расстояния и низкая плотность проживания ведут к значительной дифференциации уровня медицинской и лекарственной помощи населению отдельных районов Иркутской области. Данные табл. 1 свидетельствуют о малочисленности участников ДЛО в регионе.

Таблица 1 – Сопоставление в абсолютных и относительных единицах измерения числа участников ДЛО в России и Иркутской области

Участники ДЛО	Россия		Иркутская область	
	Абсолютные единицы	Относительные единицы, %	Абсолютные единицы	Относительные единицы, %
Льготные категории граждан	14600000	100,0	224521	1,53
ЛПУ	22090	100,0	136	0,61
Врачи	225000	100,0	4835	2,14
Аптеки	10042	100,0	162	1,61
Пункты отпуска	12226	100,0	284	2,32

Как видно из табл. 1, в областной программе ДЛО участвуют 1,53% от общего числа льготных категорий граждан страны, 2,14% – от общего числа врачебного персонала, 1,61% – от числа аптек, занятых в программе в целом по России. Базовыми элементами регионального механизма по реализации программы ДЛО в Иркутской области являются:

- заключение договора о взаимодействии с дистрибьютором;
- получение от отделений ПФР регистра лиц, имеющих право на государственную социальную помощь;
- получение от органа управления здравоохранения субъекта РФ (ОУЗ) перечня медицинских организаций, имеющих право на выписку льготных рецептов;
- получение от ОУЗ перечня врачей (фельдшеров), имеющих право на выписку льготных рецептов;
- передача полученных сведений участникам ДЛО: лечебно-профилактическим учреждениям (ЛПУ), фармацевтической организации регионального уровня (ФОР);
- произведение оплаты отпущенных ЛС в установленном порядке;
- обеспечение сводного учета расходов на оплату ДЛО;
- проведение медико-экономического контроля (МЭК) за назначением и обеспечением ЛС отдельных категорий граждан.

В общем виде динамика оплаты счетов представлена на графике (рис. 1).

Показатели по оплате счетов в Иркутской области выглядят следующим образом: за 2005 г. УФО «РОСТА» предъявлен к оплате 271 счет, на 2 499 523 рецептов, из них оплачено 2 458 183 рецепта, процент неоплаченных рецептов составил 1,7%. По состоянию на 01.11.2006 г. предъявлено к оплате 43 счета, на 1 878 617 рецептов, из них оплачено 891 110 рецептов, процент неоплаченных рецептов составляет 47,4%.

В процессе экспертизы установлены следующие нарушения при оформлении реестров:

- в рецепте выписано ЛС, не включенное в утвержденный Перечень ЛС;
- рецепт выписан лицам, не включенным в региональный сегмент федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи;
- превышение предельной цены на выписанное ЛС.

В связи с этим постепенно актуализировалась проблема оптимизации расходования средств по программе ДЛО. По данным Росздравнадзора, Федерального фонда ОМС, отмечается существенный рост случаев необоснованной выписки ЛС льготным категориям граждан. Очевидно, все это побудило заинтересованные федеральные ведомства к поиску путей управления расходами.

В целях оптимизации взаимодействия участников программы ДЛО при определении потребности в ЛС, необходимых для обеспечения отдельных категорий граждан, и формирования заявок на лекарственные средства были разработаны методические рекомендации «Организация работы по дополнительному лекарственному обеспечению отдельных категорий граждан, имеющих право на предоставление набора социальных услуг», согласованные с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ, Федеральным фондом обязательного медицинского страхования и одобренные Министерством здравоохранения и социального развития РФ от 10.07.2006, существенно изменившие подходы к порядку формирования и утверждения потребности субъектов РФ в ЛС по программе ДЛО.

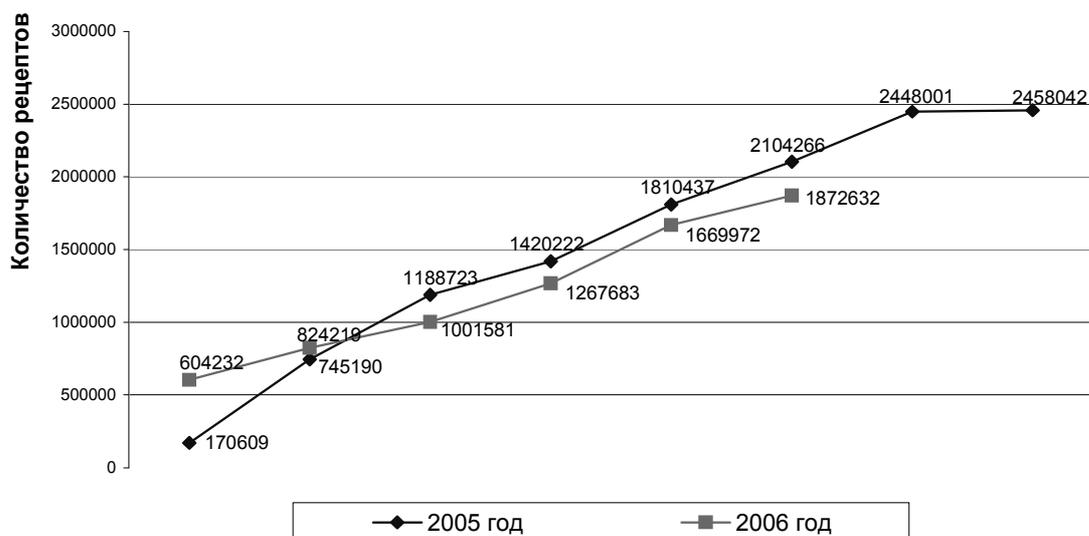


Рисунок 1 – Динамика предъявленных к оплате рецептов на территории Иркутской области

Данное обстоятельство поставило перед участниками программы ДЛО на региональном уровне новые задачи. В целях эффективного проведения заявочной компании на территории Иркутской области совместными усилиями Главного управления здравоохранения и Комитета по фармацевтической деятельности Иркутской области, Территориального фонда ОМС, территориального органа Росздравнадзора по Иркутской области и Усть-Ордынскому Бурятскому автономному округу был разработан и утвержден приказ, регламентирующий порядок формирования квартальной Сводной заявки на ЛС Иркутской области с учетом потребностей медицинских организаций, муниципальных органов управления здравоохранением (МОУЗ). Приказом предусмотрено формирование сводной потребности муниципального образования в ЛС на предстоящий отчетный период с учетом данных «Паспортов врачебных участков граждан, имеющих право на получение набора социальных услуг» и количества пациентов по каждой группе социально-значимых заболеваний. Также к составлению сводной потребности в пределах компетенции привлекаются аптечные учреждения, участвующие в программе ДЛО. Для повышения ответственности специалистов, составляющих сводную потребность, установлено требование по защите МОУЗ заявки в заочной (пояснительная записка), а при необходимости и в очной форме.

На оптимизацию взаимодействия участников при реализации программы ДЛО направлено подготовленное дополнительно к приказу Положение о порядке формирования и реализации сводной заявки по дополнительному лекарственному обеспечению отдельных категорий граждан в Иркутской области (Положение). Положением предусмотрено формирование органами местного самоуправления в сфере здравоохранения на муниципальном уровне комиссий (рабочих групп) по мониторингу реализации программы ДЛО с участием представителей медицинских и аптечных учреждений, участвующих в программе ДЛО, филиалов ТФОМС Иркутской области, страховых медицинских организаций (СМО), осуществляющих страхование неработающего населения муниципального образования.

Работа таких комиссий (рабочих групп) на уровне, приближенном непосредственно к этапам выписки рецепта и его обеспечению, будет способствовать удовлетворению потребностей льготных категорий граждан на основе более рационального назначения ЛС, повышению персональной ответственности медицинских и фармацевтических работников по соблюдению установленного порядка реализации программы ДЛО.

Способствовать повышению эффективности реализации программы ДЛО призвана и разработанная Федеральным фондом ОМС информационная система, направленная в том числе на профилактику нарушений в рамках программы ДЛО, позволяющая учитывать рецепты и сроки их обслуживания. Немаловажным аспектом оптимизации расходов на программу ДЛО является использование элементов экономического управления.

Федеральный фонд ОМС вправе в случае недостатка средств на реализацию на территории субъекта РФ программы ДЛО направлять на эти цели федеральные средства нормированного страхового запаса и субсидий, предназначенных на выравнивание финансовой обеспеченности реализации территориальных программ ОМС.

Как показывают полученные результаты, основными мерами по совершенствованию ДЛО в 2007 году будут следующие:

- оптимизация работы врачебных комиссий;
- осуществление контроля за назначением и выпиской ЛС;

- утверждение стандартов медицинской помощи;
- усиление контроля за качеством заявок субъектов РФ по программе ДЛО с акцентом на обязательное квотирование ЛС отечественного производства;
- утверждение новых, более четких правил конкурсного отбора оптовых фармацевтических компаний;
- повышение прозрачности решений, касающихся реализации программы ДЛО;
- усиление контроля за деятельностью всех участников процесса оказания гражданам государственной социальной помощи;
- расширение ассортимента за счет включения в Перечень изделий медицинского назначения;
- расширение категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, и включение туда беременных женщин и детей до 3-х лет;
- использование данных персонифицированного учета для определения потребности в ЛС и разработки программы по развитию отечественной фармацевтической промышленности;
- введение в модель ДЛО СМО, что позволит в полной мере обеспечить гарантии прав граждан на получение лекарственной помощи;
- интенсифицировать заключение соглашений с администрацией региона по функционированию ДЛО с конкретизацией прав, границ и ответственности Федерального центра и региона;
- разработать основы фармацевтического страхования.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что государство перешло от нормативно-счетного финансирования оказания медицинской помощи на её оплату в рамках бесплатного гарантированного объема для декретированных групп населения. При этом механизм программы ДЛО требует дальнейшего совершенствования.

Библиографический список

1. Будревич, А.А. Организация и регулирование дополнительного лекарственного обеспечения в системе обязательно-го медицинского страхования / А.А. Будревич, Л.Н. Геллер // Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр. – М., 2006. – С. 746.
2. Геллер, Л.Н. Реализация государственных гарантий лекарственного обеспечения / Л.Н. Геллер, А.А. Будревич // Фармация. – 2006. – № 5. – С. 18-21.
3. Тельнова, Е.А. Система контроля за реализацией Федерального закона от 22.08.2004 г. № 122-ФЗ / Е.А. Тельнова, И.Л. Вескер, В.С. Фирсенко // Новая аптека. – 2006. – № 3. – С. 15-20.
4. Хабриев, Р.У. Современные проблемы защиты интересов социально уязвимых граждан при оказании лекарственной помощи / Р.У. Хабриев, Е.А. Тельнова, Д.В. Пархоменко // Фармация. – 2005. – № 4. – С. 5-8.

УДК 615.014:338 (571.53)

Л.Н. Геллер, Т.В. Паусова

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Исследования рынка фармацевтических услуг на уровне региона

Аптечная организация как поставщик фармацевтических услуг (далее ФУ) и посетитель как потребитель ФУ, находясь в постоянном взаимодействии, имеют, как правило, различные представления о качестве совместно реализуемого процесса, т.е. фармацевтического обслуживания. При формировании механизма управления качеством фармацевтической помощи (далее ФП) на уровне аптечной организации были проанализированы два разных понятия качества: «качество у исполнителя фармацевтического обслуживания» и «качество у потребителя фармацевтического обслуживания» для решения проблемы их максимального сближения. С этой целью для установления картины оказания ФП проведено социологическое исследование (методом анкетирования) фармацевтических и медицинских работников, посетителей аптечных организаций. Анкеты для посетителей включали 8 блоков вопросов по следующим направлениям: информация об участнике анкетирования; обоснование мотивации приобретения товаров аптечного ассортимента (далее – ТАА); сведения о приобретенных ТАА; причины выбора данной аптеки; уровень справочно-консультационных услуг; характеристика уровня обслуживания посетителей; оценка профессиональных навыков аптечных работников; дополнительные услуги, оказываемые аптекой либо их отсутствие. В ходе опроса был установлен половой и возрастной состав посетителей: 39,00% – мужчины; 61,00% – женщины, в возрасте до 21 года – 6,19%, от 21 до 30 лет – 42,26%, от 31 до 60 лет – 31,96%, старше 60 лет – 19,59%. Социальный статус респондентов выглядит следующим образом: рабочие – 32,99%, служащие – 23,71%, студенты и учащиеся – 20,62%, др. группы – 22,68%. У 36,08% респондентов имеется высшее образование, у 24,74% – неоконченное высшее, у 25,78% – среднее специальное; у 13,40% – среднее. В вопросах выбора ЛС определяющую роль играет промежуточный потребитель – врач. До 73,61% респондентов приобретают ЛС в результате врачебных назначений; 51,55% – по совету аптечного ра-

ботника; 34,33% – на основании собственных знаний; советы родственников и знакомых как фактор выбора назвали 30,93% и только 20,62% опрошенных доверяют рекламе.

Причины посещения аптек и потребительские предпочтения респондентов выглядят следующим образом. Наиболее часто жители посещают аптеку для приобретения готовых ЛС – 83,51%, изделий медицинского назначения – 36,08%, лечебной косметики – 23,71%, других ТАА – 22,68%, лекарственных препаратов, изготовленных по рецепту врача – 14,43%. Решающими факторами выбора аптеки опрошенные назвали доступные цены – 74,23%, внимательное отношение аптечного работника – 64,95%, широкий ассортимент ТАА – 61,86%, быстрое обслуживание – 56,75%, удобное расположение аптеки – 56,65%, возможность получения консультации аптечного работника или врача – 53,60%. До 10,31% респондентов недовольны уровнем обслуживания. Анализ причин недовольства показал, что до 92% случаев аптечный работник уклоняется от общения с посетителем, в 51% случаев – предоставляет неполную информацию о ЛС, в 31% случаев – заняты своими делами и не обращают внимания на посетителей, в 29% случаев имеют недостаточный опыт работы. Положительным моментом является то обстоятельство, что большинство респондентов профессиональные навыки аптечных работников оценивают как высокие – 87,83%; до 10,11% – как средние и только 2,06% – как низкие. Анкета для медицинских и фармацевтических работников содержала также 8 блоков вопросов: общая характеристика деятельности специалиста; сведения об организации, в которой работает респондент; состояние регионального фармацевтического рынка; оценка нормативно-правовой базы в области фармации; информация о качестве ЛС; уровень взаимодействия провизоров и фармацевтов с врачами; вопросы ответственности и компетентности фармацевтического работника за результаты лечения.

Как свидетельствуют полученные результаты, большинство медицинских и фармацевтических работников считают необходимым тесное профессиональное сотрудничество в процессе оказания ФУ. Так, до 94,87% фармацевтических и до 60,53% медицинских работников характеризуют уровень взаимодействия в лечебном процессе как доверительный. Особо следует отметить, что как фармацевтические (38,46%), так и медицинские (55,26%) работники, считают необходимым предусмотреть юридическую ответственность за результаты лечения совместно с врачом одним персоналом. Заслуживает серьезного внимания то, что фармацевтические и медицинские работники единодушно признают необходимость совершенствования региональной нормативно-правовой базы в области фармации. В настоящее время в недостаточной степени проработаны вопросы анализа развития регионального фармацевтического рынка как внешней среды системы фармацевтической помощи, а также оценка качества фармацевтического обслуживания в аптечных организациях как базового процесса фармацевтической помощи. Требуется дополнительное изучение проблема управления качеством фармацевтической помощи гражданам, имеющим право на социальные гарантии по лекарственному обеспечению, с целью сглаживания региональной дифференциации сложившегося уровня этой помощи. Не случайно ведущими научными школами страны ведется большая работа по формированию современной концепции фармацевтической помощи. Суть её заключается в том, что фармацевтический работник в содружестве с пациентом и врачом принимает более активное участие в лечебном процессе, не ограничивая своей роли лишь первичной консультацией по приему ЛС и принимая на себя долю ответственности за качество лекарственной терапии. В результате концепция фармацевтической помощи направлена на доброкачественность, безопасность и эффективность применяемых ЛС, а следовательно, на повышение качества жизни больного [1].

Проведенное исследование позволяет заключить, что важным шагом по совершенствованию качества фармацевтической помощи на региональном уровне является принятие закона, регламентирующего вопросы лекарственного обеспечения населения Иркутской области.

Библиографический список

1. Бучнев, Б.П. *Современные мотивации при реализации ЛС (аптечных товаров) из аптечных организаций* / Б.П. Бучнев // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – 341 с.*

УДК 615.1/2:616-053.2/5

Л.Н. Геллер, Д.А. Топоркова, Л.В. Охремчук

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Фармакоэкономическая оценка использования лекарственных средств для лечения ОРВИ у детей

Являясь самыми массовыми заболеваниями, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и в третьем тысячелетии остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем [1]. На территории России ежегодно регистрируется до 30–40 млн. случаев инфекционных заболеваний, в структуре которых 70%, а в некоторые годы и 90% приходится на ОРВИ [2]. Особую актуальность проблема респираторных инфекций приобретает у детей. В период пандемий за 9–10 мес. в эпидемический процесс вовлекается более 30% населения земного шара, из которых более половины – дети [3]. В детской популяции существует по-

тенциальный риск развития серьезных осложнений ОРВИ [4], что может приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, способствовать снижению функциональной активности иммунитета.

Поэтому целью наших исследований явилось изучение и оценка качества лечения ОРВИ у детей г. Иркутска с позиций фармакоэкономики, а также обоснование ассортиментного портфеля ЛС для лечения ОРВИ у детей в зависимости от уровня доходов семьи.

В течение 2003-2006 гг. была проанализирована организация терапии ОРВИ у детей г. Иркутска на амбулаторном этапе лечения. Одновременно проводились маркетинговые исследования регионального фармацевтического рынка и позиционирование на нём лекарственных препаратов для лечения ОРВИ. В соответствии с программой проведено социологическое исследование потребителей – детей, больных ОРВИ. Полученные данные позволили провести оценку затрат медикаментозного лечения ОРВИ в зависимости от длительности заболевания и возраста ребенка. В социологическом исследовании приняло участие 135 родителей детей, больных ОРВИ. Также на базе двух муниципальных поликлиник г. Иркутска был проведен контент-анализ «историй развития ребёнка» (учётная форма № 112-у), отобранные методом случайной выборки (180 историй развития ребенка). В процессе исследования использовались логические, статистические, фармакоэкономические методы, а также анкетирование и интервьюирование. В ходе реализации программы исследования был проведен анализ назначаемых педиатрами ЛС в соответствии с их клинико-фармакологической группой. В результате установлено, что несмотря на этиологическую причину ОРВИ, противовирусную и иммуномодулирующую медикаментозную терапию получают только 26,8% заболевших детей.

Ассортимент противовирусных средств для лечения ОРВИ, представленных на локальном фармацевтическом рынке, составил 21 торговое наименование, среди которых наиболее широко встречаются ЛС с лекарственными веществами: ремантадином (19,1%) и тиролоном (14,3%). Был рассчитан коэффициент глубины ассортимента противовирусных средств (0,67), свидетельствующий о достаточном ассортименте данных ЛС на локальном фармацевтическом рынке. Общий ассортимент иммуномодуляторов, применяемых в комплексной терапии ОРВИ и разрешенных к применению на территории РФ, на фармацевтическом рынке г. Иркутска составляет 28 торговых названий ЛС. Среди них доля отечественных препаратов составляет 50%.

Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, у большинства изучаемых семей (63%) доход находится на уровне регионального прожиточного минимума (2692 руб.). Среди опрошенных родителей детей, больных ОРВИ 58% семей не имеют возможности приобретать для терапии респираторной инфекции ЛС стоимостью более 300 руб./мес. В ходе определения ценовой доступности ЛС для комбинированной терапии ОРВИ нами учитывалась средняя стоимость ЛС в аптеках города и стоимость медикаментозной терапии в целом. Как показали расчеты, стоимость рациональной фармакотерапии, варьирует в интервале от 12,05 до 966,38 рублей.

На основании использования такого объективного фармакоэкономического метода, как анализ «стоимость – эффективность», и характеристики уровня благосостояния населения Иркутской области были разработаны 3 схемы алгоритмов терапевтической тактики при ОРВИ с учетом различной стоимости лечения (до 100 руб., от 100 до 300 руб., свыше 300 руб.). Кроме того, в ходе изучения была проведена оценка клинической эффективности терапии ОРВИ у детей иммуномодулятором ИРС 19, путём проведения сравнительного анализа 2 групп больных детей ОРВИ. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что применение иммуномодулятора ИРС 19 ускоряет процесс выздоровления ребенка и способствует более быстрому исчезновению таких основных симптомов заболевания, как лихорадка, интоксикация, катаральные явления.

Полученные результаты позволили установить позиционирование ЛС для лечения ОРВИ у детей на региональном фармацевтическом рынке, а также обосновать ассортиментный портфель ЛС для лечения детей в зависимости от уровня доходов семьи.

Библиографический список

1. Колобухина, Л.В. *Современные возможности лечения и профилактики гриппа* / Л.В. Колобухина // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Т. 13, № 4. – С. 203-205.
2. Шамов, В.Б. *Грипп и другие ОРВИ: метод. пособие для врачей* / В.Б. Шамов. – М.: МИЛТА-ПКП ГИТ, 2001. – 40 с.
3. Баранова, А.А. *Детские болезни: учебник* / А.А. Баранова. – М.: Медицина, 2002. – 720 с.
4. Учайкин, В.Ф. *Руководство по инфекционным заболеваниям у детей* / В.Ф. Учайкин. – М.: Гэотар Медицина, 1998. – 700 с.

УДК 615.256.2'477.86'87:658.8

Л.А. Гравченко, Л.Н. Геллер

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Маркетинговый анализ фармацевтических аспектов планирования семьи и контрацепции

Планирование семьи – это комплекс медико-социальных мероприятий, обеспечивающих снижение заболеваемости и сохранение репродуктивного здоровья населения. На государственном уровне право на планирова-

ние семьи реализуется предоставлением населению доступной и полной информации обо всех аспектах службы планирования семьи, обеспечением соответствующей медицинской помощью, возможностью широкого использования методов контрацепции, формированием культуры репродуктивного поведения населения. Изучение тенденций развития идеи планирования семьи в России обусловило рассмотрение состояния данной проблемы на региональном уровне [1,4,5].

В настоящее время медико-социальная ситуация с позиции планирования семьи в г. Иркутске и Иркутской области характеризуется высокими показателями материнской и младенческой смертности по сравнению со средними значениями по России, а также резким снижением рождаемости и значительной распространённостью абортов. Демографическая ситуация в области остаётся тревожной. Отрицательный естественный прирост ведёт к сокращению общей численности населения области. Аборт продолжает оставаться основным методом планирования семьи [2]. Сокращение числа абортов, замена их современными методами контрацепции является наиболее эффективным профилактическим направлением для снижения гинекологических заболеваний и сохранения репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста.

Сложность демографической ситуации в г. Иркутске и Иркутской области свидетельствует о необходимости комплексного подхода к контрацепции как самостоятельной проблеме планирования семьи.

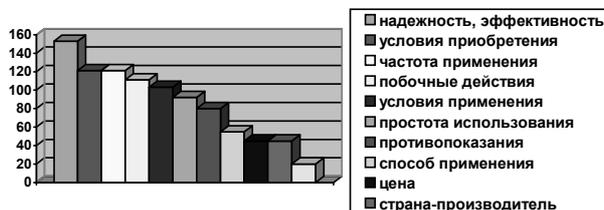
Контрацепция является необходимым компонентом данной программы. Правильный выбор метода контрацепции для каждой женщины – залог успешной реализации программы [3].

В настоящее время ощущается дефицит образования как врачей-гинекологов, так и провизоров по вопросам индивидуального подбора и применения метода контрацепции.

С использованием специально разработанных анкет изучен уровень организации контрацепции. Анкетирование проходило как среди специалистов (врачи-гинекологи – 135 респондентов, провизоры – 100 респондентов), так и среди населения (172 респондента). Исследование проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений и фармацевтических структур с разной организационно-правовой формой собственности.

В процессе исследования потребители средств контрацепции (СК) были нами распределены на следующие три возрастные группы: до 25 лет, от 25 до 45 лет, старше 45 лет. Основные критерии выбора и приоритет использования СК представлены на рис. 1.

Основные критерии выбора средств контрацепции



Распространенность методов контрацепции

- 1 место – механические СК (50%)
- 2 место – гормональные СК (31%)
- 3 место – химические СК (19%)

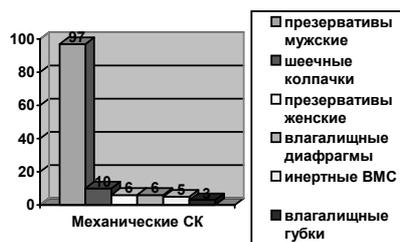
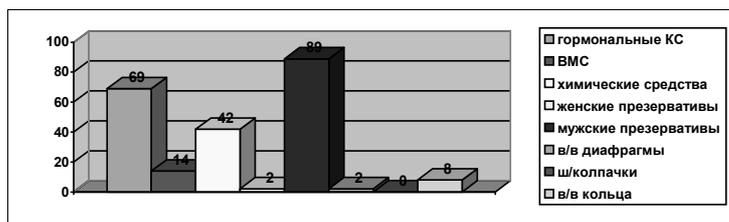
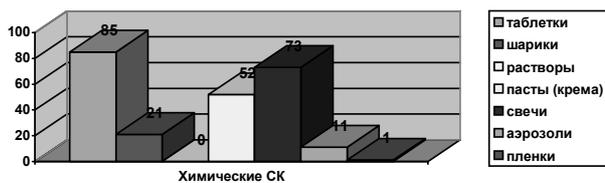
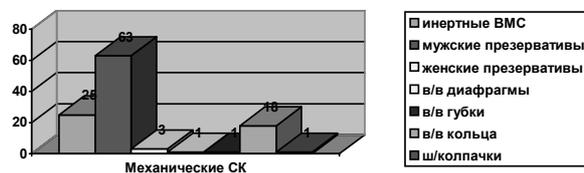
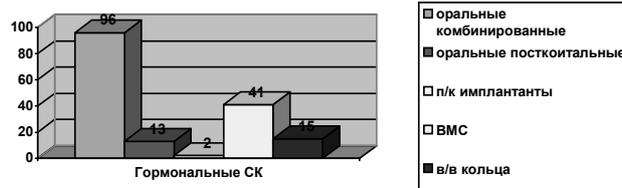


Рисунок 1 – Основные критерии выбора и приоритетность использования СК



Наиболее часто рекомендуемые СК потребителям до 25 лет



Наиболее часто рекомендуемые СК потребителям от 25 до 45 лет

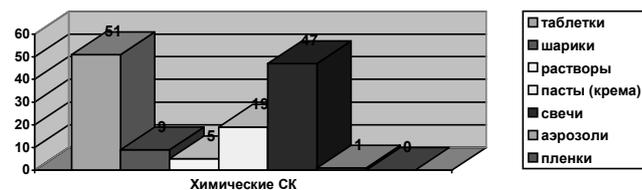
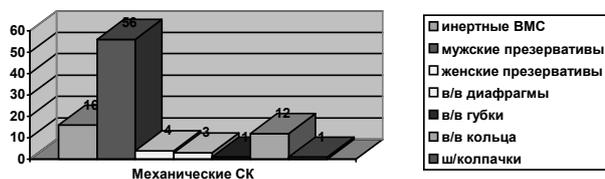
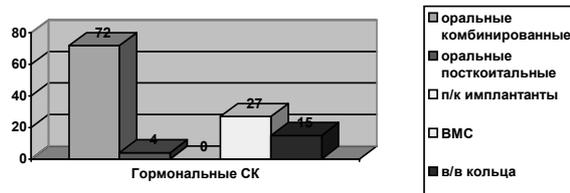


Рисунок 2 – Наиболее часто рекомендуемые СК потребителям старше 45 лет

Как следует из рис. 1, основными определяющими критериями выбора СК являются в первую очередь надёжность и эффективность (153 респондента), условия приобретения (121) и частота применения (121), а также побочное действие (111). Наиболее востребованными СК являются: механические СК – 50%, гормональные СК – 31%, химические СК – 19%. При этом среди механических СК преобладают презервативы мужские – 97 респондентов, среди гормональных средств – оральные комбинированные препараты – 55 респондентов, а среди химических средств – спермициды в суппозиториях – 26 респондентов. Данные, полученные нами в ходе исследований, свидетельствуют о низкой контрацептивной культуре населения, низкой степени его информированности, недостатке специальных знаний в области контрацепции.

В ходе дальнейших исследований нами установлена тесная взаимосвязь между возрастом респондентов и рекомендованными врачами-гинекологами СК, а также установлен наиболее предпочтительный врачам ассортимент СК в разрезе упомянутых возрастных групп. Наиболее часто рекомендуемые СК представлены на рис. 2. Как следует из рис. 2, респонденты первой группы выбирают механические СК (39%), гормональные СК (30%), химические СК (19%). Респонденты второй группы отдают предпочтение химическим СК (47%), гормональным СК (32%), среди них оральные СК составляют 45%, ВМС – 33%, на долю механических СК отводится 21%. Респонденты третьей группы считают наиболее приемлемыми химические СК (39%), на долю гормональных СК приходится 34% опрошенных, механических СК – 27%.

На заключительном этапе исследования нами установлена номенклатура и ценовые характеристики СК, имеющихся на региональном фармацевтическом рынке. Ценовые составляющие зарубежных СК во много раз превышают ценовые составляющие отечественных СК (7195,00 руб. – ВМС Мирена терапевтическая система, Финляндия; 59,80 руб. – ВМС Вектор С 300 Т, Россия). Достаточно широко представлена номенклатура современных высокоэффективных гормональных СК. Их ценовая составляющая варьирует от 43,60 руб. (Ригевидон) до 501,70 руб. (Ярина). Максимальные денежные затраты потребитель несёт при применении в течение года парентеральной формы гормональной контрацепции (5440,70 руб. – НоваРинг вагинальное кольцо), являющейся новейшим СК, и минимальные – используя внутриматочную контрацепцию отечественного производства (23,80 руб. – ВМС Вектор). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования качества оказания фармацевтической помощи женщинам фертильного возраста.

Библиографический список

1. Бабюк, И.А. *Планирование семьи: медико-социальные проблемы и пути их решения* / И.А. Бабюк, А.В. Чурилов, Л.Ф. Липчанская. – Донецк: ДОЦССМ, 1998.
2. *Государственный доклад «Состояние здоровья населения и здравоохранения Иркутской области 2005»*. – Иркутск, 2006.
3. Кныш, О.И. *Принципы консультирования по вопросам планирования семьи и контрацепции* / О.И. Кныш, О.Ю. Григошина. – Тюмень, 1996. – С. 23.
4. Кныш, О.И. *Методологические основы фармацевтического маркетинга в вопросах планирования семьи* / О.И. Кныш, О.А. Васнецова. – Тюмень: СофтДизайн, 1998. – С. 352.
5. Мануилова, И.А. *Современные методы предупреждения беременности* / И.А. Мануилова, П.Н. Крутьковская // *Здоровье для всех*. – 1990. – Вып. 3. – С. 3-16.
6. Обливанова, Л.Н. *Современные контрацептивные средства* / Л.Н. Обливанова. – СПб.: Изд-во «ДИЛЯ», 2002. – С. 13.

УДК 615.12:658

А.В. Гришин, Н.В. Кармацкая, Н.С. Германов, Е.С. Лузянина

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

Разработка современных подходов к совершенствованию хозяйственной деятельности аптек лечебно-профилактических организаций

В конце 20 века в здравоохранении России произошли существенные изменения, обусловленные изменившимся государственным общественно-экономическим устройством страны, изменением организационно-правовых форм хозяйствующих субъектов, а также внедрением системы медицинского страхования. Аптеки лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), будучи одним из ключевых субъектов системы организации лекарственной помощи, в период переходной экономики были преобразованы из хозрасчетных предприятий в подразделения ЛПУ. Подобная реорганизация предполагалась с целью минимизации затрат аптек на закупку, изготовление, хранение и отпуск лекарственных средств для нужд ЛПУ. Однако хозяйственная практика в условиях рыночных реформ свидетельствует о снижении эффективности этого вида деятельности. Приходится констатировать, что большинство экономических и социальных решений на вышеохарактеризованном фоне принимаются руководителями аптек и главными врачами ЛПУ без полноценного анализа состояния как внутренней, так и внешней социально-экономической среды, что определяет низкие показатели результативности их хозяйственной деятельности. Вместе с тем, отмеченные выше трудности системы организации лекарствен-

ной помощи населению послужили определенным стимулом к поиску причин сложившихся в сфере организации лекарственной помощи, проблем и разработке новой стратегии по совершенствованию экономических медицинских. Наши исследования основывались на материалах бухгалтерского и управленческого учёта 19 аптек ЛПУ Омской области за период с 1999 по 2005 гг.

Адаптируя цели и задачи экономического анализа к хозяйственной деятельности аптек ЛПУ, необходимо подчеркнуть особую важность внедрения экономического анализа в эту деятельность, так как объем финансовых ресурсов, используемых на закуп лекарственных средств для ЛПУ Омской области, имеет устойчивую тенденцию к существенному росту и крайне важно оценить обоснованность вкладываемых в организацию лекарственной помощи затрат и эффективности использования выделяемых финансовых ассигнований.

На первом этапе исследований нами был проведен ретроспективный анализ результативности хозяйственной деятельности аптек ЛПУ. Проведенный анализ носил комплексный характер и предполагал: выявление динамики объемов ассигнований на лекарственную помощь, оценку эффективности использования выделяемых ассигнований, установление причин, сдерживания роста эффективности организации лекарственной помощи в условиях стационарного лечения.

В результате проведенного исследования было установлено, что за период с 1999 по 2005 годы темпы прироста ассигнований ЛПУ на организацию лекарственной помощи колебались от 174 до 864% (рис. 1).

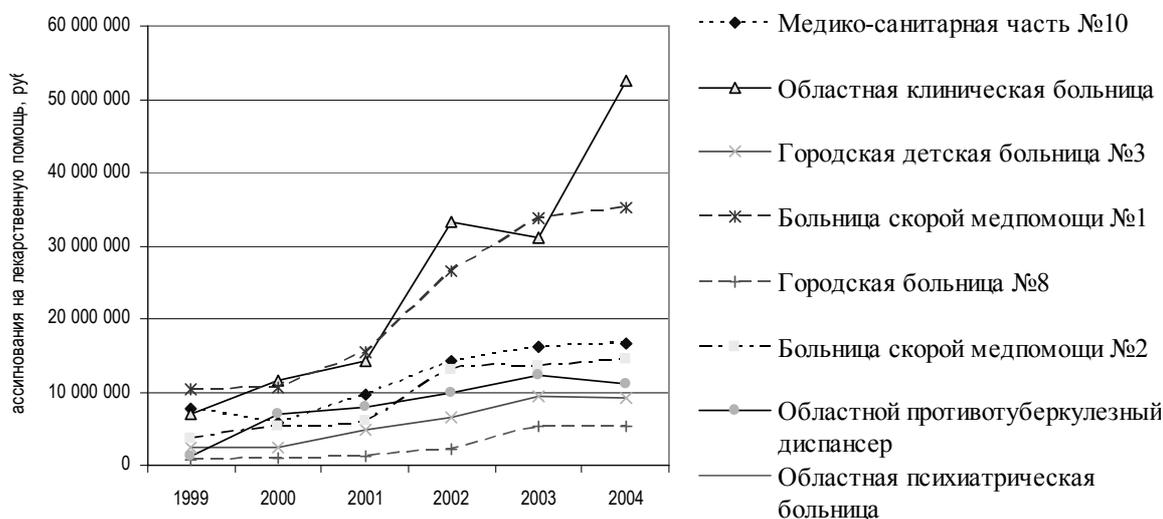


Рисунок 1 – Динамика объемов ассигнований лечебно-профилактических учреждений Омской области на организацию лекарственной помощи больным

При этом наибольшие объемы прироста ассигнований отмечены для областной клинической больницы (762%). Анализ темпов прироста ассигнований на приобретение лекарственных средств свидетельствует о нестабильности этого процесса. Максимум прироста, соответствующий 633%, наблюдался в 2000 году в областном противотуберкулезном диспансере. С позиции оценки наиболее благоприятных периодов, отличающихся активной финансовой интервенцией, следует отметить 2001 и 2002 гг., средние темпы прироста в этот период составили 194%. В последующие годы темпы прироста ассигнований снизились. В 2003 г. средний темп прироста составил 134%. В 2004 г. этот показатель составил 140%.

Анализ динамики и структуры ассигнований по видам лекарственной помощи показал, что подавляющая часть ассигнований используется для закупа лекарственных средств заводского изготовления (ГЛС). Вместе с тем оценка динамики и структуры потребления лекарственных средств свидетельствует о высокой доле в ней экстермпоральных лекарственных средств (ЭЛС). Это отчетливо проявляется на примере областной клинической больницы и Тюкалинской ЦРБ. В структуре потребления этих ЛПУ доля экстермпоральных лекарственных средств достигает 73,8%. Общие результаты анализа структуры потребления лекарственных средств в ЛПУ Омской области свидетельствуют об устойчивой тенденции увеличения доли ЭЛС, что предопределяется, главным образом, фактом снижения объемов потребления ГЛС из-за высокого уровня цен и усилиями ЛПУ по сохранению достаточного уровня лекарственной помощи.

На следующем этапе исследований нами была проведена оценка объемов лекарственной помощи, получаемой в среднем пролеченным больным. Этот показатель рассчитывался нами в двух показателях: в финансовом и натуральном. Результаты анализа свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве ЛПУ наблюдается устойчивый рост затрат на лекарственную помощь больным, находящимся на стационарном лечении. В

среднем ежегодный темп прироста составлял 137%. При этом эти затраты существенным образом колеблются в зависимости от ЛПУ. Если на лечение одного больного в областном противотуберкулезном диспансере затрачивается 8350 рублей, то в городской детской больнице № 3 затраты ограничиваются 523 рублями. При этом анализ динамики объемов лекарственной помощи в натуральных показателях свидетельствует о том, что при устойчивом росте затрат на оплату лекарственной помощи в 58% случаев наблюдается снижение натуральных показателей лекарственной помощи.

Результаты анализа структуры затрат аптек ЛПУ свидетельствуют о том, что за анализируемый период среднее значение затрат возросло в 4,2 раза. Диапазон прироста их составляет от 180 до 890%. Уровень ежегодного прироста затрат колеблется от 115 до 157%. Средневзвешенный уровень прироста затрат составил 138%. Основная доля затрат аптек приходится на оплату труда – от 60 до 79%. Второй по значимости статьей затрат является оплата вневедомственной охраны. Средневзвешенный ежегодный прирост затрат по указанной статье составляет 144%, что существенно выше инфляционных показателей по России. Существенной статьей затрат являются платежи за коммунальные услуги, на них приходится от 108 до 139% общей суммы затрат аптеки. Темпы прироста стоимости коммунальных услуг соизмеримы с показателями, приведенными для вневедомственной охраны, и составили 138%. Результаты анализа структуры затрат свидетельствуют о чрезмерном инфляционном прессинге на аптеки ЛПУ со стороны сторонних организаций-монополистов. Кроме того, результаты исследования показали и устойчивую тенденцию роста затрат на оплату труда работников аптек ЛПУ. В среднем фонд оплаты труда увеличился на 520%.

Результаты оценки показателей оборачиваемости товарных запасов в аптеках свидетельствуют о том, что среди ЛПУ выделяются две группы, отличающиеся по уровню оборачиваемости товарных запасов. Первая группа характеризуется товарными запасами с низкой оборачиваемостью. Наиболее негативные результаты оценки по этому показателю отмечены для Тюкалинской ЦРБ, для которой в 1999 году оборачиваемость составила 436 дней и к 2004 году снизилась только до 375 дней. Аналогичные показатели по оборачиваемости товарных запасов были отмечены для областной психиатрической больницы и ряда других организаций. При этом средневзвешенный тренд этой группы ЛПУ имеет тенденцию к снижению от 385 дней в 1999 году до 93 дней в 2004 году. Для второй группы ЛПУ характерен стабильный уровень оборачиваемости товарных запасов, равный 42 дням. Таким образом, можно констатировать, что результаты анализа оборачиваемости товарных запасов в аптеках ЛПУ дают основания предполагать о наличии существенных резервов по повышению деловой активности системы организации лекарственной помощи.

Последующий анализ эффективности затрат по отношению к объему ассигнований, выделяемых на закуп лекарственных средств, позволил выявить широкий диапазон этого показателя, который колеблется от 4,85 до 46,12 рублей освоенных ассигнований на рубль затрат. Среди ЛПУ очевидно выделяются три группы по анализируемому показателю. Для первой группы, к которой относятся МСЧ № 4, МСЧ № 10, БМСП № 1, характерны высокие показатели эффективности затрат в интервале от 22,45 до 46,12 рублей. Вторая группа – со средними значениями анализируемого показателя в интервале от 8,42 до 22,44 рублей, к ней относятся госпиталь ветеранов войн, ОКБ, Тарская ЦРБ. Для третьей группы отмечены наименьшие показатели эффективности понесенных аптекой ЛПУ затрат, которые не превышают 8 руб. освоенных ассигнований на рубль затрат. К этой группе относятся ГБ № 3, ГБ № 8, роддом № 3. Таким образом, результаты анализа эффективности затрат свидетельствуют о значительном диапазоне значений, что определяет проблему обоснованности и экономической целесообразности понесенных затрат.

Бесспорно, что ключевой аспект процесса поиска резервов совершенствования хозяйственной деятельности аптек ЛПУ связан с исследованием проблемы напряженности труда сотрудников аптек ЛПУ. Как было отмечено выше, темпы роста оплаты труда за анализируемый период были значительными. Однако недостаточное внимание к вопросу нормирования труда и мотивационных систем для работников аптек ЛПУ привело к тому, что показатели производительности труда в аптеках ЛПУ существенно отличаются друг от друга. Диапазон показателя напряженности труда на одного работающего за год колеблется в интервале от 7000 до 68000 товарных единиц в год. Превышение показателя напряженности труда лидеров над аутсайдерами составило 9,7 раза. Среди лидеров по производительности труда можно отметить: МСЧ № 9, МСЧ № 10, ОКБ, БСМП № 2. Устойчиво низкий уровень производительности труда отмечен для городского противотуберкулезного диспансера, ГБ № 8, ГБ № 11, роддома № 3. Приведенные данные дали основание для проведения дальнейшего углубленного анализа проблемы увязывания напряженности труда и уровня заработной платы сотрудникам аптек ЛПУ. Согласно полученным результатам можно судить о том, что сложились три устойчивые тенденции в корреляции производительности и объема оплаты труда сотрудников аптек ЛПУ. Первая тенденция отличается высоким уровнем корреляции (коэффициент корреляции $\geq 0,75$) и характерна для: ГБ № 2 и др. Вторая и третья тенденции отличаются отсутствием корреляции (коэффициент корреляции $\leq 0,60$). Но друг от друга отличимые характером соотношения темпов прироста производительности труда или темпов прироста уровня заработной платы. К группе аптек ЛПУ, для которых характерно превышение темпов роста заработной платы над темпами роста производительности труда, относятся ОКБ, и др. К группе аптек ЛПУ, для которых характерно превыше-

ние темпов производительности труда над темпами роста заработной платы, относятся ГБ № 3, областная психиатрическая больница.

Таким образом, в основе формирования проблемы эффективности использования трудовых ресурсов в аптеках ЛПУ Омской области лежит отсутствие действенного нормирования труда и отсутствие эффективной мотивационной системы. По существу отмеченный выше факт прироста фонда заработной платы за пять лет в 5,2 раза по сути дела обеспечил увеличение напряженности труда в среднем лишь в 1,7 раза. Это позволяет рассматривать механизм совершенствования эффективности использования трудовых ресурсов как важный резерв оптимизации одной из основных статей затрат аптек ЛПУ.

Принимая во внимание тот факт, что в условиях ЛПУ возможно к разряду условно переменных издержек отнести и затраты на содержание помещения аптеки и связанные с этим коммунальные услуги, нами был проведен анализ эффективности использования помещений с целью поиска этих резервов. И это направление поиска резервов эффективности можно рассматривать как перспективное направление.

При поиске потенциальных источников резервов экономической эффективности мы не могли не обратить внимание на проблему нецелевого использования лекарственных средств в условиях ЛПУ. Структурный анализ потребления лекарственных средств позволил оценить объемы потерь, связанных с нецелевым использованием лекарственных средств. Средний уровень нецелевого использования ЛС составил: в финансовых показателях – 26%, в натуральных – 46% соответственно. Это ещё раз подчеркивает высокую актуальность необходимости введения персонифицированного учета расходования лекарственных средств в условиях стационара.

Вышеприведенные результаты оценки хозяйственной деятельности ЛПУ Омской области свидетельствуют о существенных резервах в области обеспечения роста эффективности системы организации лекарственной помощи. Обобщение результатов собственных исследований, отечественной и зарубежной научной литературы позволило нам подойти к определению организационно-методических предпосылок процесса реформирования системы организации лекарственной помощи в условиях ЛПУ и сформировать структурно-логическую схему («дерево причин») доминантных проблем системы.

Иерархизация проблем системы организации лекарственной помощи позволила выявить три доминантные проблемы: проблему низкой эффективности использования трудовых ресурсов; проблему низкой эффективности использования материальных ресурсов; проблему малоэффективной интеграции системы. По существу, разработанные нами организационно-методические предпосылки к реформированию системы организации лекарственной помощи населению в стационарных условиях должны обеспечивать максимизацию эффективности бизнес-процессов за счет максимизации результативности и минимизации (оптимизации) затрат.

Благодаря тому, что на основе анализа научной литературы были определены целевые и ролевые функции процесса совершенствования системы организации лекарственной помощи и в результате собственных исследований дана оценка сложившимся в настоящее время доминантным проблемам системы организации лекарственной помощи, нами были сформулированы концептуальные подходы к процессу совершенствования системы организации лекарственной помощи населению в условиях лечебно-профилактических учреждений.

Представленную структурно-логическую схему концепции совершенствования можно рассматривать как интегральную концепцию, способную объединить различные категории ресурсов. При этом любая интеграционная деятельность не имеет смысла, если она не направлена на повышение эффективности. Исходя из этого, основой процесса совершенствования должна быть процедура повышения ее эффективности. При этом стремление к повышению эффективности должно сопровождаться формализованной процедурой предварительной, промежуточной и итоговой оценки, в противном случае желание повысить эффективность может остаться декларативным и бессмысленным. В связи с этим был разработан методический аппарат комплексной оценки эффективности деятельности аптек ЛПУ.

Учитывая потенциал выявленных резервов, обеспечивающих рост эффективности хозяйственной деятельности, был предложен перечень ключевых контролирующих индикаторов и экспертным путем определен вес значимости каждого из них. В основу расчета итоговых показателей эффективности деятельности аптек ЛПУ было взято десять наиболее важных индикаторов: оборачиваемость товарных запасов, дебиторской и кредиторской задолженностей; объем освоенных аптекой ЛПУ ассигнований на рубль затрат и на рубль активов; напряженность труда работников аптеки и показатель эффективности использования площадей; показатель обеспеченности лекарственными средствами пролеченных больных, как в финансовых показателях, так и в натуральных. В основу расчёта были положены общепринятые формулы, заимствованные из классического экономического анализа. Шкалы дискретных баллов-очков рассчитывались с использованием линейного регрессионного анализа. Оценивая общие тенденции «провалов» эффективности, можно констатировать устойчивые низкие значения по контролируемому индикатору «Объем ассигнований на рубль затрат». Низкий уровень эффективности отмечается и для индикатора, контролирующего эффективность использования активов аптек. По итогам комплексной оценки эффективности хозяйственной деятельности аптек ЛПУ можно судить о резервах в зоне контроля индикаторов: «Напряжённость труда», «Оборачиваемость товарных запасов», «Объем ассигнований на м²».

Таким образом, процесс использования разработанной комплексной системы оценки эффективности хозяйственной деятельности дает основание считать, что она позволяет оперативно и адекватно выявлять уровень проявления доминантных проблем организации лекарственной помощи в условиях лечебных учреждений стационарного типа. По существу процесс преобразования системы организации лекарственной помощи невозможен без определения потенциальных резервов этого процесса.

Резервы повышения эффективности хозяйственной деятельности аптек ЛПУ следует искать во внутренних факторах, изменение которых обязательно повлечет за собой изменения всей системы лекарственного обеспечения. Экономический же анализ в таком случае рассматривается как способ поиска резервов повышения эффективности деятельности хозяйствующего субъекта и поэтому является основой адекватных управленческих решений в области поиска резервов.

В основе предлагаемого нами комплексного подхода лежит классификация факторов роста эффективности деятельности, адаптированная для аптек ЛПУ. Предлагаемая классификация факторов ориентируется на функциональный принцип организации процесса поиска ресурсов и преследует цель облегчить и систематизировать процесс поиска резервов повышения эффективности, исходя из выявленных доминантных проблем системы организации лекарственной помощи (рис. 2.).



Рисунок 2 – Классификация факторов роста эффективности хозяйственной деятельности, адаптированная для аптек ЛПУ

Факторы, обеспечивающие процесс совершенствования хозяйственной деятельности аптек ЛПУ, подразделяются на пять направлений: факторы управления производством, финансовые факторы, факторы управления трудом, маркетинговые факторы, логистические факторы. В указанных направлениях рационально выделить 14 ключевых перспективных аспектов процесса совершенствования хозяйственной деятельности аптек ЛПУ. Таким образом, процесс совершенствования хозяйственной деятельности аптек ЛПУ должен носить комплексный подход, обеспечивающий существенный синергический эффект.

УДК 614.27/28.008

И.А. Джупарова, О.А. Борисова

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Изучение структуры формулярной системы регионального уровня

Одной из основных проблем современного российского здравоохранения является недостаточно рациональное использование лекарственных средств.

Существующая проблема рационального использования лекарств может быть решена путем системного подхода, с применением государственных, управленческих и образовательных мер, одной из которых является внедрение и функционирование формулярной системы.

С целью изучения функционирования формулярной системы был проведен сравнительный анализ формулярных перечней ряда субъектов РФ. Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Сравнительный анализ региональных формулярных перечней субъектов РФ

Критерии сравнения	Региональные формулярные перечни (ФП)				
	Новосибирская область	Самарская область	Ярославская область	Алтайский край	Красноярский край
Утверждающий орган	Департамент здравоохранения администрации области	Департамент здравоохранения администрации области	Формулярная комиссия Департамента здравоохранения областной администрации	Администрация края	Управление здравоохранением администрации края
Принцип классификации	Фармакологический	Смешанный фармакотерапевтический, фармакологический	Смешанный фармакотерапевтический, фармакологический	Смешанный фармакотерапевтический, фармакологический	Смешанный фармакотерапевтический, фармакологический
Год создания ФК	1994	1999	1999	1999	1999
МНН /ТН	МНН	МНН	МНН	МНН	МНН
Кол-во ЛС по МНН	634	436	590	420	226
Основа для составления	Перечень ПЖНВЛС				
Частота пересмотра ФП	1 раз в квартал				
Характер ФП	Открытый				
Наличие формулярного справочника	—	—	—	—	—
Дополнительные разделы	ИМН	ИМН	ИМН	ИМН	ИМН
Соответствие ПЖНВ ЛС	70%	65%	65%	70%	68%

Установлено, что перечни едины по функциям, но по количеству включенных лекарственных средств, используемым классификациям. Во всех регионах при составлении перечней используют международные непатентованные наименования (МНН). Значительные сходства наблюдаются между территориальными перечнями и Федеральным Перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Выявленные общие принципы (критерии выбора) и подходы к формированию ФП позволят наиболее эффективно как с клинической, так и с экономической точек зрения использовать ЛС в субъектах РФ.

Библиографический список

1. Рациональное лекарственное обеспечение: от федерального перечня к региональным формулярам / С.Г. Горохова [и др.] // Новая аптека. – 2004. – № 11. – С. 19-25.

УДК 614.27/28:364.444(571.14)

И.А. Джупарова, О.А. Борисова

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Итоги реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан в Новосибирской области

Анализ реализации программы ДЛО отдельных категорий граждан на территории Новосибирской области (НСО) проводился по нескольким направлениям. Во-первых, были изучены участники программы, среди которых – территориальный фонд ОМС, уполномоченная фармацевтическая организация ЗАО «Роста», 546 лечебно-профилактических учреждений, 4320 врачей; 194 пункта отпуска лекарственных средств; федеральных льготников – 218 068 человек.

Во-вторых, был проведен сравнительный анализ данных об отпущенных лекарственных средствах льготникам за 2004-2005 гг., который показал, что сумма отпущенных ЛС в 2005 году по сравнению с предыдущим годом возросла в 3,5 раза, в т.ч. в г. Новосибирске – более чем в 4,5 раза, а количество отпущенных рецептов по отношению к 2004 году увеличилось в 2,2 раза, в т.ч. в г. Новосибирске – в 2,1 раза. За 1 квартал 2006 года ЛС было отпущено на сумму 342, 90 млн. руб., в г. Новосибирске – 238 млн. руб., количество выписанных рецептов составило 816,50 тыс. шт., в том числе в г. Новосибирске – 415,20 тыс. шт.

В-третьих, изучение динамики выписанных рецептов за 2005 г. и 1 квартал 2006 г., представленной на рис. 1, показало, что в течение первого квартала 2005 г. наблюдался значительный рост числа выписанных ре-

цептов, затем в период с апреля по августа – относительная стагнация, и с сентября опять возрастание показателя, таким образом, среднемесячный темп роста количества выписанных рецептов составляет 121,79%.

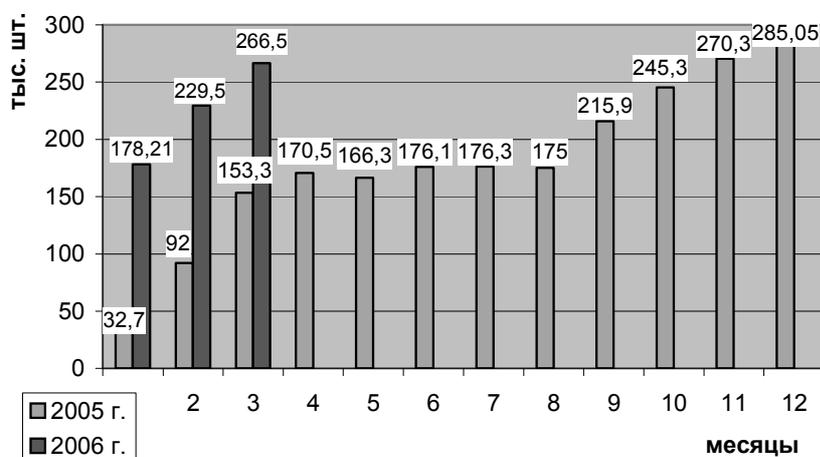


Рисунок 1 – Динамика выписанных рецептов по месяцам за 2005 г. и первый квартал 2006 г.

В результате проведенного анализа было установлено, что в системе ДЛО в Новосибирской области преобладают импортные препараты.

Исследования показали, что концентрация основных фирм-производителей по НСО крайне высока: на долю 5 ведущих производителей приходится 25,3% от всех затраченных средств, на долю 10 ведущих производителей (среди которых нет ни одного отечественного) – 34,7%.

Если оценить структуру потребления в натуральном выражении (по количеству упаковок), ситуация меняется, и на первое место выходит российский производитель «Акрихин».

В ходе анализа ними были отмечены 10 ведущих препаратов, расположенных по торговым наименованиям в денежном и натуральном выражении (табл. 1).

Таблица 1 – Десять ведущих торговых наименований по программе ДЛО в Новосибирской области за 2005 г.

ТН	Доля, %	ТН	Количество отпущенных упаковок
Кавинтон	1,63	Эналаприл	174057
Кардикет	1,41	Аспаркам	67950
Диротон	1,35	Мезим форте	61648
Предуктал МВ	1,20	Кавинтон	55263
Актовегин	0,92	Кардикет	47895
Моноприл	0,86	Пирацетам	46084
Церебролинин	0,56	Энап	23043
Хумулин НПХ	0,39	Капотен	146665
Протофан НМ	0,30	Корвалол	12262
Хумулин регуляр	0,17	Атенолол	10991

Библиографический список

1. Хабриев, Р.У. Современные проблемы защиты интересов социально уязвимых граждан при оказании лекарственной помощи / Р.У. Хабриев, Е.А. Тельнова, Д.В. Пархоменко // Фармация. – 2005. – №4. – С. 5-8.
2. Хабриев, Р.У. Система ДЛО – элемент государственной политики в области оказания доступной медицинской и лекарственной помощи / Р.У. Хабриев, Е.А. Тельнова // Ремедиум. – 2006. – № 1 (107). – С. 46-50.

УДК 614.27:658.6'7'8(470.63)

В.К. Долгих, Т.И. Кабакова, Н.И. Гаврилина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Современные тенденции формирования товаров аптечного ассортимента

В настоящее время аптечный ассортимент товаров подразделяется на лекарственный и нелекарственный. Это регламентировано соответствующими нормативными актами. При формировании аптечного ассортимента

руководители организации должны учитывать множество факторов, среди которых социально-экономические, медицинские, экономические, а также различные региональные особенности [1,2,3].

Одной из современных тенденций в формировании товарного ассортимента аптек является значительное увеличение доли готовых лекарственных средств (ГЛС) промышленного производства. Это связано с увеличением ассортимента и объема ГЛС, поступающего на фармацевтический рынок России, с возросшими требованиями к качеству ЛС и с ростом числа аптек, ориентированных на реализацию ГЛС.

Однако в городах-курортах Кавказских Минеральных Вод (КМВ) некоторые аптеки сохранили функции изготовления ЛС по индивидуальным рецептам амбулаторных и стационарных больных. В основном эти аптеки муниципальные, располагающие необходимыми помещениями, оборудованием, штатом специалистов. Ассортимент товаров таких аптек несколько шире, чем аптек готовых лекарств; научно-обоснованные тарифы за услуги по изготовлению ЛС позволяют аптекам работать рентабельно.

Вторая особенность формирования товарной политики аптек связана со значительным увеличением спроса и доли безрецептурной реализации ЛС и других товаров аптечного ассортимента.

Только систематический анализ используемого аптекой ассортимента товаров и критическая оценка его результатов могут помочь аптеке разработать оптимальную ассортиментную политику на последующие периоды. Для проведения такого анализа, на наш взгляд, возможно использование блочного алгоритма исследований, включающего: обоснование цели работы; изучение конкретного локального рынка; формирование стратегии; разработку конкретных рекомендаций; внедрение их в практику работы аптеки и оценку результатов внедрения. При этом необходимо учитывать, что для повышения качества обслуживания важно проводить большую информационную работу с различными потребителями ЛС как институциональными, так и конечными. Среди конечных потребителей целесообразно выделять отдельно родителей и детей старшего возраста. Проведенный социологический опрос детей старшего возраста (12-14 лет), проживающих в городах КМВ, Предгорного, Изобильного, Нефтекумского и других районов Ставропольского края, позволил установить, что 72% из них имеют доступ к домашним аптечкам, самостоятельно пользуются имеющимися в них ЛС и делятся ими со своими друзьями. Нужно отметить, что 80% из них высказали пожелание расширить знания о лекарственных препаратах.

Наиболее предпочтительными каналами распространения информации о ЛС являются телепередачи, санбюллетени, интернет-сайты. Это необходимо учитывать, потому что сегодняшние дети завтра будут потребителями товаров аптечного ассортимента.

Результаты анализа ассортимента товаров муниципальных аптек КМВ показали, что максимальная доля – более 58% – приходится на реализацию лекарственных средств. Лекарственные растения и препараты из них составляют в среднем до 4% общей реализации; удельный вес перевязочных средств и предметов ухода за больными примерно одинаков и равен 10,5%; реализация парафармацевтической продукции занимает до 17%.

Значительное влияние на ассортимент используемых лекарственных средств оказывает наличие гомеопатической лаборатории, специализированной гомеопатической аптеки в г. Пятигорске и аналогичных отделов в других аптеках городов КМВ. В частности, гомеопатическая лаборатория выпускает до 60 торговых наименований лекарственных средств растительного, растительно-минерального, животного, минерального составов. С учетом интереса населения к нетрадиционным методам лечения, хорошо организованной рекламе гомеопатических ЛС, аптеки активно включают их в свой ассортимент, добиваясь увеличения их реализации.

Для ускорения оборачиваемости товаров аптеки делают ставки только на качественные товары средней ценовой доступности. С учетом того, что в регионе КМВ около 1/3 населения – пожилые люди со сложившимися стереотипами, в аптечном ассортименте большая доля принадлежит ЛС отечественных производителей.

Валовая прибыль аптек в значительной степени зависит от групповой структуры реализуемого товара. Ее уровень по группе ЛС несколько ниже, чем по остальным группам товаров. Это связано с действующей в Ставропольском крае системой ценообразования на аптечные товары.

Устойчивая тенденция последних лет – увеличение в аптеках доли товаров нелекарственного ассортимента. В условиях острой конкуренции, что особенно характерно для городов КМВ, расширение нелекарственного ассортимента помогает привлекать покупателей, позволяет получать прибыль за счет нетрадиционных товаров, благодаря особому доверию, которые испытывают покупатели к аптечным учреждениям. Нелекарственный ассортимент при этом расширяется, а формы организации аптечной торговли изменяются.

Для более полного и качественного обеспечения населения товарами нелекарственного ассортимента необходимы дополнительные исследования по отдельным группам таких товаров.

В городах КМВ, в частности, такие исследования были проведены по группе биологически активных добавок к пище (БАД) и парафармацевтическим товарам для стоматологии. Для этих целей был использован метод социологического опроса населения, что позволило составить портреты потребителей данных групп товаров аптечного ассортимента.

Анализ показал, что основными потребителями товаров нелекарственного ассортимента являются женщины в возрасте от 31 до 55 лет, по социальному статусу – служащие, с высоким доходом на одного члена семьи, которые стараются вести здоровый образ жизни. Они отдают предпочтения БАД к пище, состоящим или изго-

товленным на базе растительных компонентов. Предпочитая уникальные свойства таких препаратов, потребители готовы затрачивать до 200 руб. ежемесячно на их приобретение. Наибольшей популярностью у потребителей пользуются зубные щетки фирмы Colgate со щетиной средней жесткости (62% случаев). Большинство потребителей предпочитают зубные пасты с отбеливающим эффектом (19% случаев).

Следует отметить, что средства гигиены полости рта предлагают розничным предприятиям 42 дистрибьютора Ставропольского края. В прайс-листе каждого из них имеется до 70% наименований парафармацевтических товаров для стоматологии

В крае имеются филиалы и представительства практически всех крупнейших национальных дистрибьюторов (ЗАО ЦВ «Протек», ЗАО «СИА-Интернейшл», ЗАО «Шрея», ЗАО «Аптека-Холдинг»), крупных национальных дистрибьюторов (ЗАО «Интеркэр», ЗАО НПК «Катрен», ЗАО «Интерлизинг», ООО «Биотэк»), крупнейших и крупных региональных/межрегиональных дистрибьюторов (ЗАО «Фармацевт», ООО «Донской госпиталь»), средних региональных/межрегиональных дистрибьюторов (ЗАО ПКЦ «Кетгут», ООО «Новко-Нобили», ЗАО «Парамед»). В перечисленных фирмах ассортимент аптечных товаров согласно прайс-листов колеблется от 203 до 6048 наименований. БАД к пище имеются в ассортименте почти всех оптовых фирм, работающих в регионе. Однако специализируются на дистрибуции БАД к пище только несколько фирм. Наиболее значимые из них ООО «Лавка жизни», ЗАО «Интерфарма», ООО «Медчеста-Фарм». Изучение ассортимента БАД к пище, предлагаемых поставщиками, показало, что на рынке присутствуют около 500 торговых наименований. БАД к пище на рынке КМВ реализуют 96% аптек.

Наиболее значимыми потенциальными угрозами для продвижения БАД к пище на рынке КМВ являются некомпетентность фармацевтических работников, консерватизм потребителей и врачей. В связи с этим необходимо систематическое проведение маркетинговых мероприятий, направленных на формирование благоприятного имиджа этого вида товара.

В городах КМВ средний уровень торговых наложений от реализации БАД к пище составляет 30-32%. Расширение ассортимента и объема продаж этой группы товаров будет способствовать не только повышению качества обслуживания населения, но и улучшению экономических показателей работы аптек.

Отмечается недостаточная информированность населения в вопросах выбора и использования профилактических средств, товаров для здоровья, лечебных косметических средств, изделий медицинского назначения, товаров для детей и др.

В современной аптеке должен удачно сочетаться лекарственный и нелекарственный ассортимент. Каким быть идеальному сочетанию: 9:1; 5:5; 4:6 или другому – подскажет аптечным работникам конкретный потребитель. Фармацевтический работник всегда должен помнить, что его основной обязанностью является забота о благе каждого пациента.

Библиографический список

1. БАД общеукрепляющего действия в аптечных продажах // *Фармацевтический вестник*. – 2005. – № 32 (395). – С. 27.
2. Ким, Д.С. Движение товара к покупателю / Д.С. Ким // *Фармацевтический вестник*. – 2006. – № 3 (408). – С. 26.
3. Славич-Приступа, А.С. Имидж аптеки / А.С. Славич-Приступа // *Фармацевтический вестник*. – 2005. – № 34 (397). – С. 14-15.

УДК 615.1:616-097-022:578.828.6

Н.Б. Дремова

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Исследование доступности лекарственной помощи для больных ВИЧ/СПИДом

Рост числа ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом является проблемой для здравоохранения, социальной сферы и в целом социума многих стран, так как до настоящего времени не решены вопросы полного излечения этого инфекционного заболевания, появившегося тридцать лет назад [1].

Современный ассортимент антиретровирусных препаратов (АРВП), применяющихся для этиотропной терапии ВИЧ-инфекции, включает лекарственные средства (ЛС), воздействующие на различные механизмы репликации ВИЧ. Наиболее эффективной признана комплексная терапия, включающая 3-4 препарата, однако, по мнению экспертов, нет ни одной схемы, которая являлась бы наилучшей для всех больных [2].

Целью исследования является анализ ассортимента АРВП, применяющихся для лечения ВИЧ/СПИД, доступных для российских больных.

В качестве объекта исследования использованы данные о зарегистрированных в МЗ РФ и разрешенных к медицинскому применению АРВП в России за 2000-2006 гг. Эта информация характеризует предложения на фармацевтическом рынке и потенциальную доступность для больных ВИЧ/СПИД современных средств лекарственной терапии. Реальная доступность зависит от закупок у производителей этого ассортимента, назначений врачей и бесплатного обеспечения АРВП больных.

Методы исследования: контент-анализ официальных источников информации о зарегистрированных ЛС, методы маркетингового анализа ассортимента целевого сегмента рынка ЛС.

Предварительное изучение методик лечения и стандарта медицинской помощи больным ВИЧ/СПИДом (2006 г.) показало, что в настоящее время применяются АРВП четырех групп, МНН которых послужили критерием для контент-анализа Государственного реестра ЛС 2004-2006 гг.

Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Маркетинговые характеристики целевого сегмента российского рынка антиретровирусных препаратов 2004-2006 гг.

Группа ЛС	МНН		ТН		ЛП		Отеч.		Заруб.	
	к-во	%	к-во	%	к-во	%	к-во	%	к-во	%
НИОТ	7	41,2	12	50,0	42	62,6	14	33,3	28	66,7
ННИОТ	2	11,8	2	8,3	5	7,5	—	—	5	100,0
ИП	6	35,2	6	25,0	15	22,4	—	—	15	100,0
ИС	1	5,9	1	4,2	1	1,5	—	—	1	100,0
Комб.	1*	5,9	3	12,5	4	6,0	—	—	4	100,0
Всего	17	100,0	24	100,0	67	100,0	14	20,9	53	79,1

*Примечание: лопинавир только в одном комбинированном препарате Калетра.

В настоящее время ассортимент АРВП на рынке России имеет следующие характеристики: 17 действующих веществ, в том числе 1 в комбинированном препарате Калетра; 24 торговых названия; 67 лекарственных препаратов с учетом различных форм и дозировок.

В структуре ассортимента по фармакологическим группам преобладает доля нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) – 62,6% ЛП; примерно четверть в ассортименте ингибиторов протеазы (ИП) – 22,4%; долю в 7,5% занимают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; 6% – доля комбинированных АРВП; и всего 1 ЛП – 1,5% из группы ингибиторов слияния (ИС); по составу почти все ЛП (63) – 94%, за исключением 4 комбинированных, составляют монокомпонентные ЛП.

Анализ ассортимента АРВП по производственному признаку показал, что большая часть – 79,1% ЛП зарубежного производства, остальные 20,9% ЛП отечественных производителей зидовудина, фосфазида и ставудина из группы НИОТ. Среди фирм, представляющих свои ЛП на российском рынке, есть известные производители из Великобритании (32,1%), Франции (26,4%), США (13,2%), Нидерланд (9,4%), Швейцарии (7,5%), Германии (5,7%), Канады (3,8%), Испании (1,9%).

В ассортименте лекарственных форм преобладают твердые – 83,6%, большей частью это капсулы (47,1%) и таблетки, покрытые оболочкой (13,4%); остальные ЛП выпущены в традиционных таблетках (7,5%), таблетках для разжевывания (7,5%), порошков для приготовления растворов (7,5%).

Среди жидких лекарственных форм преобладают растворы для внутреннего применения (13,4%), остальные (3%) – это растворы для инфузий.

Анализ динамики регистрации АРВП в РФ показал, что доминирующая часть – 74,6% была зарегистрирована в 2000-2005 гг. В 1993 г. был зарегистрирован зидовудин (Тимазид) отечественного производства, а в 2005 г. новый ингибитор протеазы атазанавир (Реатиз) производства США.

Полученные качественные и количественные характеристики целевого сегмента положены в основу построения макроконтура российского рынка АРВП, который может быть использован для формирования ассортимента на уровне области, региона.

Сравнительный анализ российского ассортимента АРВП с имеющимися публикациями по ассортименту этой группы препаратов за рубежом показал, что для лечения ВИЧ/СПИДа в России могут быть использованы почти все современные эффективные ЛС.

На мировом рынке есть еще ЛС из известных групп АРВП, пока не зарегистрированные в России, что позволит после официальной регистрации расширить лечебные возможности и доступность их инфицированным ВИЧ в России.

Библиографический список

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / под ред. В.В. Покровского. – М., 2003. – 488 с.
2. Высокоактивная антиретровирусная терапия / В.В. Покровский [и др.] // ШАГИ профессионал. – 2006. – № 1. – С. 33-42.

УДК 614.27:615.2/.3:001.4:616-002.5

А.М. Еманова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Анализ номенклатуры лекарственных средств, применяемых для лечения туберкулеза органов дыхания на региональном уровне

По общему признанию туберкулез является социально-обусловленным заболеванием. Заболевание туберкулезом наносит серьезный ущерб не только здоровью граждан, но и экономике страны в целом. Анализ динамики заболеваемости туберкулезом показывает, что за 2002-2006 гг. наблюдается рост количества больных, как по РФ (на 16,5%), так и в Ставропольском крае (на 14,3%). На основании социологического исследования на региональном уровне установлено, что рост заболеваемости туберкулезом произошел во всех возрастных группах (на 12,1%), в т.ч и у детей и подростков (на 2,4%). Среди нозологических форм данного заболевания наибольший удельный вес приходится на туберкулез органов дыхания (86,1%).

При изучении номенклатуры лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения туберкулеза органов дыхания в клинической практике выявлено, что для полноценного лечения больных туберкулезом органов дыхания необходимо использовать ЛС, как минимум из 8 фармакотерапевтических групп (табл. 1) [1,2].

Таблица 1 – Номенклатура ЛС, применяемых для лечения туберкулеза (по фармакотерапевтическим группам)

№ ФТГ	ФТГ	Препараты, выбранные экспертами
69	Противотуберкулезные препараты	Производные ГИНК, рифампицины, этамбутол, этионамид, протионамид, пиазинамид, тиацетазон, солютизон
70	Антибиотики, фторхинолоны	Препараты группы стрептомицина, флоримицин, циклосерин, капреомидин, амикацин, канамицин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин
25	Отхаркивающие ЛС	Бромгексин, мукалтин
31	Спазмолитические ЛС	Эуфиллин
37	Витамины	Пиридоксина гидрохлорид, аскорбиновая кислота, цианкобаламин
51	Антигистаминные ЛС	Димедрол, кетотифен, тавегил, супрастин
52	Плазмозамещающие р-ры	Гемодез, натрия хлорид, полиглюкин
54	Препараты калия и кальция	Калия хлорид, глюконат кальция, кальция хлорид

Среди ЛС, применяемых для лечения туберкулеза органов дыхания, 86% составляют лекарственные средства, действующие непосредственно на возбудителя этого заболевания – микобактерию. Они применяются больными строго по назначению врача, и основной курс лечения ими проходит в стационаре, поэтому основными потребителями являются противотуберкулезные диспансеры [3].

Данная группа препаратов оплачивается в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 гг.)», подпрограмма «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России» Постановление Правительства Российской Федерации от 13.11.2001 № 790, которая продлена до 2011 г. Средства на закупку ПТП выделяются, в зависимости от определенной стационаром потребности в них, что требует тщательного анализа структуры ассортимента, частоты назначения ПТП и заболеваемости туберкулезом.

Химиотерапия туберкулеза включает не только стационарный этап лечения, но и амбулаторный курс профилактики рецидивов и химиопрофилактики лиц с реакцией на вакцинацию БЦЖ. Анализ ассортимента ПТП в розничной сети аптек г. Пятигорска показал, что наиболее богатый ассортимент противотуберкулезных препаратов представлен в аптеках: «Эпос-Фарма» (12 наименований) и в аптеке № 232 при ГБ № 2 (12 наименований), что связано с близким расположением противотуберкулезного диспансера.

В результате очного анкетирования провизоров выявлено, что для противотуберкулезных препаратов I ряда характерен в общем невысокий спрос в 15 аптеках города. Однако как высокий и устойчивый спрос был охарактеризован на препараты *Изониазид* (ХФК «Акрихин», «Белвитамины», МХФП, «Дарница» г. Киев, АО «Синтез» г. Курган), *Рифампицин* («Феррейн», МХФП), *Этамбутол* (ХФК «Акрихин», «Chinoip» Венгрия), продаваемые в «Эпос-Фарме» и «Аптеке № 232 при ГБ № 2». Фторхинолоны стабильно пользуются высоким и устойчивым спросом, что связано с их широким применением для лечения не только туберкулеза, но и других инфекционных заболеваний.

Стоимость противотуберкулезных препаратов значительно варьирует в зависимости от фармакотерапевтической группы: противотуберкулезные препараты I ряда относительно недороги (до 60 руб. за 1 упаковку), однако препараты II ряда и комбинированные лекарственные формы имеют стоимость в среднем до 210 руб. за упаковку, что при поликомпонентности и длительности курса лечения приводит к значительными затратам как стационара, так и пациента.

Таким образом, формирование оптимального перечня противотуберкулезных препаратов для противотуберкулезных диспансеров и их стоимостная оценка требует анализа различных аспектов проблемы, что возможно только на основе маркетинговых исследований с целью выработки стратегии по улучшению медицинского обслуживания и здоровья населения с учетом сложившейся тенденции увеличения заболеваемости туберкулезом.

Библиографический список

1. Гацан, В.В. *Определение оптимальной номенклатуры лекарственных средств для лечения туберкулеза легких* / В.В. Гацан, А.М. Еманова // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовки кадров (56; 2001; Пятигорск): материалы... – Пятигорск, 2001. – С.142-143.
2. Гацан, В.В. *К вопросу о совершенствовании лекарственного обеспечения туберкулезных больных в регионе Кавказских Минеральных Вод* / В.В. Гацан, А.М. Еманова // Достижения, проблемы, перспективы фармацевтической науки и практики: материалы науч.-практ. конф., посвященная 35-летию фарм. факультета КГМУ. – Курск: КГМУ, 2001. – С. 55-56.
3. Хоменко, А.Г. *Современная химиотерапия туберкулеза* / А.Г. Хоменко // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – Т. 7, № 4. – С. 16-20.

УДК 614.28

Н.Г. Золотарева, А. Чернявская

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Организация работы аптек с сильнодействующими и ядовитыми веществами

В практической деятельности при работе с сильнодействующими и ядовитыми веществами (Списками Постоянного Комитета по контролю за наркотическими средствами, далее ПККН) очень часто возникают затруднительные ситуации: у аптечных работников, у работников правоохранительных органов, у консультантов.

В Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии был проведен комплексный анализ законодательных и нормативных документов, позволивший систематизировать и актуализировать документы, регламентирующие оборот сильнодействующих и ядовитых веществ (лицензирование деятельности аптечных организаций, хранение контролируемых препаратов, допуск лиц к работе, учет, уничтожение, правила прописывания рецептов и отпуск), а также изучена деятельность аптек, осуществляющих фармацевтическую деятельность с правом работы с сильнодействующими и ядовитыми веществами. Целью исследования явилось изучение организации работы аптек с лекарственными препаратами (ЛП), содержащими сильнодействующие и ядовитые вещества. Исследование проводилось следующими методами: контент-анализа, графическим, а также социологическим.

Анализ законодательных и нормативных документов позволил установить, что они не всегда определяют особенности оборота сильнодействующих и ядовитых веществ. В частности, это затрагивает лицензирование деятельности аптечных организаций. Для организации работы, связанной с оборотом сильнодействующих и ядовитых веществ, требуется только лицензия на фармацевтическую деятельность. В лицензии делается оговорка о праве работы с данными веществами. Нормативным документом в данном случае является Постановление Правительства Российской Федерации № 416 от 2006 года.

В указанном Постановлении присутствует общая формулировка об «обращении лекарственных средств с учетом их физико-химических, фармакологических и токсикологических свойств» и средств, «обладающих огнеопасными и взрывоопасными свойствами». Какое-либо уточнение, что данное Постановление распространяется на лекарственные средства Списков 1 и 2 ПККН – отсутствует.

В списке документов, необходимых для предоставления аптекой лицензионной комиссии, не значится ряд важных документов (в частности, заключения комиссионных обследований помещений хранения аптек в составе представителей органов здравоохранения, подразделений охраны, Госпожнадзора и других заинтересованных организаций).

Сложности, связанные с оборотом веществ Списков ПККН 1 и 2, заставляют ряд аптек отказаться от права работы с данной группой. В частности, в ходе исследования был проведен анализ работы комиссии по лицензированию фармацевтической деятельности аптек Санкт-Петербурга. Объектами исследования явились протоколы заседаний Управления Росздравнадзора по Санкт-Петербургу за период с февраля 2005 года по январь 2006 года.

Так, за год работы лицензионной комиссии было подано 115 заявок и только 9 из них – от аптек, претендующих на право работы с веществами Списков 1 и 2 ПККН. Это составляет всего 7,8%. Причем значительную их часть составляют только аптеки лечебно-профилактических учреждений.

Также следует учесть, что группа данных ЛП занимает существенную долю в минимальном ассортиментном перечне аптек, перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, а также среди лекарств, закупаемых для дополнительного лекарственного обеспечения.

Так, с привлечением метода контент-анализа и статистического метода было исследовано место веществ Списков 1 и 2 ПККН в минимальном ассортименте лекарственных средств, необходимых для оказания медицинской помощи. Данный ассортимент утвержден Приказом Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации № 312 от 2005 года.

Из 26 групп ЛП, содержащие сильнодействующие вещества представлены в 6 группах. Что составляет 23% от общего числа групп. Следует особое внимание обратить на 2 группы: Средства для лечения паркинсонизма и Средства для лечения нарушений сна, где представлены только сильнодействующие вещества. Однако и в других группах они занимают значительную долю – наркотические анальгетики и анальгетики смешанного действия: 1 из 5, что составляет 20%; противосудорожные средства: 3 из 5, что составляет 60%; анксиолитики: 2 из 3 – 67%; гипотензивные средства: 1 из 10 – 10%.

Таким образом, ЛП, содержащие сильнодействующие вещества в минимальном ассортименте аптек, имеющих лицензии на право работы с ними, занимают более чем одну пятую часть всех рассматриваемых групп.

В результате проведенного исследования установлено уменьшение числа аптек, осуществляющих оборот группы веществ Списков 1 и 2 ПККН, несоответствие минимального ассортимента лекарственных средств установленным нормативным документам. Следовательно, основной принцип государственной политики в области здравоохранения – гарантированно обеспечить население рационально и полно лекарственными препаратами – при складывающейся ситуации, когда на право работы с сильнодействующими препаратами Списков 1 и 2 ПККН претендует только 1 из 12 аптек Санкт-Петербурга, очевидно, нарушается.

УДК 615.12:658.14'168.3:005.511

Л.А. Золотухина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Использование анализа финансового состояния аптечной организации для оценки риска банкротства

Современные рыночные отношения усилили предпринимательский риск аптечных организаций. Риск связан с возможным снижением планируемых объемов продаж, ростом издержек, изменением конъюнктуры рынка, замедлением товарооборачиваемости, сверхнормативными потерями, срывом договорных и заемных средств, неплатежеспособностью дебиторов и др.

Степень предпринимательского риска на фармацевтическом рынке варьирует от потери прибыли до катастрофического риска, приводящего к банкротству предприятия.

В диагностике банкротства аптеки могут быть использованы разные подходы, основанные на применении ограниченного круга показателей, на анализе обширной системы признаков и критериев. Совокупность признаков банкротства условно можно разделить на две группы.

В первую группу относят показатели, которые свидетельствуют о возможных финансовых затруднениях и вероятности банкротства в недалеком будущем:

- наличие хронически просроченной дебиторской и кредиторской задолженности;
- дефицит собственного оборотного капитала;
- постоянное замедление оборачиваемости товарного запаса;
- наличие сверхнормативных запасов;
- систематическое снижение производственного потенциала;
- низкие значения коэффициентов ликвидности и т.д.

Вторая группа показателей сигнализирует о возможности резкого ухудшения в будущем, если не будут приняты действенные меры. Эти показатели следующие:

- неритмичная работа;
- зависимость от одного рынка поставщиков или покупателей;
- недостаточное внимание к обновлению основных средств и т.д.

В соответствии с действующими правилами аптека может быть признана неплатежеспособной при наличии одного из нескольких условий:

- коэффициент обеспеченности хозяйствующего субъекта собственными оборотными средствами на конец анализируемого периода ниже нормативного значения (0,1-0,2);
- коэффициент текущей ликвидности на конец анализируемого периода ниже нормативного значения (1,0-2,0);
- коэффициент восстановления (утраты) платежеспособности меньше 1.

Поэтому анализ финансового состояния аптечной организации может дать представление о ее истинном финансовом положении и оценить риски, которые она несет.

Для оценки финансово-экономического состояния аптечной организации широко используются финансовые коэффициенты, метод балльной оценки финансового состояния, рейтинговый анализ [2].

Многообразие показателей финансовой устойчивости, различие в уровне их «пороговых» оценок, сложности в оценке кредитоспособности и риска банкротства создают предпосылки к использованию интегральной оценки финансовой устойчивости аптечной организации на основе скорингового анализа.

Эта методика широко распространена в банковской сфере и основана на классификации предприятий по степени риска, исходя из фактического уровня показателей финансовой устойчивости и рейтинга каждого показателя, выраженного в баллах на основе экспертных оценок [1].

Простая скоринговая модель может быть применена к аптеке, что позволит оценить степень риска банкротства.

Таблица 1 – Скоринговая модель оценки степени риска банкротства*

Показатель	Границы классов согласно критериям				
	I класс	II класс	III класс	IV класс	V класс
Рентабельность совокупного капитала	30,0 и выше (50,0 баллов)	29,9-20,0 (49,9-35,0 баллов)	19,9-10,0 (34,9-20,0 баллов)	9,9-1,0 (19,9-5,0 баллов)	Менее 1,0 (0 баллов)
Коэффициент текущей ликвидности	2,0 и выше (30,0 баллов)	1,99-1,70 (29,9-20,0 баллов)	1,69-1,40 (19,9-10,0 баллов)	1,39-1,10 (9,9-10, баллов)	1,0 и ниже (0 баллов)
Коэффициент финансовой независимости	0,7 и выше (20 баллов)	0,69-0,45 (19,9-10,0 баллов)	0,44-0,30 (0,9-5,0 баллов)	0,29-0,20 (5,0-1,0 баллов)	Менее 0,2 (0 баллов)
Границы классов	100 баллов и выше	99-65 баллов	64-35 баллов	34-7 баллов	0 баллов

*Примечание: в скобках указан рейтинг показателей.

I класс включает аптечные организации с большим запасом финансовой устойчивости, абсолютно кредитоспособные;

II класс – к данной группе относятся аптеки, степень риска по задолженности которых не является рискованной;

III класс – наблюдается нарушение финансовой дисциплины, снижение уровня доходности, но своевременно принятые меры могут дать положительный результат;

IV класс – аптечные организации с высоким риском банкротства, расстройством финансово-кредитных отношений, меры по финансовому оздоровлению которых не дают положительных результатов;

V класс – аптечные организации – банкроты, что требует вмешательства арбитражного суда.

Если финансовое оздоровление аптеки возможно, то составляется бизнес-план финансового оздоровления, включающий поиск внутренних резервов по увеличению прибыльности и достижению точки безубыточности. Этого можно достичь путем эффективного использования основных и оборотных фондов, снижения себестоимости, сокращения потерь.

Библиографический список

1. Другова, З.К. Система балльной оценки финансово-экономического состояния аптечных организаций / З.К. Другова, А.М. Битерякова // Новая аптека. – 2005 – № 1 – С. 16-20.
2. Чечевицына, Л.Н. Анализ финансово-хозяйственной деятельности / Л.Н. Чечевицына. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. – 384 с.

УДК 612.39:615.453.87:658.8

В.С. Зыкова, С.Г. Сбоева, Т.Д. Рендюк, О.А. Васнецова
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Маркетинговые исследования парафармацевтической продукции на основе лекарственного растительного сырья общеукрепляющего действия

Одним из важнейших условий реализации социальной политики государства является обеспечение доступной и качественной фармацевтической помощи населению. В последнее время для лечения различных заболеваний, а также для улучшения общего состояния организма наряду с лекарственными средствами применяются биологически активные добавки к пище растительного происхождения. Причина возросшего интереса

БАД к пище связана с экологическим неблагополучием в большинстве регионов России, высокой психоэмоциональной напряженностью современной жизни, несбалансированным нерегулярным питанием, наличием многих других факторов неблагоприятного воздействия на человека. По данным клиницистов отмечено, что применение парафармацевтиков, особенно общеукрепляющего действия, позволяет повысить резистентность организма к неблагоприятным условиям внешней среды и предотвратить многие широко распространенные заболевания.

В общем объеме продаж БАД к пище подгруппа 2.7 «БАД к пище общеукрепляющего действия» (по классификации в Федеральном реестре БАД к пище) занимает первое место. [8] Однако ассортимент БАД к пище для повышения умственной и физической работоспособности детей не велик. В связи с этим целью исследования явилась разработка методического подхода к проведению комплексных маркетинговых исследований выведения новой биологически активной добавки к пище – фиточая «Старшеклассник» – на фармацевтический рынок.

Фиточай «Старшеклассник» состоит из 9 видов лекарственного растительного сырья и предназначен для детей старше 12 лет в качестве общеукрепляющего, иммуностимулирующего, обшетонизирующего средства для повышения умственной и физической работоспособности. Фиточай разрабатывался совместно кафедрой фармакогнозии ММА им. И.М. Сеченова и фирмой «Здоровье нации».

Для успешного продвижения фиточая на фармацевтический рынок нами проведена оценка влияния факторов (24 ф) внешней среды на спрос и потребление: социальных (численность населения, заболеваемость и др.), технологических (обработка сырья, качество, хранение и др.), экономических (величина прожиточного минимума и др.) и политических (законы РФ и др.), с применением метода STEP-анализа. Количественная оценка методом STEP-анализа осуществлена путем расчета рангов, цены ранга, веса факторов и последующего определения сводного параметрического индекса. Определено, что существенное влияние на реализацию БАД оказывают технологические (Pi=5,1) и экономические (Pi=4,4) факторы, а наименьшее значение оказывают социальные факторы (Pi=4,0) [1].

В результате экспресс-анализа конкурентоспособности фиточая по показателям: состав, форма выпуска, применение, противопоказания, режим дозирования, упаковка, цена и др. в сравнении с фиточаем «Витаминный сбор № 1» и «Сироп шиповника» в 10 аптеках г. Москвы выявлено, что у фиточая «Старшеклассник» наибольший параметрический индекс (Pi=4,7).

Позиционирование фиточая «Старшеклассник» определило его место в структуре потребительских предпочтений в результате сопоставления с продуктами-конкурентами («Витаминный сбор № 1» и «Сироп шиповника») по следующим оценочным показателям: показания к применению, цена, способ применения, условия приема, доступность. В табл. 1 представлены результаты расчета параметрических индексов по формуле:

$$P_n = \sum_{i=1}^{i=n} P_i$$

где Pi – параметрический индекс.

Выявлено, что исследуемый фиточай имеет преимущество перед препаратами-конкурентами по показанию к применению и цене.

Таблица 1 – Результаты расчета параметрического индекса

Факторы	Вес фактора Wi	Параметрические индексы Pi		
		Основной препарат	Препараты сравнения	
1. Показания к применению	0,30	0,90	0,90	0,60
2. Цена	0,20	0,60	0,60	0,60
3. Простота использования	0,20	0,60	0,40	0,60
4. Условия приема	0,20	0,60	0,40	0,60
5. Доступность	0,10	0,20	0,20	0,20
Сводный параметрический индекс Pn		2,90	2,50	2,60

В связи с тем, что в нормативной документации на БАД к пище не предусмотрена подробная стандартизация по действующим веществам, был проведен качественный анализ фиточая «Старшеклассник» и определено в нем содержание действующих веществ. Данное исследование проводилось в НИИ «ВИЛАР». Состав фиточая: плоды шиповника, цветки гибискуса, корневища и корни элеутерококка, цветки ромашки, листья земляники, плоды черники, трава эхинацеи пурпурной, корни алтея, корни солодки [2,3].

Подлинность фиточая «Старшеклассник» определялась с помощью качественных реакций, хроматографического анализа и количественного определения в нем действующих веществ по методике ГФХI.

Качественные реакции на флавоноиды и дубильные вещества (определено присутствие фенольных соединений и флавоноидов).

С целью обнаружения флавоноидов использовалась хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента. Обнаружение компонентов осуществлялось просматриванием их в УФ свете. Исследование показало, что лучше вещества данного фиточая разделяются в системе бутанол – кислота уксусная ледяная – вода. В данном фиточае доказано присутствие рутина.

Определение влажности высушиванием до постоянной массы для количественного определения (влажность составила 7,0%). Количественное определение флавоноидов было проведено методом спектрофотометрии, так как флавоноиды обладают значительной интенсивностью поглощения УФ области спектра от 350 до 500 нм (после реакции с алюминия хлоридом). Обнаружен максимум поглощения УФ спектра фиточая «Старшекласник» при длине волны 410 нм. Среднее содержание флавоноидов составило 0,95%, относительная ошибка 2%.

Количественное определение дубильных веществ было проведено методом перманганатометрии и основано на способности дубильных веществ быстро окисляться перманганатом калия. Среднее содержание дубильных веществ составило 4,0%, относительная ошибка – 1,75%.

В результате маркетингового исследования нами установлено, что существенное влияние на реализацию БАДов оказывают технологические и экономические факторы, фиточай имеет преимущество перед продуктами-конкурентами по показанию к применению, цене, подтверждена подлинность на основе качественных реакций и количественного определения.

Библиографический список

1. Васнецова, О.А. *Маркетинг в фармации* / О.А. Васнецова. – М.: Книжный мир, 1999.
2. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.*
3. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.*
4. Гуховский, И. *Российский рынок БАД к пище – тенденции перспективы* / И. Гуховский // *Рынок БАД. – 2005. – № 3.*
5. Рендюк, Т.Д. *Энциклопедия травяных чаев* / Т.Д. Рендюк, А.Ю. Нестеровская, Л.Я. Спешиллов. – М.: Крон-Пресс, 1997.
6. *Эволюция и методология современного фармацевтического маркетинга* / С.Г. Сбоева [и др.] // *Экономический вестник фармации. – 2001. – № 2 (36).*
7. Сбоева, С.Г. *Медиопланирование сегмента фармацевтического рынка* / С.Г. Сбоева // *Человек и лекарство: тез. докл. 8 Рос. нац. конгр. – М., 2001.*
8. *Федеральный реестр биологически активных добавок к пище. – 3-е изд. – М., 2002.*

УДК 615.1.2.035:616-053.31-085

С.Н. Ивакина, Е.С. Лозовая

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Методические подходы к анализу факторов, оказывающих влияние на перинатальные поражения ЦНС у новорождённых

Защита материнства и детства является одной из приоритетных задач нашего государства. За последние 15 лет в 4-5 раз возросла общая заболеваемость новорожденных [3]. Отклонения в развитии нервно-психических функций у детей раннего возраста в большинстве случаев своими корнями уходят в перинатальный период и привлекают в настоящее время все большее внимание исследователей [2].

В основе развития перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) лежат многочисленные факторы, влияющие на состояние плода в течение беременности, родов и новорожденного в первые дни его жизни. Они диагностируются у новорожденных до 5% случаев [1]. Перинатальные повреждения мозга составляют более 60% всей патологии нервной системы детского возраста, непосредственно участвуют в развитии таких заболеваний, как детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, минимальная мозговая дисфункция. Своевременное выявление факторов, влияющих на развитие перинатальной патологии, и использование комплексной эффективной лекарственной терапии позволяет полностью восстановить работу головного мозга ребёнка.

Целью данного исследования явилась разработка организационно-методических подходов к анализу факторов, влияющих на перинатальную заболеваемость у новорожденных детей.

Для реализации поставленной цели исследования проводили в два этапа: первый этап включал в себя проведение ситуационного анализа заболеваемости детей перинатального периода. Ситуационный анализ проводился на базе Городской детской клинической больницы № 17 г. Уфы за 2003-2005 годы, выделен сегмент потребительского рынка – дети с гипоксическими поражениями ЦНС. Второй этап – анализ факторов влияющих на перинатальную заболеваемость.

Для более глубокого и полного изучения выбранного сегмента мы проанализировали 409 историй болезни детей, рождённых с гипоксическими поражениями ЦНС, за 2005 г., методом сплошной бесповторной выборки.

Этапы анализа потребительского рынка включали в себя (рис. 1):

- Анализ данных матери ребёнка (её здоровье, протекание беременности и течение родов);
- Анализ данных, касающихся ребёнка.

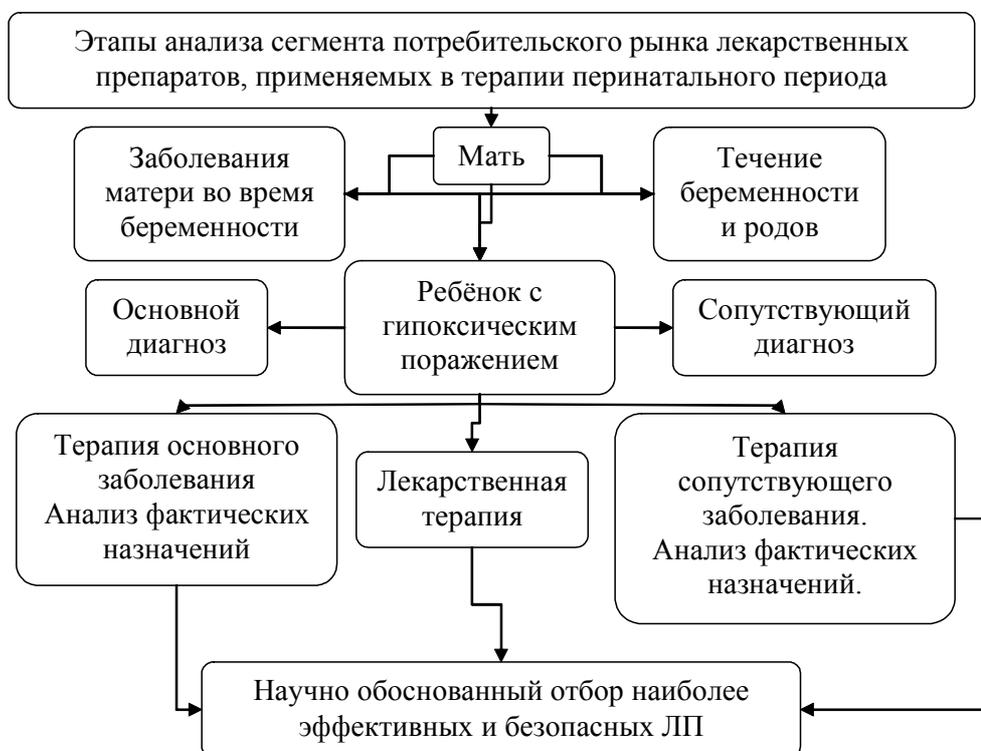


Рисунок 1 – Этапы исследования сегмента потребительского рынка

Результаты проведённого анализа показали, что причинами гипоксического поражения нервной системы и патологического течения беременности были заболевания матери – соматические (анемия, заболевания почек) – 66,9%, гинекологические – (кольпит, миома матки, бактериальный вагиноз) – 12%, острые респираторные (ОРВИ) – 15,5%, эндокринные (сахарный диабет, диффузное увеличение щитовидной железы, ожирение) – 1,4%, разные паразитарные заболевания (аскаридоз, кандидоз, лямблиоз, сальмонеллёз, хламидиоз) – 4,2%.

Среди патологий протекания беременности лидируют водянка беременных – 37,5%, угроза прерывания беременности в 27,8% случаев и фетоплацентарная недостаточность (23,6%).

В период родов отмечались нарушение родовой деятельности (10%), обвитие пуповиной (17,8%), аномалия родов (7,8%), акушерские пособия (2,2%). Посредством операции кесарева сечения родились (56,6%) или 19,6% детей.

На втором этапе для выявления тесноты связи между матерью (её состоянием здоровья, течением беременности и родов) и ребёнком нами была разработана анкета, которая включила в себя три раздела:

- Первый раздел включал вопросы, касающиеся данных об эксперте (возраст, образование, семейное положение и т.п.) – этот раздел необходим нам для определения социального статуса семьи, в которой растёт ребёнок.
- Второй – вопросы, касающиеся данных о течении беременности и родов. Данная часть анкеты позволила узнать сознательно ли родители подходили к зачатию и рождению ребёнка, какие осложнения наблюдались у мамы в период беременности и родов, какие лекарственные препараты назначались во время беременности.
- Третий раздел включал в себя вопросы, касающиеся данных о ребёнке, что позволило установить связь между фармацевтической помощью, оказываемой матери ребёнка и непосредственно самому ребёнку, а также выявить влияние заболеваний матерей на здоровье их детей.

Таким образом, проведённый ситуационный анализ показал, что здоровье матери очень важно и играет большую роль в здоровье ребёнка.

Полученные результаты положены в основу дальнейших исследований по совершенствованию фармацевтической помощи детям перинатального периода с гипоксическими поражениями ЦНС.

Библиографический список

1. Сравнительный анализ устойчивости к острой гипобарической гипоксии новорожденных и взрослых экспериментальных животных / П.В. Балан [и др.]. – Акушерство и гинекология. – 1998. – № 3. – С. 20-23.
2. Баранов, А.А. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации / А.А. Баранов. – М., 1995. – С. 3-6.
3. Сичинава, Л.Г. Перинатальные гипоксические поражения ЦНС плода и новорожденного: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Сичинава Л.Г. – М., 1993. – 40 с.

УДК 615.12:614.27:658.8

С.Н. Ивакина, А.К. Сахибгареев

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Разработка методических подходов к проведению ситуационного анализа фармацевтической организации

Успех фармацевтической организации (ФО) в конкурентной борьбе возможен только в том случае, если эта ФО конкурентоспособна [1].

Управлять конкурентоспособностью – значит постоянно повышать (то есть воздействовать на процесс изготовления, обращения и потребления товаров и услуг с целью укрепления рыночных позиций) объем продаж и прибыли посредством использования конкурентных преимуществ [2]. Поэтому предприятия придают большое значение проведению ситуационного анализа, позволяющего оценить деятельность ФО под влиянием факторов микро- и макросреды, рассмотреть достижения и неудачи, вскрыть причины тех и других [3].

Целью работы является разработка методических подходов к проведению ситуационного анализа ФО, направленного на выявление уровня конкурентоспособности на фармацевтическом рынке.

Ситуационный анализ был проведен на базе филиала ООО «Аптечная сеть О₃» в г. Уфе в 2006 году в два этапа (рис. 1):

- на первом этапе мы провели SWOT-анализ;
- на втором – изучили и выявили предпочтения потребителей.

Организационно-методические подходы к проведению SWOT-анализа включали в себя:

1. Анализ данных литературы по вопросам проведения SWOT-анализа;
2. Разработку перечня сильных и слабых сторон, возможностей и опасностей;
3. Формирование экспертной группы и проведение опроса экспертов с использованием метода априорного ранжирования;
4. Обработку полученных данных с использованием ПЭВМ и предоставлением полученных результатов.

Методом априорного ранжирования с привлечением 10 экспертов были выделены сильные, слабые стороны ФО, а также возможности и опасности. Экспертами выступали заведующие аптек филиала ООО «Аптечная сеть О₃» в г. Уфе. В качестве наиболее сильных сторон экспертами были отмечены: «наличие высококвалифицированного персонала» (29 баллов), «хорошее финансовое состояние» (30 баллов) и «растущий объем продаж» (33 балла). Слабые стороны ФО указали лишь 30% экспертов, которые отметили: высокие цены, отсутствие в штате специалиста по маркетингу и низкую долю на фармацевтическом рынке. В качестве основных возможностей дальнейшего роста ФО эксперты выделили «увеличение объема продаж» (16 баллов), «привлечение новых покупателей» (28 баллов) и «расширение ассортимента» (30 баллов). Проведенный анализ опасных факторов показал, что самым опасным фактором для ФО является «ограничение в выборе поставщиков» (16 баллов), что сказывается на ассортименте и стоимости лекарственных средств. Далее по степени важности следует «нестабильная экономическая ситуация в стране» (19 баллов) и на третьем месте – «увеличение фальсифицированных лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке» (36 баллов).

Второй этап ситуационного анализа включает в себя изучение потребителя, поскольку результаты проведенного SWOT-анализа имеют значения, если подтверждаются мнениями потребителей.

Нами было проведено социологическое исследование потребителей лекарственных средств (ЛС) аптек (10) филиала ООО «Аптечная сеть О₃» для изучения их поведения, потребностей и предпочтений. Социологическое исследование проводилось в 2006 году и включало в себя:

- разработку и составление анкет;
- проведение опроса;
- обработку полученной информации и предоставление результатов.



Рисунок 1 – Модель ситуационного анализа ФО

Было опрошено 480 человек в городе Уфе, что обеспечивает репрезентативность выборки при заданном уровне доверительной вероятности.

Проведенный маркетинговый анализ показал, что потребители выбирают аптеки филиала ООО «Аптечная сеть О₃», в первую очередь обращая внимание на низкие цены на товары, а также на удобное расположение аптек и личную «симпатию» к данной аптечной сети. При выборе лекарственных средств основное значение имеет эффективность, цена и отсутствие побочных эффектов. Основными побудительными мотивами к покупке лекарств являются рекомендации врача и, следовательно, основная цель при посещении аптеки – излечиться.

Кроме того, проведенные исследования показали, что все анализируемые характеристики филиала ООО «Аптечная сеть О₃» (удобство расположения, ассортимент, уровень цен, качество товара, быстрота обслуживания, внимательность к покупателю, вежливость и общительность, честность и порядочность фармацевтических работников) оценены потребителями на «хорошо – отлично» и варьируют от 4,71 до 4,87 баллов.

По результатам проведенного SWOT-анализа было установлено, что одной из сильных сторон фармацевтической организации филиала ООО «Аптечная сеть Оз», по мнению руководителей аптек, является хорошее впечатление, полученное потребителями от посещения аптеки. Исследования предпочтений потребителей показали, что они довольны работой ФО и оценивают её деятельность на «хорошо» и «отлично», что подтверждает результаты SWOT-анализа.

Таким образом, результаты проведенного ситуационного анализа позволяют выработать конкретные, детальные направления («планы действий»), осуществление которых позволяет разработать и принять оптимальное управленческое решение, направленное на повышение конкурентоспособности ФО.

Библиографический список

1. Дулисова, И.Л. Конкурентоспособность фирмы и конкурентоспособность товара / И.Л. Дулисова. – М., 2002. – 387 с.
2. Кузубова, Ж.Л. Стратегии поведения ФО в условиях конкуренции / Ж.Л. Кузубова // Новая аптека. – № 2. – 2003. – С. 36.
3. Статистика: учебник / В.С. Мхитарян, Т.А. Дуброва, В.Г. Минашкин. – М.: Издательский центр «Академия»: Мастерство, 2002. – С. 43-44.

УДК 615:001.891:37

И.В. Иванова

Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, г. Москва

Современные проблемы подготовки научно-педагогических кадров в области фармацевтических наук

Успешная реализация приоритетного национального проекта «Здоровье» в первую очередь определяется образовательным уровнем врачей и провизоров. От качества подготовки фармацевтических кадров во многом зависит качество и доступность лекарственной помощи, дальнейший прогресс и эффективность проводимых в здравоохранении реформ.

В настоящее время возросла потребность сферы науки и образования в высококвалифицированных и компетентных научных кадрах, а единственным источником обновления персонала является приток в науку молодых специалистов. В связи с этим выработка действенной системы мер, обеспечивающих создание необходимых условий по привлечению и закреплению молодых специалистов в сфере науки и образования, является чрезвычайно актуальной проблемой.

Цель исследования: разработка современных организационных технологий повышения качества подготовки научно-педагогических кадров (НПК) на основе сравнительного анализа деятельности аспирантуры вузов и НИИ в области фармацевтических наук за 10-летний период наблюдения.

Объект исследования – данные Росстата о деятельности аспирантуры и докторантуры за 1995-2005 гг. Используются документальный, аналитический, системный, статистический методы исследования.

В соответствии с законами Российской Федерации «Об образовании» и «О высшем и послевузовском профессиональном образовании» лица, получившие высшее медицинское и фармацевтическое образование, имеют возможность повышать уровень научной квалификации в аспирантуре и докторантуре образовательных учреждений высшего профессионального образования (вузы) и в научно-исследовательских организациях (НИИ). В настоящее время подготовка кадров высшей научной квалификации регламентируется «Положением о подготовке научно-педагогических и научных кадров в системе послевузовского профессионального образования», утвержденным приказом Минобрнауки России от 27 марта 1998 г. № 814. Послевузовская подготовка научно-педагогических кадров в отрасли проводится через аспирантуру и докторантуру в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников.

По данным Росстата, в 2004 г. аспиранты по фармацевтическим наукам обучались в 4 НИИ и 19 вузах [4,6]. В системе Минздравсоцразвития России в 2005 г. подготовку аспирантов осуществляли 123 организации, в т.ч. по фармацевтическим наукам – 18 учреждений. Основной базой подготовки аспирантов в области фармацевтических наук являются вузы, в которых обучается 93,4% аспирантов (табл. 1).

Таблица 1 – Численность аспирантов по типам организаций и отраслям наук, 2004 год

Показатель	Всего	%	НИИ	%	Вузы	%
Численность аспирантов, чел.	142662	100,0	19654	13,8	123008	86,2
Отрасли наук:						
медицинские	9791	6,9	2565	26,2	7226	73,8
фармацевтические	319	0,2	21	6,6	298	93,4

В структуре подготовки аспирантов по областям наук на долю фармацевтических наук приходится только 0,2% аспирантов.

Доля очных аспирантов, обучавшихся по фармацевтическим наукам, составила в 2004 г. 60,5% (табл. 2).

Таблица 2 – Численность аспирантов по формам обучения и отраслям наук, 2004 год

Показатель	Всего	%	Аспиранты, обучавшиеся			
			с отрывом от производства	%	без отрыва от производства	%
Численность аспирантов, чел.	142662	100,0	97585	68,4	45077	31,6
Отрасли наук: медицинские	9791	6,9	5808	59,3	3983	40,7
фармацевтические	319	0,2	193	60,5	126	39,5

В настоящее время складывается тенденция пока еще медленного роста доли оканчивающих аспирантуру с защитой диссертации, возрастает результативность обучения в аспирантуре, темпы выпуска квалифицированных специалистов с защитой диссертаций в целом и по отдельным областям наук опережают темпы общего выпуска из аспирантуры. Если в начале 90-х годов диссертацию защищал каждый пятый выпускник аспирантуры, в настоящее время – каждый третий [2,3].

В 2004 г. выпуск из аспирантуры квалифицированных специалистов увеличился по сравнению с 2000 г. на треть (31,3%). Удельный вес аспирантов в выпуске из аспирантуры в 2004 г. по фармнаукам составил 4,9%.

В целом удельный вес защитивших диссертацию в выпуске из аспирантуры с 1995 г. возрос с 22,9 до 31,5% в 2004 г. При этом в НИИ этот показатель практически не изменился за данный период (21,2% – 1995 г., 21,5% – 2004 г.), однако он ниже, чем в среднем по стране на 10 пунктов (табл. 3). Таким образом, только пятая часть аспирантов-выпускников НИИ защищает кандидатские диссертации в установленные сроки, что свидетельствует о низкой эффективности аспирантской подготовки в них.

Таблица 3 – Показатели деятельности аспирантуры по типам организаций и отраслям наук, 2004 год

Показатель	Всего	%	НИИ	%	Вузы	%
Численность аспирантов, чел.	142662	100,0	19654	13,8	123008	86,2
Прием в аспирантуру	47687	100,0	6620	13,9	41067	86,1
Выпуск из аспирантуры	32595	100,0	4656	14,3	27939	85,7
В том числе с защитой диссертации	10256	31,5	1002	21,5	9254	33,1
Выпуск из аспирантуры по отраслям наук						
медицинские	2563	7,9	694	14,9	1869	6,7
фармацевтические	71	0,2	7	0,2	64	0,2
В том числе с защитой диссертации по отраслям наук						
медицинские	1373	53,6	310	44,7	1063	56,9
фармацевтические	34	47,9	0	0,0	34	53,1

Следует отметить, что среди выпускников вузовской аспирантуры доля оканчивающих с защитой диссертации (33,1%) постоянно выше, чем среди аспирантов НИИ (21,5%). При этом за последнее десятилетие эффективность аспирантуры в вузах возросла на 9,6% (с 23,5% в 1995 г. до 33,1% в 2004 г.).

Однако то, что только треть (31,5%) аспирантов в целом защищает кандидатские диссертации в установленные сроки, означает, что значительная часть аспирантов не имеет условий для завершения диссертации или их поступление в аспирантуру не имело целью защиту диссертации. В частности, поступление в аспирантуру иногда используется для того, чтобы избежать призыва в армию, получить право три года проживать в общежитии в крупном городе и пр. Очень часто главным препятствием для успешной и своевременной подготовки диссертации является то, что аспиранты вынуждены помимо учебы работать «на стороне», чтобы улучшить свое материальное положение.

Анализ деятельности аспирантуры по отраслям наук показал, что удельный вес защитивших диссертацию в выпуске из аспирантуры по фармнаукам на 16,4% выше, чем в среднем по стране (31,5%) и составил в 2004 г. 47,9% (1995 г. – 31,0%). Для сравнения эффективность аспирантуры в 2004 г. по физико-математическим наукам составляла 22,4%, по техническим – 23,1%, по химическим – 31,1%, экономическим – 34,1%.

Таким образом, лидирующие позиции по эффективности аспирантуры принадлежат медицинским и фармацевтическим наукам, при этом эффективность аспирантуры в вузах по этим наукам ещё выше – 56,9% (в НИИ – 44,7%) для медицинских наук и 53,1% – для фармацевтических наук.

Как следует из табл. 4, половина очных аспирантов-провизоров (50%) защитили свои диссертации в срок. В то же время эффективность заочной аспирантуры ниже очной формы обучения и составляет по фармацевтическим наукам 41,2%.

Таблица 4 – Выпуск из аспирантуры с защитой диссертации по отраслям наук и формам обучения, 2004 год

Показатель	Всего	%	Аспиранты, обучавшиеся			
			с отрывом от производства	%	без отрыва от производства	%
Численность аспирантов, чел.	142662	100,0	97585	68,4	45077	31,6
Выпуск из аспирантуры	32595	100,0	24010	73,7	8585	26,3
По отраслям наук						
медицинские	2563	7,9	1692	7,0	871	10,1
фармацевтические	71	0,2	54	0,2	17	0,2
В том числе с защитой диссертации	10256	100,0	7302	30,4	2954	34,4
По отраслям наук						
медицинские	1373	53,6	967	57,2	406	46,6
фармацевтические	34	47,9	27	50,0	7	41,2

Что касается ведомственного распределения, то по данным Росстата эффективность аспирантуры системы Минздравсоцразвития России в 2005 г. в целом составила 48,6%, при этом эффективность очной аспирантуры выше среднего и составляет 53,7%. Анализ деятельности аспирантуры за 2005 г. в системе Минздравсоцразвития России по отраслям наук показал, что удельный вес защитивших диссертацию в выпуске из аспирантуры по медицинским наукам на 2,3% выше среднего (48,6%) и составляет 50,9%; по фармацевтическим и биологическим наукам несколько ниже – 46,1% и 40,5%, соответственно.

В Российской Федерации подготовка докторантов в 2004 г. осуществлялась всего в 533 организациях, из них в 179 научно-исследовательских институтах и 354 вузах. Подготовка докторантов по фармацевтическим наукам вели только 2 вуза (табл. 5).

Таблица 5 – Число организаций, ведущих подготовку докторантов, по типам организаций и по отраслям наук, 2004 год

Показатель	Всего	НИИ	Вузы
Всего	533	179	354
Отрасли наук: медицинские	58	29	29
фармацевтические	2	0	2

Динамика количественных изменений в работе докторантуры за предыдущее десятилетие тоже в целом положительная. С 1992 по 2002 гг. число докторантов выросло в 2,8 раза, а выпуск из докторантуры – в 2 раза.

Анализ распределения докторантов в выпуске из докторантуры в 2004 г. по отраслям наук показал, что удельный вес докторантов по фармацевтическим наукам составил только 0,1% (табл. 6).

Таблица 6 – Показатели деятельности докторантуры по типам организаций и отраслям наук, 2004 год

Показатель	Всего	%	НИИ	%	Вузы	%
Численность докторантов	4466	100,0	481	10,8	3985	89,2
Прием в докторантуру	1567	100,0	156	10,0	1411	90,0
Выпуск из докторантуры	1451	100,0	155	10,7	1296	89,3
В том числе с защитой диссертации	505	34,8	52	33,5	453	35,0
Выпуск из докторантуры по отраслям наук						
медицинские	86	5,9	21	13,5	65	5,0
фармацевтические	2	0,1	0	0,0	2	0,2
В том числе с защитой диссертации по отраслям наук						
медицинские	43	50,0	8	38,1	35	53,8
фармацевтические	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Ситуация с результативностью докторантуры аналогична результативности аспирантуры, хотя темпы ее несколько ниже. С защитой диссертации в 2004 г. окончили докторантуру 505 человек (34,8% от выпуска). При этом удельный вес защитивших диссертацию в выпуске из докторантуры с 1995 г. возрос на 5,3% (с 29,5 до 34,8%). Однако в НИИ доля выпускников, защитивших диссертации, фактически не меняется (в 1995 г. – 32,0%, а в 2004 г. – 33,5%). В то же время в вузах эффективность докторантуры возросла с 28,6% в 1995 г. до 35,0% в 2004 г. Таким образом, треть обучающихся в вузовской докторантуре выпускается с защитой диссертации.

В то же время в течение последних пяти лет наблюдается рост численности докторантов, выбывших до окончания срока докторантуры (в 2000 г. – 169 чел., 2004 г. – 253 чел.), большая часть приходится на вузовскую докторантуру (в 2000 г. – 148 чел., 2004 г. – 214 чел.).

Таким образом, результативность подготовки профессиональных кадров высшей научной квалификации в аспирантуре и докторантуре невысокая. Результаты диссертационных исследований к защите представляют в среднем по стране только около 30% выпускников аспирантуры и докторантуры. В 2004 г. данные показатели для вузов и научных организаций России составили 31,5% и 34,8%, соответственно. До 30% аспирантов выбывают до окончания срока обучения.

Следует отметить, что численность соискателей ученой степени кандидата наук за прошедшее десятилетие возросла в 2,4 раза (на 32,3 тыс. чел. – с 23, 2 тыс. чел. в 1995 г. до 55,5 тыс.чел.в 2004 г.), по медицинским наукам – в 2,3 раза (на 3,1 тыс. чел.), по фармацевтическим – в 3,8 раза (табл. 7).

Таблица 7 – Динамика численности соискателей ученой степени кандидата наук по отраслям наук, чел.

Показатель	1995 год					2004 год				
	Всего:	НИИ	%	Вузы	%	Всего:	НИИ	%	Вузы	%
Всего	23201	5166	22,3	18035	77,7	55486	8031	14,5	47455	85,5
Отрасли наук										
медицинские	2396	890	37,1	1506	62,9	5503	1452	26,4	4051	73,6
фармацевтические	29	6	20,7	23	79,3	111	5	4,5	106	95,5

В области фармацевтических наук большая часть кандидатских диссертаций (38,8%) защищена лицами, выпущенными из аспирантуры в 2004 году и защитившими диссертацию после окончания срока аспирантской подготовки; 34,9% – соискателями и только 26,4% диссертаций защищена аспирантами, закончившими аспирантуру в срок.

Однако, несмотря на большое количество ежегодно защищаемых кандидатских и докторских диссертаций, потребность отрасли здравоохранения в научных кадрах высшей квалификации удовлетворяется в среднем только на 27-39%. При этом потребность в области фармацевтических наук удовлетворена на 63,3% кандидатами наук и только на 55% докторами фармацевтических наук.

Анализ нормативно-правовой базы в области подготовки научных и научно-педагогических кадров показывает, что, несмотря на немалое число документов, направленных на их поддержку, эффективность их остается незначительной и не в состоянии изменить негативные тенденции в области кадрового потенциала науки (1,5). Начиная с 1992 года, было принято несколько десятков нормативных документов, отражавших попытки государства ослабить или компенсировать негативные последствия переходного этапа для кадров науки и высшего образования. К числу наиболее значимых можно отнести президентскую «Доктрину развития российской науки» (1996 г.), Федеральный закон «О науке и государственной научно-технической политике» (1996 г. с изменениями в 1998, 2000, 2004 гг.), Закон РФ «Об образовании» (1992 г., с изменениями в 1996, 1997, 2000 гг.) и Федеральный закон «О высшем и послевузовском профессиональном образовании» (1996 г., с изменениями в 2000, 2001, 2002 гг.). В марте 2002 г. был подписан Указ Президента РФ «О некоторых мерах по усилению государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и их научных руководителей».

В настоящее время в Российской Федерации действует несколько десятков законодательных актов федерального и регионального уровней. Только за период с 2000 по 2005 гг. было принято более 40 документов, основной задачей которых является сохранение и развитие научного потенциала России как стратегического ресурса страны. Однако многие нормативные документы не подкреплены соответствующим механизмом их применения и финансирования.

С целью совершенствования подготовки и использования научных кадров высшей квалификации необходимо разработать научно-методические основы анализа, планирования и прогнозирования кадровой ситуации в сфере науки, в том числе:

- разработать и утвердить методические рекомендации по определению потребности отраслей экономики в научных кадрах высшей квалификации (для приоритетных направлений науки и критических технологий, с учетом возрастной реабилитации, а также в соответствии с Номенклатурой специальностей научных работников);

- определить принципы формирования госзаказа на подготовку научно-педагогических кадров высшей квалификации;
- разработать и внедрить систему государственного заказа на подготовку научно-педагогических кадров для государственного сектора науки и высшего образования;
- сформировать систему научного аудита и разработать целевые показатели (индикаторы) для оценки эффективности деятельности системы аспирантур и докторантур;
- осуществлять мониторинг кадрового потенциала и среднесрочное планирование потребности в кадрах научно-исследовательских учреждений и вузов;
- усилить контроль за работой Ученых советов научно-исследовательских и образовательных учреждений в области подготовки научных кадров и выполнения планов подготовки кандидатов и докторов наук и др.

Для дальнейшего совершенствования системы послевузовского профессионального образования и повышения эффективности подготовки научных и научно-педагогических кадров необходимо разработать и принять новые нормативные правовые акты по обеспечению деятельности аспирантур и докторантур: пересмотреть Положение о подготовке научно-педагогических и научных кадров в системе послевузовского профессионального образования. Новое Положение о подготовке научно-педагогических и научных кадров должно учитывать структурные изменения в образовании, а также Концепцию модернизации Российского образования на период до 2010 г., Стратегию развития науки и инноваций в Российской Федерации на период до 2015 г., Национальную доктрину образования в Российской Федерации, а также соответствовать действующей нормативно-правовой базе в сфере образования и науки, Гражданскому, Налоговому, Трудовому и Бюджетному кодексам Российской Федерации.

Необходимо четко определить критерии оценки эффективности аспирантуры (докторантуры). Успешным окончанием аспирантуры (докторантуры) считается представление диссертационной работы в диссертационный совет или на кафедру (лабораторию):

- в год окончания аспирантуры (докторантуры);
- или в течение 1-го года после ее окончания,
- или не позднее чем через год после окончания аспирантуры (в соответствии с критериями государственной аккредитации вузов, утвержденными приказом Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 30.09.2005 № 1938).

Целесообразно также определить статус функционального подразделения вуза и НИИ, отвечающего за подготовку научных и научно-педагогических кадров (деканат, отдел), в зависимости от количества обучающихся аспирантов и докторантов. Разработать и утвердить Типовое положение о данном функциональном подразделении.

С целью обеспечения единства образовательного пространства Российской Федерации в системе послевузовского профессионального образования необходимо также утвердить и ввести в действие государственные образовательные стандарты послевузовского профессионального образования по отраслям наук, в том числе по медицинским и фармацевтическим наукам (внести изменения в приказ Минобрнауки России от 05.07.2005 № 189). В связи с этим Минобрнауки России необходимо разработать и утвердить форму документа государственного образца для выдачи лицам, завершившим подготовку по образовательным программам послевузовского профессионального образования, и установить порядок его выдачи.

В настоящее время в системе высшего образования не сформирована специальная программа подготовки, нацеленная на последующую профессиональную научную деятельность. Поэтому целесообразно создать в рамках додипломной подготовки специальные факультеты подготовки научно-педагогических кадров по профильным отраслевым специальностям. Положительный опыт работы Факультета подготовки научно-педагогических кадров Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Росздрава позволяет рекомендовать эту форму подготовки научных кадров.

Сохранение и воспроизводство научного потенциала предполагает повышение мотивации к научно-исследовательской деятельности на основе системы стимулов к результативному труду и повышению его оплаты. Оптимальное решение этой проблемы требует нормального финансирования научных исследований, что привлечет к реализации научно-исследовательских проектов молодых сотрудников, аспирантов и студентов, имеющих желание и навык исследовательской работы.

В связи с этим необходимо создать условия для привлечения и закрепления талантливой молодежи в научно-технической сфере:

1. Рассмотреть вопрос о включении времени обучения в очной аспирантуре и докторантуре не только в стаж научно-педагогической и научной работы, а также и в общий трудовой стаж.

2. Увеличить размеры ежемесячных стипендий для аспирантов и докторантов государственных образовательных учреждений высшего профессионального образования и научных организаций. Размер стипендии аспирантов, докторантов индексировать (может быть, с учетом МРОТ).

3. Аспирантам, обучающимся по очной форме обучения, получающим послевузовское профессиональное образование в имеющих аккредитацию государственных и муниципальных высших учебных заведениях и научных организациях, имеющих лицензии на ведение образовательной деятельности, предоставлять отсрочку от призыва на военную службу на период учебы и защиты квалификационных работ в соответствии с Федеральным законом от 22.08.1996 № 125-ФЗ (в ред. от 31.12.05) «О высшем и послевузовском профессиональном образовании».

Для повышения ответственности научных руководителей и консультантов за ходом подготовки диссертационных исследований, а также повышения качества диссертаций целесообразно также увеличить оплату труда научных руководителей (консультантов): аспирантов – из расчета 75-100 часов на одного аспиранта в год, докторантов – из расчета 100 часов в год на одного докторанта, соискателей – из расчета 50 часов в год на одного соискателя в год. Это будет в большей степени соответствовать трудовым затратам научных руководителей.

В то же время целесообразно ограничить общее количество аспирантов, прикрепляемых к одному научному руководителю – не более 5 человек, и уточнить соответствующую процедуру оформления в учреждении. Требуют также уточнения вопросы утверждения:

- научного руководителя и научного консультанта аспиранту, выполняющему диссертационное исследование по одной специальности;
- научного руководителя – кандидата наук, доцента соискателю.

Учитывая то, что в настоящее время докторантура открыта только в небольшом количестве учреждений (533 организации), целесообразно также рассмотреть вопрос о прикреплении к организации соискателей для выполнения докторской диссертации не только по специальностям, открытым в докторантуре, но и при наличии в учреждении профильных докторских диссертационных советов.

Для анализа состояния подготовки и аттестации научных кадров высшей квалификации в отрасли необходимо создание единой информационно-аналитической базы данных о научном и научно-педагогическом потенциале научных и образовательных учреждений, функционирующих в системе Минздравсоцразвития России, которая должна быть составной частью специальной ведомственной программы «Научные и научно-педагогические кадры здравоохранения», обеспечивающей учет, отбор и подготовку научных кадров высшей квалификации для приоритетных направлений медицинской и фармацевтической науки, важнейших инновационных проектов. Создание единого информационного пространства по планированию подготовки и аттестации научных кадров в соответствии с Номенклатурой специальностей научных работников позволит по-новому сформулировать методические подходы, направленные на совершенствование и развитие системы воспроизводства научных кадров высшей квалификации с учетом отраслевых, территориальных особенностей и региональных потребностей.

Выработка действенной системы мер (экономических, нормативно-правовых, информационных и др.), регулирующих и обеспечивающих создание необходимых условий для воспроизводства научного кадрового потенциала, должна привести к оздоровлению ситуации с кадрами в научно-образовательном комплексе и дать возможность успешной реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения и лекарственного обеспечения.

Библиографический список

1. Реформирование российской науки: анализ и проблемы / Л.Э. Миндели [и др.]. – М.: ЦИСН, 2001. – 232 с.
2. Наука России в цифрах: 2003: стат. сб. – М.: ЦИСН, 2003. – 198 с.
3. Наука России в цифрах: 2004: стат. сб. – М.: ЦИСН, 2004. – 198 с.
4. Наука России в цифрах: 2005: стат. сб. – М.: ЦИСН, 2005. – 192 с.
5. Неволин, В.Н. Актуальные вопросы государственной системы аттестации научных и научно-педагогических работников на современном этапе / В.Н. Неволин. – М.: Издательство ВК, 2005. – 172 с.
6. Российский статистический ежегодник: 2005: стат. сб. – М.: Росстат, 2005. – 819 с.

УДК 614.27:615.256:001.92

О.Г. Ивченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Совершенствование информационного обеспечения различных категорий потребителей контрацептивных лекарственных средств

За последние годы в нашей стране произошли значительные изменения, касающиеся рынка лекарственных средств. Это выражается в быстрых темпах регистрации новых наименований, особенно препаратов импортного производства, значительной разнице цен на лекарственные средства аналогичного действия, активном рекламном воздействии, способствующем дезориентации не только населения, но и специалистов медицинского и фармацевтического профиля. Причиной этих трудностей является недостаточное информационное обеспечение

различных групп потребителей лекарственных средств. Между тем, значение информационных ресурсов в системе лекарственного обеспечения характеризуется исключительной важностью информации для своевременно и эффективно назначения и применения лекарственных средств. Необходимость оптимизации информационного обеспечения сегодня является одним из основных направлений развития системы здравоохранения.

Современные технологии информационного обеспечения должны основываться на изучении информационных потребностей различных категорий потребителей лекарственных средств. Выбор врача определяется уровнем его знаний, клиническим опытом, наличием достоверной информации о лекарственных средствах. Однако огромное количество наименований лекарственных средств, высокая степень обновления номенклатуры затрудняют эту задачу и повышают значимость информационного обеспечения этой категории специалистов.

Работа по улучшению лекарственного обеспечения контрацептивными средствами может дать ожидаемый эффект только в том случае, если работники аптек своевременно проинформированы о наиболее предпочтительной номенклатуре лекарственных препаратов. Это позволит сформировать оптимальные товарные запасы в аптеках и реализовать лекарственные средства в количестве, соответствующем потребностям населения. Согласно современным взглядам на роль пациента в системе здравоохранения он не должен быть всего лишь пассивным потребителем медицинских и фармацевтических услуг. Активная роль пациента, его участие в самостоятельной заботе о своем здоровье налагает на него определенную ответственность.

Выявление информационных потребностей о лекарственных средствах осуществляется на основе методов прикладной социологии. Для проведения исследований мы привлекли две группы промежуточных потребителей: врачей-гинекологов и провизоров-специалистов, которые оценивали контрацептивные ЛС с разных профессиональных позиций, а также конечных потребителей ЛС, применяемых с целью контрацепции.

В результате обработки анкет выяснилось, что только 53% аптечных работников оценили свои знания о контрацептивных средствах как достаточные. Для большинства аптечных работников основные источники информации о контрацептивных средствах – специальная литература и инструкции по применению препаратов.

Врачи-гинекологи получают информацию из справочно-информационных листов, профессиональной прессы и, в меньшей степени, во время личных переговоров с работниками аптек. 62,5% врачей-гинекологов не удовлетворены информацией о контрацептивных средствах, поступающей от аптечных работников; 37,5% врачей считают, что у них нет возможности в полной мере донести информацию о средствах контрацепции до пациента во время приема.

Неудовлетворительную оценку современному состоянию фармацевтической информации дали 67% участников анкетирования, 93% из них считают целесообразным восстановление работы кабинетов фармацевтической информации в лечебно-профилактических учреждениях.

В качестве главного фактора, способствующего рациональному, эффективному и безопасному применению средств планирования семьи и контрацепции конечным потребителем, выступает упреждающая, полная, достоверная и адресная информация о препаратах данной группы. Большинство опрошенных (69%) признали недостаточную информированность в вопросах контрацепции. Среди источников информации о противозачаточных средствах, по мнению респондентов, наиболее приемлемыми являются консультация врача (68% ответов) и специальная литература (45% ответов), затем, в порядке убывания весомости, информация аптечного работника, средства массовой информации, советы знакомых и др.

Кроме этого, все 100% респондентов считают, что проведение своевременных и эффективных информационных мероприятий может существенно снизить распространение аборт и улучшить репродуктивное здоровье женщин.

Как следует из результатов нашего исследования, информационные потребности относительно лекарственных средств, применяющихся с целью контрацепции, имеются у всех категорий потребителей данных лекарственных препаратов. Поэтому информационная работа должна быть разноплановой. Нами определены основные направления и тематика информационной работы с населением, фармацевтическими и медицинскими работниками по рациональному применению контрацептивных лекарственных средств, а также выявленные по результатам социологических исследований оптимальные формы и каналы распространения информации о лекарственных препаратах.

Таким образом, удовлетворение выявленных информационных потребностей различных категорий потребителей контрацептивных ЛС позволит повысить качество лекарственного обеспечения населения.

Библиографический список

1. Божук, С.Г. *Маркетинговые исследования* / С.Г. Божук, Л.Н. Ковалик. – СПб.: Питер, 2003. – 304 с.
2. Дремова, Н.Б. *Потребитель товаров фармацевтического рынка: женский потребительский профиль* / Н.Б. Дремова // *Аптечный бизнес*. – 2006. – № 4. – С. 54-59.
3. Кныш, О.И. *Методологические основы фармацевтического маркетинга в вопросах планирования семьи* / О.И. Кныш, О.А. Васнецова. – Тюмень: Софтдизайн, 1998. – 350 с.
4. Мануилова, И.А. *Актуальные проблемы планирования семьи* / И.А. Мануилова // *Аптека и больница*. – 1996. – № 2-3. – С. 18-21.

УДК 615.15-17

Т.Н. Исавили, Е.В. Калашникова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Особенности корпоративной этики провизора

Люди – это главное богатство страны. Поэтому так важна практическая деятельность врачей и провизоров, которые должны предупреждать и лечить болезни, сохранять здоровье пациентов. Фармацевтическая этика появилась вместе с открытием первых аптек, и на основе общей этики, медицинской этики, этики врача была создана профессиональная этика провизора. «Аптекарь повинен быть искусен, честен, совестен, благоразумен, трезв, прилежен, во всякое время присутствен и исполняющий знание своё всеобщему благу соответственно». Так говорится в опубликованном в 1789 году Аптекарском уставе, вошедшем в свод законов Российской империи. Количество аптек во всём мире постоянно растёт, растёт и в России. В связи с этим появляется необходимость более строгой регламентации фармацевтической деятельности. С переходом фармацевтической отрасли на «рыночные рельсы» в 1995 году Российской фармацевтической ассоциацией был принят «Этический кодекс фармацевтического работника России (провизора и фармацевта)» (ЭКФ). ЭКФ – это «совокупность этических норм и морально-нравственных принципов поведения фармацевтического работника при оказании квалифицированной, доступной и своевременной фармацевтической помощи». Для провизора, как и для врача, принцип Гиппократа является главным: «Прежде всего не вреди жизни, не вреди здоровью больного!» (вольный перевод.) Кодекс определяет отношения между фармработником и обществом, фармработником и пациентом, фармработником и врачом. В своё время А.Д. Апазов говорил, что «в аптечном бизнесе должны работать только честные люди, у которых есть непреложное чувство собственного достоинства. Нравственные устои нашей профессии – это та область, в которой рыночных отношений быть не должно» [1]. Аптечные учреждения, которые ставят перед собой цель – работать так, чтобы посетители остались довольны, приносят большую пользу людям. Очень важно, чтобы провизор овладел искусством общения.

Речь провизора должна быть:

- правильной, построенной в соответствии с современными нормами русского языка;
- вежливой, специалист уважает посетителя, принимает его таким, какой он есть.

Эти принципы являются важными принципами этики общения. Известны ещё частные принципы речевого поведения культурного человека:

- речь должна быть целенаправленной, больной должен понять провизора, согласиться с его аргументами;
- последовательность, логичность, конкретность, точность, чёткость, завершённость речи провизора вызовет у больного желание вновь прийти в эту же аптеку за лекарством, помощью;
- в речи не следует забывать и об эмоциях, но всё хорошо в меру. «Соблюдение принципов речевого поведения определяет современную этику общения в целом» [2].

Известно, что нередко вовремя сказанное слово уже начинает лечить больного. Доброжелательность провизора улучшает состояние здоровья посетителя аптеки. Важно показать, что провизора интересует то, о чём говорит больной. «Да, да, конечно...», «Я Вас внимательно слушаю», «Я Вас понимаю», «Говорите, пожалуйста». Больной должен видеть, что провизор искренен, внимателен и понимает его. Специалист повторяет мысль посетителя: «Если я Вас правильно понял, то ...». Провизор не должен употреблять в речи сложные медицинские термины, когда информирует больного о правилах приёма лекарств, обязан скрывать своё плохое настроение. Часто одинокие пожилые люди приходят в аптеку в надежде поговорить о своих проблемах, болезнях, просят помочь выбрать нужное и недорогое лекарство. Конечно, провизор не назначает лекарства, но дать совет может. Кроме того, провизор должен обстоятельно разъяснять больному, какие побочные эффекты вызывают те или иные лекарства. С годами меняются и посетители аптек, они задают больше вопросов, их как и прежде интересует цена, они недоверчивы, критичны. Ссоры, разговоры между сотрудниками аптек неприятны больным. Опрятный внешний вид провизора помогает установить доверительные отношения с больными.

В современной теории коммуникации под *метаязыком* понимается язык, который скрыт под обычным разговором и осуществляет функцию сокрытия истинного смысла, выраженного обычным языком. «Метаязык чаще ощущается, чем непосредственно воспринимается, – он также домысливается. Поэтому пользоваться метаязыковыми возможностями общения следует осторожно» [3].

Приведём ряд примеров из лексикона современных провизоров, работающих в аптеке.

Словоупотребление

Эта мазь-новинка!

Говорят, это помогает!

Сравнительно недорогое лекарство!

Перевод (метаязык)

Попытайтесь применить, гарантировать успех сложно.

Имейте в виду, результата может не быть.

Нет смысла тратить на него деньги!

Провизоры, решая свою главную задачу, настоятельно советуют никогда не покупать лекарства с рук, по объявлению, в сомнительных аптечных киосках.

Совместными усилиями врач и провизор – специалист в области лекарствоведения – призваны добиваться эффективности и безопасности в лечении больных.

Библиографический список

1. Апазов, А.Д. *Нравственность фармацевта – понятие нерыночное* / А.Д. Апазов // *Экономический вестник фармации.* – 2001. – № 2. – С. 16.
2. Буров, А.А. *Практикум по культуре речи* / А.А. Буров, О.А. Класовская. – Пятигорск, 2000. – С. 28.
3. Бурова, Г.П. *Русский язык и культура речи* / Г.П. Бурова. – Пятигорск, 2002. – С. 70.

УДК 661.12:006.03(477)

А.В. Кайдалова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Роль документации в производстве лекарственных средств в соответствии с требованиями GMP

В связи со сложившейся в Украине экономической и политической ситуацией, а именно с интеграцией Украины в Европейский Союз, фармацевтическим предприятиям необходимо переориентироваться на выпуск продукции высокого качества, который достигается путем внедрения системы качества ISO 9001:2000 и Належащей производственной практики (GMP).

Одним из основных условий производства лекарственных средств и торговли ими на рынках зарубежных стран является обеспечение качества, в первую очередь за счет выполнения принципов и правил GMP. В большинстве стран мира, в которых они введены, стандарты носят обязательный характер. На сегодняшний день национальные правила GMP полностью гармонизированы с соответствующими правилами GMP ЕС.

Введенная в Украине сертификация предприятий на соответствие условий производства требованиям GMP способствует усилению их конкурентоспособности, экспортного потенциала, обеспечения качества.

Одним из главных и важных требований GMP является документирование технологических процессов, которое включает производство и контроль качества.

По требованиям системы качества каждый производитель должен иметь систему документации, дающую возможность проследить весь процесс производства лекарственного средства.

В соответствии с требованиями GMP предприятие должно иметь на производстве следующую документацию: спецификации, производственные рецептуры и инструкции, методики и протоколы. Первостепенную важность имеет четкость документов, что предотвращает ошибки.

Проанализировав систему документации, можно сказать, что документация предприятия образует единую структуру, которая условно разделяется на две основные группы: документация внешнего происхождения и внутренняя документация. Документация внешнего происхождения представляет собой документы разрабатываемые, как правило, вне предприятия. Данная группа включает: различные нормативные документы (законы, фармакопеи, распоряжения и т.д.), лицензии, дающие разрешение на производство, оптовую продажу, аттестаты аккредитаций, сертификаты, международные, государственные, отраслевые стандарты, аналитическую нормативную документацию, технологические регламенты, пакет документов по валидации производителя оборудования, договорные документы, письма, факсы, рекламации потребителей, заключения инспекций и др.

Внутренняя документация предприятия может быть условно разделена на две группы: первая группа – регистрирующая, вторая – регламентирующая.

К первой группе можно отнести три уровня.

1 уровень – регламентирует деятельность предприятия в целом. К нему относятся: философия и миссия предприятия, политика, цели, руководство в области качества, комплексный план по усовершенствованию системы управления качеством, устав, коллективный договор, организационная структура, штатное расписание, приказы, распоряжения, организационные стандарты предприятия, досье производственного участка, валидационный мастер-план предприятия.

2 уровень – описывает выполнение процессов, это руководство по качеству процессов, планы качества (на функциональном уровне), положения о структурных подразделениях, служебные записки, регистрационное досье, досье спецификаций на препарат, валидационный мастер-план участка.

3 уровень – описывает выполнение подпроцессов. Включает в себя документированные методики, реестры, должностные инструкции, документы по личному составу, инструкции по охране труда, противопожарной безопасности, методики контроля качества, инструкции по упаковке, технологические инструкции, программы, стандартные операционные процедуры.

Вторую группу представляет **4 уровень**, который классифицирует данные о результатах деятельности. К нему относятся: отчеты о внутренних аудитах, протоколы несоответствий по результатам аудитов, журналы,

отчеты, акты при приемке дел, уничтожения документов, документы по личному составу (личные дела, трудовые книжки), протоколы. В каждом уровне документы можно разделить на три подгруппы: документы системы качества, организационно-распорядительные документы и документация производства и контроля качества (GMP).

Документация составляет неотъемлемую часть системы качества предприятия. Учитывая требования GMP, фармацевтические предприятия должны установить собственный порядок составления, пересмотра, утверждения и обращения документации. Важным аспектом является то, что при инспектировании эта документация должна быть признанной отвечающей требованиям. Методики системы качества должны составлять основную часть документации, используемой для общего планирования и управления различными видами деятельности. Документы необходимо регулярно пересматривать и поддерживать в соответствии с современными требованиями.

Таким образом, в ходе исследования были изучены требования законодательных актов Украины и Европейского Союза по документообороту ЛС, предложена схема документации предприятия с учетом требований GMP и ISO, которая подготовлена к внедрению на фармацевтических предприятиях.

Библиографический список

1. *Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика: руководство 42-01-2001.* – Киев: МОЗ Украины, 2001.
2. *Лекарственные средства. Технологический процесс. Документация: руководство 42-01-2003.* – Киев: МОЗ Украины, 2003.
3. *ГСТУ ИСО 9001:2000 Системы управления качеством. Требования.* – Киев: Госстандарт Украины, 2001.
4. *Басовский, Л.Е. Управление качеством / Л.Е. Басовский, В.Б. Протасьев.* – М.: ИНФРА, 2000.

УДК 614.27:615.12:658.817

Н.Ш. Кайшева, Б.П. Бучнев, А.Ш. Кайшев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Алгоритм применения метода анализа безубыточности при реализации аптеками маловостребованных лекарственных средств

Целью исследования явилась возможность применения метода анализа безубыточности для снижения аптеками финансовых потерь в случае реализации маловостребованных лекарственных средств (ЛС) на примере антидотов. Выбор антидотов связан с тем, что они являются ЛС первой необходимости при интоксикациях и могут быть как особо востребованными, так и маловостребованными, что необходимо учитывать при определении потребности в них. Результаты анализа безубыточности можно использовать при планировании аптечного ассортимента и закупок, что важно в условиях рыночной экономики.

Для определения влияния изменения цены или количества реализуемых антидотов на размер прибыли, получаемой аптеками, использован метод анализа безубыточности [1], основанный на установлении зависимости между расчетом потребности и расходами в течение определенного периода. Возможность применения метода анализа безубыточности при разработке ассортиментного плана в ситуации падения спроса на один из реализуемых антидотов можно продемонстрировать на примере деятельности аптеки № 292 г. Пятигорска. Аптека реализует уголь активированный, трилон Б, унитиол; спрос на уголь активированный и трилон Б стабилен, на унитиол снизился. У аптеки есть возможность заменить унитиол на энтеросгель (антидот широкого спектра действия), имеющий меньшие переменные затраты; однако розничная цена энтеросгеля ниже, чем унитиола на 170 руб. В этом случае необходимо определить возможность сохранения выручки при замене от реализации на базисном уровне в объеме 1300 тыс. руб. в месяц. Постоянные затраты при обоих вариантах составляют 320 тыс. руб. Исходные данные приведены в таблице (вариант 1 – реализация аптекой унитиола; вариант 2 – реализация аптекой энтеросгеля).

Таблица 1 – Исходные данные для возможного изменения ассортиментного плана

Наименование ЛС (лек. форма, дозировка)	Цена единицы ЛС, руб.	Переменные затраты на одно ЛС, руб.	Удельный вес в объеме реализации, %	
			вариант 1	вариант 2
Уголь активированный (табл. № 10)	2	0,8	30	30
Трилон Б (пор. 100 г)	66	25	30	30
Унитиол (амп. № 10)	340	120	40	—
Энтеросгель (пор. 225 г)	170	58	—	40
Итого	—	—	100	100

Рассчитать величину прибыли для первого варианта ассортиментного плана можно по следующему алгоритму.

1. Выручка от реализации каждого антидота (произведение объема базисного уровня на долю каждого ЛС в общем объеме выручки) составит: уголь активированный: $1300 \times 0,3 = 390$ тыс. руб.; трилон Б: $1300 \times 0,3 = 390$ тыс. руб.; унитиол: $1300 \times 0,4 = 520$ тыс. руб. Итого: 1300 тыс. руб.

2. Количество реализуемых антидотов (отношение выручки от реализации по каждой ассортиментной позиции к цене единицы продукции): уголь активированный: $390000/2 = 195000$ упаковок; трилон Б: $390000/66 = 5909$ упаковок; унитиол: $520000/340 = 1529$ упаковок.

3. Совокупная маржинальная прибыль по каждой ассортиментной позиции составит: уголь активированный: $(2-0,8) \times 195000 = 234000$ руб.; трилон Б: $(66-25) \times 5909 = 242269$ руб.; унитиол: $(340-120) \times 1529 = 336380$ руб.

4. Совокупная маржинальная прибыль на весь объем реализации: $234000 + 242269 + 336380 = 812649$ руб.

5. Чистая прибыль (разность между совокупной маржинальной прибылью на весь объем реализации и постоянными затратами): $812649 - 320000 = 492649$ руб.

Для сравнения выгодности двух вариантов достаточно заменить унитиол на энтеросгель, т.к. доли угля активированного и трилона Б в объеме реализации постоянны, значит, выручка от реализации энтеросгеля также составит 520 тыс. руб.

Количество реализуемого энтеросгеля равно: $520000/170 = 3059$ упаковок

Совокупная маржинальная прибыль по энтеросгелю составит: $(170-58) \times 3059 = 342608$ руб., а совокупная маржинальная прибыль с учетом замены унитиола на энтеросгель составит: $234000 + 242269 + 342608 = 818877$ руб. Тогда чистая прибыль по второму варианту составит: $818877 - 320000 = 498877$ руб.

Это на 6228 руб. ($498877 - 492649$) больше, чем по первому варианту, что вызвано более высокой прибыльностью энтеросгеля по сравнению с унитиолом. Доля маржинальной прибыли в цене унитиола составит: $(340-120)/340 = 0,6$, в цене энтеросгеля: $(170-58)/170 = 0,7$. Этот вывод подтверждает и показатель рентабельности продаж: для первого варианта: $492649/1300000 \times 100 = 37,9\%$, для второго варианта: $498877/1300000 \times 100 = 38,4\%$. Таким образом, аптека может заменить в ассортиментном плане унитиол на энтеросгель, что даже при сохранении выручки от реализации на базисном уровне принесет ей дополнительную прибыль.

Чтобы определить возможность безубыточного снижения аптекой объема реализации данного ЛС можно проанализировать разницу между фактическим, плановым и безубыточным объемами реализации. Учитывая вышеприведенные показатели по реализации энтеросгеля, чистую прибыль можно рассчитать по разности между плановой совокупной маржинальной прибылью и постоянными затратами: $342608 - 320000 = 22608$ руб. Критический объем продаж составит: $320000/(170-58) = 2857$ упаковок (точка безубыточности). Таким образом, аптека не может, не потерпев убытка, реализовать менее 2857 упаковок энтеросгеля. Зона безопасности (порог безопасности), представляющая собой разность между плановым и критическим объемами реализации, составит: $3059 - 2857 = 202$ упаковки. Относительный уровень безопасности (отношение зоны безопасности к плановому объему реализации) составит: $(3059 - 2857) \times 100/3059 = 6,6\%$. Значит, если фактический объем реализации окажется меньше запланированного более чем на 6,6%, то аптека перешагнет порог безопасности и понесет убыток.

Таким образом, показан алгоритм использования метода анализа безубыточности при изменении ассортимента и потребности в аналогичных ЛС для расчета прибыли. Анализируя безопасность реализации антидотов, определена зона безопасности, превысив который аптека может понести убыток.

Библиографический список

1. Ильенкова, Н.Д. Спрос: анализ и управление / Н.Д. Ильенкова // под ред. И.К. Беляевского. – М.: Финансы и статистика, 1997. – 160 с.

УДК 615.224.03:614.27

Н.Ш. Кайшева, Р.В. Тавакалян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Результаты экспертных оценок антигипертензивных лекарственных средств

Целью исследования явился анализ результатов анкетирования врачей и провизоров по использованию наиболее распространенной группы антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) – блокаторов кальциевых каналов.

Для исследования применен метод экспертных оценок [1]. В качестве экспертов выбраны врачи (11 кардиологов и невропатологов) и провизоры (25 человек) аптек городов Кавказских Минеральных Вод. Анкеты для врачей включали вопросы по оценке эффективности ЛС, исходя из механизмов действия и степени выраженности основных и побочных эффектов. Анкеты для провизоров состояли из вопросов о стоимости ЛС (использованы средние оптовые цены).

Выбор блокаторов кальциевых каналов из всех групп антигипертензивных ЛС наряду с их обширностью связан с тем, что ЛС этой группы эффективны практически для всех категорий больных с артериальной гипертонией, особенно для лиц старшего возраста. Они применяются как для коррекции эпизодически повышенного артериального давления, так и гипертонических кризов и тяжелых форм артериальной гипертонии.

Сравнительная характеристика блокаторов кальциевых каналов по выраженности основных и побочных эффектов приведена в табл. 1 (число знаков «+» означает выраженность эффекта).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика эффектов блокаторов кальциевых каналов

Международное наименование ЛС	Улучшение кровотока		Снижение				Нарушение проводимости миокарда
	сердца	мозга	тонуса сосудов	силы сокращений сердца	возбудимости сосудодвигательного центра	сокращений сердца	
Верапамил	++++	++	++++	++++	++	+++++	+++++
Дилтиазем	+++	+++	+++	++	+	+++++	++++
Нифедипин	++++	++++	+++++	+	+	0	0
Никардипин	+++++	+++	++++	0	0	0	0
Нимодипин	+++	+++++	++	0	+	0	0
Флунаризин	+	+++++	+	+	+	0	0

Амлодипин, исрадипин, лацидипин, нисолдипин, нитрендипин, риодипин, фелодипин по своим эффектам близки к нифедипину, а циннаризин – к флунаризину.

Данные табл. 1 показывают, что основные эффекты нимодипина, флунаризина и циннаризина направлены на улучшение мозгового кровотока. Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данной группы, – резкое снижение артериального давления, тахикардия, головная боль, усиление диуреза.

Блокаторы кальциевых каналов отличаются друг от друга по длительности действия, а значит, по числу приемов в сутки. Наиболее короткое действие у нифедипина, никардипина, верапамила, дилтиазема, форидона, исрадипина нисолдипина, нитрендипина, у остальных – длительное действие.

При выборе ЛС, кроме основных и побочных эффектов, следует учитывать экономический эффект: стоимость суточной дозы ЛС (табл. 2).

Таблица 2 – Обоснование выбора блокаторов кальциевых каналов для терапии умеренной артериальной гипертонии

Наименование ЛС		Разовая доза, мг	Цена суточной дозы, руб.	Ранг выбора
МНН	Торговое			
<i>ЛС длительного действия</i>				
Амлодипин	Норваск	5	4060	5
Исрадипин	Ломир ретард	5	3406	4
Лацидипин	Лаципил	4	2900	3
Нитрендипин	Унипресс ретард	20	847	1
Верапамил	Изоптин SR	240	1141	2
<i>ЛС средней длительности действия</i>				
Исрадипин	Ломир	2,5	3373	6
Нитрендипин	Унипресс	10	1015	3
Нифедипин	Адалат ретард	20	2293	5
Верапамил	Лекоптин ретард	120	645	2
Дилтиазем	Алдизем	90	1133	4
<i>ЛС короткого действия</i>				
Верапамил	Верапамил	40	480	3
Нифедипин	Адалат	10	2293	6
Риодипин	Форидон	10	180	1
Дилтиазем	Кардил	60	2892	6

Данные табл. 2 показывают, что при неосложненном течении мягкой и умеренной форм артериальной гипертонии, препаратом выбора из блокаторов кальциевых каналов является нифедипин. Экономически более оправдано применение его препаратов, выпускаемых под торговыми названиями фенигидин, фенамон, гипернал, нифенат, коринфар. Препараты средней и большой длительности более удобны в применении, но их цена выше эквивалентной суточной дозы препаратов короткого действия. Препараты дилтиазема при близких к производным нифедипина показателях ожидаемой эффективности по цене суточной дозы не являются оптимальными.

Проведенная фармакоэкономическая оценка блокаторов кальциевых каналов по основным и побочным фармакологическим эффектам, а также экономическим эффектам (стоимости суточной дозы) позволила обосновать выбор ЛС для лечения артериальной гипертензии.

Библиографический список

1. Лобутева, Л.А. Организация фармацевтической помощи: Системный маркетинговый подход / Л.А. Лобутева, П.В. Лопатин, Л.П. Чекова. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 174 с.

УДК 615.12:614.35(470.630)

Н.Ш. Кайшева, С.Т. Фахириди, М.М. Хачатрян, Ф.В. Шабанов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Обеспечение безопасности потребления реализуемых в Ставропольском крае лекарственных средств

Целью исследования явилось изучение отчетных документов, направленных на контроль качества и обеспечение безопасности потребления реализуемых в Ставропольском крае лекарственных средств (ЛС) для систематизации характера выявленных нарушений.

В работе использованы статистические методы исследования, метод документального анализа, региональный подход. Источниками информации служили статистические материалы информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения и социального развития Ставропольского края [1], акты экспертизы фармацевтической деятельности аптечных учреждений Ставропольского края, протоколы испытаний и экспертиз, проведенных органами государственного контроля (надзора).

Краевым центром сертификации и контроля качества ЛС ежегодно обеспечивается «входной» контроль качества ЛС до момента поставки их в розничные и лечебно-профилактические учреждения. За 2004 год в крае проведено 5588 анализов и проверено 160317 серий лекарственных препаратов. Из них на оптовых фармацевтических предприятиях края выявлено 101 забракованное ЛС и 35 фальсифицированных ЛС. В 2005 году Краевым центром сертификации и контроля качества ЛС проанализировано 1250 наименований ЛС, забраковано 38 наименований, из них 24 наименования – ЛС отечественного производства, 11 – зарубежного производства и 3 – производства стран СНГ. В течение 2005 года в крае выявлено 19 наименований фальсифицированных лекарственных препаратов, информация о которых была направлена в Росздравнадзор и правоохранительные органы края.

Кроме того, в аптечные учреждения регулярно поступают информационные письма Росздравнадзора об изъятии недоброкачественной продукции. Аптечные учреждения сообщают о наличии или отсутствии забракованных ЛС и изъятии их из реализации.

В период 25.02.05-25.04.05 гг. в Пятигорске проводилась операция «Таблетка», цель которой состояла в контроле деятельности аптечных учреждений города. Для сокращения числа проверок со стороны различных ведомственных и вневедомственных органов, данная проверка носила комплексный и плановый характер. Проверка проводилась специальной комиссией, в состав которой входили сотрудники МВД, специалисты территориального органа здравоохранения, департамента потребительских цен, управления по борьбе с экономическими преступлениями, Роспотребнадзора. Проверено 11 аптечных учреждений с муниципальной (аптека № 4, аптечные пункты № 2 и № 4 центральной городской больницы, курортной поликлиники им. Пирогова, рынка «Люди́ла») и частной формой собственности (аптека «Летар», аптечные ООО «Гиги́ея», «Стройтехцентр», Федоровой В.М., аптечный магазин «Лавка жизни», аптечный киоск «Лимитед»).

По итогам контроля должностными лицами, осуществлявшими надзор, составлены акты экспертизы фармацевтической деятельности аптечных учреждений, составлены протоколы и даны предписания об устранении выявленных нарушений. В 11 учреждениях выявлены правонарушения, соответствующие следующим статьям Кодекса об административных нарушениях [2]: статья 14.2. «Незаконная продажа товаров, свободная реализация которых запрещена или ограничена»; статья 14.4. «Продажа товаров, выполнение работ либо оказание населению услуг ненадлежащего качества или с нарушением санитарных правил»; статья 14.6. «Нарушение порядка ценообразования»; статья 14.8. «Нарушение иных прав потребителей»; статья 14.15. «Нарушение правил продажи отдельных видов товаров».

Кроме того, комиссией отмечены и другие нарушения: реализация ЛС без выдачи покупателю кассового чека; отсутствие удостоверения качества на БАДы; отпуск ЛС «Ливиа́л» без рецепта; отсутствие инструкции по применению ЛС; неверное выставление товаров на прилавок; нарушение требований температурного режима хранения ЛС. Среди особо востребованных ЛС зачастую отсутствовали препараты из групп: сердечно-сосудистых (предуктал, кардикет, трентал), ноотропов (пирасетам), ферментов (панкреатин), инсулинов (микстарт, лонгус). В аптечном частном предприятии В.М. Федоровой были обнаружены фальсифицированные ЛС: кавинтон, но-шпа (4 ампулы).

По результатам проверок комиссией направлено в лицензионный комитет представление на приостановление действия лицензии отдельных аптечных учреждений на реализацию ЛС.

Таким образом, систематический «входной» контроль качества ЛС до момента поставки их в розничные и лечебно-профилактические учреждения, осуществляемый Краевым центром сертификации и контроля качества ЛС, а также комплексные проверки деятельности аптечных учреждений позволяют обеспечить безопасность потребления реализуемых в крае лекарственных средств.

Анализируя факторы, способствующие нарушениям в деятельности аптечных организаций, в качестве наиболее значимых можно отметить следующие:

- несовершенство нормативно-правовой базы в сфере обращения ЛС;
- присутствие на фармацевтическом рынке большого числа посредников, что затрудняет эффективное внедрение мер контроля со стороны государства;
- несовершенство практики контроля качества ЛС;
- неэффективное сотрудничество между заинтересованными сторонами.

Для решения вышеперечисленных проблем необходима разработка комплексного методического подхода, в котором будет определена модель системы контроля в сфере обращения фармацевтических товаров.

Библиографический список

1. *Здоровье населения и здравоохранение Ставропольского края 2005 год / Материалы информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения и социального развития Ставропольского края. – Ставрополь, 2006.*
2. *Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях. – М.: ЭЛИТ, 2006. – 248 с.*

УДК 616.89.03:614.27

Н.Ш. Кайшева, Л.А. Федорова, С.Ш. Кайшева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Анализ социально-демографических и клинико-экономических характеристик психически больных

Целью исследования явилось изучение некоторых факторов, влияющих на стоимость лекарственной терапии психически больных на стационарном этапе оказания психиатрической помощи. К числу таких факторов относятся социально-демографические и клинико-экономические характеристики пациентов.

Методом сплошной бесповторной выборки [2] проанализированы данные историй болезни пациентов краевых психиатрических больниц № 1 и № 2 (г. Ставрополь) за 2004-2005 гг. (117 историй болезни).

Социально-демографические и клинико-экономические характеристики психически больных были рассмотрены как в общей популяции пациентов изучаемых нозологий (шизофрения, олигофрения, психозы, психические расстройства непсихотического характера), так и в рамках выделенных клинико-статистических групп (КСГ) на основе ведущего синдрома, что позволило выявить некоторые отличия. Объектом исследования преимущественно служили истории болезней пациентов с диагнозом шизофрения. Выбор данного контингента пациентов для изучения обусловлен наибольшей распространенностью и степенью тяжести шизофрении из всех нозологий психических заболеваний (в наших исследованиях удельный вес данной патологии в стационаре составил 37%). Второе место в структуре заболеваемости психических болезней заняла олигофрения (28%), затем – психозы (22%) и психические расстройства непсихотического характера (13%). Выявлено, что заболеваемость психическими болезнями среди женщин (64%) преобладает над заболеваемостью среди мужчин. Большинство пациентов являются нетрудоспособными.

Среди пациентов с диагнозом шизофрения, переведенных на инвалидность, преобладали лица со средним образованием (42%). Наименьшее количество больных отмечено с высшим (15%) и неполным высшим образованием (24%), что свидетельствует о сохранении определенных возможностей их социально-трудовой адаптации. Остальные 19% пациентов не имели образования. Установлено, что в 2005 г. по сравнению с 2004 г. произошло значительное «омоложение» больных с диагнозом шизофрения. Так, в 2004 г. лиц в возрастном интервале 20-30 лет было 16%, а в 2005 г. – 25%. Наибольшие средние сроки госпитализации прослеживаются в возрастной группе 55-60 лет, что можно объяснить высокой степенью тяжести заболеваний, а также трудностями социальной адаптации, невозможностью самообслуживания.

В условиях дефицита материальных и финансовых ресурсов, как показывает зарубежный и отечественный опыт [1,3], в качестве нормативов финансирования психиатрических учреждений может использоваться система КСГ. Выделены три КСГ: острый приступ шубообразной шизофрении, неблагоприятный вариант параноидной шизофрении, приступообразно-прогредиентный тип параноидной шизофрении. Анализ клинико-экономических показателей выделенных КСГ показал, что наименьшая средняя давность заболевания – 10 лет отмечается в группе с острым приступом шубообразной шизофрении, что свидетельствует о позднем начале за-

болевания и, следовательно, малой доле больных со «стажем» болезни 15 и более лет. Наибольшая давность заболевания – 19 лет – установлена при всех формах параноидной шизофрении. Максимальная средняя продолжительность лечения (76 дней) отмечена в группе с неблагоприятным типом параноидной шизофрении, что, по-видимому, связано с малой эффективностью лечения больных в стадии дефекта личности (очень глубокая депрессия, стойкий галлюциноз). Минимальная средняя продолжительность терапии (51 день) наблюдалась в группе с острым приступом шубообразной шизофрении, т.к. в данном случае требуется лишь купировать приступ у пациентов.

Контингент больных санаторного отделения психиатрических больниц представлен пациентами с психическими заболеваниями (47%) и больными с пограничными психическими состояниями (53%); 86% всех больных являются неработающими. Из трудоспособных больных наибольшее количество пациентов (22%) имеют диагноз депрессия. Социальный статус пациентов имеет свои особенности с учетом нозологии. Почти половина больных маниакально-депрессивным психозом, органическим поражением центральной нервной системы и шизофренией являются инвалидами. Наибольшую давность заболевания имеют пациенты с диагнозом маниакально-депрессивный психоз и шизофрения (13 и 14 лет соответственно), поскольку названные заболевания трудно излечимы. Наибольшая средняя длительность лечения отмечена для пациентов маниакально-депрессивным психозом и шизофренией (63 и 61 койко-день соответственно).

Все названные группы больных в периоды ремиссий, а также при первых симптомах обострения психических заболеваний наблюдаются в психоневрологических диспансерах и кабинетах, поэтому аналогичный анализ социально-демографических и клинико-экономических характеристик будет проведен на амбулаторном этапе оказания психиатрической помощи.

Таким образом, среди психических заболеваний преобладает шизофрения, особенно параноидная шизофрения. Большинство пациентов являются нетрудоспособными. Наименьшая давность заболевания отмечена в группе с острым приступом шубообразной шизофрении, наибольшая – при всех формах параноидной шизофрении. Максимальная продолжительность лечения выявлена в группе с неблагоприятным типом параноидной шизофрении, минимальная – в группе с острым приступом шубообразной шизофрении. Следовательно, нозологическая форма заболевания и ведущий синдром оказывают влияние на такие клинико-экономические характеристики, как давность заболевания и средняя продолжительность лечения, определяющие стоимость лекарственной терапии.

Библиографический список

1. Бояджан, В.А. Система диагностически связанных групп как инструмент определения стоимости больничного лечения в условиях медицинского страхования / В.А. Бояджан, О.Н. Гаенко // *Проблемы социальной гигиены и истории медицины.* – 1996. – № 3. – С. 41-44.
2. Маркетинговые исследования потребителей медицинских и фармацевтических товаров и услуг: методическое пособие / Н.Б. Дремова [и др.]. – Курск, 2001. – 94 с.
3. Саповский, С.М. Система обеспечения лекарственными средствами в России / С.М. Саповский // *Фармация.* – 1993. – № 4. – С. 6-8.

УДК 615.1:519.687

Н.Н. Карева, Ю.А. Васягина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Анализ причин отказов в отпуске лекарственных средств гражданам, имеющим право на государственную социальную помощь

Программа дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) – масштабный проект, ставящий во главу угла доступность лекарственной помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной помощи. Тем не менее в настоящее время при реализации программы остается ряд проблем, которые не позволяют эффективно использовать её ресурсные мощности. По данным мониторингов, проводимых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, респонденты из числа отдельных категорий населения отмечают следующие отрицательные моменты: большие очереди на прием к врачу, очереди в аптеках, недостаток информации. Значительная часть граждан, имеющих право на набор социальных услуг, выбирает ежемесячные денежные выплаты, называя в качестве причины отказ в отпуске препаратов [2,3,4].

Интервьюирование работников аптечных организаций Санкт-Петербурга показало, что основными причинами отказов в отпуске лекарственных средств по льготным рецептам являются отсутствие препарата в аптеке, неправильное оформление рецептурного бланка. Если проблема дефектуры требует четкой организации системы управления товарными запасами, налаженного взаимодействия уполномоченной фармацевтической фирмы и аптек, то на правильном оформлении льготного рецепта необходимо сделать акцент, обратив на это внимание врачей. Мы провели анализ 1500 неправильно выписанных рецептов, что составило 12,6% от общего количест-

ва поступивших в исследуемые аптеки льготных рецептов. Всего выявлено 28 типов ошибок при заполнении рецептурных бланков на льготные лекарственные средства. В табл. 1 перечислены основные ошибки, допущенные при выписывании льготных рецептов.

Таблица 1 – Анализ оформления забракованных льготных рецептов

Показатель	%
Отсутствует печать ЛПУ «Для рецептов»	17
Неправильно указан адрес пациента	11
Неправильно указана дозировка лекарственного средства	10
Лекарственное средство выписано по торговому наименованию без согласования с врачебной комиссией	9
Не указано количество лекарственного средства	1,5
Не указан способ приема лекарственного средства	1,5
Прочие	60,5*

*Примечание: в одном рецепте могло быть допущено несколько ошибок.

В качестве прочих ошибок следует указать отсутствие личного кода, печати и/или подписи врача, даты выписки рецепта, даты рождения, ФИО пациента, неразборчивый почерк врача, исправления в рецепте.

Большую настороженность вызывает такой пункт, как «неправильно указана доза лекарственного средства». По объективным причинам понятно, что врач может сделать ошибку при указании каких-либо цифровых реквизитов (страховой номер индивидуального лицевого счета, номер полиса обязательного медицинского страхования, номер серии рецепта, код лечебно-профилактического учреждения, врача, заболевания и др.) или при оформлении льготного рецепта официальными реквизитами: штампы, печати, подписи. Но как можно объяснить ошибки врачей в указании дозировки, названия, количества упаковок лекарственных препаратов, необходимых для лечения больного? Существенным требованием Министерства здравоохранения и социального развития РФ является выписка рецептов на лекарственные средства, отпускаемые на льготных условиях, по международным непатентованным наименованиям (МНН). В большинстве европейских стран одним из наиболее востребованных механизмов рационального льготной фармацевтической помощи является развитие рынка для дженериков: составление перечней и назначение лекарственных средств именно по МНН [1]. Данное требование позволяет сдерживать предложение лекарственных средств на льготных условиях и существенно упрощает решение задачи по рациональному распределению и отпуску льготных препаратов.

Кроме того, приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 февраля 2006 года № 97 «О порядке выписывания рецептов на лекарственные средства отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, в рамках реализации дополнительного лекарственного обеспечения» в случае нетипичного течения болезни, при наличии осложнений, при индивидуальной непереносимости разрешает выписку рецептов по торговому наименованию. Лечащий врач обязан согласовать назначение и выписку указанного препарата с врачебной комиссией лечебно-профилактического учреждения.

Несоблюдение врачами требований нормативного правового регулирования выписывания рецептов на лекарственные средства в системе ДЛО приводит к большому числу отказов в отпуске льготных препаратов и усугубляет и без того напряженную социальную ситуацию.

Библиографический список

1. Altman, S.H. Controlling spending for prescription drugs / S.H. Altman, C. Parks-Thomas // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – № 346. – P. 855-856.
2. Абрамова, С. ДЛО: диагностируем и резюмируем / С. Абрамова, Ю. Анпилогова // *Российские аптеки*. – 2006. – № 10. – С. 8-10.
3. Тельнова, Е.А. Критический анализ состояния системы лекарственного обеспечения льготной категории населения / Е.А. Тельнова // *Фармация*. – 2006. – № 3. – С. 6-9.
4. Хабриев, Р.У. Благодаря программе ДЛО темпы роста российского фармрынка оказались самыми высокими в мире / Р.У. Хабриев // *Ремедиум*. – 2006. – № 4. – С. 36-39.

УДК 658.64:617.751-073.581

Е.В. Ким, Е.А. Попова, Т.И. Кабакова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Социологические исследования посетителей магазинов «Оптика»

Среди направлений маркетинговых исследований в фармацевтических организациях большое место занимает изучение проблем потребителей, так как именно поведением потребителей, их мотивацией обусловлены, в конечном счете, результаты финансовой деятельности и позиция фармацевтических организаций на рынке.

В настоящее время специалистами фармацевтической практики все чаще проводятся маркетинговые исследования потребителей медицинских и фармацевтических товаров и услуг, выполняемых с использованием социологических методов, таких как анкетирование и интервьюирование посетителей. Основной целью маркетинговых исследований потребителей является определение рыночного сегмента как части целевого рынка с однородными требованиями потребителей к товару [3].

В связи с тем, что в зоне коммерческих интересов каждого магазина «Оптика» находятся покупатели разных половозрастных групп с разными покупательскими возможностями, спрос широк и разнороден. Поэтому следует проводить сегментацию и определять, интересы какого сегмента покупателей будут удовлетворены главным образом [1,2].

Основные критерии сегментации покупателей магазинов «Оптика» нами подразделены на три группы, в которых выделены преимущества и недостатки.

- Основные критерии: демографические, географические и социологические (возраст, пол, доход, социопрофессиональная категория, уровень образования).

Преимущества: легкодоступная информация.

Недостатки: информация носит описательный, а не объяснительный характер, не содержит сведений о поведенческих типах покупателей.

- Критерии поведения по отношению к товару (среднее количество приобретенных товаров, уровень и характер требований к качеству товара, покупательские предпочтения и т.д.).

Преимущества: вариативность, часто качественная; это объяснительные критерии.

Недостатки: информация может быть неоперативной.

- Критерии стиля жизни.

Преимущества: существующая типология; это информация, легко воспринимаемая собеседником.

Недостатки: необходимость проведения в данной зоне опросов, результаты которых сложно использовать.

После проведения анализа сегментов рынка и выбора «своих» групп покупателей переходили к позиционированию фармацевтического предприятия. При этом учитывали, что стратегии позиционирования различаются в зависимости от товара, потребителя и конкуренции:

- чтобы определить позиционирование на уровне товара, нужно, чтобы товары соответствовали потребностям клиентов данной целевой группы (технически, эстетически, по цене и т. д.);
- чтобы определить позиционирование на уровне потребителей, нужно понять, к какому социопсихологическому типу они относятся: место проживания, вид деятельности, уровень образования, стиль жизни, покупательная способность и др.;
- чтобы определить позиционирование по отношению к конкурентам, самым очевидным является позиционирование предприятия на том сегменте, который предоставляет самые большие возможности для успеха, то есть незанятый или наименее занятый конкурентами.

Социологические исследования были проведены среди посетителей ряда салонов-магазинов «Оптика» Московской области в 3 и 4 кварталах 2006 г. в форме интервьюирования и анкетирования. Для этого была разработана анкета, которая содержала два блока вопросов:

- первый блок был посвящён сведениям о потребителе (пол, возраст, социальное положение, доходы);
- во втором блоке содержались вопросы о предпочтении посетителей.

Фактически для получения репрезентативных данных было обработано 612 анкет посетителей. Анализ анкет позволил получить следующие сведения о половозрастном составе посетителей салонов – магазинов «Оптика» (табл. 1).

Таблица 1 – Половозрастной состав посетителей магазинов «Оптика», %

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
до 20 лет	4,0	0,5	4,5
от 21 до 30 лет	2,6	2,4	5,0
от 31 до 40 лет	2,5	7,5	10,0
от 41 до 50 лет	11,5	35,3	46,8
старше 50 лет	12,4	21,3	33,7
Итого	33,0	67,0	100,0

Установлено, что среди посетителей преобладают женщины, их 67%. Наибольший удельный вес занимают посетители в возрасте старше 40 лет, так посетители до 50 лет составляют около 47%, старше 50 лет – около 30%. Это объясняется тем, что с возрастом наступает естественное ухудшение зрения.

Социальный статус посетителей представлен в основном работающими (45,1%) и пенсионерами (45,2%), кроме того, посетителями являются временно неработающие (6,5%) и учащиеся (3,2%).

Было также выяснено предпочтение посетителей при выборе средств коррекции зрения. В результате анализа установлено, что 14,5% посетителей не требуется коррекция зрения и основной целью посещения магазинов «Оптика» был интерес к объявленной распродаже солнцезащитных очков и др. Для 85,5% посетителей коррекция зрения была необходима, из них 32,5% предпочитают носить очки, 26,5% только контактные линзы (это в основном девушки до 30 лет). При этом для остальных посетителей непринципиально, что корректирует им зрение: они используют и очки, и контактные линзы.

Так как большая часть посетителей находится в возрасте старше 40 лет, то есть в наиболее трудоспособном возрасте, то очки используются не только для коррекции зрения, но и являются важнейшим дополнением стиля и имиджа.

Интересными оказались ответы на вопрос о частоте замены оправы для очков. Как показывают данные опроса, 41,5% респондентов имеют достаточное количество оправ и очков, и могут менять их довольно часто. Остальная часть (41,5%) меняют их в случае поломки, и 10% – в случае их замены. Только 7% респондентов меняют оправы ежегодно.

Желание заменить оправу на более современную высказывали 80% респондентов, 3% не задумывались над этим вопросом и 17% дали отрицательный ответ.

На вопрос: «Знаете ли вы какие у вас очковые линзы?» респонденты ответили следующим образом: 38% респондентов даже не знают какие у них очковые линзы, 24% ответили – стигматические, 35% – астигматические, и только 3% ответили, что у них афокальные очковые линзы.

На вопрос: «Важна ли для вас торговая марка при покупке солнцезащитных очков?» положительно ответили 80% посетителей, и для 20% это оказалось неважным.

Немаловажными и интересными оказались ответы об оценке работы консультантов-продавцов в магазинах-салонах оптики. Было выяснено, что 49% ответивших оценивают работу продавцов на «отлично», 12% дали оценку «хорошо», 29% – «удовлетворительно» и 10% – неудовлетворенны работой продавцов-консультантов.

Результаты социологического опроса учтены нами при разработке рекомендаций по мероприятиям мерчандайзинга, направленным на увеличение объема реализации очковой оптики и удовлетворения потребностей конечных потребителей.

Библиографический список

1. Данилова, В. Кабинет офтальмолога в аптеке / В. Данилова // *Фармацевтический вестник*. – 2005. – № 3. – С. 29-30.
2. Зеленков, В.Е. Оптические средства для защиты и коррекции зрения / В.Е. Зеленков // *Новая аптека*. – 2002. – № 2. – С. 75-77.
3. Лебедева, В. Оптика в аптеке: роскошь или необходимость / В. Лебедева // *Фармацевтический вестник*. – 2005. – № 3. – С. 29.

УДК 614.27:658.6

М.И. Кимадзе, И.Н. Андреева, О.М. Павлюк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Формирование у фармработников функциональной готовности к эффективному профессиональному и деловому общению

Цели и задачи исследования: с использованием социологического метода исследования – заочного анонимного анкетирования по специально разработанным анкетам – определить модель поведения работника фармпредприятия, отличающегося высоким уровнем функциональной готовности к эффективному профессиональному и деловому общению (ФГО).

В основе успешной работы провизоров, от которой в конечном итоге зависят и объемы продаж, и прибыль аптечного учреждения, лежат два ключевых момента. Это, во-первых, хорошее знание ассортимента препаратов и, во-вторых, четкое соблюдение стандартов обслуживания, одним из которых является общение фармработника с посетителем аптеки.

Общение – это сложный многоплановый процесс установления и развития контактов между людьми, порождаемый потребностями совместной деятельности и включающий в себя обмен информацией, выработку единой стратегии взаимодействия, восприятие и понимание другого человека [2]. Когда говорят об общении как об обмене информацией, имеют в виду коммуникативную сторону общения.

Для того чтобы обеспечить возможность партнерам по общению понимать друг друга, должна быть выработана единая система значений знаковых систем, разработан тезаурус понятий, позволяющий индивидам по общению правильно ориентироваться в определенной области знаний. В процессе общения коммуникатор и

реципиент попеременно меняются местами: коммуникатор становится реципиентом, реципиент – коммуникатором. Так организуется диалоговое общение. И здесь следует учитывать некоторые важнейшие характеристики человеческой коммуникации:

1. В коммуникативном процессе происходит не просто движение информации, а активный обмен ею, при котором особую роль играет значимость того или иного сообщения.

2. Обмен информацией обязательно предполагает психологическое воздействие на партнера в целях изменения его поведения. Эффективность коммуникации измеряется именно тем, насколько удалось это воздействие.

3. Коммуникативное влияние как результат обмена информацией возможно лишь, когда оба участника общения обладают единой или схожей системой кодирования и декодирования. Но даже зная значение одних и тех же слов, люди не всегда понимают их одинаково. Причинами этого являются различия в социальных, политических, возрастных, профессиональных особенностях общающихся.

4. В условиях человеческой коммуникации периодически возникают так называемые коммуникативные барьеры, которые носят социальный и психологический характер. Причинами этого являются различия в мировоззрении, мироощущении и мировосприятии общающихся, их психологические особенности (например, чрезмерная застенчивость одних, скрытность других, непримиримость третьих и т.д.).

Под функциональной готовностью фармацевтического работника к эффективному профессиональному и деловому общению понимается его настроенность на продуктивное установление и развитие профессиональных и деловых контактов; нацеленность на результативный обмен информацией и выработку единой стратегии взаимодействия; на восприятие и понимание собеседников, а также на оказание влияния на них знаковыми средствами в целях формирования необходимого психического состояния, поведения и установок (рис. 1).

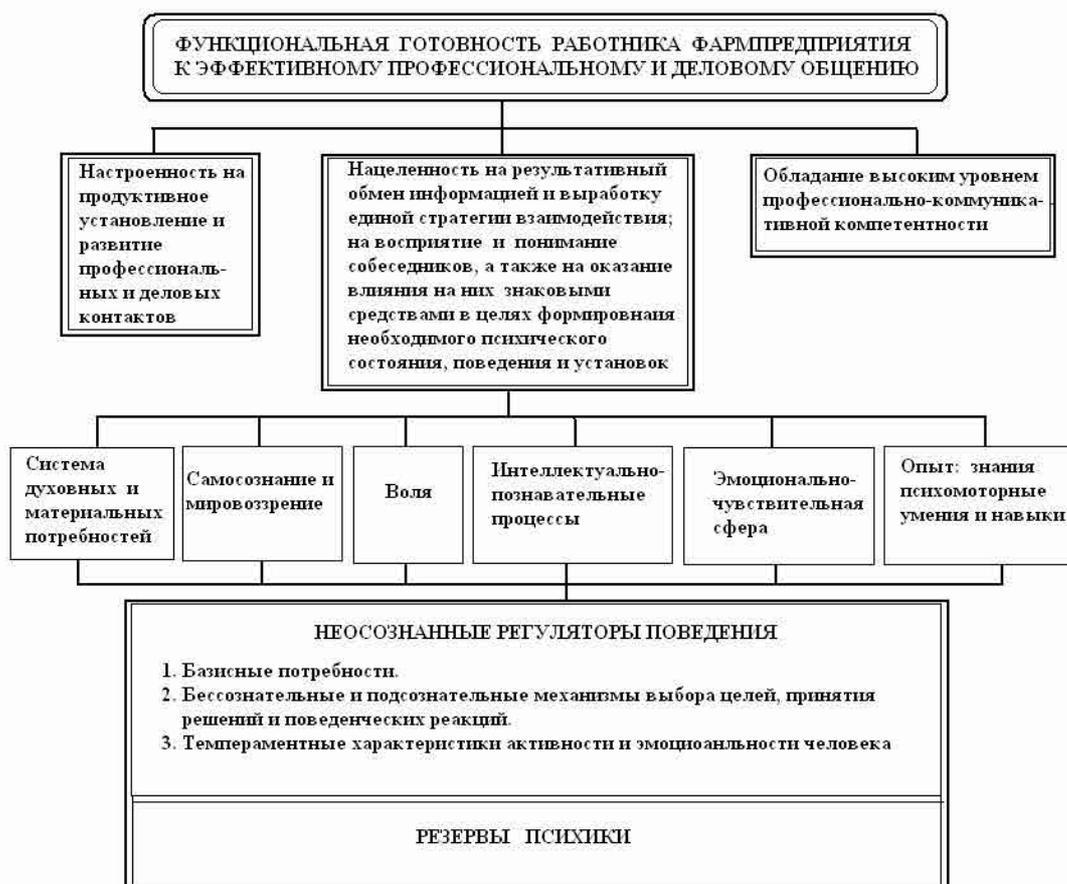


Рисунок 1 – Схема функциональной готовности работника фармпредприятия к эффективному профессиональному и деловому общению

ФГО складывается из:

- а) мотивационной готовности работника к продуктивному установлению и развитию профессиональных и деловых контактов;
- б) нацеленности на результативный обмен информацией и выработку единой стратегии взаимодействия, на восприятие и понимание собеседников, а также оказание влияния на них знаковыми средствами в целях формирования необходимого психического состояния, поведения и установок;
- в) профессионально-коммуникативной компетентности работника;
- г) его волевого развития;
- д) оптимального протекания интеллектуально-познавательных, эмоционально-чувственных и психомоторных процессов [1].

С целью проведения степени функционально готовности проведен опрос 498 специалистов различных фармацевтических предприятий, из них 62,8% – провизоры, 37,2% – фармацевты. Более 60% опрошенных – в возрасте от 30 до 50 лет. Стаж работы более 20 лет имеют около 40% специалистов. Проведенное исследование позволило определить модель поведения работника, отличающегося высоким уровнем функциональной готовности к эффективному профессиональному и деловому общению (табл. 1).

Таблица 1 – Степень функциональной готовности фармспециалистов к различным формам делового и профессионального общения

Аспекты делового и профессионального общения	Средняя оценка, баллы		Доля работников, которым важен данный аспект, %
	провизоры	фармацевты	
1. Умение быстро настраиваться на работу по обсуждению возникающих проблем и, при необходимости, переключаться на другие темы	8,2	8,6	63,6
2. Способность в течение длительного времени вести плодотворное профессиональное и деловое общение в условиях интеллектуального и эмоционального напряжения	6,9	7,2	49,1
3. Умение детально выстраивать «стратегию и тактику» коммуникативных процессов	7,7	8,4	72,7
4. Нежелание вступать в вербальную «перебранку», отстаивание своей позиции в принципиальных вопросах до, невзирая на лица	6,7	6,1	70,9
5. Умение не разглашать тайну и не говорить того, что могло бы нанести вред организации или коллегам по работе	6,3	7,2	69,1
6. Является патриотом своей организации	7,8	8,0	54,5
7. Нацеленность на достижение максимально возможных результатов в ходе профессионального и делового общения	5,6	6,7	54,5
8. Умение профессионально разбираться в предмете обсуждаемых вопросов, выдвигать реальные и перспективные предложения	4,1	5,8	30,9
9. Умение быстро улавливать мысль, понимание собеседника с полуслова	2,9	2,4	18,2
10. Приятный собеседник, в навязчивости и надоедливости его упрекнуть нельзя	3,1	2,8	32,5
11. Человек с юмором, уверен в себе, незлопамятен, умеет прощать ошибки	2,9	2,4	19,1
12. Обладание преимущественно хорошим настроением, ему не свойственно жаловаться на жизнь или упрекать в своих проблемах окружающих людей	3,1	4,8	54,5
13. Уважает себя, но при этом критически относится к своим высказываниям, достижениям, поступкам	3,5	4,2	29,1
14. Умение тонко чувствовать и объективно оценивать ситуацию, оперативно реагировать на ее изменения	5,1	4,2	34,5

Оценку степени готовности к деловому и профессиональному общению специалистов фармпредприятия проводили по результатам анкетирования. Анкета включала 14 утверждений, часть из которых отражает позитивное отношение специалиста к деловой и профессиональной коммуникации, часть – негативное или нейтральное. Респондентам предлагалось оценить по 5-балльной шкале степень приемлемых для них утверждений. Функциональную готовность фармработников к эффективному профессиональному или деловому общению определяли по сумме баллов, оценку степени ФГО специалистов проводили по разработанной оценочной шкале (табл. 2).

Таблица 2 – Шкала оценки степени функциональной готовности к общению фармацевтов

Сумма баллов	Степень функциональной готовности	Характеристика
от 32 до 36	очень высокая	Детальное выстраивание стратегии и тактики коммуникативных контактов
от 25 до 31	высокая	Умение вступать в контакт и находить наиболее правильные решения
от 16 до 24	средняя	Умение вести «малый разговор»
от 5 до 15	низкая	Неумение передать партнеру по общению услышанное и понятое
от 4 до (-20)	очень низкая	Неумение услышать и понять то, что имел в виду партнер по общению

Результаты оценки степени функциональной готовности фармацевтов к профессиональному и деловому общению представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Степень функциональной готовности к общению фармацевтов

Степень функциональной готовности	Количество специалистов		В том числе	
	абсолютное	%	провизоры	фармацевты
очень высокая	23	4,6	10	13
высокая	123	24,7	50	73
средняя	215	43,2	105	110
низкая	100	20,1	45	55
очень низкая	37	7,4	17	20
Всего:	498	100,0	227	271

Как видно из данных таблицы, для большинства специалистов (67,9%) характерна **высокая и средняя степень** функциональной готовности к общению. **Высокая степень ФГО** характеризуется умением вступать в контакт и находить наиболее правильные решения, а также умением быстро настраиваться на работу, улавливать мысль, понимать своих собеседников с полуслова. Специалисты со **средней степенью ФГО** характеризуются ненавязчивостью, умением вести «малый разговор», в ходе общения фармацевты, относящиеся к данной группе, никогда не переступают черту, за которой теряется чувство собственного достоинства.

Очень высокая степень ФГО выражается в детальном выстраивании стратегии и тактики коммуникативных процессов и выявлена лишь у 4,6% фармацевтов.

Низкая степень ФГО характеризуется неумением передать партнеру посредством вербальной и невербальной коммуникации необходимую информацию. Специалисты с низкой степенью ФГО в основном добросовестно относятся к выполнению своих профессиональных обязанностей и соблюдению служебной этики. Эгоистическое поведение сотрудников с низкой степенью ФГО и другие нарушения ими этических норм ведут к образованию нездоровых тенденций в динамике взаимоотношений между работниками, а также способствуют проявлению агрессивности.

Очень низкая степень ФГО проявляется в неумении слышать и понимать партнера по общению. Недостатки воспитания проявляются в несформированности у работника фармпредприятия необходимых для высокой степени функциональной готовности к эффективному профессиональному общению психических образований и, в первую очередь, соответствующих потребностей и мировоззрения, воли и интеллекта, эмоционально-чувственной сферы, проявляющихся в необходимых профессиональных качествах. Как показало исследование, очень низкая степень ФГО характерна для 7,4% фармацевтов.

Таким образом, функциональная готовность фармацевта к эффективному профессиональному и деловому общению – это способность, которая почти не замечается. Если оба партнера коммуникативно компетентны, это воспринимается как должное. То, что бросается в глаза, – это недостатки коммуникативной компетентности.

На основании результатов нашего исследования можно сделать вывод, что оценка потенциала готовности фармацевта к эффективному профессиональному и деловому общению должна осуществляться по:

- 1) продуктивности установленных и развиваемых профессиональных и деловых контактов;
- 2) результативности обмена информацией, выработанных стратегий взаимодействия;
- 3) адекватности восприятия и правильности понимания собеседников, а также успешности оказания влияния на них знаковыми средствами в целях формирования необходимого психического состояния, поведения и установок;
- 4) профессионально-коммуникативной компетентности работника;

- 5) оптимальности протекания интеллектуально-познавательных, эмоционально-чувственных и психомоторных процессов в различных ситуациях профессионального и делового общения;
6) самооценке.

Для развития коммуникативно благоприятной среды, которая незаметна, но плодотворна, необходимо разработать стандарт общения фармацевтического работника с потребителями и коллегами, а также регулярно проводить обучение персонала на основе тренингов по коммуникативной компетентности.

Библиографический список

1. Жуков, В.М. Коммуникативная компетентность / В.М. Жуков. – М.: Прогресс, 1991. – 187 с.
2. Обозов, Н.Н. Психология межличностных отношений / Н.Н. Обозов. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 1990. – 288 с.

УДК 614.876.06:616-001.28 (470.638)

Е.А. Киселевская, Б.А. Гусова, Т.М. Долинская

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Филиал ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Ставропольском крае, г. Кисловодск

Анализ заболеваемости ликвидаторов Чернобыльской аварии, проживающих в городах КМВ

Прошло 20 лет с момента крупнейшей техногенной катастрофы – аварии на Чернобыльской АЭС. Для ликвидации последствий аварии в РФ привлекались 187 тысяч человек [1], среди них также были граждане Кавминвод.

Цель представленной работы – проанализировать заболеваемость ликвидаторов Чернобыльской аварии, проживающих в настоящее время в двух городах КМВ – Пятигорске и Кисловодске. Заболеваемость этого контингента анализировалась по амбулаторным картам городских поликлиник, в которых ликвидаторы состоят на диспансерном наблюдении.

По данным «Регистрационной карты обследованного, находящегося в зоне радиоактивного воздействия с момента аварии» на 1 сентября 2006 года на диспансерном наблюдении находится в городе Пятигорске 169 человек, в городе Кисловодске – 49 человек. В аварийной зоне в 1986, 1987, 1988 гг. находились ликвидаторы в возрасте от 21 года до 49 лет, сейчас им соответственно 41 и 69 лет; полученные эквивалентные дозы колебались от 3 бэр до 32 бэр, со средним значением эквивалентной дозы около 17 бэр.

Лучевая патология (лучевая болезнь, лучевые ожоги и др.) среди находящихся на сегодняшний день под наблюдением ликвидаторов не выявлена, так как указанные дозы, полученные ими, не вызывают детерминированные эффекты. Поздние соматические эффекты, регистрируемые у ликвидаторов, приведены в следующей таблице.

Таблица 1 – Заболеваемость ликвидаторов аварии на ЧАЭС на 01.09.2006

Нозологические формы	Количество ликвидаторов аварии, находящихся на диспансерном наблюдении			
	г. Пятигорск		г. Кисловодск	
	кол-во	%	кол-во	%
1. Сосудистая патология: – цереброваскулярная (энцефалопатия, вегето-сосудистая дистония, инсульт)	130	76,9	26	53,8
– сердечно-сосудистая (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда)	11	6,5	10	20,0
2. Болезни эндокринной системы (сахарный диабет, тиреодит)	17	10	—	—
3. Болезни органов пищеварения (язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки)	2	1,1	5	10,2
4. Болезни органов дыхания (хронические бронхиты)	4	2,5	2	4
5. Болезни мочеполовой системы (мочекаменная болезнь)	—	—	2	4
6. Онкологические заболевания (базилома, семинома, рак простаты, рак почки, рак легкого)	5	3	2	4
7. Болезни крови (миелодисплазия)	—	—	1	2
8. Нозологии по другим классам (болезни опорно-двигательного аппарата и пр.)	—	—	1	2

Из приведенных данных следует, что ведущее место среди поздних соматических эффектов занимают нарушения церебрального кровоснабжения (более 50%) и сердечно-сосудистая патология (около 20%). Большинство исследователей считают, что высокий уровень сосудистой патологии у ликвидаторов связан не с полученными при ликвидации аварии дозами, а прежде всего со стрессом [1].

Второе место занимают болезни эндокринной системы. Анализ онкологической заболеваемости среди ликвидаторов показывает, что риск индуцирования радиационным воздействием злокачественных опухолей различных органов в несколько раз превосходит риск возникновения лейкозов, развивающихся в поздний период в связи с облучением.

В большинстве своём заболевания, выявляемые у ликвидаторов в отдаленные сроки после аварии, являются по генезу полиэтиологическими и должны рассматриваться в рамках установления связей в сложных системах взаимодействия с факторами, одним из которых является излучение [2].

Во время диспансеризации наряду с диагностическими исследованиями, проводилось лечение пострадавших состояний по общепринятым правилам терапии соответствующих клинических синдромов. Для улучшения здоровья лиц, подвергшихся облучению, применялся комплекс симптоматических средств, направленных на нормализацию деятельности критических органов. Использовались препараты, нормализующие регуляторные процессы, а также средства, повышающие неспецифическую резистентность организма, причем ликвидаторы обеспечивались бесплатными лекарственными средствами по рецептам врача (фельдшера), предоставлялись путевки на санаторно-курортное лечение.

Библиографический список

1. Калита, В.Н. Уроки Чернобыля / В.Н. Калита / Мед. газета. – 2006. – 26 апреля. – С. 2.
2. Ильин, Л.А. Реалии и мифы Чернобыля / Л.А. Ильин. – М.: АЖА Limited, 1994. – 285 с.

УДК 614.27:618.1

М.Ю. Кобыльченко, Т.И. Кабакова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Результаты социологического опроса гинекологических больных с кандидозной инфекцией

В связи с неблагоприятными медико-демографическими условиями в России особое значение приобретает проблема, связанная с решением различных задач, направленных на улучшение здоровья и качества жизни женщин, сохранение репродуктивного здоровья, рождения здоровых детей. Проведенные нами исследования показали, что большинство женщин фертильного возраста обращаются в женские консультации в связи с воспалительными гинекологическими заболеваниями, среди них одно из ведущих мест по частоте и рецидивам занимает вагинальный кандидоз (ВК).

Для решения поставленной задачи нами были проанализированы амбулаторные карты женщин с ВК, обратившихся за помощью в женские консультации Кавказских Минеральных Вод в течение 2005-2006 гг. Всего были изучены 164 амбулаторные карты, что обеспечивает репрезентативность полученных результатов исследования согласно формуле бесповторной выборки.

На основании результатов обработки амбулаторных карт были выявлены основные сопутствующие и перенесенные заболевания гинекологических больных с ВК. Также выявлено, что у 16% пациенток с ВК в анамнезе были аборт, самопроизвольные выкидыши. Только 19% женщин принимают оральные контрацептивы. В результате анализа карт женщин, находящихся на разных сроках беременности, выявлено, что 61% из них уже обращались с жалобами на кандидоз.

Основным методом получения маркетинговой информации о потребителях, их поведении, мнениях и предпочтениях являются опросы [1]. Социологический опрос, проведенный нами, заключался в анкетировании 110 респондентов. Разработанная анкета включала 21 вопрос.

Установлено, что возраст наибольшего числа пациенток с ВК 20-35 лет (72% обратившихся). Социальный статус и образование влияют на медицинскую культуру людей, на отношение к своему здоровью. По социальной принадлежности среди женщин с кандидозной инфекцией 37% служащих, 32% – студенток и учащихся, 19% – домохозяйек и 12% – рабочих. Анкетный опрос показал, что у 43% женщин высшее образование, у 29% – незаконченное высшее.

За помощью обратились в основном жительницы городской местности – 82%, а сельской – 18%. При этом 57% опрошенных женщин состоят в браке, 52% имеют детей. Установлено, что доход в семье на одного человека у половины опрошенных составляет 3001-5000 руб. в месяц, у 23% – от 5001 руб. и выше, 27% ответили, что имеют среднемесячный доход до 3000 руб.

Следует отметить, что 59% женщин посещают врача-гинеколога нерегулярно и только при возникновении тревожных симптомов, 30% приходят на врачебный прием ежегодно, 11% посещает врача один раз в полгода. Изучение частоты возникновения рецидивов показало, что 37% опрошенных отмечают, что обострение заболевания возникает один раз в год, 28% – 2-3 раза в год и у 35% выявлена кандидозная инфекция впервые.

Большая часть потребителей ответила, что в качестве фактора, оказывающего влияние на покупку лекарственных средств (ЛС) для них является:

- рекомендация врача – 77%;
- советы фармацевтических работников – 70%;

- реклама в средствах массовой информации – 31%;
- собственные знания – 21%.

При выборе аптечного учреждения для 70% опрошенных определяющим является широта представленного ассортимента. Форма собственности аптек не имеет значения для 59% респондентов. Муниципальные аптеки посещает 21% опрошенных, а частные аптечные предприятия – 20%. Для 60% важное значение имеет удобное расположение аптеки, 51% женщин отмечает важность профессионализма и этичного поведения аптечных работников.

При покупке ЛС потребители чаще обращают внимание на эффективность – 67%, затем на цену – 43%, отсутствие побочных эффектов – 37%, дизайн упаковки – 3% (рис. 1).

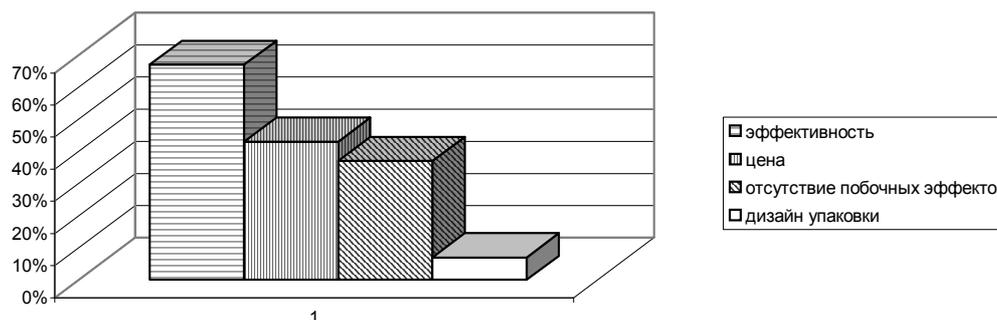


Рисунок 1 – Распределение предпочтений потребителей при выборе лекарственных средств

Предпочтения по виду расфасовки ЛС у респондентов распределились следующим образом: лекарственные формы для местного применения (суппозитории, таблетки, кремы, мази) предпочитают 70% опрошенных, для внутреннего применения (таблетки и капсулы) – 20%, расфасовка ЛС не имеет значения для 10% женщин. Опрос показал, что импортным препаратам отдают предпочтения 60% потребителей, отечественным – 26%, а для 14% опрошенных страна-производитель не имеет значения.

По результатам работы собраны сведения о данной категории гинекологических больных, определены основные направления работы аптечного учреждения при формировании ассортимента лекарственных средств для лечения кандидозной инфекции и выработке правильной тактики общения с пациентами при оказании качественной фармацевтической помощи.

Библиографический список

1. Дремова, Н.Б. Концепция маркетинговых исследований ассортимента лекарственных средств в фармацевтических организациях / Н.Б. Дремова, Е.В. Лазарева // Экон. вестн. фармаци. – 1998. – № 12. – С. 67-74.

УДК 614.27:658.3(470.65)

В.Х. Кодзасова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Анализ финансовой устойчивости и ликвидности бухгалтерского баланса ФГУП «Фармация» Республики Северная Осетия – Алания как основных показателей его инвестиционной привлекательности

Анализ финансовой устойчивости предприятия является одной из важнейших составляющих инвестиционной привлекательности предприятия. С использованием метода коэффициентов нами проведен анализ соотношения собственных и заемных средств (структуры капитала), а также оценка способности РГУП «Фармация» Республики Северная Осетия – Алания (РСО-Алания) своевременно и полностью рассчитаться по всем своим обязательствам [1,3,4].

В качестве источника информации использовали бухгалтерский баланс предприятия за 2003-2005 гг.

В ходе выполнения исследования нами использован приведенный ниже набор аналитических коэффициентов.

Коэффициент финансовой независимости (Кфн) характеризует степень финансовой независимости предприятия от внешних источников, нормативное значение – не менее 0,6, расчет осуществляют по следующей формуле: $K_{фн} = SK/B$, где SK – собственный капитал (стр. 490 баланса); B – валюта баланса (стр. 700 баланса).

Коэффициент финансовой зависимости (Кфз) представляет собой соотношение суммы источников финансирования к величине собственного капитала, увеличение Кфз в динамике означает увеличение доли заемных средств в финансировании предприятия, расчет осуществляют по следующей формуле: $K_{фз} = Б/СК$, где: Б – валюта баланса (стр. 700 баланса); СК – собственный капитал (стр. 490 баланса).

Коэффициент заемного капитала (Кзк) показывает, какую долю в общую сумму источников финансирования предприятия занимают заемные средства, норматив – не более 0,4, порядок его расчета следующий: $K_{зк} = ЗК/Б$, где ЗК – заемный капитал предприятия (стр. 590 и 690 баланса); Б – валюта баланса (стр. 700 баланса).

Коэффициент соотношения заемных и собственных средств (Кзс) показывает, сколько заемных средств приходится на 1 руб. собственных, критическое значение 1, расчет осуществляют по следующей формуле: $K_{зс} = ЗК/СК$, где ЗК – заемный капитал предприятия (стр. 590 и 690 баланса); СК – собственный капитал предприятия (стр. 490 баланса)

Индекс основного актива (Jпа) характеризует долю основного капитала (внеоборотных активов) в собственном капитале, расчет осуществляют по следующей формуле: $J_{па} = K_{внеоб}/СК$; где: $K_{внеоб}$ – внеоборотные активы (стр. 190 баланса); СК – собственный капитал предприятия (стр. 490 баланса).

Коэффициент маневренности (Км) показывает, какая часть собственных средств направлена в оборот, рекомендуемое значение – не ниже 0,2, расчет осуществляют по следующей формуле: $K_{м} = СОС/СК$, где: СОС – собственные оборотные средства предприятия (стр. 490 – стр. 190 баланса); СК – собственный капитал предприятия (стр. 490 баланса)

Коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами (Ксос) показывает, какая часть оборотных активов предприятия сформирована за счет собственных источников, нормативное значение – не менее 0,1, расчет осуществляют по следующей формуле: $K_{сос} = СОС/ОА$, где: СОС – собственные оборотные средства предприятия (стр. 490 – стр. 190 баланса); ОА – оборотные активы (стр. 290 баланса).

Результаты расчетов коэффициентов приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты анализа финансовой устойчивости РГУП «Фармация» РСО-Алания

Название коэффициента	Значение коэффициента		
	2003 г.	2004 г.	2005 г.
Коэффициент финансовой независимости (Кфн)	0,57	0,54	0,37
Коэффициент финансовой зависимости (Кфз)	1,74	1,84	2,69
Коэффициент заемного капитала (Кзк)	0,43	0,46	0,63
Коэффициент соотношения заемных и собственных средств (Кзс)	0,74	0,84	1,69
Индекс основного актива (Jпа)	0,46	0,47	0,46
Коэффициент маневренности (Км)	0,54	0,53	0,54
Коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами (Ксос)	0,42	0,39	0,24

Как следует из данных, представленных в табл. 1, в анализируемом периоде наблюдается увеличение финансовой зависимости РГУП «Фармация» РСО-Алания от внешних источников финансирования. Так, значение Кфн лишь в 2003 г. приближалось к значению норматива, а в 2005 г. уменьшилось на 0,2 по сравнению с показателем 2003 г. и составило 0,37% активов предприятия было сформировано за счёт собственных средств. Положительной динамикой характеризуются изменения коэффициентов соотношения заемных и собственных средств, а также финансовой зависимости предприятия.

Эти изменения отрицательно повлияли на финансовую устойчивость РГУП «Фармация» РСО-Алания. Так, если в 2003-2004 гг. предприятие могло рассчитаться по имеющимся у него обязательствам собственными средствами, то в 2005 году ситуация резко изменилась – для погашения долгов возникла необходимость привлечения дополнительных заемных средств.

Индекс основного актива в 2003-2005 гг. имеет стабильное значение и позволяет сделать выводы о том, что приблизительно 50% собственного капитала анализируемое предприятие включает в основные фонды.

Несмотря на то, что согласно существующим критериям оценки финансовой устойчивости предприятие располагает необходимыми объёмами собственных активов, необходимо отметить, что значение Ксос в анализируемом периоде уменьшилось почти вдвое.

Ликвидность бухгалтерского баланса определяется как степень покрытия обязательств предприятия его активами, срок превращения которых в деньги соответствует сроку погашения обязательств.

В зависимости от степени ликвидности активы предприятия были распределены на следующие группы:

- наиболее ликвидные активы (A_1), к ним отнесены все статьи денежных средств организации и краткосрочные финансовые вложения;
- быстрореализуемые активы (A_2) – дебиторская задолженность, платежи по которой ожидаются в течение 12 месяцев после отчетной даты;

- медленно реализуемые активы (A_3) – статьи раздела II актива баланса, включающие запасы, налог на добавленную стоимость, долгосрочную дебиторскую задолженность;
- труднореализуемые активы (A_4), включают внеоборотные активы.

Пассивы баланса группируются по степени срочности их оплаты:

- наиболее срочные обязательства (Π_1), к ним относится кредиторская задолженность;
- краткосрочные пассивы (Π_2), это краткосрочные заемные средства, задолженность участникам по выплате доходов, прочие краткосрочные обязательства;
- долгосрочные пассивы (Π_3), включают долгосрочные кредиты и займы, доходы будущих периодов, фонды потребления, резервы предстоящих расходов и платежей;
- постоянные пассивы (Π_4), это собственные средства предприятия [2].

Анализ ликвидности бухгалтерского баланса ФГУП «Фармация» РСО-Алания проводили с использованием методов группировки и сравнения, т.е. осуществляли сравнение средств по активу, сгруппированных по степени их ликвидности и расположенных в порядке её убывания, с обязательствами по пассиву, сгруппированными по срокам их погашения и расположенными в порядке их возрастания (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты анализа ликвидности бухгалтерского баланса РГУП «Фармация» Республики Северная Осетия – Алания

Соотношение статей актива и пассива абсолютно ликвидного баланса	Соотношение статей актива и пассива ФГУП «Фармация» РСО – Алания		
	2003 г.	2004 г.	2005 г.
$A_1 \geq \Pi_1$	$A_1 < \Pi_1$	$A_1 < \Pi_1$	$A_1 < \Pi_1$
$A_2 \geq \Pi_2$	$A_2 < \Pi_2$	$A_2 > \Pi_2$	$A_2 > \Pi_2$
$A_3 \geq \Pi_3$	$A_3 > \Pi_3$	$A_3 > \Pi_3$	$A_3 > \Pi_3$
$A_4 \leq \Pi_4$	$A_4 < \Pi_4$	$A_4 > \Pi_4$	$A_4 < \Pi_4$

Результаты анализа, содержащиеся в табл. 2, характеризуют ликвидность бухгалтерского баланса РГУП «Фармация» РСО-Алания как недостаточную. Причем на протяжении всего анализируемого периода предприятию не хватает наиболее ликвидных активов для покрытия наиболее срочных обязательств.

Таким образом, снижение финансовой устойчивости и недостаточная ликвидность бухгалтерского баланса предприятия позволяют сделать вывод о его непривлекательности с точки зрения инвестиционных вложений.

Библиографический список

1. Викулова, К.А. Основные подходы к организации аудита фармацевтических организаций / К.А. Викулова, О.И. Кныш // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 435-436.
2. Донцова, Л.В. Комплексный анализ бухгалтерской отчетности / Л.В. Донцова, Н.А. Никифорова. – М.: Дело и Сервис, 2001. – С. 301.
3. Лозовая, Г.Ф. Риск-менеджмент и прикладной маркетинг фармацевтической организации / Г.Ф. Лозовая, Е.М. Генералова. – М.: МЦФЭР, 2001. – С. 280.
4. Рыжкова, М.В. Логический менеджмент фармацевтических организаций / М.В. Рыжкова, С.Г. Сбоева. – М.: Професионал-Центр, 2003. – С. 396.

УДК 615.12:004.4(470.65)

В.Х. Кодзасова, С.А. Парфейников, Л.О. Туккаева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Применение современных информационных технологий для оптимизации лекарственного обеспечения населения Республики Северная Осетия – Алания

Внедрение новых технологий в практическую фармацию с целью оптимизации лекарственного обеспечения населения республики является актуальной, т.к. позволяет повысить качество и культуру обслуживания посетителей аптек.

Провизорам и фармацевтам в настоящее время приходится решать целый ряд вопросов, основными из которых являются: определение максимальной емкости рынка с учетом заболеваемости и покупательской способности населения, определение конкурентоспособности лекарственных препаратов и потенциального рынка для них, планирование мероприятий по продвижению лекарственного средства на рынок, удержание или расширение сектора рынка. Высокая динамичность нормативно- правовой базы в сфере обращения лекарственных средств и парафармацевтических товаров также обязывает руководителей аптечных организаций изыскивать

возможности оперативного получения достоверной информации, регламентирующей порядок работы аптек по различным аспектам хозяйственно-финансовой деятельности.

Целью выполненных научных исследований являлось изучение обеспеченности аптечной сети Республики Северная Осетия – Алания современными средствами связи и обмена информацией, основным методом анализа служил социологический опрос (анкетирование). В опросе приняло участие 178 практических фармацевтических работников, работающих в аптеках различной формы собственности (10 – государственной и муниципальной, 23 – частной), расположенных как в городской (66% аптек), так и в сельской местности (34% аптек). Большинство респондентов имеет достаточный опыт работы – 92% работают более 5 лет.

Количество респондентов, принявших участие в анкетировании, обеспечивает получение репрезентативных результатов исследования.

Установлено, что основным средством связи в аптечных учреждениях республики является телефон, который имеется в 93% аптечных организаций, на базе которых проводилось исследование. В 23% аптек установлен телефон-факс и около 89% исследуемых учреждений пользуются электронной почтой и имеют выход в Internet.

Из числа современных компьютерных программ, позволяющих автоматизировать процесс учёта движения товарно-материальных ценностей в аптечной сети Республики Северная Осетия – Алания, наиболее широко применяется программа «1С:бухгалтерия», установленная в 68% аптечных учреждений. Информационно-консультационная система «Гарант» применяется 47% аптек, системой «Консультант-плюс» пользуются сотрудники 16% исследуемых нами аптек.

В процессе анкетирования выявлено, что 8% аптек не имеют современного специального программного обеспечения персональных компьютеров. Специальная информационно-консультационная система, позволяющая оценить состояние фармацевтического рынка и осуществить закуп товаров в автоматизированном режиме, востребована лишь 42% аптек.

По мнению 58% специалистов, явившихся респондентами, аптечные организации Республики Северная Осетия – Алания не в достаточной степени оснащены современными средствами связи и обмена информацией.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости изыскания возможностей руководителями аптечных учреждений более широкого внедрения современных технологий обмена информацией с целью повышения качества лекарственного обеспечения населения Республики Северная Осетия – Алания.

Библиографический список

1. Смирнов, А.В. *Использование современных источников информации в условиях современного фармацевтического рынка* / А.В. Смирнов // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 61. – С. 523-524.*
2. Максимкина, Е.А. *Конкурентоспособность фармацевтической организации в условиях рынка* / Е.А. Максимкина, Е.Е. Лоскутова, В.В. Дорофеева. – М.: МЦФЭР, 1999. – 256 с.

УДК 515.12:658.14/.17(470.61-25)

С.М. Кузубов, Т.А. Полинская, С.Ю. Кондратов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Роль менеджмента в финансово-хозяйственной деятельности государственных аптечных организаций г. Ростова-на-Дону

В настоящее время структура фармацевтического рынка г. Ростова-на-Дону характеризуется стремительным развитием аптечной сети негосударственных форм собственности, которое обуславливает жёсткую конкуренцию с последующим вытеснением аптечных предприятий государственной формы собственности.

Государственные аптечные предприятия сочетают в себе социальную и коммерческую функции. Оставаясь учреждениями, решающими в первую очередь социальную задачу, они вместе с тем являются субъектами экономических отношений, преследующими предпринимательские цели. Это означает, что как коммерческие предприятия они осуществляют деятельность на принципах хозяйственного риска с субсидиарной ответственностью государства [1].

Проведенный анализ финансово-хозяйственной деятельности государственных аптечных предприятий г. Ростова-на-Дону за период 2002-2005 гг. показал, что количество государственных аптечных предприятий сократилось с 17 до 9 (снижение 47,0%); товарооборот уменьшился с 241,6 до 235,9 млн. руб. (снижение 3,47%); показатели валовой прибыли увеличились с 44,5 до 56,7 млн. руб. (рост 27,4%), при этом темпы роста издержек обращения опережают темпы роста показателей валовой прибыли, и их рост составил 27,6%.

Несмотря на то, что чистая прибыль государственных аптек г. Ростова-на-Дону за аналогичный период увеличилась с 1,8 до 2,04 млн. руб., увеличение проходило неравномерно, так как в 2003 году государственные аптеки г. Ростова-на-Дону имели убыток 0,34 млн. руб.

Анализ показателя рентабельности от продаж за анализируемый период свидетельствует о низкой эффективности затрат, используемых на реализацию продукции. Рентабельность основной деятельности государст-

венных аптек г. Ростова-на-Дону хотя и увеличилась с 0,75 до 0,92%, продолжает оставаться крайне низкой. Рентабельность же всего государственного сектора фармацевтического рынка области уменьшилась с 3,0 до 0,2% и имеет стойкую тенденцию снижения.

Обобщая полученные результаты финансово-экономического положения государственных аптечных предприятий Ростовской области в целом и г. Ростова-на-Дону в частности, можно сделать вывод, что существующая система государственной аптечной сети не позволяет конкурировать с аптечными предприятиями негосударственных форм собственности.

Основными причинами низкой конкурентоспособности государственных аптек г. Ростова-на-Дону, на наш взгляд, являются:

- неспособность руководства государственной аптечной организации оперативно реагировать на конъюнктуру рынка;
- отсутствие эффективного управления материальными и денежными потоками;
- недооценка роли инновационных технологий, направленных на повышение эффективности фармацевтической деятельности;
- недостаточная квалификация фармацевтических кадров в вопросах формирования устойчивого конкурентного преимущества аптечных организаций в современных рыночных условиях.

Государственные аптеки характеризуются крайней разнородностью по многим параметрам, это касается товарооборота, специфики, ассортиментной и ценовой политики, места расположения и особенностей потребителей. Разрозненность государственных аптек негативно сказывается на их конкурентоспособности и уровне оказываемых государственными аптеками услуг населению города. Это вызывает справедливое недовольство потребителей и создает социальное напряжение в обществе.

Решить вышеуказанные и другие проблемы организаций государственного фармацевтического сектора представляется возможным путем создания единой аптечной государственной сети. Сетевая розница по многим причинам востребована конечным потребителем, а ее формирование экономически целесообразно с точки зрения оптимизации расходов всех цивилизованных участников рынка [2].

В связи с этим для получения более объективной информации о положении в государственной аптечной сети необходимо проанализировать объективные критерии эффективности работы их высшего менеджерского звена, так как величина значимости розничной компании, или степень ее успеха, во многом определяется грамотными действиями руководителя. О статусе последних необходимо судить по уровню их управленческого профессионализма, упорядоченного в рамках единого аналитического рейтинга в соответствии с отобранными критериями.

Помимо своего основного предназначения, данная рейтинговая градация в определенной степени может быть заслуживающим внимания индикатором величины инвестиционной привлекательности предприятия под управлением конкретного топ-менеджера. Ко всему прочему, реализация данного проекта может послужить основой для инвентаризации управленческих ресурсов и для создания банка данных высокопрофессиональных управленцев, чья значимость будет не голословной, а подтвержденной участием в рейтинговом перечне лучших руководителей. Это позволит обеспечить потребность и восполнить кадровый дефицит по-настоящему профессиональных управленцев и специалистов как для государственных, так и коммерческих структур на российском фармацевтическом рынке.

Библиографический список

1. Зайнашева, З. Ориентация на конкурентоспособность / З. Зайнашева // Стандарты и качество. – 2004. – № 1. – С. 66-69.
2. Колипова, Ю. Проект «Эффективная российская аптека» – этап первый / Ю. Колипова // Российские аптеки. – 2003. – № 7-8. – С. 54-55.

УДК 615.12:614.8

Л.С. Кузьменко, И.В. Богдасhev

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Повышение устойчивости работы аптечных учреждений в чрезвычайных ситуациях

В чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени, несмотря на потери и ущерб, снабжение всеми необходимыми материальными средствами, продуктами питания и предметами первой необходимости, в том числе и медицинским имуществом, будет зависеть от устойчивой работы производственных предприятий, учреждений, в том числе – аптечных.

Под устойчивой работой аптечного учреждения понимается:

а) способность зданий и сооружений противостоять воздействию поражающих факторов различных ЧС (мирного и военного времени):

- их устойчивость к разрушениям и пожарам;
- их герметичность и защитные свойства от гамма-излучения;
- условия хранения взрыво- и огнеопасных веществ и возможность возникновения от них вторичных факторов поражения;
- условия хранения АОХВ и возможность возникновения от них очагов поражения;

б) способность аптечных учреждений при слабых и средних разрушениях или частичных нарушениях централизованных поставок медимущества восстанавливать свою производственную деятельность собственными силами, в кратчайшие сроки, используя местные ресурсы;

в) способность аптечных учреждений выполнять свою производственную деятельность в условиях радиоактивного и бактериологического заражения.

Для повышения устойчивости работы аптечных учреждений необходимо проведение ряда мероприятий, таких как:

1. Обеспечение сотрудников индивидуальными и коллективными средствами защиты.

2. Подготовка аптечного учреждения к безаварийной остановке работы при возникновении ЧС:

- постоянное содержание в исправном состоянии коммунально-энергетических сетей, нагревательных приборов, печного отопления;
- оборудование пультов централизованного отключения электросиловой сети, газа, пара, воды, системы отопления;
- создание запасов средств быстрого гашения печного отопления.

3. Мероприятия по защите медимущества от ОВ, РВ, БС, АОХВ:

а) постоянное хранение медимущества в исправной таре, в шкафах, в стеклянной, металлической, пластмассовой посуде:

- с целью защиты медикаментов и реактивов от паров и аэрозолей ОВ, АОХВ и БС хранение их в герметичной стеклянной или металлической таре и в аптечной посуде с притертыми пробками;
- с целью защиты медимущества от капельно-жидких ОВ, АОХВ и РВ хранение их в коробках из трехслойного гофрированного картона и в коробках с полимерным покрытием;
- при хранении медимущества вне помещений – укрытие его двумя слоями укрывочного материала;

б) герметизация помещений:

- заделка щелей и других неплотностей в фундаменте, полах, стенах, перекрытиях, в местах прохождения труб и электропроводки;
- подгонка оконных рам, форточек, замена поврежденного стекла;
- изготовление на окна, лазы, вентиляционные отверстия щитов, ставен, задвижек с резиновыми или войлочными прокладками;
- обивка дверей дермантином, клеенкой;

в) повышение устойчивости лекарственных средств к воздействию ионизирующих излучений путем введения в них радиопротекторов.

4. Противопожарные мероприятия:

- хранение взрыво- и огнеопасных веществ отдельно в специально отведенных помещениях (местах);
- очистка территории и помещений от легковоспламеняющихся материалов;
- обработка огнезащитными составами деревянных элементов зданий;
- покраска мебели, дверей, окон, полов огнезащитными промышленными красками, пропитка брезента огнезащитным составом (10 л воды, 5 кг сернокислого аммония, 2,5 кг хлористого аммония, 3 кг борной кислоты, 1,5 кг буры перемешать до однородной массы, пропитывать сутки);
- содержание в постоянной готовности сил и средств пожаротушения.

5. Мероприятия по исключению или уменьшению возможности возникновения очага АОХВ:

- хранение АОХВ отдельно от взрыво- и огнеопасных веществ в специально оборудованных помещениях (местах);
- накопление, хранение и поддержание в готовности к использованию индивидуальных средств защиты органов дыхания и кожи;
- создание запасов воды и веществ для дегазации АОХВ.

6. Соблюдение в военное время строгого режима светомаскировки, мероприятия которого включают:

- оборудование пульта централизованного отключения внутреннего и внешнего освещения;
- изготовление маскировочных средств для световых проемов;
- изготовление маскировочных устройств для сигнальных и осветительных огней автотранспорта.

7. Мероприятия по охране аптечного учреждения.
8. Мероприятия по укреплению слабых конструкций зданий.
9. Контроль радиоактивного облучения сотрудников и меры их защиты.
10. Мероприятия по подготовке к работе в автономном режиме:

- подготовка аккумуляторов;
- подготовка маломощного двигателя-генератора;
- подготовка керосиновых ламп, заготовка свечей;
- подготовка отопительной системы к переводу с газа на жидкое (твердое) топливо;
- создание запасов воды, жидкого, твердого топлива, сырья, полуфабрикатов.

11. Использование местных ресурсов:

- производственных источников, которые могут использовать витаминизированные настойки и другие средства, а также поставлять витамины, жиры, кислород, спирт, дистиллированную воду, перевязочный материал;
- природных источников (минеральные воды, целебная грязь, гипс, сера и т.д.);
- лекарственного растительного сырья;
- населения (наличие в домашних аптечках перевязочного материала, медикаментов, предметов ухода за больными и т.д.).

12. Экономное и рациональное использование медицинского имущества.

13. Повышение производственных и хозяйственных связей с другими учреждениями.

Вывод: устойчивость работы аптечных учреждений в чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени является залогом успеха при медицинском обеспечении пострадавшего и пораженного населения.

Библиографический список

1. *Повышение устойчивости работы объектов и отраслей народного хозяйства от воздействия ядерного оружия / МО СССР. – М., 1971. – 68 с.*
2. *Военно-медицинская подготовка. – М.: Медицина, 1975. – С. 429-432.*
3. *Сахно, И.И. Медицина катастроф / И.И. Сахно, В.И. Сахно. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – С.457-462.*

УДК 614.272:615.12.07(470.620)

С.М. Куропятник, М.М. Хачатрян, С.А. Парфёйников, Н.Ш. Кайшева
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Инновационные технологии в системе контроля качества лекарственных средств на территории Краснодарского края

Обеспечение высококачественной лекарственной помощью населения является важнейшей задачей государства, производителей лекарственных средств (ЛС) и изделий медицинского назначения (ИМН), дистрибьюторов и аптечных организаций (учреждений). Однако для этого необходима эффективная государственная система контроля качества ЛС, которая обеспечивает предотвращение поступления на фармацевтический рынок недоброкачественных и фальсифицированных ЛС и ИМН.

В настоящее время в РФ действует многоуровневая система обеспечения качества ЛС, начиная с их сертификации, организации инспекционного контроля качества ЛС на этапе их продвижения от производителя к потребителю, до организации внутреннего фармацевтического контроля за обеспечением качества ЛС в аптечных организациях (учреждениях).

Контроль за соблюдением стандартов и обеспечением граждан эффективными и безопасными ЛС и ИМН в России возложен на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор), а в регионах РФ – на Территориальные Управления Росздравнадзора и их независимые экспертные организации [1].

В систему контроля качества ЛС и ИМН на территории Краснодарского края входят: Территориальное Управление Росздравнадзора по Краснодарскому краю, Аптечное управление Департамента здравоохранения края, КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» (КГУ «Центр»), производители, оптовые и розничные аптечные учреждения (организации), в которых имеется внутренняя система менеджмента качества.

Для разработки стратегии и тактики в области контроля качества лекарственных средств необходимо владеть информацией, отличающейся полнотой сведений, своевременностью получения и надежности её переработки. Это позволит обеспечить качественную фармацевтическую помощь населению, что возможно лишь при использовании инновационных технологий в сфере обращения ЛС.

В соответствии с приказом Департамента здравоохранения Краснодарского края № 526-ОД от 28.08.2006 «О совершенствовании системы обеспечения качества лекарственных средств на территории Краснодарского края» КГУ «Центр» осуществляет экспертизу качества ЛС на территории края [2].

В связи с этим КГУ «Центр» создана электронная программа, позволяющая выявлять недоброкачественные и фальсифицированные ЛС. Она содержит информацию, полученную из Росздравнадзора РФ, а также информацию, внесенную на основании протоколов испытания КГУ «Центр» и писем Территориального Управления Росздравнадзора по Краснодарскому краю о приостановке обращения ЛС при выявлении недоброкачественной и фальсифицированной продукции в крае.

Все лекарственные препараты, поступающие на территорию края (в настоящее время в крае работает более пятидесяти оптовых структур) проходят мониторинг в единой информационно-учетной системе. При этом проверяются ЛС по картотеке забракованных, фальсифицированных и лекарственных препаратов ассортиментной «группы риска», а в случае сомнения в качестве ЛС проходят дополнительные испытания в КГУ «Центр».

Следует отметить, что за период 2003-2005 гг. из общего количества забракованных и фальсифицированных ЛС выявлено: 7% – на уровне электронного контроля; 29% – на уровне изъятий; 64% – на уровне самопроверок.

К программе подключена обширная база данных, включающая более 13 тысяч позиций; в т.ч.: фальсификатов – 1225; забракованных – 11586; изменение дизайна, хищение и др. – 377 позиций.

Предложенная программа имеет небольшой объем, проста в использовании, мобильна, совместима с учетными формами. При этом возможна автоматизация процесса выявления недоброкачественных ЛС во время приемки товара.

Программа содержит три поисковых поля:

- по наименованию ЛС – сортирует и выбирает лекарственные препараты по названию на английском или русском языках;
- по серии – ведет поиск определенной серии, однако особое внимание нужно обращать на набор серий ЛС, содержащих буквы. При этом для достоверности необходима проверка по наименованию ЛС;
- по производителям ЛС – отсортировывает браки и выделяет весь объем недоброкачественных и фальсифицированных ЛС данного производителя, что позволяет определить «группу риска» и учитывать при приемке товара.

Разработанная программа позволит обеспечить качественную работу оптовых и розничных аптечных учреждений (организаций) и на этапе получения товара и между поставками по всей ассортиментной базе, независимо от периода поставки (по сериям). При этом на сайте КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» размещаются только текущие оперативные данные по недоброкачественным и фальсифицированным лекарственным средствам.

Таким образом, предложенная программа обеспечивает качественную работу оптовых и розничных аптечных организаций (учреждений), что позволяет осуществить надлежащее лекарственное обеспечение населения Краснодарского края.

Библиографический список

1. Пархоменко, Д.В. *Формирование системы менеджмента качества аптечных организаций* / Д.В. Пархоменко, Р.С. Скулкова, Р.И. Ягудина // *Новая Аптека*. – 2005. – № 4. – С. 32-37.
2. *Приказ Департамента Здравоохранения Краснодарского края от 28.08.2006 г. № 526-ОД «О совершенствовании системы обеспечения качества лекарственных средств на территории Краснодарского края».*

УДК 614.27:658.112(470-25)

А.И. Левшина

Представительство «Новартис Фарма Сервисез Инк.», г. Москва

Исследование аптечной сети г. Москвы с использованием геоинформационных технологий

В мегаполисе, каким является Москва, с численностью постоянно проживающего населения свыше 10 млн. чел. и численностью «дневного» населения, достигающей 15 млн. чел., аптеки весьма востребованы.

В настоящее время на рынке г. Москвы работает около 1200 стационарных аптек, не считая многочисленных киосков. На этом рынке действуют как крупные аптечные сети, имеющие от 25 до 150 учреждений (такие как «36,6», «Ригла», «Доктор Столетов», «Чудо-доктор» и др.), так и отдельные аптеки. Большинство аптек Москвы относятся к частному сектору; которому принадлежит значительная доля объема рынка [1,3].

Москва весьма неоднородна по численности и составу проживающего населения и, конечно же, по средним доходам на душу населения.

Поэтому чтобы проследить существующие пространственные различия в размещении населения и аптек города, считали целесообразным использовать технологии геоинформационных систем (ГИС).

ГИС – это программные средства, позволяющие объединять разнородную информацию на картографической основе и выявить пространственные различия.

В качестве программного продукта ГИС была выбрана система Arc VIEW 9.0 – удобный и простой для освоения и работы программный продукт производства США, хорошо зарекомендовавший себя для подобного рода исследований не только в мире, но и в России. Удобство заключается и в том, что система использует стандартные форматы данных – как картографических, так и табличных. С картой можно связывать имеющиеся табличные и текстовые данные, хранящиеся в стандартных системах управления базами данных (СУБД) или электронных таблицах [2].

С помощью данного программного продукта было проведено объединение демографических данных и обобщенных сведений по реализации ЛС с пространственными данными административного деления Москвы.

В качестве картографической основы использовалась электронная карта Москвы со слоем административного деления города. В качестве административных единиц выбраны два иерархических уровня: округа (11 единиц) и административные районы (147 единиц).

Исходными материалами послужили данные по численности населения в разрезе округов и районов (по результатам последней переписи населения – 2002 г.), перечень и адреса аптек, учтенных в базе данных аналитической службы ЦМИ «Фармэксперт», и обобщенные сведения по реализации ЛС по округам города.

Статистические данные по округам были соединены с картографическим слоем административного деления. Все аптеки (1200 единиц) были геокодированы, то есть нанесены на карту в автоматическом режиме по имеющемуся точному адресу каждого объекта.

На локальном уровне определена величина «шаговой доступности» аптек в городе путем подбора величины «буферов» вокруг аптек города, которые бы наилучшим образом покрывали всю территорию.

В ходе исследования нами установлено, что, по данным переписи населения, в 11 округах Москвы проживает 10,4 млн. чел. Наиболее плотно населенными являются Южный округ (1,6 млн. чел.) и Восточный округ (1,4 млн. чел.). Менее всего населены Центральный округ (700 тыс. чел.) и Северо-Западный округ (780 тыс. чел.).

Установлено, что наибольшие объемы закупок ЛС наблюдаются в аптеках Центрального округа – в среднем на 126,5 млн. долл. США в год. Центральный округ имеет особое положение, так как доходы в данном округе вдвое превышают доходы всех других округов, поскольку в центре производят покупки не только и не столько проживающие здесь жители, сколько работающие в многочисленных офисах москвичи и посещающие центр туристы и приезжие. Сравнивая между собой остальные округа, можно выделить в качестве лидеров Юго-Восточный и Восточный округа (73,6 и 72,6 млн. долл. США соответственно). Наименьшие объемы закупок – в Северо-Западном и Южном округах (32 и 54,3 млн. долл. США соответственно), что не подтверждает прямой жесткой связи объемов закупки ЛС в аптеках с численностью населения округов.

Отметим, что, учитывая закупочную политику аптек, можно принять условие, что объем закупок приблизительно соответствует объему реализации розничного звена за тот же период (рис. 1).

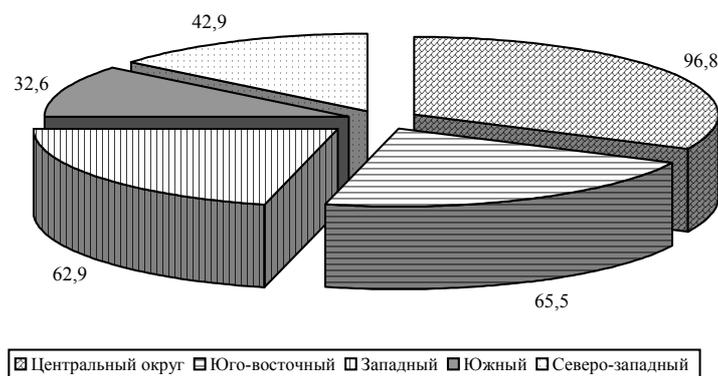


Рисунок 1 – Количество лекарственных средств, приходящихся на одного жителя в год по округам г. Москвы

Из расчетов количества ЛС, приходящихся на одного жителя в год, следует, что, по уже указанным причинам, наибольшее количество ЛС приходится на одного жителя в Центральном округе (96,8 условных упаковок (у.у.)/чел.). Среди других округов более всего ЛС приобретается в Юго-Восточном и Западном округах (65,5 и

62,9 у.у./чел. в год соответственно). Меньше всего ЛС приобретает населением Южного (32,6 у.у./чел. в год) и Северо-Западного округов (42,9 у.у./чел. в год).

По величине расходов одного жителя на ЛС также выделяется Центральный округ (рис. 2). Здесь эта величина достигает в среднем 180,4 долл. США на одного человека (средние цифры расходов на ЛС в Европе и США приведены выше). Если исключить из анализа Центральный округ из-за его особого статуса, то лидером среди других округов является Юго-Восточный округ, где средний житель затрачивает на покупку ЛС ежегодно 66,3 долл. США. Самые низкие расходы жителей на ЛС – в Южном округе – 34,4 долл. США в год. В остальных округах расход на одного жителя варьирует от 41 до 58 долл. США в год.

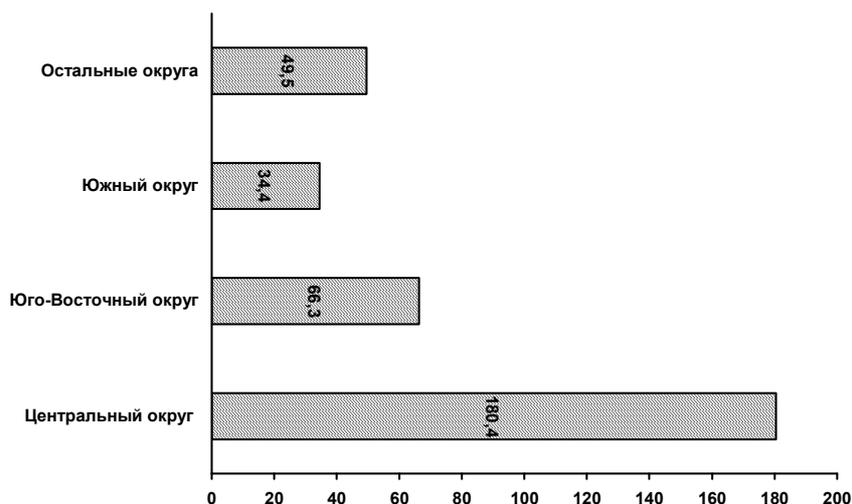


Рисунок 2 – Величина расходов одного жителя г. Москвы на лекарственные средства, долл. США

Анализ средней цены ЛС также выявил дифференциацию (рис. 3). Наиболее «дорогие» ЛС – в Центральном округе. Средняя цена одного препарата в центре Москвы – 1,86 долл. США/шт., что в два раза превышает цену одной упаковки ЛС в других округах. Среди других округов самыми «дорогими» по цене ЛС являются Юго-Западный и Северный (1,21 и 1,13 долл. США/шт., соответственно). Самые «дешевые» ЛС закупаются аптеками Восточного и Северо-Западного округов (0,95 и 0,98 долл. США/шт. соответственно).

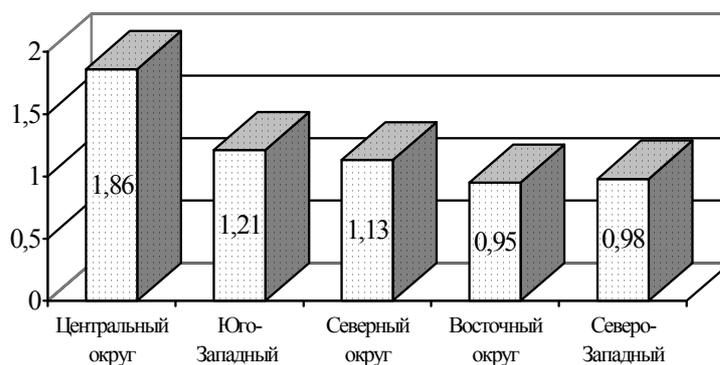


Рисунок 3 – Средняя цена лекарственных средств по округам г. Москвы, долл. США

Геокодирование всех аптек города на карте показало, что их наибольшее число (287) расположено в Южном округе, и только затем следуют Центральный (159 аптек) и Восточный (137 аптек) округа. Меньше всего аптек (34) расположено в Северо-Западном округе.

Обеспеченность населения аптеками и доступность аптек исследовались на более детальном иерархическом уровне – в разрезе административных районов. Исследование проводили по 125 районам города. Наиболее населенными являются районы Марьино и Выхино-Жулебино, Гольяново, Перово – на востоке, Ясенево, Конь-

ково, Чертаново, Орехово-Борисово и Бирюлево – на юге, Хорошево-Мневники, Митино и Тушино – на западе, Отрадное и Бибирево – на севере. В каждом из этих районов проживает до 150 тыс. чел., а в максимально населенном Марьино – 210 тыс. жителей.

Средний радиус города менее заселен, и центральная часть города в пределах Садового кольца постепенно теряет население. По числу аптек более всего выделяются районы южного и юго-восточного сектора. В большинстве южных районов их более 20, максимальное число аптек – в районе Царицыно (31). На востоке лидером является Выхино-Жулебино (29 аптек), затем следуют Центральные районы. В Басманном районе их почти столько же, сколько и в Царицыно (30 аптек), в Тверском районе – 20 аптек, в Мещанском – 8 аптек.

Если сравнить количество аптек с численностью населения и рассчитать число жителей, потенциально обслуживаемых одной аптекой в районе, то получится показатель «нагрузки на аптеку». Поскольку в расчет было взято только постоянное население города, то показатель нагрузки для центральных районов является условным. Наиболее высоким показатель «нагрузки на аптеку» является в окраинных северных и северо-западных районах: Ярославском, Росткино, Отрадное, Свиблово, Дмитровском, Бескудниково, где на одну аптеку приходится от 80 до 20 тыс. жителей. Абсолютным лидером в Москве является Тушино-Северное, где аптек явно не хватает (нагрузка около 100 тыс. чел. на аптеку). Достаточно велика нагрузка на аптеки в районах Печатники, Богородское, Ивановское, Можайский, Солнцево и Бутово (около 20 тыс. чел. на аптеку), где явно существует хорошая перспектива для открытия новых аптечных пунктов. На районном уровне можно проследить и доступность аптек. С этой целью мы построили буферы различного радиуса вокруг аптек города и выявили площадь покрытия территорий жилых массивов зонами влияния аптек. Выявлено, что для центральных районов доступность аптек составляет в среднем 400 м. Для «спальных» районов расстояние колеблется от 700-800 до 1000 м, что явно неудовлетворительно. Часто аптеки располагаются хаотично, то есть с большим перекрытием зон влияния, тогда как в ближайших районах аптеки отсутствуют.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы для обоснования целесообразности открытия новых аптек в отдельных районах столицы и повышения качества лекарственного обслуживания населения.

Библиографический список

1. Барри, Дж. Джеймс Настольная книга по фармацевтическому маркетингу / Дж. Джеймс Барри. – М.: Литтерра, 2005. – С. 164-167.
2. Пашутин, С. Маркетинг фарминдустрии / С. Пашутин. – М.: Вершина, 2006. – С. 135-136.
3. Эффективные продажи фармацевтических препаратов / Ю.А. Крестинский [и др.]. – М.: Литтерра, 2005. – С. 181-187.

УДК 616-053-08(470.67)

М.М. Магомедов, С.А. Парфейников, М.М. Хачатрян, Г.С. Баркаев
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Анализ медико-демографического статуса населения Республики Дагестан

Необходимость повышения доступности и качества лекарственной помощи обусловлена прежде всего медико-демографической обстановкой в регионе [1,2]. В связи с этим нами проанализирована динамика показателей численности населения Республики Дагестан за 2002-2006 гг. (табл. 1).

Таблица 1 – Численность населения Республики Дагестан 2002-2006 гг.

Показатель	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Население всего	2185600	2405780	2601980	2621820	2681740
В т.ч. городское	970400	1078440	1094264	1095537	1106493
В т.ч. сельское	1215200	1327340	1507716	1526283	1575247

Представленные данные свидетельствуют об имеющейся тенденции ежегодного роста общей численности населения, так в 2006 г. по сравнению с 2002 г. численность населения Республики Дагестан увеличилась в 1,2 раза, а городского и сельского – в 1,1 и 1,3 раза соответственно.

Показатель рождаемости в Республике Дагестан в 2005 г. составил 15,5 на 1000 человек населения (по городам – 14,9; по районам – 16,1), однако в сравнении с 2003 г. он снизился на 18,7%. Естественный прирост на 1000 человек населения в 2005 г. составил 9,6, что в 1,2 раза меньше по сравнению с 2002 г. (11,3). В 2005 г. в 1,3 раза снизился показатель общей смертности и составил 5,5 на 1000 человек населения, против 7,3 в 2003 г. Смертность населения в трудоспособном возрасте в 2005 г. составила 23,8% или 3325 человек.

Анализ причин смертности в 2003-2005 гг. по классам заболеваний показал, что в структуре смертности на первом месте болезни системы кровообращения, на втором – злокачественные кровообращения, на третьем – болезни органов дыхания и на четвертом – внешние причины смертности. Правомерность таких выводов обу-

словлена ростом заболеваемости как по указанным классам болезней, так и по остальным нозологическим группам (табл. 2).

Таблица 2 – Данные о заболеваемости по нозологическим группам в Республике Дагестан в расчете на 1000 человек населения в 2003-2005 гг.

Заболевание	Годы			Рост заболеваемости в % (+; -)
	2003	2004	2005	
Всего	916,0	848,0	860,8	
Инф. и паразит. болезни	52,0	45,1	43,3	-16,3
Новообразования	4,2	3,7	3,7	-11,9
Болезни эндокринной системы	25,8	23,3	22,9	-11,2
Болезни крови и кровотв. органов	42,8	40,6	41,0	-4,2
Болезни системы кровообращения	20,6	20,0	19,8	-3,9
Болезни органов дых.	259,9	231,3	231,8	-10,8
Болезни органов пищеварения	159,6	175,0	183,9	+15,2
Болезни мочеполовой системы	48,5	47,7	50,1	+3,3
Болезни кожи и подкожной клетчатки	51,0	43,0	44,4	-12,9
Врожденные аномалии	3,4	2,3	2,0	-41,2
Психические расстройства	5,4	4,7	4,6	-14,8
Болезни кост.-мыш. сист. и соед.ткани	35,7	24,2	25,7	-28,0
Травмы и отравления	80,8	71,3	72,5	-10,3
Болезни нервной системы	26,2	22,2	22,4	-14,5
Болезни глаза и его придаточ.	45,8	43,0	46,0	+0,4
Болезни уха и сосцевидн. отр.	20,5	18,1	18,0	-12,2
В среднем				-13,2

Как следует из табл. 2, по 13 нозологическим группам в среднем наблюдается снижение уровня данных заболеваний на 13,2%, однако некоторые увеличения произошли по болезням: органов пищеварения (+15,2%), мочеполовой системы (+3,3%), глаза и его придаточной системы (+0,4%).

Снижение уровня заболеваемости в некоторой мере может быть связано с медицинскими кадрами. Так обеспеченность врачами основных специальностей в системе здравоохранения Республики Дагестан повысилась и составила в 2005 г. 32,2 на 10 000 человек населения, что превышает таковой показатель в 2004 г. (31,5). Кроме этого, увеличилось количество среднего медицинского персонала с 77,4 на 10 000 человек населения в 2004 г. до 78,3 – в 2005 г., в т.ч. в городской и сельской местности 62,7 и 60,6 соответственно.

Таким образом, основываясь на вышеизложенном, можно заключить, что медико-демографическая ситуация в Республике Дагестан в основном развивается в положительном направлении, как в целом во всей Российской Федерации.

Библиографический список

1. *О развитии демографических процессов в Российской Федерации в 2002 г. // Здравоохранение в Российской Федерации. – 2003. – № 2. – С. 7-93.*
2. *Сотникова, Е.М. Изучение особенностей развития регионального фармацевтического рынка (на примере субъектов Южного Федерального Округа) / Е.М. Сотникова, А. Манар, Е.Н. Цахилова // Медицинская наука и здравоохранение: тез. докл. III Регион.науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов 21-24 апр. 2005 г. – Анапа, 2005. – С. 327-329.*

УДК 615.12:615.15

И.С. Макарова, А.Ю. Петров

Уральский государственный научно-исследовательский институт химии и технологии лекарственных препаратов, г. Екатеринбург

Инвестиционные процессы в фармацевтическом производственном комплексе на региональном уровне

Инвестиционный процесс является одним из основных аспектов функционирования экономической системы, определяя уровень технологической основы и эффективности материального производства.

Большинство российских фармацевтических производств имеют изношенные производственные фонды и по этой причине остро нуждаются в инвестициях. Значительное количество российских предприятий требует капиталовложений, которые могут сделать лишь крупные предприятия, организации или иностранные инвесторы [1].

Несмотря на сложное финансовое положение предприятий фармацевтической промышленности, многие из них в силу отраслевых, территориальных и других особенностей сохраняют конкурентоспособность, а значит и инвестиционную привлекательность.

В настоящее время ситуация с инвестиционным климатом в России меняется, что обусловлено следующими факторами:

- вложения в государственные ценные бумаги существенно ограничены и по доходности почти сравнялись с доходностью от вложений в реальные активы;
- кардинально улучшаются условия финансирования инвестиционных проектов;
- усилился процесс образования реально действующих финансово-промышленных групп.

Эффективная инвестиционная деятельность предприятия невозможна без привлечения денежных средств (собственных, заемных). Это позволяет существенно расширить объем производства, обеспечить более эффективное использование собственного капитала, повысить рыночную стоимость предприятий. Активизация инвестиционного процесса в секторе реальной экономики должна проходить по четким инвестиционным программным проектам.

Целью данного исследования является анализ инвестиционных процессов в фармацевтической промышленности Свердловской области, являющейся одной из социально значимых отраслей экономики области.

Выпуск лекарственных препаратов осуществляют свыше 20 организаций.

Для более полного обеспечения Свердловской области лекарственными средствами путём увеличения объемов производства и расширения ассортимента ЛС и организации новых, отвечающих современным требованиям фармацевтических производств была принята областная инвестиционная программа «Развитие фармацевтической промышленности Свердловской области на 2002-2005 гг.». Для реализации мероприятий программы была определена потребность в финансовых ресурсах в размере 876855,0 тыс. рублей.

Источники финансирования были распределены следующим образом:

- за счет средств федерального бюджета – 0,3% от плановых сумм;
- за счет областного бюджета – 13,0%;
- за счет кредитования под залог имущества – 3,4%;
- за счет средств, выделенных по НИОКР – 3,5%;
- за счет кредита инвестиционных организаций – 41,2%;
- за счет собственных средств предприятий – 38,6%.

Программные мероприятия носили медико-социальный и экономический характер.

В результате реализации мероприятий программы предприятиями химико-фармацевтической промышленности стоимость основных фондов составила 480 млн. руб., что в 2,8 раза больше, чем в 2000 г., основными итогами реализации программы следует считать:

- организацию выпуска новых ЛП и субстанций на предприятиях области (субстанция дротаверина, инъекционный раствор нитроглицерина, таблетки нитросорбита, калия аспарагината);
- расширение номенклатуры выпускаемых ЛС и увеличение мощности производства дженериков;
- организацию новых, отвечающих международным стандартам производств инфузионных растворов, таблетированных препаратов с пленочным покрытием;
- организацию производства новых видов медицинской продукции и оборудования.

В результате реализации мероприятий программы в области организовано производство семи наименований субстанций, более 60 наименований готовых ЛС, диализных концентратов в объеме потребности области, более 10 наименований изделий медицинского назначения. За 2002-2005 годы прирост новых готовых ЛС составил 193,6 млн. упаковок в год.

Таким образом, анализ итогов реализации инвестиционных программ на региональном уровне показал, что фармацевтическая промышленность представляет интерес для инвесторов. Вложение денежных средств способствует развитию производственного и научно-технического потенциала промышленности, обеспечивает высокую эффективность инвестиционных проектов (чистая прибыль 440 млн. рублей).

Кроме того, велика и медико-социальная роль программы. Она направлена на удовлетворение спроса лечебно-профилактических учреждений и населения области на отечественные ЛС надлежащего качества.

Библиографический список

1. Казак, А.Ю. Проблемы инвестиций в экономику России / А.Ю. Казак, Л.И. Юзвович // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 180-181.

УДК 615. 838.03(470.638)

Р.Д. Мамулян, С.А. Парфейников, Н.Н. Королева, Т.М. Бондарева, А. Манар, О.В. Миролюбова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Основные направления совершенствования санаторно-курортного лечения в здравницах Кавказских Минеральных Вод

В настоящее время изменение условий функционирования санаторно-курортных учреждений вызывает необходимость совершенствования их работы и реализации комплексного подхода к лечению больных. При этом высокая стоимость санаторных путевок повышает ответственность за качество оказанной в здравницах реабилитационно-восстановительной помощи населению. Изменение рекреационных, т.е. физических, интеллектуальных, эмоциональных потребностей населения и его запросов на качество отдыха на курортах привело к перерастанию санаторно-курортного дела в курортно-рекреационную систему, основной целью которой является повышение уровня индивидуального и общественного здоровья, включая психологические аспекты здоровья. В последнее время во всем мире прослеживается тенденция обращать все большее внимание на состояние своего здоровья с целью коррекции возникающих изменений. Одной из актуальных проблем восстановительной медицины и курортологии, а также практической психологии является разработка объективных критериев оценки качества и эффективности санаторно-курортного лечения. С этой целью используются клинко-диагностические методы.

Главная особенность лечения на курорте – приоритетное использование активных и даже сильнодействующих природных лечебных факторов (климата, минеральных вод, лечебных грязей), для которых характерно мощное саногенетическое действие и возможны патогенетические осложнения при неправильном использовании. Поэтому каждый врач, работающий на курорте, должен знать лечебные возможности своего климата и уметь применять их для лечения. С другой стороны, специалист-курортолог обязан знать и возможные повреждающие свойства климата курорта, уметь защитить от них своих больных.

При всех несомненных достижениях отечественной курортологии определенился целый ряд проблем, настоятельно требующих разрешения.

Сохраняются диспропорции в составе санаторно-курортного контингента больных. Так, кардиологические больные составляют около 50%, больные с заболеваниями ЖКТ – 12%, а с заболеваниями органов дыхания – не более 5%, хотя по распространенности среди населения эти заболевания немного уступают одно другому. Причины – дефекты санаторно-курортного отбора в поликлиниках, а также недостатки диагностики в самих санаториях.

Один из важнейших принципов – это связь санаторно-курортного лечения с досанаторным этапом. Врачи поликлиник весьма несведущи в вопросах курортотерапии, показаний и противопоказаний к ней. В связи с этим в здравницы прибывает 4-9% больных, которым санаторно-курортное лечение не только не показано, но и противопоказано. Необходимо пересмотреть профилизацию и специализацию санатория, а также механизм лекарственного обеспечения санаторно-курортных больных в период реабилитационного лечения. Данная проблема особенно актуальна в нашем регионе, богатом санаторно-курортными здравницами, обеспечивающими реабилитационный процесс долечивания в бальнеоклиматических курортных регионах Кавказских Минеральных Вод и Северного Кавказа.

Всё это имеет значительную актуальность для положительного решения данной задачи, целью которой является разработка научно-обоснованного механизма лекарственного обеспечения санаторно-курортных больных в период реабилитационного лечения в санаторно-курортных учреждениях КМВ по путевкам фонда социального страхования РФ и разработка персонифицированного стандарта по их лекарственному обеспечению, с целью профилактики хронических заболеваний определенных нозологических групп в межсанаторный период.

Библиографический список

1. *Опыт организации работы санаторно-курортных учреждений в сохранении здоровья работающего населения России / Е.И. Оранский [и др.] // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* – 2004. – № 2. – С. 28-32.*
2. *Полторанов, В.В. Санаторно-курортное лечение и его эффективность / В.В. Полторанов, М.М. Маузер. – М., 2001.*
3. *Попова, Т.А. Некоторые вопросы организации санаторно-курортной помощи на современном этапе / Т.А. Попова // *Курортные ведомости.* – 2003. – № 4. – С. 15-16.*
4. *Санаторно-курортная деятельность как отрасль экономики государства // *Курортные ведомости.* – 2001. – № 6. – С. 4-6.*
5. *Ветитнев, А.М. Об особенностях маркетинга санаторно-курортных учреждений / А.М. Ветитнев // *Вопросы курортологии.* – 2000. – № 2. – С. 41.*

УДК 615.12:614.27

Н.В. Марченко

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Анализ перечня минимального ассортимента лекарственных препаратов в аптечных организациях

Выявление особенностей формирования и содержания перечня минимального ассортимента лекарственных препаратов и выявление проблем при работе с ним в аптечных организациях является актуальным вопросом при формировании товарной политики аптечной организации.

Методы исследования: контент-анализ, системный анализ, АВС-анализ, метод экспертных оценок.

Минимальный ассортимент лекарственных средств (ЛС), утвержденный Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29.04.05 № 312, состоит из 149 МНН, которые составляют 260 позиций с учетом лекарственных форм. В список вошли как лекарственные препараты (ЛП) рецептурного (РО), так и ЛП безрецептурного отпуска (БРО). Доля ЛП, подлежащих отпуску без рецепта составляет 24% (36 наименований).

Данные ретроспективного сравнительного анализа показали, что действующий в настоящее время перечень ЛС минимального ассортимента отличается от ранее утвержденных, в частности Приказом МЗ СССР № 479 от 1976 г. (включает 47 фармакотерапевтических групп и 589 наименований) и Приказом МЗ и медицинской промышленности № 161 от 1995 г. (состоит из 35 фармакотерапевтических групп и насчитывает 262 наименования). Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Сравнительная структура приказов, регламентирующих минимальный ассортимент

Приказ, регламентирующий минимальный ассортимент	Количество фармакотерапевтических групп	Количество наименований ЛС	Указание лекарственных форм
№ 479	47	589 (с учетом категорий аптек)	—
№ 161	35	228 ЛС и 34 ИМН	—
№ 312	26	149	+

Таким образом, происходило постепенное сужение перечня ЛП и фармакотерапевтических групп при разработке минимального ассортимента. В действующем перечне по сравнению с Приказом МЗ и медицинской промышленности № 161 от 1995 г. расширена номенклатура следующих групп по АТС-классификации: В [Кровотворение и кровь] и М [Костно-мышечная система].

При сравнительном анализе было выявлено, что в минимальный ассортимент вошли те же фармакотерапевтические группы, что и в Перечни жизненно-необходимых и важнейших ЛС 2005 и 2004 гг. Все позиции минимального перечня входят в новый перечень ЖНВЛС.

При анализе дат регистрации ЛС, вошедших в действующий минимальный перечень, было установлено, что более 42% ЛС было зарегистрировано в период 1990-2000 гг., включены в перечень и препараты, зарегистрированные в период 1960-1970 гг. – около 8%.

При оценке стран-производителей, имеющих в своем ассортиментном портфеле позиции Приказа Минздрава и соцразвития № 312 от 2005 г., было выявлено, что 278 производителей способны обеспечить данный минимальный ассортимент.

При изучении структуры перечня внутри фармакотерапевтических групп установлено, что отечественные препараты лидируют в большинстве групп. Среди ЛП БРО на долю отечественных производителей приходится 73%, Индии – 7%. Остальные страны составляют менее 3%. Среди ЛП РО на долю отечественных производителей приходится 58%, Индии – 8%, остальные страны составляют менее 5%. Таким образом, лидером среди стран-производителей ЛП минимального перечня как рецептурного, так и безрецептурного отпуска является Россия.

На основании результатов обработки анкет 70 фармацевтических специалистов выявлены отечественные и зарубежные производители, лекарственные препараты которых пользуются наибольшим спросом (ОАО «Акрихин» – 77% опрошенных, ОАО «Нижфарм» – 46%, ЗАО «Верофарм» – 38%, ЗАО «Оболенское фармацевтическое предприятие» – 23%, Berlin-Chemie AG – 61%, Nycomed Danmark – 38%, Pfizer – 31%, Serier – 31%, KRKA – 31%, Немofarm D.D. – 31%, другие компании были указаны в менее 20% анкет).

В Санкт-Петербурге могут обеспечить номенклатуру минимального ассортимента следующие оптовые фармацевтические компании: БСС (12% из 260 позиций минимального перечня); Империя-Фарма (11%). Остальные поставщики входят в группы, способные обеспечить менее 10% минимального ассортиментного перечня. Однако при анализе поставщиков, с которыми работают аптеки, были выявлены следующие лидирующие позиции среди поставщиков ЛП минимального перечня: Протек, СИА, Шрея К, РОСТА, что свидетельствует о недифференцированном подходе в заказе ЛП минимального перечня.

Изучение вопроса формирования минимального ассортимента проводили на базе 50 аптек Санкт-Петербурга и других регионов России. Исследуемые аптеки были различных организационно-правовых форм и форматов работы (закрытого и открытого типа).

По результатам анкетирования 70 фармацевтических специалистов было установлено, что аптеки формируют свой ассортимент в первую очередь на основе спроса – 100%; с учетом требований Приказа Минздрав и соцразвития № 312 от 2005 г. – 86%; на основе дефектуры – 81%.

На основании данных, полученных в одной из петербургских аптек, установлено, что реализация лекарственных препаратов минимального ассортимента обеспечивает менее 25% товарооборота.

При проведении ABC анализа ассортимента ЛП минимального перечня выявлено, что Правило Парето не соблюдается (табл. 2), что обусловлено либо низким уровнем спроса на препараты перечня, либо низкими ценами (меньше 20 руб. за упаковку).

Таблица 2 – Результаты ABC-анализа минимального ассортимента ЛС (на базе аптеки Санкт-Петербурга)

Группа	Вклад в ассортимент препаратов минимального перечня, %	Вклад в товарооборот препаратов минимального перечня, %	Примеры ЛП	
			Рецептурного отпуска	ОТС
А	29	80	Трамадол, Зопиклон, Клозапин	Дротаверин, Арбидол, Корвалол
В	22	15	Кислота вальпроевая, Ко-тримоксазол, Гидрохлортиазид	Ацетилсалициловая кислота, Хлоропирамин, Сеннозиды А и Б
С	49	5	Медазепам, Атенолол, Этамзилат	Бифидобактерин, Уголь активированный, Ацетилцистеин

Выявлены лекарственные препараты, от включения которых в ассортимент аптеки отказываются в связи с отсутствием спроса на них: интраконазол (раствор для приема внутрь), кислота вальпроевая (капли для приема внутрь, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения), карбамазепин (сироп), галоперидол, сульпирид (раствор для внутримышечного введения), хлорпромазин, имипрамин (раствор для внутримышечного введения), сальбутамол (раствор для ингаляций) и т.д. всего 16 наименований (9% перечня).

Выявлены препараты, которые фармацевтические работники охарактеризовали как не представленные в доступных им прайс-листах: нитроглицерин – таблетки пролонгированного действия, изосорбида динитрат – аэрозоль подъязычный дозированный.

При опросе 70 фармацевтических специалистов (из них 70% руководители аптечных организаций) установлено также, что 46% опрошенных считает нецелесообразным введение такого перечня, он не способствует оптимизации работы аптеки и не повышает качество фармацевтической помощи, 86% считает, что в данном перечне в большем количестве должны быть представлены препараты безрецептурного отпуска, примерно 60-70%.

УДК 362.18 (470.65)

С.Х. Меликова, Т.И. Кабакова

**Фармацевтическое управление Министерства здравоохранения
Республики Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Анализ гуманитарной помощи жертвам террора в г. Беслане

Глобальные изменения, ознаменовавшие конец XX и начало XXI века, поставили Россию перед лицом новой социальной реальности, в которой стихийные бедствия, экономические катастрофы, экстремальные ситуации, захват заложников и террористические акты проникают в повседневную жизнь все большего числа людей, приобретают перманентный характер [2].

С особой остротой мировым сообществом была воспринята самая страшная по своим масштабам и последствиям трагедия в г. Беслан Республики Северная Осетия – Алания (РСО-Алания) 1-3 сентября 2004 г.

Для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в частности используется гуманитарная помощь [3].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей получения, распределения, отчетности по гуманитарной помощи. Для этого был осуществлен детальный анализ фактических материалов, включающих оперативную, текущую и итоговую отчетность.

По результатам анализа установлено, что гуманитарную помощь жертвам террора в г. Беслан оказали 30 стран-доноров. Первый гуманитарный груз поступил уже 5 сентября из Италии. Из этой же страны был доставлен второй груз 6 сентября, а затем еще несколько до 22 декабря 2004 г.

Наибольший объем гуманитарной помощи в РСО-Алания был получен в период с 5 по 17 сентября 2004 г. Хотя поставки такой помощи были зарегистрированы в течение года. Гуманитарная помощь доставлялась в основном авиатранспортом.

Среди стран-доноров, кроме Италии, наибольшую активность в поставках гуманитарной помощи проявили Польша, США, Германия, Болгария, Венгрия. Из стран СНГ гуманитарную помощь в республику поставили Армения, Азербайджан, Украина, Молдова и Узбекистан.

Общая сумма поставок гуманитарной помощи составила более 106,5 млн. руб. (рис. 1).

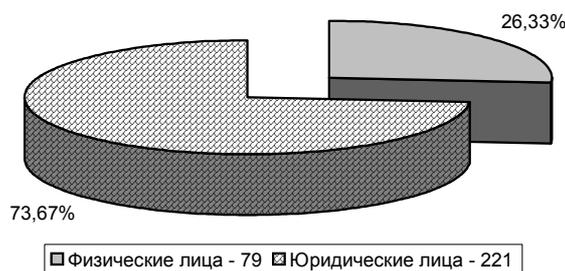


Рисунок 1 – Характеристика поставщиков гуманитарной помощи, полученной лечебно-профилактическими учреждениями РСО-Алания. Общая сумма поставки 106 545 718,50 руб

Как следует из рис. 1, поставщиками гуманитарных грузов явилось 221 юридическое лицо (73,7%) и 79 физических лиц, что составляет 26,3%.

Анализ также показал (рис. 2), что наибольший удельный вес в составе гуманитарной помощи жертвам террористического акта в г. Беслан – 71,7% составили медицинское оборудование и инструменты. На долю лекарственных средств (ЛС), ИМН, перевязочного и шовного материала приходится 9,4%. Продукты питания, а также автомобили (всего их было получено 15 единиц) и запасные части к ним составили по 1,8% гуманитарных грузов. Постельное белье имеет удельный вес в составе гуманитарной помощи 1,4%. Другое: строительные материалы, мебель, мягкий инвентарь, одежда, игрушки, книги, канцелярские товары занимают в объеме гуманитарных грузов 9,9%.

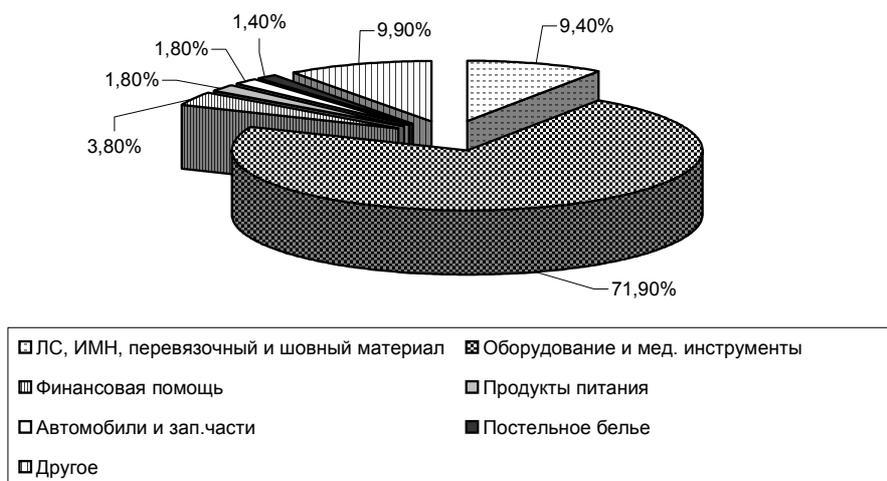


Рисунок 2 – Данные о гуманитарной помощи, необходимой при обеспечении лечебного процесса в лечебно-профилактических учреждениях

Гуманитарные грузы были распределены в семь учреждений здравоохранения РСО-Алания, оказывавших помощь жертвам теракта. Наибольший объем (65,7%) гуманитарной помощи был передан в больницу скорой помощи г. Владикавказа. В Детскую клиническую больницу поступило 13,4% гуманитарной помощи, в Правобережную муниципальную центральную районную клиническую больницу г. Беслан – 11,6%, в Республиканскую клиническую больницу – 7,6%. Кроме того, гуманитарную помощь получили станция скорой помощи (0,9% от всего объема гуманитарных грузов), станция переливания крови (0,5%) и больница СОГМА (0,2%).

При этом ЛС были распределены между всеми учреждениями. Оборудование и инструменты, медицинские реактивы, лабораторная посуда распределены также во все учреждения, кроме станции скорой помощи.

Особое внимание нами было уделено анализу ЛС, поступивших в составе гуманитарных грузов. Всего подлежало сертификации 1739 наименований ЛС на сумму более 23 млн. руб. Сертификация лекарственных средств осуществлялась главными специалистами ФГУ «Центр контроля качества МЗ РФ» и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ (в октябре-ноябре 2004 г.).

Установлено, что было отказано в сертификации 667 наименований ЛС на сумму свыше 6 млн. руб. или 26,2% от всей поставки ЛС. Следует отметить, что лекарственных средств, поступивших с истекшими сроками годности, и ЛС, у которых остаточные сроки годности были минимальные (3-6 мес.) и истекли во время оформления грузов, насчитывается на 3,4 млн. руб., что составляет 3,2% от поступившей гуманитарной помощи.

В ходе анализа особенностей получения, распределения, отчетности по гуманитарной помощи нами были выявлены основные проблемы, касающиеся лекарственных средств в составе гуманитарных грузов. К ним следует отнести:

- Оформление иностранных грузов на таможне из-за несоответствия в записях сопроводительных документов и фактического содержания, а также трудности перевода с иностранных языков стран-доноров (Частично эта проблема решена за счет принятия федеральной инструкции [1]);
- Получение и распределение лекарственных средств:
 - с истекшим сроком годности;
 - незарегистрированных на территории России;
 - непредназначенных для стационарного применения;
 - отсутствующих в учрежденческих формулярных справочниках ЛПУ республики;
- Утилизацию непросертифицированных и с истекшим сроком годности ЛС;
- Отсутствие или ограниченность имеющихся в фармацевтической службе компьютерных технологий для обработки оперативных, текущих данных и подготовки отчетной документации.

Проведенный анализ свидетельствует о необходимости разработки ряда методических рекомендаций по обеспечению качественной работы по получению, распределению и составлению отчетности по гуманитарным грузам.

Библиографический список

1. Инструкция «О порядке ввоза на территорию Российской Федерации и вывоза с территории Российской Федерации медицинской продукции, поставляемой в качестве гуманитарной помощи», письмо Росздрава РФ от 02.12.2005, № 5930-ВС.
2. Комплексная программа обеспечения медико-социальной и психолого-педагогической реабилитации детей и их семей, пострадавших от террористического акта в г. Беслане на 2004-2007 годы, утверждена Росздравом РФ от 20.10.2004 № 696-ВС.
3. Тригубович, Е. Благотворительность на фармрынке: От сердца к сердцу / Е. Тригубович // Фармац. вестник. – 2006. – № 21 (426). – С. 25.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

О.А. Мельникова, А.И. Акатьева, А.Ю. Петров

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

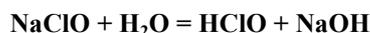
Экономико-фармацевтический анализ современного рынка моно-хлорсодержащих твёрдых дезинфицирующих средств

В настоящее время дезинфицирующие средства используются в целях профилактики внутрибольничных и особо опасных инфекций во всех медицинских учреждениях. Проводится дезинфекция в помещениях и на прилегающей территории, а так же дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация изделий медицинского назначения.

Спектр дезинфицирующих средств сегодня настолько широк, что часто возникает проблема выбора нужного средства. Для этого почти каждая фирма-производитель имеет своего медицинского представителя. Медицинский представитель, появляясь в лечебно-профилактическом учреждении, начинает позиционировать свою продукцию сточки зрения действующего химического вещества. Однако для сотрудников лечебно-профилактических учреждений, не имеющих химических специальностей, сориентироваться на рынке дезинфицирующих

средств достаточно сложно. В связи с этим целью работы стало проведение сравнительного экономико-фармацевтического анализа твердых моно-хлорсодержащих дезинфицирующих средств, для выявления препаратов наиболее выгодных с экономической точки зрения и максимально эффективных.

В основе действия хлорсодержащих дезинфицирующих средств лежит реакция:



Гипохлорит натрия или кальция при растворении в водной среде образуют хлорноватистую кислоту (HClO), которая впоследствии приводит к образованию активного хлора (Cl₂), обладающего дезинфицирующим действием.

При анализе мы рассматривали применение твердых моно-хлорсодержащих препаратов для дезинфекции поверхностей в помещениях методом протирания растворами средств при инфекции вирусной этиологии.

В результате работы, были построены диаграммы зависимости «наименование препарата – расход на 1 м², г» (рис. 1) и «наименование препарата – стоимость расхода на 1 м², руб» (рис. 2).

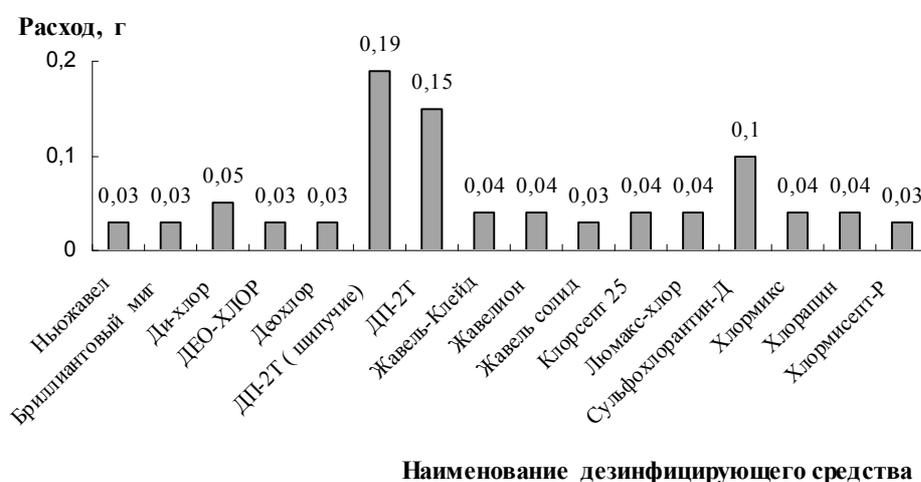


Рисунок 1 – Расход моно-хлорсодержащих твердых дезинфицирующих средств

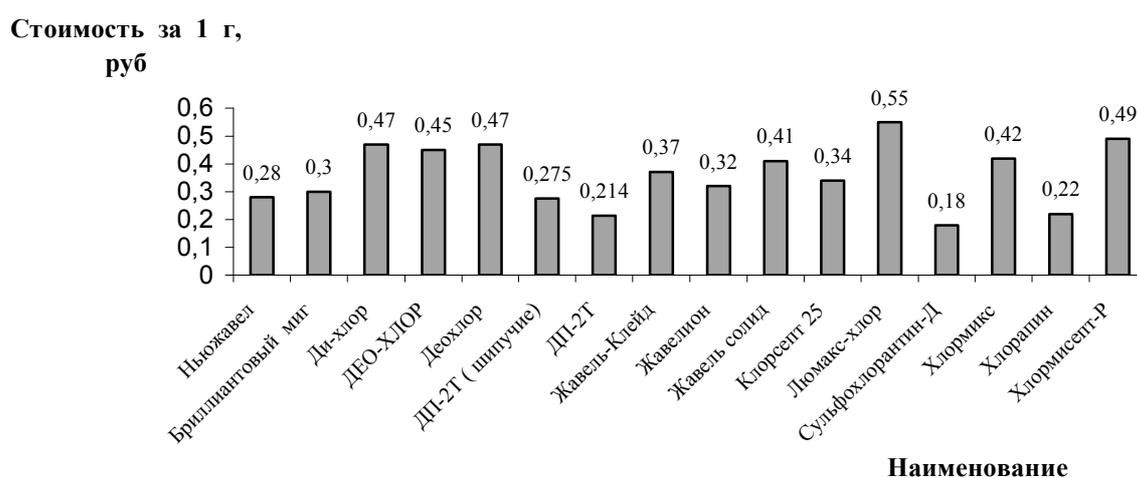


Рисунок 2 – Диапазон цен на моно-хлорсодержащие твердые дезинфицирующие средства

По результатам рис. 1 можно сделать вывод, что при дезинфекции поверхностей методом протирания наибольшее количество средства расходуется при использовании – ДП-2Т (шипучие таблетки 0,19 г), ДП-2Т (0,15) Сульфохлорантин Д (0,1 г), при том, что ряд препаратов, таких как «Бриллиантовый миг», «Ньюжавел», «ДЕО-

ХЛОР», «Хлормисепт-Р» и «ЖАВЕЛЬ СОЛИД», необходимо в количестве лишь 0,03 г на м², что значительно снижает их расход при применении в лечебно-профилактических учреждениях.

По результатам рис. 2 можно сделать вывод, что при расходе препаратов на 1 м², указанных на рис. 1, наибольшую стоимость будет иметь дезинфицирующее средство «Люмакс хлор» – 0,55 руб., «Хлормисепт-Р» – 0,49 руб. «Деохлор таблетки» – 0,47 руб. на м². Самую низкую цену имеют «Сульфохлорантин-Д» и «ДП-2Т», однако количество расхода на 1 м² этих средств велико.

Таким образом, применение средств «Бриллиантовый миг», «Ньюжавел», «Хлорапин», «ЖАВЕЛЬ ОН» является экономически более целесообразным, поскольку они применяются в небольших количествах. Кроме того, можно видеть, что все перечисленные параметры для препаратов одинаковы и являются наиболее выгодными на фоне параметров остальных твердых моно-Сl-содержащих дезинфицирующих средств. А именно: концентрация по активному хлору - 0,015; время обеззараживания - 60 мин; норма расхода при однократной обработке – 100 мл/м².

Библиографический список

1. Фармацевтическая химия: в 2 ч.: Ч. 1. Общая фармацевтическая химия: учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – 720 с.
2. Дезинфицирующие средства: справочник. – М.: Торговая компания «Бинго Гранд», 2005. – 336 с.

УДК 615.322.03:616.36:658.818(470.638)

М.Ф. Микаэлян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Оценка потребительских предпочтений гепатопротекторов растительного происхождения в аптеках региона КМВ

Дисфункции гепатобилиарной системы в настоящее время наблюдаются практически у 30% населения России. Для лечения заболеваний печени и желчного пузыря врачи обычно рекомендуют гепатопротекторные препараты, обладающие различным механизмом действия. Повышенную актуальность это приобретает в связи с резким увеличением заболеваний острыми и особенно хроническими гепатитами, требующими длительного лечения. Все препараты, относящиеся к гепатопротекторам (код АТС А05), можно подразделить на три категории в соответствии с нозологиями: препараты для лечения желчного пузыря; препараты для лечения печени; комбинированные препараты для лечения печени и желчевыводящих путей [1].

Цель исследования – установить потребительские предпочтения препаратов из группы гепатопротекторов растительного происхождения (на примере аптечной сети городов КМВ).

С помощью социологических методов исследования был проведен независимый опрос мнений работников первого стола и заполнено 150 анкет.

По результатам мониторинга, несмотря на стабильный рост цен, тенденция к увеличению объема продаж данной группы сохраняется. В этой категории лекарственных средств уже длительное время лидирующее положение занимают препараты растительного происхождения, что обуславливается рядом причин: натуральное происхождение, минимальные побочные эффекты, возможность длительного приема при хронических заболеваниях. По данным опроса, ценовой фактор, влияющий на предпочтение потребителя, оказался на втором месте после эффективности и качества (оригинальность) продукта.

За последнее время (два-три года) сменился лидер по объему продаж – Эссенциале спустился с первого на третье место, что объясняется выводом его с российского рынка и заменой на Эссенциале Н, прочно занимающего первую позицию. Карсил, по данным опроса работников первого стола, периодически меняет свои позиции, перемещаясь со второй на третью или четвертую. На фармацевтическом рынке в настоящее время появился препарат под новым названием «Натуркарсефт», приготовленный из семян болгарских растений, ранее хорошо известный как Карсил, который имеет очень высокий рейтинг, поскольку способен в составе комплексной терапии продлить жизнь больным циррозом печени.

Гепатофальк планта предпочитают из-за наличия в его составе расторопши, куркумы и чистотела, что способствует, по мнению опрошенных, высокой эффективности этого препарата, вследствие чего он занимает в потребительском списке практически постоянные 3-5 места. Стабильно сохраняет свое положение (4 место) лишь один препарат натурального происхождения – Тыквеол. Эсливер форте (комбинированный), не входивший в десятку лидеров ранее, сменил свою ступень на более высокую (6). В первенствующей десятке длительное время находятся также два популярных на сегодняшний день препарата Гепабене и Сибектан (7-8 позиции). Хофитол (по оценкам специалистов довольно эффективный препарат) находится в нестабильном положении, периодически переходя из первой десятки во вторую, и это связано, видимо, с плохой информированностью больных о препарате и относительной дороговизной. В этом отношении конкуренцию Хофитолу составляет Танацехол, перемещаясь из конца первой десятки лидеров в начало второй.

Сегодня очень популярными становятся новые средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей – Гепатинол Плюс (БАД), имеющий в своём составе только плоды расторопши пятнистой, селен и витамины и Гепавит (комплексный), которые применяют и с профилактической целью. Учитывая эффективность этих препаратов, можно предположить в дальнейшем их перспективу в качестве лидеров продаж. На данный момент они делают 9 позицию.

В аутсайдерах самых предпочитаемых гепатопротекторов оказался Лив 52.

Проводя сегментацию предпочтений по формам выпуска, установили, что наиболее значимыми в объеме продаж являются твердые формы выпуска (таблетки, капсулы, драже, гранулы), их доля составила 85,6%, на инъекционные формы приходится 9,2%, остальные формы суммарно занимают 5,2%.

Выявление ценовых предпочтений проводили по наиболее значимым по объемам продаж формам выпуска. Распределение долей в денежном выражении в порядке убывания отображено на рис. 1.

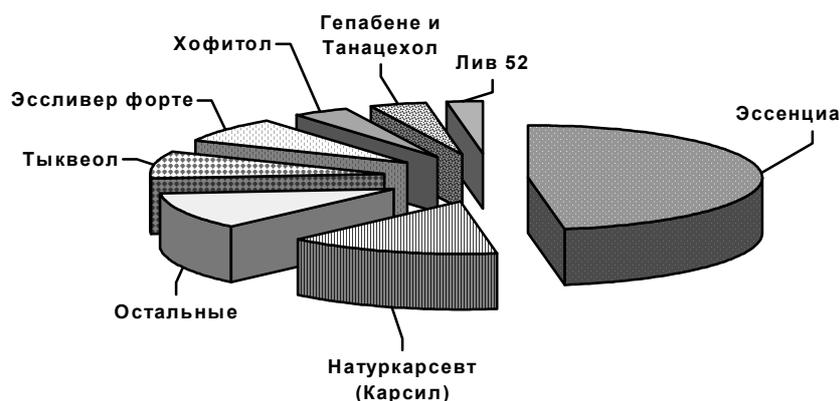


Рисунок 1 – Структура объемов продаж гепатопротекторов в денежном выражении

Таким образом, группа гепатопротекторов насыщена и разнообразна, имеет предпосылки к расширению, что подтверждается появлением на российском рынке новых препаратов. В этой группе препаратов лидирующее положение занимают твердые формы выпуска. Максимальная концентрация отмечается в недорогих и средних сегментах. Преобладают хорошо знакомые потребителю лекарственные средства из группы гепатопротекторов.

Библиографический список

1. Турищев, С.Н. Заболевания гепатобилиарной системы и их фитотерапия / С.Н. Турищев. – Фармация. – 2003. – № 3. – С. 47-48.

УДК 615.234:001.4:614.27

С.В. Мирзоян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Результаты контент-анализа номенклатуры противоастматических лекарственных средств

Одним из этапов проведения маркетинговых исследований на фармацевтическом рынке является оптимизация ассортимента лекарственных препаратов. Для достижения поставленной цели широко применяется контент-анализ, позволяющий получить развернутое представление об изучаемой номенклатуре лекарственных препаратов, разрешенных к применению. Это явилось основой нашего исследования.

Изучение специальной справочной литературы позволило установить, что лекарственные средства, применяемые в терапии бронхиальной астмы (БА), вошли в следующие фармакотерапевтические группы: бронхолитики, противовоспалительные лекарственные средства, муколитики и противокашлевые средства, причем анализ проводился по торговым наименованиям лекарственных средств с учетом их дозировки, фасовки и лекарственной формы. Каждая из этих фармакотерапевтических групп включает несколько подгрупп, например, в группу бронхолитиков объединяются β_2 -адреномиметики короткого действия, β_2 -адреномиметики длительного действия, метилксантины, М-холинолитики, препараты эфедрина [1,3].

В результате анализа выявлено, что на территории РФ зарегистрировано 802 торговых наименования лекарственных средств, которые применяются в терапии бронхиальной астмы. Все эти лекарственные средства

можно условно подразделить на некомбинированные препараты, то есть содержащие одно лекарственное средство, и комбинированные, содержащие два и более ингредиента, обладающие терапевтическим эффектом. Некомбинированные противоастматические лекарственные средства представлены 784 торговыми наименованиями (или 98%), а на долю комбинированных препаратов пришлось 2% [2,3,4].

В разрезе фармакотерапевтических групп соотношение долей лекарственных средств распределилось следующим образом: бронхолитики – 268 наименований, что составляет 33,4% от общего числа противоастматических лекарственных средств, противовоспалительные средства включают 338 позиций, на долю которых приходится 42,1%, третья фармакотерапевтическая группа объединяет 178 торговых наименований, что соответствует 22,2%. Среди лекарственных средств, являющихся основными в терапии БА, по числу зарегистрированных на территории РФ торговых наименований, лидирующее положение занимают следующие фармакотерапевтические подгруппы: β_2 -адреностимуляторы короткого действия – 18,2% и ингаляционные глюкокортикоиды, на долю которых приходится около 16 %.

Специфика течения БА, особенности терапии данного заболевания, а также широкий спектр применяемых лекарственных средств в различных лекарственных формах обусловили необходимость изучения структуры исследуемого ассортимента лекарственных препаратов по способу введения (рис. 1).

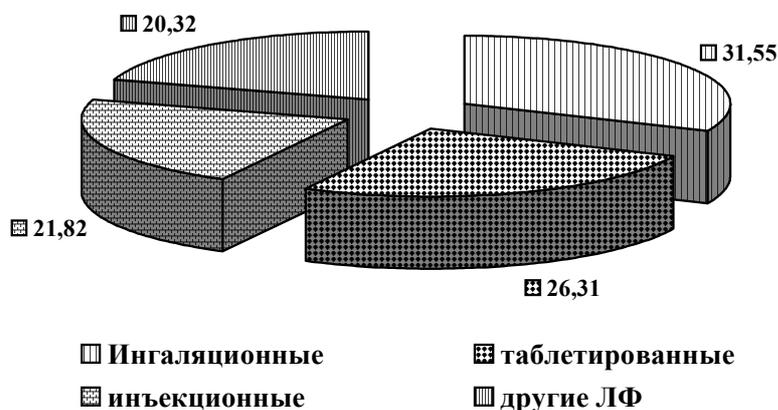


Рисунок 1 – Структура лекарственных форм для лечения бронхиальной астмы по способу введения

Как следует из данных, представленных на рис. 1, наиболее многочисленной является группа ингаляционных лекарственных форм, составляющая 31,55% от общего количества зарегистрированных наименований лекарственных средств для лечения БА. Преимущественно это препараты для купирования приступов БА – β_2 -адреномиметики короткого действия и ингаляционные глюкокортикоиды. Таблетки занимают второе место, их удельный вес составляет 26,31%. В данную группу входят торговые наименования лекарственных средств, применяемых длительно. На долю инъекционных лекарственных форм приходится 21,82%, основная часть этой группы представлена препаратами неингаляционных глюкокортикоидов, H_1 -блокаторов, а также препаратами теофиллина. На другие лекарственные формы (сиропы, капли, микстуры, гранулы, капсулы и др.) приходится 20,32% от общего числа исследуемых нами наименований лекарственных средств.

Установлено, что основную долю противоастматических лекарственных средств составляют препараты импортного производства – 81%. На долю отечественных средств приходится только 19% от общего числа лекарственных средств, применяемых при лечении БА. Однако наблюдаются существенные различия в соотношении лекарственных препаратов импортного и отечественного производства в разрезе каждой отдельно взятой нами фармакотерапевтической группы и подгруппы. Так, среди бронхолитических форм на долю российских препаратов приходится 41,6%, в то время как в группе противовоспалительных средств удельный вес отечественных препаратов составляет лишь 9,5% от общего числа номенклатурных позиций, вошедших в данную фармакотерапевтическую группу, и 4% – в группе муколитических и противокашлевых терапевтических средств. Из числа бронхолитиков российские производители поставляют лекарственные препараты, содержащие только сальбутамол, эфедрин, теофиллин, эуфиллин, а такие препараты, как фенотерол, кленбутерол, тербуталин, сальметерол, формотерол, ипратропия бромид, тиотропия бромид производятся только зарубежом. Предприятиями отечественной фармацевтической промышленности из муколитических и противокашлевых препаратов изготавливаются только кодеинсодержащие лекарственные средства.

Как следует из диаграммы, представленной на рис. 2, ведущими странами-импортерами лекарственных средств для лечения БА в РФ являются Германия, Великобритания, Бельгия – 18,6%, 8,2% и 5,4% от общего числа наименований соответственно. На долю препаратов, импортируемых из Франции, Индии, Польши приходится от 4,5% до 4,2%, а от 3,7% до 3,0% – доля препаратов, производимых в Югославии, Словении и Швейцарии. На остальные страны-импортеры в среднем приходится от 2% до 1% от общего числа анализируемой номенклатуры.

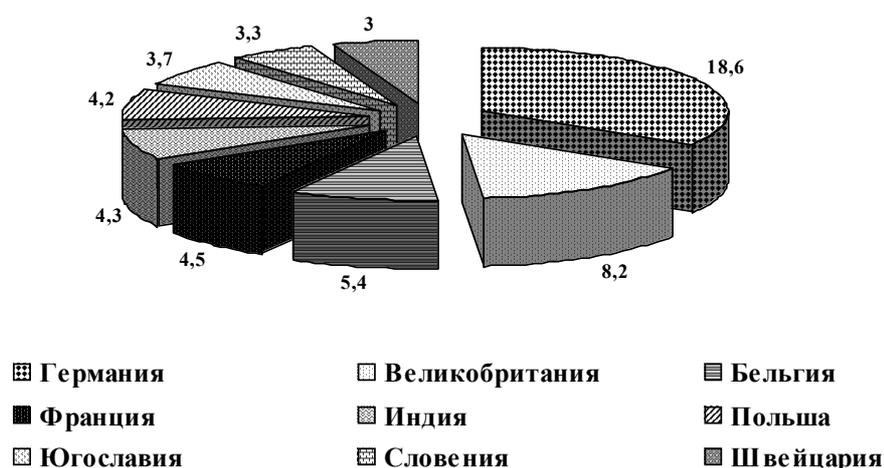


Рисунок 2 – Доля зарубежных стран в ассортименте противоастматических лекарственных средств, %

Таким образом, установлена большая зависимость отечественного фармацевтического рынка в сегменте лекарственных препаратов для лечения БА от импорта зарубежной продукции. Лекарственные средства зарубежного производства, как правило, имеют более высокую цену в сравнении с продукцией отечественной фарминдустрии, что может оказывать существенное влияние на доступность фармацевтической помощи населению. Поэтому следующим этапом наших исследований явится социологический опрос больных БА и изучение их платежеспособного спроса.

Библиографический список

1. *Обострение бронхиальной астмы: новая тактика на госпитальном этапе* / А. Г. Чучалин [и др.] // *В мире лекарств*. – 2000. – № 1. – С. 8-12.
2. *РЛС. Энциклопедия лекарств*. – М.: ООО «РЛС-2005», 2004. – С. 1281-1282.
3. *Формулярная система. Федеральное руководство*. – М.: ООФ «Здоровье человека», 2005. – С. 217-255.
4. *Справочник Видаль: Лекарственные препараты России*. – М.: АстраФармСервис, 2002. – 1296 с.

УДК 614.27:615.23:658.7'8

С.А. Михайлова, Т.И. Кабакова, Ю.В. Ханин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Результаты социологического опроса врачей-аллергологов и населения, страдающего аллергическим ринитом

Наиболее частым проявлением аллергии является аллергический ринит (АР). Его удельный вес в структуре аллергических болезней составляет 60-70% [3].

Аллергический ринит существенно ухудшает качество жизни самих больных и членов их семей, поэтому эпидемиология, диагностика и лекарственная терапия АР составляют одну из важнейших проблем аллергологии [2].

Аллергический ринит встречается как у взрослых, так и у детей различных возрастных категорий. Так, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2005 г., заболеваемость АР, вызываемым пылью растений, проявилась у детей в 154,5 случаях на 100 тыс. детского населения (в 2002 г. этот показатель составил 63,1), а у взрослых заболеваемость АР выше и в 2005 г. составляла 174,2 случая на 100 тыс. взрослого населения (в 2002 г. соответственно 86,5). Причем, согласно этой статистике, регистрируются только случаи сезонного заболевания и не учитываются данные о пациентах, страдающих круглогодичным АР. Однако, по ре-

зультатам эпидемиологических исследований, распространенность АР гораздо выше и колеблется в пределах от 15 до 28,7%. В создавшейся ситуации назрела необходимость расширения возможностей для выявления АР на ранней стадии, поскольку именно несвоевременная диагностика является одной из причин формирования хронического течения болезни.

Несмотря на разнообразие фармакотерапевтических средств, используемых для лечения АР, проблема терапии этого заболевания далека от полного разрешения. Весь комплекс современных терапевтических мероприятий, включающий элиминацию причинно-значимых аллергенов, применение фармацевтических препаратов с различными точками приложения, проведение специфической иммунотерапии (аллерговакцинации), не всегда приводит к желаемому результату. Возникают новые проблемы, связанные с индивидуальной чувствительностью организма к аллергенам и лекарственным препаратам, с психологическими и психогенетическими факторами, влияющими на эффективность терапии, течение и исход болезни. Таким образом, лечение АР, как и аллергии в целом, является одной из важнейших социальных и медико-биологических проблем общества [1].

Целью нашей работы явилось проведение социологического опроса врачей-аллергологов и больных, страдающих аллергическим ринитом.

Для выяснения степени знакомства специалистов (врачей) с номенклатурой изучаемых лекарственных средств, а также изучения мнения врачей об эффективности каждого препарата данных групп лекарственных средств нами было проведено интервьюирование специалистов.

Опрос врачей проводился на базе лечебно-профилактических учреждений региона КМВ в январе-августе 2006 года. Из предложенного перечня лекарственных средств практически все препараты были хорошо знакомы специалистам.

Далее нами были проанализированы препараты по эффективности действия. Большинство экспертов (86%) к высокоэффективным препаратам относят Альдецин, Аллергодил, Салин, Тафен-назаль, Назонекс, Фликсоназе. 14% опрошенных указали, что препарат Санорин неэффективен, хотя данный препарат присутствует во всех аптеках региона, и провизоры отметили высокий спрос на него. Обобщенные данные анкет показали, что врачами постоянно назначаются 17 препаратов, такие как Аллергодил, Тафен-назаль, Назонекс, Фликсоназе, Назол, Кромоглин Кромогексал, Насобек, ИРС-19 и другие, остальные лекарственные средства назначаются реже.

Проведенный анализ позволил выявить, что при лёгком течении болезни специалисты рекомендуют применять препарат Аллергодил и препараты кромоглициевой кислоты: Кромоглин, Кромогексал. При среднетяжёлом и тяжёлом течении они часто назначают топические стероиды: Альдецин, Насобек, Назонекс, Тафен-назаль, Фликсоназе.

Таким образом, обработка анкет врачей-специалистов позволила нам прийти к заключению, что ассортимент лекарственных средств изучаемой группы достаточно большой. Однако специалисты подходят к методам лечения достаточно однообразно, зачастую с учетом платежеспособности больных, что не может не повлиять на качество лечения. Вместо высокоэффективных препаратов им приходится назначать малоэффективные, но доступные по цене лекарственные средства.

С целью получения объективных данных о потребительных свойствах назальных противоаллергических лекарственных средств, а также о предпочтениях больных при выборе препаратов данной группы использовалось анкетирование больных аллергией. Опросу подверглись посетители аптек и поликлиник (в ожидании врачебного приема врача-аллерголога).

Анализ данных позволил установить, что респонденты по социальному положению были представлены достаточно широко. Полученные данные свидетельствуют о том, что молодые люди в возрасте от 16 до 30 лет составляют 41% опрошенных, рабочие и служащие – 35%, пенсионеры – 15%, безработные – 3%. Доля прочих категорий незначительна и составляет 6%. Среди опрошенных 32% за последний год обращались за помощью к аллергологу второй раз, 21% обращались впервые, 38% – чаще двух раз, а 9% – не обращались и приобретают препараты по собственной инициативе. Наибольший удельный вес аллергических заболеваний (свыше 40%) приходится на долю ринита, причем 32% занимают больные с сезонным, а 14% – с круглогодичным ринитом. Следует отметить, что 19% опрошенных страдают аллергией в течение от 1 года до 7 лет, от 7 до 15 лет – 59%, а 22% – более 15 лет. Проведенный анализ расходов потребителей показал, что больные аллергическими заболеваниями ежемесячно расходуют на приобретение лекарственных средств от 100 до 2300 рублей. У большинства респондентов (56%) отмечена средняя степень заболевания, у 23% – легкая, а у 21% – тяжелая степень.

Далее нами проведена оценка эффективности местных противоаллергических лекарственных средств больными. Так, 78% опрошенных указали, что используемые ими препараты помогают, 16% больным они помогают в сочетании с другими препаратами. 6% респондентов отметили, что применяемые ими лекарственные средства не помогают, одной из причин этого может быть приобретение более дешевых, но менее эффективных ЛС в связи с низкой платежеспособностью больных.

При лечении аллергического ринита 51% респондентов отдаёт предпочтение лекарственным средствам в виде спреев недозированных, 41% опрошенных приобретает капли и только 8% предпочитают спреи дозированные. Практически 100% анкетированных больных отметили, что упаковка применяемых ими противоаллергических препаратов в виде спреев удобна для использования.

На следующем этапе были изучены и проанализированы данные, касающиеся основания для приобретения интраназальных противоаллергических лекарственных средств больными. Исследования показывают, что 37% больных в качестве основания для приобретения ЛС выделяют высокую эффективность препарата. Подходящая цена интересует в первую очередь 32% респондентов, совет провизора – 14% опрошенных, а рекомендации врача только 9%. Следует также отметить, что ряд больных использует опыт самолечения (3%), информационные сведения из рекламных материалов (2%), а также советы знакомых (3%). Большинство опрошенных (58%) отдадут предпочтение отечественным лекарственным средствам, 23% – зарубежным, для 19% опрошенных выбор производителя не является основанием для приобретения лекарственных средств.

Изучение социального портрета и потребительских предпочтений больных с заболеваниями аллергическим ринитом учтены при разработке методических рекомендаций по оптимизации их лекарственного обеспечения препаратами безрецептурного отпуска.

Библиографический список

1. Агеева, Т. Возможности лечения аллергических состояний и реакций комплексными препаратами / Т. Агеева, Е. Цветаева // *Российские аптеки*. – 2001. – № 4. – С. 4-5.
2. Ивакина, С.Н. Поведение потребителей при выборе лекарственных средств / С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая // *Новая аптека*. – 2004. – № 2. – С. 28-29.
3. Корвяков, С.А. Аллергия: заболеваемость удваивается каждые 10 лет / С.А. Корвяков // *Новая аптека*. – 2006. – № 5. – С. 17-19.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

Л.В. Мошкова, Е.В. Третьякова, И.В. Воронович
Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

Менеджмент качества фармацевтических услуг

В последние годы все острее встает проблема более тщательного, детального изучения сферы торговли услугами. Эта область экономики до сих пор плохо изучена. До настоящего времени ведущие ученые мира мало уделяли ей внимания, услуги практически не изучались. Поэтому все еще не существует точного определения услуги, нет четкого разграничения видов услуг, совершенной системы регулирования сферы услуг, несмотря на постоянно растущие масштабы мирового обмена рынка.

Услуга – это любые мероприятия или выгода, которые одна из сторон может предложить другой и которые в основном не приводят к получению чего-либо материального. Следует отметить, что рынок услуг совершенно не похож на другие рынки по двум признакам:

- услуга не существует до ее представления;
- услугам присуща высокая степень неопределенности.

Специфика самих услуг заключается в их неосвязаемости, неспособности к хранению, изменчивости качества и т.д. На Россию приходится 1,4% мирового импорта услуг и 1% мирового экспорта. В последние годы отмечается тенденция повышения роли услуг, причем рост сферы услуг опережает рост материального производства. 20% мировой торговли приходится на международную торговлю услугами. Сфера услуг в настоящее время выросла в крупнейший сектор хозяйства – на неё приходится 62-74 % мирового ВВП, а также 63-75% общей численности занятых [2].

Всё вышеизложенное относится и к сфере фармацевтических услуг. Под фармацевтической услугой мы понимаем совокупность мероприятий по обеспечению лекарствами, лечебными препаратами, диагностическими средствами, изделиями медицинского назначения, парафармацевтической продукцией и другими товарами, разрешенными к реализации через фармацевтические организации в системе здравоохранения.

Фармацевтические услуги – это услуги, оказываемые предприятиями оптовой торговли и аптечными учреждениями независимо от формы собственности и ведомственности, принадлежности, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. Фармацевтические услуги являются составной частью медицинских услуг и представляют собой вид фармацевтической помощи, оказываемой юридическими и физическими лицами. По функциональному значению фармацевтические услуги подразделяются на простые и сложные [1].

Идентификация фармацевтической услуги – это процедура, посредством которой устанавливают соответствие предоставленной услуги определенным требованиям, предъявляемым к данному виду фармацевтических услуг. К сожалению, в России до сих пор не разработаны требования к сертификации фармацевтических услуг.

Однако оценка качества торгового сервиса в торговых сетях г. Москвы и в аптечных сетях, проводилась институтом сравнительных социальных исследований (CESS I) на основе метода Mystery Shopping (Таинственный покупатель). При продаже товаров и услуг качество обслуживания является важнейшим критерием, по которому клиенты оценивают компанию, а Mystery Shopping позволяет оценить работу персонала с точки зрения потребителя.

Результаты исследования были представлены в виде % (от 100%), которые показывают средний уровень обеспечения всех компонентов обслуживания, необходимых для удовлетворенности покупателя.

Такое исследование включало как качественные, так и количественные методы, ошибка составляла от 4,5 до 10%. При составлении рейтинга объекты исследования делились на несколько групп, каждая из которых включала компании, специализирующиеся на продаже товаров одного направления. По результатам исследования было установлено, что уровень качества сервиса в различных сетевых аптеках достаточно высок и составляет в среднем 77,1%. Рейтинг сети аптек был представлен двумя аптечными сетями: на первом месте были «Аптека 36,6» – 83,9%, на втором месте – «Старый лекарь» – 68,7%. В результате проведенных исследований был сделан вывод об универсальности метода, сравнение сетей разных направлений торговли является вполне возможным, так как компоненты обслуживания аналогичны и адаптированы для всех розничных аптек, участвующих в рейтинге.

Библиографический список

1. Семин, О.А. *Маркетинг и управление качеством услуг* / О.А. Семин, В.А. Сайдашева, В.В. Панькова. – М., 2006. – 215 с.
2. Круглов, М.Г. *Менеджмент качества как он есть* / М.Г. Круглов, Г.М. Шишков. – М., 2006. – 539 с.

УДК 615.12: 615

И.Е. Нильва

Российская ассоциация аптечных сетей, г. Москва

Перспективы развития процессов саморегулирования на фармацевтическом рынке России

В новейшей истории России саморегулируемые организации (СРО) стали появляться в период проведения рыночных реформ в конце прошлого века. Необходимость создания таких общественных структур была обусловлена тем, что аппарат государственного управления без системного оппонирования и механизма консультаций с высококвалифицированными представителями бизнеса, как показала практика, принимал не всегда эффективные решения. В современных условиях развитие саморегулирования имеет двоякого рода предпосылки. С одной стороны, в связи с задачей деbüroкратизации экономики – устранением накопившихся избыточных административных барьеров. С другой стороны, важной мотивацией для объединения субъектов рынка является возрастающая конкуренция в большинстве отраслей, требующая противодействия недобросовестной конкуренции, формирования внутриотраслевых стандартов качества и создания равных условий для ведения добросовестного бизнеса.

В связи с тем, что фармацевтика является одной из наиболее регулируемых отраслей российской экономики, развитие механизмов саморегулирования здесь особенно актуально. Помимо Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ), образованной ещё в 1994 г., в последние годы на фармацевтическом рынке появились такие влиятельные отраслевые общественные организации, как Ассоциация российских фармацевтических производителей (АРФП), Союз профессиональных фармацевтических организаций (СПФО), РААС и пр. Основное отличие этих ассоциаций от общественных организаций более ранней генерации заключается в том, что они не только лоббируют интересы определенных сил влияния во властных структурах, но и вырабатывают механизмы саморегулирования отрасли, т.е. развиваются в направлении создания СРО.

Вопросы саморегулирования являются жизненно важными для всех секторов российского фармацевтического рынка, однако аптечный сектор особенно заинтересован в их решении в силу большого числа представленных здесь субъектов рынка и объективной сложности процессов координации их деятельности.

Образование в августе 2003 г. РААС явилось результатом того, что аптечные сети стали играть на розничном рынке ведущую роль. Именно сети как более высоко организованные и крупные структуры, чем отдельные аптеки, стали основными выразителями интересов аптечного сектора. Создание общественной организации, которая бы взяла на себя роль представителя отрасли во властных структурах, к моменту формирования РААС стало чрезвычайно актуальным. Это связано с тем, что началась активная законодательная деятельность, затрагивающая жизненные интересы аптечных организаций, (прежде всего разработка Технического регламента по безопасности ЛС), при этом отрасль встала перед необходимостью гармонизации требований к фармацевтической деятельности с международными стандартами и разработки правил надлежащей аптечной практики.

Кроме того, важное направление деятельности отраслевых общественных организаций связано с широким распространением фальсифицированной продукции и необходимостью борьбы с недобросовестной конкуренцией. Государство не может эффективно бороться с фальсификатами, если не будет опираться на добросовестных субъектов рынка. Противодействие распространению фальсификатов со стороны производителей, дистрибьюторов и розничных торговцев, стремящихся защитить свои интересы от недобросовестной конкуренции, становится эффективным в случае, если они выступают в качестве организованной силы. Создание в РФ влиятельных отраслевых организаций – АИРМ, АРФП и РААС – делает борьбу с фальсификатами действительно реальной.

Построение эффективной системы саморегулирования является стратегической целью РААС. В октябре 2004 г. на общем собрании участников было принято решение о начале внедрения в аптеках РААС Надлежащей аптечной практики (GPP). Участники РААС подписали Меморандум о принципах, стандартах и обязательствах участников РААС по соблюдению надлежащей аптечной практики. В результате, в ассоциации был создан механизм самоконтроля членов РААС через систему инспектирования качества и соответствия лицензионным требованиям, которую возглавляет Инспекторат РААС.

В начале 2005 г. была проведена аккредитация Инспектората и подписано соглашение с Росздравнадзором о сотрудничестве в области соблюдения надлежащей аптечной практики и контроля соответствия членов РААС лицензионным требованиям. Одной из форм контролирующей функции Инспектората является проверка пакета документов, подаваемых в Росздравнадзор на предмет лицензирования фармацевтической деятельности. За время работы Инспекторату удалось добиться либерализации и ускорения процесса лицензирования. РААС принимает активное участие в разработке Технического регламента по безопасности ЛС и национального стандарта надлежащей аптечной практики, входит в состав координационных советов Минздравсоцразвития по противодействию распространению недоброкачественных и фальсифицированных ЛС и по совершенствованию порядка розничной торговли ЛС на территории РФ. РААС тесно сотрудничает с другими влиятельными российскими отраслевыми общественными организациями. Быстро расширяются международные связи. Подписаны соглашения о сотрудничестве с Ассоциацией аптечных сетей Великобритании (The Company Chemists Association, PAGB, The Royal Pharmaceutical Society) и Национальной ассоциацией аптечных сетей США (NACDS).

По состоянию на начало 2006 г. в состав РААС входили 22 сети, охватывающие 2100 аптек в 50 городах РФ. Консолидированный оборот участников РААС в 2005 г. составил более 900 млн. долл., что на 29% больше, чем в 2004 г. Состав РААС быстро расширяется, и влияние ассоциации в отрасли продолжает усиливаться. РААС встала на путь создания саморегулируемой организации. Причем она является первой среди всех других общественных отраслевых организаций, которой реально делегированы экспертные функции в области лицензирования фармацевтической деятельности. Наиболее важные положения, которых придерживается РААС, отражены в итоговых документах II Всероссийского съезда фармацевтических работников. Позиция РААС по ключевым вопросам развития отрасли может быть сформулирована следующим образом:

- Состояние здоровья граждан и высокий уровень отечественного здравоохранения должны стать одним из главных приоритетов государственной политики России.
- Реформирование законодательства в области обращения ЛС должно в полной мере соответствовать духу и содержанию закона «О техническом регулировании», стремиться к четкости и однозначности действующих норм, прозрачности механизмов регулирования, повышению уровня либерализации в отрасли.
- Повышение качества фармацевтической помощи требует внедрения в работу аптечных организаций национального стандарта надлежащей аптечной практики (GPP).
- Для успешного развития отрасли и борьбы с фальсифицированной продукцией необходимо наладить цивилизованный диалог между представителями власти и бизнеса и разделить регулирующие функции между государством и саморегулируемыми организациями.
- Новое восприятие населением аптеки как носителя философии повышения качества жизни требует снятия нормативных ограничений по аптечному ассортименту в отношении широкого перечня товаров для здоровья.
- Государственное регулирование цен должно касаться только возмещаемого сектора рынка, в то время как на свободном рынке эффективное снижение цен может быть достигнуто в результате действия рыночных механизмов.
- Структурные изменения, произошедшие в аптечном секторе рынка, требуют законодательного закрепления аптечных сетей как нового типа организационной структуры и введения специфических требований к их деятельности (в т.ч. персоналу).
- Система профессиональной подготовки и переподготовки фармацевтических кадров требует активного участия СРО с целью максимального приближения процесса обучения к реальным требованиям отрасли.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что в перспективе развитие процессов самоорганизации на фармацевтическом рынке получит дальнейшее развитие и значимость СРО будет возрастать.

Библиографический список

1. Ритейлеры разложат все по полкам / RBC daily. – 2006 (3 января). – С. 2.
2. Филиппова, И. Объединения в сообщества / И. Филиппова, И. Широкова / Ремедиум. – 2005. – № 8. – С. 12-16.
3. Хайкин, В.Л. Проблемы саморегулирования фармацевтического рынка России / В.Л. Хайкин // Ремедиум. – 2005. – № 8. – С. 6-11.

УДК 614.27:658.6'7'8:616-035

Л.Ю. Новикова, Н.И. Акиньшина, Б.П. Бучнев, Е.Н. Антонова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Формирование территориальной модели управления лекарственным обеспечением льготных категорий больных на базе организационно-информационных систем в здравоохранении

Вопросы применения информационных технологий в здравоохранении на современном этапе стоят в одном ряду с такой актуальной задачей, как оценка эффективности использования ресурсов здравоохранения.

Однако специалисты в области информатизации отмечают сегодня отсутствие единой стратегии и тактики в отработке единой модели информатизации здравоохранения, что выражается в решении локальных задач, отсутствии стандартизации и системного подхода к разработке тех или иных программных комплексов автоматизации деятельности как отдельных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и аптечных организаций, так и отрасли в целом.

Таким образом, актуальной становится необходимость принятия системных и централизованных подходов к построению единой информационной системы здравоохранения. Под единой информационной системой здравоохранения следует понимать многоуровневую структурированную систему, образованную аппаратно-программным комплексом органов управления здравоохранения, Федеральным (ФФ) и территориальными фондами (ТФ) ОМС, ЛПУ, медицинских страховых организаций, санитарно-эпидемиологических и фармацевтических служб, научно-исследовательских и учебных медицинских и фармацевтических вузов и других организаций. В условиях децентрализации системы управления основной целью разработки информационных систем здравоохранения является реализация и совершенствование политики на всех уровнях управления региональной системой здравоохранения и ОМС (а также ФФМС, ТФМС, пенсионным фондом и др.).

Важным принципом организации информационных систем в здравоохранении является выбор приоритетов и нецелесообразность информатизации всего многообразия составляющих процессов межведомственного управления и финансирования медицинской помощи в силу финансовых ограничений. Важнейшими принципами построения информационных систем является системность и комплексность: модель должна формироваться в единстве целей и задач всех уровней управления и специалистов различного профиля при соблюдении приоритета целей и задач каждого конкретного уровня – регион, район, территория, ЛПУ, аптечные организации и т.д. Модель должна предусматривать строгую иерархичность построения информационной системы, адекватную уровням управления региональной и территориальной системой здравоохранения. Следующим важнейшим принципом построения региональных информационных систем является соответствие требованиям федерального и регионального уровней, требованиям государственной бухгалтерской и статистической отчетности и сложившейся территориальной практики их реализации.

Модель должна обладать гибкостью и универсальностью при формировании и совершенствовании информационных систем, связанных с возможностью структурных реорганизаций учреждений системы здравоохранения. Здравоохранение – одна из самых важных сфер жизни общества, традиционно находится далеко не в авангарде использования новых информационных технологий, к сожалению, ведь именно в сфере здравоохранения чрезвычайно востребованы технологии обработки и анализа большого количества информации, в связи с этим государственное реформирование здравоохранения поставило перед лечебно-профилактическими и аптечными учреждениями ряд принципиально новых задач; помимо дефицита ресурсов основная проблематика касается как раз катастрофической нехватки времени и информации.

Лекарственное обеспечение и социальная защита за последнее время приобрели жизненно важное значение, ибо для пациентов важно не только право на обращение к врачу, гарантированное Конституцией РФ, основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (существующая система здравоохранения обеспечивает это право), но и серьезная проблема, отражающая несовершенство социальной защиты граждан.

С января 2005 г. стартовала программа дополнительного лекарственного обеспечения льготников (ДЛО). Несмотря на сложности, возникающие при ее реализации, программа состоялась и продолжает действовать, в соответствии с новой программой «Здоровье».

Создание информационной модели управления по льготному обеспечению пациентов призвано установить функциональные связи как между подразделениями здравоохранения, так и с другими участниками льготного обеспечения лекарственной помощи.

Требования системного подхода к организации льготного обеспечения населения, к планированию ассигнований на ее организацию и жизнедеятельность, критический пересмотр основных объектов прежнего хозяйственного механизма, переход на экономические методы управления предполагают изменения многих традиционных подходов к планированию. В первую очередь это касается перехода приоритетов с натуральных показателей на финансовые. Естественно, что это не должно быть повторением прежней системы планирования здравоохранения региона.

Информационная модель управления здравоохранения по льготному отпуску ЛС должна во многом строиться на принципиально новых основах с использованием ряда элементов прежней системы. Однако становление новой системы лекарственного обеспечения льготных категорий больных идёт с большим трудом. Необходимо выяснить, какие принципы планирования здравоохранения применимы в новых условиях, что можно взять от прежнего планирования в нынешних условиях.

Основными целями и задачами лечебно-аналитической системы являются:

- обеспечение снижения удельной затратности оказания медицинской и лекарственной помощи населению региона;
- соответствие темпов и уровня развития здравоохранения целям укрепления здоровья населения;
- оптимизация структуры и размещения социальных аптек и аптечных пунктов, производящих отпуск ЛС на льготных условиях, амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений, выписывающих на них лекарственные препараты;
- координация по целям, срокам и содержанию текущего и перспективного планирования материально-технических, трудовых и финансовых ресурсов, направленных на охрану здоровья;
- снабжения медицинских и аптечных учреждений реальным экономическим инструментом, позволяющим находить грамотные управленческие решения;
- выработка рационального и эффективного хозяйственного механизма отрасли;
- обеспечение рационального и эффективного использования ЛС;
- содействие распространению новых и прогрессивных форм оказания медицинской и фармацевтической помощи;
- повышение эффективности использования ограниченных материальных, финансовых и кадровых ресурсов здравоохранения;
- повышение результативности и обоснованности управленческих решений за счет внедрения разработок в области информационных технологий;
- повышение адресности медицинской и лекарственной помощи с учетом организации централизованной базы данных персонализированного учета жителей территории;
- снижение доли административно-управленческих, транспортных, финансовых и других расходов в здравоохранении;
- формирование единой методики определения стоимости медицинских и фармацевтических услуг по обработке и отпуску одного лекарственного препарата по льготному отпуску на базе сопоставления фактических и нормативных показателей затрат;
- единообразие и стандартизация форм учета при внедрении информационных технологий в процессе функционирования всех субъектов информационной модели здравоохранения по лекарственному обеспечению и др.

В своей повседневной работе органы здравоохранения, руководители ЛПУ, фармацевтической службы и их структурных подразделений постоянно занимают вопросы лекарственного обеспечения ЛПУ, населения, в том числе в системе лекарственного обеспечения пациентов на льготных условиях. Однако управление этими процессами в регионах зачастую проводится не на должном уровне, отсутствуют прямые взаимосвязи между органами, службами и другими участниками процесса лекарственного обеспечения, значительные затраты времени и средств уходят на дублирование работ, не анализируются факторы, влияющие на изменение спроса и потребностей и так далее. До некоторой степени это объясняется недостатком специальной литературы и методических разработок по управлению системой обеспечения населения лекарственными средствами, в том числе льготных категорий больных.

Управление системой обеспечения населения высококачественной лекарственной помощью является необходимым разделом в общей структуре управления здравоохранением. Она должна быть в виде комплексной системы управления, направленной на организацию и обеспечение качества лечебного процесса и полного удовлетворения потребностей населения в лекарственных препаратах. Качество лекарственной помощи зависит от многих факторов, поэтому процесс его улучшения должен быть постоянным, динамичным и, естественно, осуществляться на всех уровнях здравоохранения. Высокое качество лекарственного обеспечения должно идти путем организации систематического контроля деятельности всех звеньев, составляющих и формирующих многогранные процессы медицинской и лекарственной помощи в здравоохранении.

В современной практике моделирования управленческой и другой деятельности для обозначения объектов моделирования принято использовать термин «процесс» (МС ИСО 9000:2000).

Термин «модель» в экономической теории обозначает упрощенное описание экономических явлений, фактов и зависимостей между ними. В жизни общества, как и в здравоохранении, постоянно происходят изменения, поэтому никакая экономическая модель, конечно, не может полностью учесть все факты, явления и их взаимосвязи, существующие в жизни. В моделях учитываются только наиболее важные характеристики и усло-

вия исследуемых ситуаций. Такое упрощение позволяет выявить наиболее существенные зависимости и помогает прогнозировать развитие многих экономических и других ситуаций в будущем.

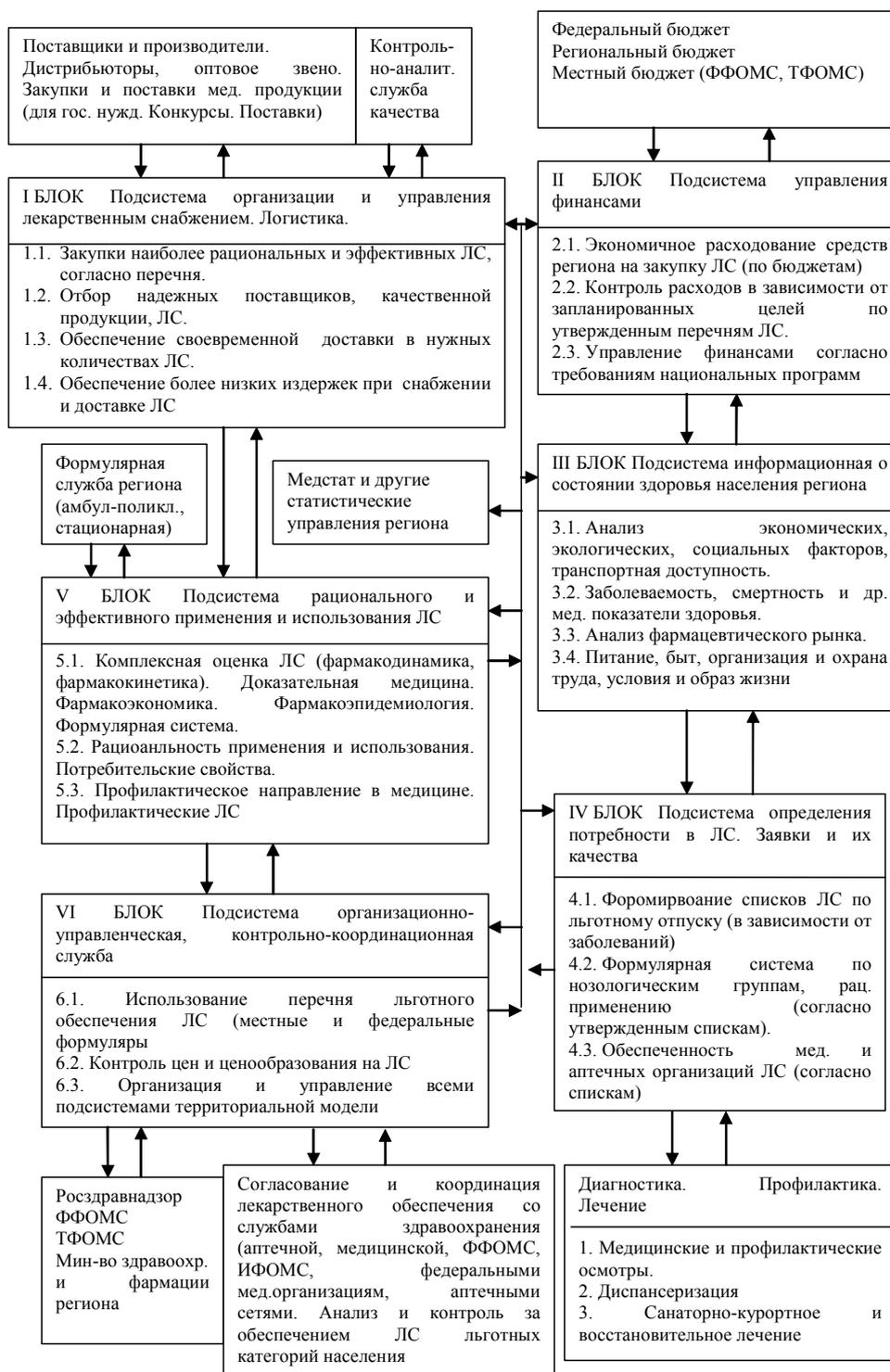


Рисунок 1 – Проект модели территориальной системы управления лекарственным обеспечением льготных категорий населения

Методики моделирования и описания (анализа) процессов являются в настоящее время одним из важнейших инструментов повышения эффективности здравоохранения, в том числе аптечной службы. Использование методик и программных средств имеет своей конечной целью реорганизацию процессов и, как следствие, сокращение затрат на получение достоверной информации, оптимальное использование бюджетных средств и внедрение систем автоматизации, эффективность управления отраслью и качеством медицинской и фармацевтической помощи, взаимодействие с информационными системами других органов государственного управления. Требования к средствам информатизации в здравоохранении должны формироваться на основе принципов открытых систем с применением методов функциональной стандартизации, используемых в отечественной и международной практике. Такой подход обеспечивает возможность наращивания информационных систем без дополнительной их модификации с использованием универсальных программных средств, позволяет применять различные технические средства и реализовать условия взаимосвязи с другими информационными системами при необходимом уровне защиты информации.

Важным принципом организации информационных систем в здравоохранении, в моделировании системы управления лекарственным обеспечением является концентрация усилий и средств по разработке приоритетных направлений информатизации следующих важнейших процессов (рис. 1):

- подсистема организации и управления лекарственным снабжением, логистика;
- подсистема управления финансами;
- подсистема информации о состоянии здоровья населения региона (территории);
- подсистема спроса и потребности ЛС через организации здравоохранения;
- подсистема рационального и эффективного применения ЛС;
- подсистема административная, организационно-управленческая, контроль, регулирование.

Преимущественная информатизация именно этих важнейших направлений управленческой деятельности позволит, по нашему мнению, оперативно выявлять диспропорции в обеспечении ЛС льготных категорий населения на различных территориях, в случае необходимости перераспределить их запасы, проанализировать поступление и использование финансовых средств из всех источников и по каждому отдельно, оптимизировать финансовые потоки при оплате медицинской и лекарственной помощи населению, на основе многомерного анализа исходных данных сформировать систему мониторинга здоровья, внедрить автоматизированные информационные технологии, обеспечивающие решение основных задач управления здравоохранением в разрезе регионов и территорий.

Предлагаемый проект информационной территориальной модели управления льготным лекарственным обеспечением населения региона позволяет проектировать подсистемы для принятия решений и устанавливать, какая информация необходима для работы всей системы управления, поэтому их можно с успехом использовать при проектировании информационных систем для руководства здравоохранения. Однако без комплексного решения проблем создания и формализации единого информационного пространства эффективность внедрения информационно-аналитических систем управления здравоохранением будет давать незначительный эффект и не будет достигнут адекватный рост эффективности системы здравоохранения в целом. Данная модель предполагает переход от отдельных разрозненных мероприятий к системному и целенаправленному управлению лекарственным обеспечением льготных категорий населения ЛС.

УДК 362:616-084

Л.Ю. Новикова, М.А. Багандалиев, Б.П. Бучнев, Г.С. Баркаев, О.В. Миролюбова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Вопросы медицинской профилактики в здравоохранении

Профилактика (П) в здравоохранении (от греч. prophylacticos – предотвращение, предупреждение) – практическая деятельность, посредством которой удастся добиться сохранения и улучшения здоровья народонаселения, воспитания здорового молодого поколения, высокой трудоспособности и продолжительной активной жизни.

Многоликость понятия П определяется двумя обстоятельствами. Во-первых, в медицине большинство определений остаются натурфилософскими в своей основе, их применяют на уровне эмпирически-интуитивной самоочевидности. Во-вторых, проблемы общественного здоровья, как и медицины, являются предметом исследования ряда немедицинских наук (философии, общей биологии, экономики, экологии, социологии, демографии и др.) и сферой деятельности многих областей (администрация, средства массовой информации, торговля, охрана окружающей среды и пр.), тем не менее все теоретически возможные виды и формы здравоохранительной П характеризуются категориями «возможность» и «действительность», реализации той или иной интересующей тенденции общественного здоровья.

Профилактическая деятельность (ПД) реализуется через социально-профилактическую политику общества, государства и их институтов и представляет собой соподчиненную (иерархическую) систему.

Медико-экологическая системность подчеркивает условность деления профилактики на социально-экономические и медицинские мероприятия и на общественную и индивидуальную. Все ее многочисленные компоненты связаны между собой социальными отношениями и раскрываются в политике общества в области здравоохранения.

ПД – наука и искусство предотвращения болезни, увеличения продолжительности жизни и обеспечения здоровья через организованные усилия общества. С позиций системного подхода и логической основы принципа термин П тождествен представлению об «управлении» общественным здоровьем.

Профилактическая (предохранительная, социальная, коммунальная, превентивная, общественная) медицина (ПМ) – научно-практическая медицинская деятельность по изменению распространенности в обществе болезней, инвалидности, причин смертности с целью обоснования социально-экономических, правовых, административных, гигиенических и иных направлений и мер профилактики, лечебных мероприятий. При этом предполагается наличие комплекса данных, имеющих отношение к состоянию здоровья членов общества, постоянно обновляемой базы знаний: 1) о тенденциях развития общества; 2) о состоянии здоровья населения; 3) о том, как общество использует свои ресурсы для экономического и социального развития.

Таким образом, общее содержание понятия П может быть сведено к деятельности, посредством которой удается добиться сохранения и улучшения индивидуального, группового или общественного здоровья (рис. 1).



Рисунок 1 – Реализация системообразующей функции общественного здоровья

В ПМ введено представление об уровнях профилактики, которое опирается на современные эпидемиологические взгляды на причинность болезней людей (табл. 1).

Таблица 1 – Уровни медицинской профилактики в здравоохранении*

Уровни	Субъект (стадии болезни)	Объект
I. 1. первичная социальная профилактика (преморбидная)	Основополагающие состояния, приобретающие причинный характер	Все население и отобранные группы
2. Первичная специфическая	Специфические причинные факторы (санитарно-курортное и восстановительное лечение)	Все население, отобранные группы, отдельные здоровые люди
II. Вторичная профилактика	Ранняя стадия болезни (донозологическая форма) санитарно-курортное и восстановительное лечение	Пациенты, больные люди
III. Третичная профилактика	Начальная стадия болезни (лечение, реабилитация) Реабилитация и противорецидивные мероприятия	Больные люди

*Примечание: такое дополнительное деление первичной профилактики на преморбидную и первичную специфическую признают не все ученые.

Цель социальной (первичной) П состоит в том, чтобы уменьшить чистоту новых случаев (инцидентность) какой-либо болезни путем контроля за ее причинами, эпидемиологическими условиями, факторами риска. Нужно помнить, что в медицинском и фармацевтическом секторе здравоохранения такое подразделение соответствует, клиническому и профилактическому разделам теории и практики медицины.

Вторичная П применима только к тем болезням, которые поддаются идентификации и лечению в ранний период развития, что позволяет предупредить переход болезни в более опасную стадию. Путем раннего выявления больных на основании скрининговых тестов (маммография, ЭКГ и др.) и их лечением достигается основная цель вторичной П – предупреждение нежелательных исходов заболеваний (смерть, инвалидизация, хронизация, переход онкологических заболеваний в инвазионную стадию).

Эффективность вторичной П определяется рядом обстоятельств: а) насколько часто болезнь в доклинической стадии встречается в популяции; б) известна ли продолжительность периода между появлением новых признаков и развитием выраженного заболевания; в) обладает ли диагностический тест высокой чувствительностью и специфичностью в отношении этой болезни и является ли он простым, недорогим, безопасным и приемлемым; г) располагает ли клиническая медицина адекватными медицинскими средствами диагностики этой болезни, эффективными, безопасными и доступными методами лечения; д) имеется ли необходимое медицинское оборудование.

Каждый этап профилактического, лечебно-реабилитационного процесса предполагает организацию ряда структурных подразделений для дифференцированного решения задач, в которых реализуются конкретные программы по профилактике, лечению и реабилитации заболеваний.

В соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан реабилитационная помощь относится к пяти важнейшим видам медико-социальной помощи (наряду с профилактической, лечебно-диагностической, протезно-ортопедической и зубопротезной). Получение гражданами реабилитационной помощи определяется конституционным правом, включающим не только медицинское и социальное обеспечение в случае болезни, но и реабилитацию ряда экономических, политических и гражданских прав и свобод человека.

Реабилитология – это наука о восстановлении поврежденных функций человека, реабилитация – её практическое воплощение.

Реабилитационные технологии реализуются исключительно через практическую деятельность, их эффективность определяется контролируемым мониторингом, что является необходимым условием внедрения реабилитационных программ. В противном случае реабилитология как наука может превратиться в бесплодное мудрствование и мифотворчество, а реабилитация в виде практической деятельности неизбежно приведет к огромным экономическим издержкам для государства и отдельных граждан как потребителей медицинских услуг. К специфическим направлениям профилактической медицины можно отнести давно реализующие себя в обществе диспансеризацию, санаторно-курортное и восстановительное лечение; к новым направлениям можно отнести лечебный туризм.

Библиографический список

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения РФ // Экономический вестник фармации. – 2001. – № 1. – С. 3-7.
2. Концептуальные вопросы развития здравоохранения и фармацевтического сектора Российской Федерации / под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: СПбГМУ, 1999. – 157 с.
3. Санаторно-курортная деятельность как отрасль экономики государства // Курортные ведомости. – 2001. – № 6. – С. 4-6.

УДК 615.26:616.5:614.27:658.6(470+571)

В.В. Новосартова, И.Н. Андреева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск.

Предпочтения косметологов при выборе лекарственных средств для лечения угревой сыпи

Акне – это воспаление сальных желез и волосяных фолликулов, развивающееся на фоне избыточного выделения кожного сала и изменения его химических свойств.

Угревая сыпь является одним из распространенных заболеваний кожи и встречается у 80% лиц от 12 до 25 лет и у 30% лиц в возрасте 25 лет и старше [3].

В зависимости от степени тяжести заболевания применяют местное и системное лечение. Для наружного использования парфюмерно-косметическими и фармацевтическими предприятиями выпускаются различные мази, кремы, гели, лосьоны, тоники, в состав которых входят растительные компоненты, антисептические и дезинфицирующие средства. Системная терапия показана при среднетяжелой и тяжелой формах угревой болезни, особенно в случае образования рубцов, гиперпигментации на фоне психоэмоциональных нарушений. Она предусматривает применение различных антибактериальных и антиандрогенных средств, часто в сочетании с препаратами для местного лечения, а также терапию препаратами группы ретиноидов [1,3].

Для изучения предпочтений врачей при выборе лекарственных средств для лечения угревой сыпи нами использовался метод коллективных экспертных оценок. Этот метод широко используется при проведении маркетинговых исследований и является комплексом логических и математико-статистических мероприятий, которые направлены на получение от специалистов информации, ее анализа и обобщения с целью подготовки и выбора рациональных решений. Такие мероприятия характеризуются следующими основными чертами: анонимностью, регулируемой обратной связью и групповым ответом. При использовании мнений группы специалистов предполагается, что взаимодействие между специалистами позволяет компенсировать смещение оценок отдельных членов группы и что сумма информации, имеющаяся в распоряжении группы специалистов-экспертов, будет больше, чем информация любого члена группы [2].

Анкетирование проводилось среди специалистов-косметологов косметических кабинетов и салонов в ряде городов Ставропольского края (Пятигорск, Ессентуки, Железноводск, Кисловодск). Цель привлечения к опросу специалистов, которые оценивали лекарственные средства для лечения угревой болезни, заключалась в выяснении частоты назначений различных групп лекарственных средств, выборе основных параметров конкурентоспособности и оценке функциональных свойств, которые во многом определяют их фармакотерапевтическим действием, показаниями к применению, побочными эффектами, противопоказаниями, лекарственными формами предложенных лекарственных средств.

Для проведения исследования были опрошены 30 экспертов-косметологов, среди которых большинство имеет стаж работы в косметологии свыше 10 лет – 40%, со стажем работы 5-10 лет – 30%, с опытом работы 3-5 лет – 23,3% и с опытом работы менее 3 лет – 6,6%. 100% экспертов имеют средне-специальное образование, 93% экспертов прошли курсы повышения квалификации.

Для изучения наиболее весомых параметров конкурентоспособности лекарственных средств для лечения угревой сыпи использовался метод ранжирования, который состоит в том, что эксперт должен расположить оцениваемые объекты (основные свойства лекарственных средств) в порядке, который представляется ему наиболее рациональным. В качестве объектов ранжирования выбрано 9 основных потребительских свойств фармацевтического товара. Результаты полученных данных представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Ранги параметров конкурентоспособности лекарственных средств для лечения угревой сыпи

Параметры конкурентоспособности	Ранг по степени важности для экспертов-косметологов
Высокая эффективность	1
Удобство применения	2
Побочные действия и противопоказания	3
Форма выпуска	4
Способ применения	5
Престиж торговой марки	6
Цена	7
Взаимодействие с другими препаратами	8
Страна-производитель	9

Респонденты отметили главное свойство лекарственных средств для лечения угревой сыпи – высокую эффективность в применении. Следующие по важности потребительские свойства – простота использования и наименьшие побочные эффекты и противопоказания.

С целью определения оптимальной номенклатуры лекарственных средств для лечения угревой сыпи были изучены экспертные оценки эффективности лекарственных средств. Результаты полученных данных представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты экспертных оценок эффективности лекарственных средств для лечения акне

Лекарственные средства для лечения акне	Средневзвешенная оценка эффективности	
	В баллах	Ранг
Роаккутан	1,9930	1
Доксициклин	1,9836	2
Скинорен	1,9477	3
Базирон АС	1,9387	4
Дифферин	1,9249	5
Ретиноевая мазь	1,9047	6
Аровит (ретинола пальмитат)	1,8838	7
Далацин Т	1,8838	8
Диане-35	1,8732	9
Третиноин	1,8696	10

Специалисты отметили эффективный метод терапии акне при назначении роаккутана с продолжительностью применения 4-5 месяцев при среднетяжелых и тяжелых формах. Также предпочтение отдается системным антибиотикам – доксициклин в течение 14-21 дня. Использование местной терапии – Базирон АС (бензоил пероксид), Скинорен (азелаиновая кислота), Дифферин, Ретиноевая мазь. Продолжительность применения этих средств не должно превышать 5 недель. Косметологи отметили, что антиандрогенные препараты – Диане-35 назначают после исследования гормонального статуса и консультации эндокринолога.

Длительность лечения угревой сыпи составляет 3-6 месяца, в зависимости от формы и степени тяжести может увеличиться. Но после завершения лечения и улучшения состояния кожи, по мнению косметологов, необходим правильный уход за кожей для профилактики возникновения акне с помощью косметических средств.

По мнению специалистов, сочетание местной и системной терапии является наиболее эффективным методом лечения угревой сыпи.

На основании проведенной экспертизы были оценены терапевтическая эффективность и частота назначений лекарственных средств, что позволило выявить лекарственные препараты, наиболее высоко оцениваемые и часто назначаемые экспертами, а также длительность лечения данными препаратами.

Библиографический список

1. Гуцина, Н.С. Эффективная наружная терапия пациентов с угревой сыпью / Н.С. Гуцина, Т.А. Корчева // *Человек и лекарство*. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 482-484.
2. Дремова, Н.Б. Метод экспертных оценок в изучении потребления лекарственных средств / Н.Б. Дремова // *Социология в медицине: теоретические и научно-практические аспекты*. – М., 1990. – Вып. 3. – С. 189-192.
3. Павловская, С. Роаккутан. Новые возможности в лечении тяжелых форм угревой болезни / С. Павловская // *Аптека*. – 2000. – № 2. – С. 10.

УДК: 614.27+615.12

А.И. Овод, Н.В. Волкова

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Разработка системы лекарственного обеспечения населения, обслуживаемого врачом общей практики

В Национальном проекте «Здоровье» определены основные направления по укреплению первичного звена, а также условия по оказанию эффективной медицинской помощи на догоспитальном этапе. Для реализации этих целей предусмотрен ряд мероприятий, в частности, подготовка и переподготовка врачей общей (семейной) практики. Анализ литературных источников выявил, что в процессе обучения и работы врачей общей практики возникают сложности, связанные с фармакотерапией пациентов, обращающихся за медицинской помощью.

Цель исследования – разработка системы лекарственной помощи населению, обслуживаемому врачами общей практики на примере семейной клиники г. Чебоксары (Республика Чувашия).

На первом этапе был проведен анализ обращений, который показал, что значительная доля пациентов (79,7%) посещала семейную клинику с лечебно-диагностической целью; примерно третья часть (18,2%) – с целью получения рецепта; с профилактической или консультативной целью – всего 2,1%. Сравнительный анализ посещений в 2005 и 2006 гг. показал, что количество посещений с целью получения рецепта по программе дополнительного лекарственного обеспечения в 2005 г. увеличилось на 28,7%. В 2006 г. значительная доля паци-

ентов (41,2%) воспользовалась правом отказаться от социальной помощи, что не существенно повлияло на посещение поликлиники (темп прироста составил 0,87%).

Анализ лекарственных назначений выявил, что врач данной поликлиники назначает от 3 до 6 наименований лекарственных средств (ЛС) (74,2% больных) и 5-8 лечебно-диагностических процедур (86,7%). Наблюдается следующее распределение назначенных ЛС по АТС-классификации (Anatomical Therapeutic Chemical – АТС-classification – анатомо-терапевтическо-химическая классификация): С09 – средства, действующие на систему ренин – ангиотензин – 72,3%, С07 – бета-блокаторы – 63,2%, С02 – антигипертензивные средства – 51,1%, С10 – гиполипидемические средства – 23,4%. На группу В (кровь и кроветворная система) приходится всего 10% назначений. Наиболее часто врач общей практики назначает следующие диагностические исследования: общий анализ крови – 93,9% больных, общий анализ мочи – 84,3%, биохимический анализ крови – 67,5%, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и надпочечников – 38,7%, УЗИ сердца – 46,8%.

Исследование длительности приема показало, что 30-ти дневной курс чаще всего назначался для препаратов группы С02 – 28,6% и только 4,3% – для группы С09. Для лечения сопутствующих заболеваний врачи общей практики назначали группу А02 – антацидные средства для лечения язвенной болезни – 42,7% и А03 – спазмолитические, антихолинергические средства – 38,6%.

Самая высокая интенсивность назначения ЛС по торговым названиям ЛС отмечается для следующих препаратов: эналаприл – 0,82, но-шпа – 0,63, знам – 0,62, нормодипин – 0,59, индап – 0,46, диазолин – 0,38 и т.д.

В ходе социологических исследований определен медико-социологический профиль пациентов, состоящих на учете у врачей общей практики: это женщина – 73,2%, в возрасте от 50 до 75 лет – 62,8%, не замужем (вдова) – 43,4%, пенсионерка, но работающая – 42,1%, со средним специальным образованием – 61,8%; имеющая заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертония с преимущественным поражением сердца, стенокардия и т.д.) – 59,8%.

Анкетирование врачей общей практики показало, что врачи данной специальности получают информацию о ЛС от медицинских представителей – 78,3%, на специализированных конференциях (днях специалиста) – 39,7%, из специальной медицинской литературы – 7,1%, медицинских журналов – 5,0%, от фармацевтических работников – 2,2%. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что на формирование ассортиментного портфеля врача общей практики влияет в основном медицинский представитель. Стандарты медицинской помощи, разработанные по основным нозологиям, рассчитаны на врачей стационаров или узких специалистов амбулаторно-поликлинических учреждений, но отсутствуют для врачей общей практики. Кроме этого, исследование выявило, что врачи данной специальности при назначении ЛС часто сталкиваются с проблемами выбора ЛС (51,4%) (торговые названия, синонимы, побочные эффекты, взаимодействие с другими препаратами, выбор лекарственной формы и путей введения, определения дозы), мониторинга фармакотерапии (46,3%), выполнения пациентом лекарственного режима (46,2%) и т.д.

Таким образом, для формирования системы организации лекарственной помощи для населения, обслуживаемого врачами общей практики необходимо обязательное участие провизора, что позволит воспитать у пациента приверженность к лечению и предупредить проблемы, связанные с применением ЛС.

Библиографический список

1. Вартамян, Ф.Е. Особенности развития общей практики (семейной медицины) в Европе / Ф.Е. Вартамян, С.В. Рожецкая // *Здравоохранение*. – 2003. – № 12. – С. 61-67.
2. Вэллейс, Р. История семейной медицины / Р. Вэллейс // *Лечащий врач*. – 2001. – № 1. – С. 46-50.
3. Денисов, И.Н. Общая врачебная практика (семейная медицина): перспективы развития / И.Н. Денисов // *Здравоохранение*. – 2003. – № 12. – С. 15-22.
4. Сапрыкина, А.Г. Пути оптимизации работы амбулатории врачей общей практики / А.Г. Сапрыкина, Г.В. Минкин // *Лечащий врач*. – 2001. – № 1. – С. 50-52.

УДК 615.1: 614.27

Н.М. Орехов

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Методология построения системы управленческого учета в аптечном предприятии

В условиях рыночной экономики ведение управленческого учета представляет собой объективную необходимость. Поскольку каждое предприятие самостоятельно выбирает направления развития, объемы производства, политику ценообразования и продаж, социальную и инвестиционную политику и т.п., то возникает потребность по всем этим параметрам накапливать информацию, получать необходимые учетные данные. Ведение управленческого учета является одним из основных условий, позволяющих руководству предприятия принимать правильные управленческие решения. В этом заключается одна из важнейших целей управленческого учета [3]. Следовательно, основная задача управленческого учета – подготовка необходимой информации для

принятия оптимальных управленческих решений по выбранным направлениям деятельности и оптимизация самого процесса управления.

Управленческий учет развивается вместе с менеджментом, информационными технологиями, системным подходом и индивидуален на каждом предприятии. Каждое предприятие имеет свои цели, стратегии, приоритеты, интересы, ценности, культуру, традиции, которые отличаются от того же набора атрибутов в других предприятиях. У каждого предприятия своя структура бизнес-процессов (если она есть), своя организационная структура, свои особенности управления бизнесом (менеджмента), своя система распределения и передачи ответственности. Наконец, у каждого предприятия свои проблемы. И нет такой силы, которая смогла бы заставить все (или многие) предприятия подчиниться какому-либо стандарту в управлении бизнесом [3]. Следовательно, система управленческого учета не может быть шаблонной, а должна быть гибкой и адаптированной к конкретным задачам, возникающим в процессе управления предприятием. Отсюда вытекает еще одна важнейшая функция управленческого учета – адаптация к требованиям пользователей всех уровней, в первую очередь системы управления. Поэтому применительно к управленческому учету необходим подход к формированию системы показателей, принципиально отличающийся от традиционного [2].

Отличием розничных аптечных предприятий, от предприятий промышленных, инвестиционных и т.п. является то, что они в основном представляет собой предприятия малого бизнеса и относятся к предприятиям розничной торговли. Система управленческого учета аптечного предприятия, следовательно, не должна быть такой громоздкой, как на производственном предприятии, и ее разработка и внедрение должны быть менее затратны и по времени, и по финансам. Иначе говоря, система управленческого учета должна быть адаптирована к потребностям пользователей – менеджеров и собственников – и включать в себя те показатели, которые характеризуют степень достижения поставленных целей, позволяют оценивать ход производственной деятельности и своевременно принимать адекватные управленческие решения.

Разнообразие и степень сложности систем управленческого учета в аптечных предприятиях определяется не только поставленными перед предприятиями целями деятельности, но и их видовым изоморфизмом. Так, очевидно, что для аптечного пункта или аптечного киоска, являющихся самостоятельными предприятиями, для которых определена одна цель – получение заданного объема прибыли, достаточно простой системы управленческого учета с минимальным набором контролируемых показателей. Более сложная система управленческого учета потребуется для аптеки с дифференцированной структурой управления и для аптечного предприятия, выполняющего помимо торговой производственную функцию, или, к примеру, для организации, в состав которой входит несколько аптечных предприятий.

Анализ литературных источников, в которых приводятся методы и принципы создания и внедрения систем управленческого учета и анализ управленческих структур аптечных предприятий различных видов, позволил выработать методологию построения адаптированного управленческого учета в аптечных предприятиях. Предлагаемая методология предполагает последовательное выполнение нескольких этапов.

На первом этапе необходимо четко сформулировать цель деятельности предприятия. Причем цель деятельности не должна быть выражена расплывчатой формулировкой общего характера, например: обеспечение населения доступными и качественными лекарственными средствами – это не цель деятельности коммерческого аптечного предприятия, а его миссия. Цель должна быть обозначена конкретным показателем или показателями, которые имеют свои измерители, и для этих показателей необходимо задать конкретные значения, которых нужно достигнуть к концу определенного временного периода. Достижение заданных значений и есть цель деятельности предприятия.

На втором этапе разработки управленческого учета необходимо определить объекты учета, состояние и изменение которых будут определять степень достижения поставленной цели. Объекты учета в зависимости от поставленной цели могут быть самыми различными: от объема общего товарооборота (простой объект управленческого учета) до коэффициентов, характеризующих имущественное или финансовое положение предприятия (сложные объекты управленческого учета).

На третьем этапе необходимо определить индикаторы (показатели), по которым будет оцениваться направление производственного процесса, его состояние и степень отклонения от намеченных параметров. Такими индикаторами могут быть как абсолютные значения конкретных показателей, например, тот же объем товарооборота или объем маржинального дохода, или же соотношение отдельных показателей, то есть относительные величины и коэффициенты [1]. Именно состояние таких индикаторов определяет необходимость принятия управленческого решения, вносящего то или иное изменение в ход деятельности предприятия.

На четвертом этапе разработки управленческого учета аптечного предприятия необходимо выделить центры ответственности, под которыми понимается часть торгового предприятия, руководитель которой отвечает за те или иные показатели. Именно в этих центрах ответственности аккумулируется необходимая для принятия управленческих решений учетная информация. На этом же этапе необходимо разработать форму и порядок (периодичность) представления информации центрами ответственности в аналитический центр. Причем аналитический центр в аптечном предприятии это вовсе не обязательно отдельная структурная единица предприятия, в которой работают специалисты-аналитики; такие структурные подразделения целесообразно создавать в круп-

ных аптечных организациях, владеющих разветвленной сетью аптек. В отдельных самостоятельных аптечных предприятиях или в отдельной сетевой аптеке, руководитель которой наделен полномочиями принятия управленческих решений, функции аналитического центра выполняют, как правило, руководитель предприятия и главный бухгалтер. Иначе говоря, там, где управленческие решения принимаются на основе результатов анализа состояния небольшого количества индикаторов, функции аналитического центра выполняет менеджер, наделенный полномочиями принимать соответствующие решения, к примеру, при соответствующем делегировании полномочий по принятию отдельных решений таким менеджером может быть и руководитель отдела.

На пятом, заключительном, этапе руководитель предприятия утверждает соответствующий внутренний локальный нормативный документ о порядке ведения на предприятии управленческого учета, содержание которого доводится до каждого работника, участвующего в процессе управленческого учета. Разработать такой документ в аптечном предприятии, управление которого осуществляется по небольшому количеству показателей, может либо сам руководитель, либо главный бухгалтер [4].

Как видно из приведенной выше методологии разработки и внедрения в аптечном предприятии управленческого учета, вводится управленческий учет не для того, чтобы он был на предприятии как таковой. Управленческий учет на предприятии является необходимой и неотъемлемой составляющей системы бюджетирования и представляет собой инструмент оперативного контроля выполнения бюджетов [4]. При этом в каждом аптечном предприятии бюджетирование имеет свое назначение в зависимости от объекта финансового планирования и от системы финансовых и нефинансовых целей. В каждом аптечном предприятии бюджетирование в качестве управленческой технологии преследует свои собственные цели и использует свои собственные средства, свой собственный инструментарий. Поэтому управленческий учет, разработанный и внедренный на предприятии как инструмент бюджетирования, будет представлять собой гибкую систему учета, адаптированную к конкретным задачам предприятия, и будет своевременно и в полном объеме предоставлять менеджерам именно ту информацию, которая необходима им для принятия управленческих решений.

Библиографический список

1. Бурцев, В.В. Аналитические функции бюджетирования / В.В. Бурцев // Дайджест- Финансы. – 2004. – № 1. – С. 2-6.
2. Кизилов, А.Н. Концепция и модели построения адаптивной системы управленческого учета / А.Н. Кизилов // Модели экономических систем и информационные технологии: сборник научных трудов. – М.: НИП «2Р», 2001. – Вып. 5. – С. 138-160.
3. Сидоров, С.А. Управленческие аналитические классификаторы и их использование в бюджетировании / С.А. Сидоров. – М.: Финансы и статистика, 2004. – 256 с.
4. Бюджетирование шаг за шагом / Е. Добровольский [и др.]. – СПб.: Питер, 2006. – 448 с.

УДК 615.45

Л.Ю. Пак

АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан

Проблемы фармацевтического производства в Республике Казахстан и пути их решения

Фармацевтический сектор является одной из приоритетных отраслей экономики Республики Казахстан. Только по итогам 2005 года в республике было произведено фармацевтической продукции на сумму более 47 млн. долларов США. При этом объем импорта лекарственных препаратов оценивается в более чем 432 млн. долларов США, т.е. доля лекарственных средств отечественного производства составляет всего около 10 процентов рынка фармацевтической продукции.

Для обеспечения реальной независимости здравоохранения республики от импорта лекарственных препаратов необходима организация в стране производства собственных субстанций. В этой связи в современных условиях сравнительно перспективным направлением становления отечественной фармацевтической промышленности представляется развитие фитохимических производств.

На сегодняшний день в республике разработан и подготовлен к промышленному производству ряд фито- и биопрепаратов различного фармакологического действия. Такими препаратами являются противоопухолевое средство «Арглабин», гепатопротектор «Салсоколлин», кардиопротектор «Гликардин», противовоспалительные мази «Тополин», «Биалм», препараты на основе алхидина, суттигена, антибиотики розеофунгин, низин, тилозин, ферментный препарат имозимаза и др. Уникальность этих лекарственных препаратов, создаваемых на основе местного сырья с использованием современных технологий, обеспечивающих высокое качество лекарственных средств при низкой себестоимости, послужит решающим фактором в обеспечении конкурентоспособности препаратов. В Казахстане можно создать производство по выпуску интересной, эксклюзивной продукции, востребованной не только на внутреннем рынке, в Центральной Азии, в Китае, но и в Европе.

В настоящее время проводится комплекс работ от разработки лекарственных средств до производства и внедрения в практическую медицину; происходит экономическая интеграция таких предприятий, как Карагандинский фармацевтический завод, АО «Научно-производственный центр «Фитохимия», Казахстанский фарма-

цветический институт, Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, Карагандинская государственная медицинская академия, Карагандинский государственный технический университет, Карагандинский научно-исследовательский институт растениеводства и селекции.

В Республике Казахстан к требованиям международных стандартов приближены производственные цеха таких предприятий, как АО «Химфарм» и ФК «Ромат». В 2006 году компания «Нурмай» ввела в строй современный завод по выпуску инфузионных растворов в пластиковых пакетах. Существенным недостатком технологического цикла производства лекарственных препаратов данных предприятий является импортная субстанция. А деятельность 14 отечественных фармацевтических предприятий основана на фасовке балк-продукции зарубежных заводов, в частности, «Глобал Фарм» фасует украинскую и корейскую продукцию, «ЕКАФАРМ» – бельгийскую, индийскую и китайскую, «Казах Аджанта Фарм» – индийскую, «Нобел Алматинская фармацевтическая фабрика» – турецкую и иранскую, «Акфарм» – российскую продукцию.

При этом доля лекарственных средств, производимых на основе собственных субстанций, составляет не более 1%. В перечне «Основных жизненно важных лекарственных средств», утвержденных Минздравом РК, из 350 наименований только 9 препаратов производятся в Казахстане.

Следовательно, фармацевтическая отрасль республики в значительной мере по-прежнему зависит от импорта зарубежных субстанций, что в целом отрицательно сказывается на лекарственной безопасности страны.

Выход оригинальных препаратов на фармацевтический рынок требует наличия соответствующих стандартных образцов. В связи с этим для формирования, централизованного хранения и единого общегосударственного учета биологически активных соединений согласно Постановления Правительства РК № 846 от 22.08.2003 «О Республиканском банке биологически активных соединений» на базе нашего института организован Банк биологически активных соединений. Создана база данных по 3600 биологически активным соединениям, и сформирован банк стандартных образцов лекарственных веществ растительного происхождения. Одной из основных целей функционирования банка является защита интеллектуальной собственности ученых республики.

Стратегические задачи фармацевтического сектора определены Государственной программой реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 гг., утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 13 сентября 2004 г. № 1438. На первое место программа выдвигает качество лекарственных средств и медицинских услуг. Она предусматривает переход отрасли от системы контроля качества к системе обеспечения качества, т.е. переход на международные стандарты GLP, GCP, GMP, GPP. Дальнейшее развитие фармацевтической отрасли связано с совершенствованием условий производства.

Таким образом, для развития фармацевтической промышленности Республики Казахстан необходимо предоставить 20% условной скидки на продукцию отечественных фармацевтических производителей, представляемых дистрибьюторами, отменить таможенные пошлины при ввозе лекарственных субстанций и НДС на вспомогательные материалы. В связи с вхождением Республики Казахстан в ВТО необходим переход фармацевтической отрасли на международные стандарты.

УДК 615.1:33:616.857

Н.И. Панкова, Н.Б. Дремова

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Анализ конкурентоспособности противомигренозных лекарственных средств

С момента перехода к рынку фармация стала в большей степени торговой, нежели медицинской деятельностью. В настоящее время фармацевтический рынок рассматривается как система, целью которой является обеспечение запросов и нужд граждан и медицинского персонала на фармацевтические и парафармацевтические товары.

На определенном этапе в маркетинге стала наблюдаться тенденция переключения внимания с целостного подхода к товару на подход, изучающий отдельные характеристики товара. Если рассматривать лекарственные препараты как набор фармакологических характеристик, то увеличение значения параметров лекарственных средств (ЛС) ведет к увеличению их полезности для потребителя, следовательно, к росту конкурентоспособности [3].

Актуальность данных вопросов обусловила цель исследования – изучение конкурентоспособности ЛС для лечения одной из распространенных форм головной боли (ГБ) – мигрени. В работе использованы методы медико-социологического исследования, группировки, ранжирование. Выбор ЛС данной группы обусловлен важностью медико-социальных проблем, связанных с возникновением таких недугов. По данным разных авторов, ГБ бывает примерно у 85% населения, из которых 15-20% страдают постоянно или периодически. Финансово-экономические расчеты показали, что ГБ занимает третье место по материальным затратам среди неврологических заболеваний после деменций и нарушений мозгового кровообращения. Вместе с тем хронические и периодически повторяющиеся ГБ ограничивают трудоспособность пациента [1].

Мультифакторный характер ГБ и различные лечебные технологии обуславливают применение во врачебной практике ЛС из многих фармакотерапевтических групп. Однако препараты, способные быстро купировать приступ мигрени, занимают лишь 5,6% в структуре общего ассортимента. Для того чтобы оценить конкурентоспособность данных ЛС проведена экспертная оценка каждого препарата по 10 наиболее важным фармацевтическим параметрам. В анкетировании принимали участие врачи и фармацевты г. Курска и г. Липецка (по 10 экспертов каждой группы). Следует отметить, что параметры, по которым оценивали респонденты противомигренозные препараты, были выбраны ими в качестве наиболее важных характеристик ЛС при назначении врачом и отпуске из аптеки.

Наибольшую долю среди экспертов занимали врачи-невропатологи (62%), что обусловлено принадлежностью мигрени и ГБ к классу VI по МКБ-10 «Болезни нервной системы», с общим стажем работы от 10 до 20 лет (46%), имеющие высшую квалификационную категорию (52%). Среди фармацевтических работников 100% экспертов – провизоры с общим стажем работы от 5 до 10 лет (54%) с высшей квалификационной категорией (58%).

Многофакторный анализ показал, что эффективность ЛС является наиболее важной характеристикой как для врачей при назначении, так для провизоров при продаже ЛС. На втором месте в рейтинге значимости для врачей стоит ширина фармакологического действия, однако для фармацевтов этот параметр в структуре рейтинга занимает лишь 4 место, а на втором – безопасность применения. Это связано с тем, что для провизоров как участников процесса покупки ЛС безопасность и быстрота действия препарата являются первостепенными параметрами для безрецептурных ЛС, когда лицом, назначающим данные препараты, является сам работник аптеки, возлагая на себя ответственность в исходах лечения потребителя. Самые низкие оценки специалистов получили такие параметры, как форма отпуска, эстетичный вид упаковки и вид сырья, из которого изготовлено ЛС.

Врачи и фармацевты оценили 24 противомигренозных препарата, используя 3-х балльную шкалу. По наиболее важному параметру – эффективности, первые места заняли такие препараты, как анальгетик мигренол, препарат триптановой группы имигран, комбинированное нестероидное противовоспалительное средство нурофен плюс, а также алкалоид спорыньи дигидроэрготамин. Средневзвешенные оценки по данным ЛС колеблются от 2,60 до 2,86 баллов. По мнению врачей – цефекон, а также по мнению провизоров – нурофен плюс являются препаратами с широким фармакологическим действием (2,72 и 2,84 балла соответственно).

Большинство противомигренозных ЛС (91,7%) представлены на рынке в таблетированной лекарственной форме как наиболее удобной для потребителя. Оценки экспертов по данному параметру достигают 2,9 балла.

Все препараты триптановой группы и алкалоиды спорыньи получили минимальные оценки по безопасности применения (до 1,56 балла). Это связано с тем, что у данных ЛС много побочных эффектов в виде тошноты, головокружения, сонливости, астении, также триптаны могут вызвать констрикцию коронарных сосудов, они противопоказаны больным с ишемической болезнью сердца, тяжелой гипертензией и аритмией. Также данные ЛС оценены как самые дорогие препараты из изучаемого ассортимента [2].

Таким образом, анализ конкурентоспособности противомигренозных ЛС с использованием метода экспертных оценок позволяет выявить препараты с наиболее высокими потребительскими характеристиками, а также определить параметры, которые являются наиболее важными и значимыми при назначении врачами и отпуске из аптеки. Результаты исследования необходимы для разработки стратегии позиционирования ЛС лечения ГБ и мигрени на российском фармацевтическом рынке.

Библиографический список

1. Зупанец, И.А. Фармацевтическая опека: симптоматическое лечение головной боли / И.А. Зупанец, Н.В. Бездетко // *Провизор*. – 2002. – № 22. – С. 45.
2. Игнатов, Ю.Д. Современные представления о мигрени и механизмах действия средств для ее лечения и профилактики / Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец, А.В. Амелин // *Вестник РАМН*. – 2003. – № 10. – С. 13-19.
3. Коломиец, М.В. Чем торгует аптека? / М.В. Коломиец // *Экономический вестник фармации*. – 2004. – № 1. – С. 45-48.

УДК 615.28:001.4

А.Б. Перфильев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Мониторинг ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения некоторых природно-очаговых инфекций

Последние годы характеризуются распространенностью природно-очаговых инфекций. Особенность зооантропонозов заключается в том, что в отличие от других инфекционных заболеваний, их возбудители передаются не от человека человеку, а от животных человеку. Для природно-очаговых болезней (ПООБ) характерны строго выраженная сезонность заболеваний, территориальное распространение и четко выраженная приурочен-

ность к тому или иному типу ландшафта. В составе природного очага могут быть и возбудители нескольких болезней, а также разные виды восприимчивых к этим болезням животных [1].

Пилотный анализ данных эпидемиологической статистики за 2000-2005 гг. показал, что среди приморских территорий Северо-Западного Федерального округа, граничащих с Балтийским и Баренцевым морем, наиболее актуальной проблемой является активность природного очага болезни Лайма, клещевого энцефалита и лептоспироза.

Основными переносчиками возбудителей болезни Лайма и клещевого энцефалита являются европейский лесной клещ (*I. ricinus*) и таежный (*I. persulcatus*), численность которых по данным исследований на протяжении нескольких лет в области остается высокой, что сказалось на ухудшении эпидемической и эпизоотической ситуации по этим заболеваниям. Ежегодно в регионе диагностируется двойная инфекция: клещевой энцефалит и болезнь Лайма одновременно.

Современное развитие фармацевтического рынка диктует необходимость более пристального анализа проблемы лекарственного обеспечения больных природно-очаговыми инфекциями. Вместе с тем имеющиеся в настоящее время научные исследования не способствуют раскрытию в полной мере всей номенклатуры лекарственных средств, наиболее приемлемых по эффективности и безопасности при лечении зооантропонозных инфекций. Кроме того, для лечения природно-очаговых инфекций еще не разработана формулярная система.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение номенклатуры лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения данных заболеваний.

В ходе исследования были использованы контент-анализ справочной литературы, экспертная оценка, статистический и логико-функциональный анализ, другие методы. Все расчеты проводились на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office.

Основываясь на данных контент-анализа официальных источников информации, были проанализированы ЛС для лечения и экстренной профилактики природно-очаговых инфекций (лаймборрелиоз, клещевой энцефалит, лептоспироз) [2,3,4].

Выявлено, что для лекарственной терапии используется 169 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств, которые представлены 370 торговыми наименованиями и 48 фармакотерапевтическими группами. Эти ЛС относятся к 13 группам АТС-классификации.

Основную долю лекарственных средств, рекомендуемых для лечения болезни Лайма, клещевого энцефалита и лептоспироза, поставляют отечественные производители – 67%, на долю стран СНГ приходится 6%, на долю зарубежных производителей – 27%. Из зарубежных производителей лидерами является Индия – 39% и Германия – 20%, Польша – 10%, Словения – 10%, Франция – 9%.

Далее был проведен маркетинговый анализ частоты назначений лекарственных средств, применяемых для лечения болезни Лайма, энцефалита, микст-инфекции и лептоспироза по номенклатуре выкопированной из историй болезни ГИБ № 30 им. С.П. Боткина за период 2001-2006 гг. Всего было проанализировано 166 историй болезни, отобранных путем бесповторной выборки для получения репрезентативных сведений.

Из полученных данных следует, что при всех нозологических формах природно-очаговых инфекций врачи назначают: антибиотики (болезнь Лайма в 96%; микст-инфекция и лептоспироз в 100%; энцефалит в 75% назначений); витамины в 100% случаев при энцефалите, микст-инфекции и лептоспирозе, и в 77% случаев при болезни Лайма; плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства в 100% при лептоспирозе, в 80% при энцефалите и микст-инфекции, при болезни Лайма – в 37% случаев.

В числе назначений 13 % лекарственных средств для лечения больных природно-очаговыми инфекциями приходится на группу плазмозамещающих и дезинтоксикационных средств. Большая доля назначений (10%) приходится на витамины и родственные препараты, 9% составляют антибиотики.

Из ассортимента группы плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства наибольший удельный вес по числу назначений составляют: натрия хлорид 0,9% (44%) и глюкоза 5-30% назначений, на дисоль и ацесоль приходится соответственно 3 и 2% назначений.

Следует отметить, что из ассортимента группы витамины наибольшее число назначений составляют аскорбиновая кислота 5% (23%), гексавит (13%), витамины группы «В»: пиридоксина гидрохлорид 1%, тиамин хлорид 5%, цианкобаламин 0,05% – 9-11% назначений, аскорутин 8%, мильгамма 2 мл 6% назначений.

Из ассортимента группы антибиотики наибольшее число приходится на бензилпенициллин 1 млн Ед и доксициклина гидрохлорид 0,1 до 54% назначений, роцефин 1,0 составляет 6% назначений. На цефтриаксон 1,0 гентамицина сульфат 80 мг, меронем 1,0 и другие приходится от 3% и менее назначений.

Анализ по классификации АТС позволил установить, что по количеству 20,15% препаратов относится к группе «В» – препараты влияющие на кроветворение и кровь, 19,4% – к группе «А» – пищеварительный тракт и обмен веществ; 15,17% – к группе «С» – препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы; 14,43% – к группе «J» – противомикробные препараты для системного использования, 12,94% – к группе «N» – препараты для лечения заболеваний нервной системы; 7,96% – к группе «R» – препараты для лечения заболеваний респираторной системы; 4,73% – к группе «M» – препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы; 1,74% – к группе «H» – гормональные препараты для системного использования; 1,74% – к группе

«V» – прочие препараты; 1% – к группе «L» – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы; и по 0,25% пришлось на группу «D» – препараты для лечения заболеваний кожи, группу «G» – препараты для лечения заболеваний уrogenитальных органов и группу «S» – препараты для лечения заболеваний органов чувств.

Для проведения экспертной оценки были разработаны специальные анкеты по общепринятым методикам исследования. В качестве экспертов выступили ведущие врачи-инфекционисты – преподаватели кафедр инфекционных болезней ВМедА имени С.М. Кирова, Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербургского медицинского университета, Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии последиplomного образования (МАПО), Государственной педиатрической медицинской академии.

Обработка анкет с помощью современных компьютерных технологий позволила выявить предпочтения экспертов при лечении природно-очаговых инфекций (табл. 1).

Таблица 1 – Данные о предпочтениях врачей-инфекционистов, полученные в результате экспертной оценки (по фармакотерапевтическим группам)

Фармакотерапевтическая группа	Препараты, выбранные экспертами
<i>Лептоспироз</i>	
Антибиотики	Бензилпенициллин, цефтриаксон
НПВС и спазмолитики	Анальгин, баралгин, максиган, эуфиллин
Гормональные	Преднизолон
Антигистаминные	Супрастин тавегил, фенкарол
Плазмозамещающие и дезинтоксикационные	Альбумин, глюкоза, раствор натрия хлорида
Гемостатики	Этамзилат
Иммуноглобулины	Противолептоспирозный гаммаглобулин
Мочегонные	Фуросемид.
Корректоры метаболических процессов	Калия хлорид, кальция хлорид, панангин, рибоксин
Препараты, улучшающие микроциркуляцию	Трентал (пентоксифиллин), курантил (дипиридамол)
Ингибиторы протеолиза	Контрикал
Антикоагулянты	Гепарин
Витамины	Аскорбиновая кислота
<i>Клещевой энцефалит</i>	
Противовирусные препараты и иммуномодуляторы	Гамма-глобулин против вируса КЭ, Циклоферрон
Антибиотики	Бензилпенициллин, роцефин, цефтриаксон,
НПВС и спазмолитики	Анальгин, диклофенак, максиган, баралгин, парацетамол
Глюкокортикоиды	Преднизолон
Ноотропы	Ноотропил, пирацетам
Плазмозамещающие р-ры	Глюкоза, натрия хлорид, реополиглюкин, Рингера раствор
Мочегонные	Фуросемид, Диакарб
Корректоры метаболических процессов	Калия хлорид 4%, кальция хлорид 10%
Препараты, улучшающие микроциркуляцию	Трентал
Витамины	Аскорбиновая кислота, мильгамма
<i>Лаймборрелиоз</i>	
Антибиотики	Бензилпенициллин; доксициклин; цефотаксим цефтриаксон
НПВС и спазмолитики	Анальгин; ортофен; диклофенак; ибупрофен, индометацин; максиган; баралгин
Антигистаминные	Димедрол; супрастин; диазолин; клемастин (тавегил)
Плазмозамещающие р-ры	Глюкоза; изотонический раствор
Мочегонные	Фуросемид; маннит
Корректоры метаболических процессов	Калия хлорид; рибоксин; панангин; аспаркам; кальция глюконат
Препараты, улучшающие микроциркуляцию	Пентоксифиллин (трентал)
Витамины	Аскорбиновая кислота

Определяя оптимальный ассортимент ЛС для лечения природно-очаговых инфекций, который приведен в табл. 1, мы руководствовались прежде всего высокими оценками частоты назначения, эффективности, потребительских свойств. Кроме того, учитывался характер лечения некоторых природно-очаговых инфекций, в частности клещевого энцефалита.

После укуса одного клеща человек, как правило, рискует заразиться несколькими возбудителями в отдельности или заболеть микст-инфекцией. Это совсем не новое, достаточно простое и очевидное положение требует принципиального пересмотра всей стратегии профилактики, что приобрело особую актуальность сейчас, когда стали известны целые группы достаточно тяжелых «клещевых» облигатно-трансмиссивных инфекций разной этиологии, заболеваемость которыми уже соизмерима с заболеваемостью КЭ. Суть новой стратегии, на наш

взгляд, должна сводиться к разработке и применению методов одновременной профилактики всего комплекса инфекций, передающихся клещами.

Результаты проведенного анализа номенклатуры лекарственных средств для лечения природно-очаговых инфекций свидетельствуют о необходимости дальнейшего комплексного изучения проблемы совершенствования качества лекарственной помощи больным зооантропонозными инфекциями.

Библиографический список

1. Лобзин, Ю.В. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов: рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин [и др.]. – СПб., 2000. – 51 с.
2. Машиковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. / М.Д. Машиковский. – 14-е изд., перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – 540 с.
3. Справочник лекарственных средств с типовыми фармстатями для отработки навыков и умений выбирать лекарственные средства для больных с различными заболеваниями / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
4. Энциклопедия лекарственной безопасности / сост. А. Соколов. – М.: КРОН-ПРЕСС, 2000. – 829 с.

УДК 614.27: 658.6 (470.630)

Ю.А. Полканова, С.Л. Вардосанидзе, Н.И. Гаерилина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Дополнительное лекарственное обеспечение населения Ставропольского края

ДЛО (дополнительное лекарственное обеспечение) – одна из самых масштабных программ, реализованных в России. Предпосылками для ее введения послужили рост заболеваемости населения, ухудшение демографического состояния и асимметрия в обеспечении населения ЛС.

С 1 января 2005 года в Ставропольском крае началась реализация данной программы. Это существенно увеличило объемы социальной поддержки отдельных категорий населения.

В программе ДЛО участвуют 59 аптечных предприятий, открывших 214 пунктов отпуска, 90 ЛПУ, в которых 3146 врачей и 85 фельдшеров имеют право на выписывание рецептов для льготного отпуска ЛС.

Уполномоченной организацией федерального уровня снабжения является ЗАО «СИА Интернейшнл ЛТД», региональным партнером остается ГУП «Ставропольфармация». Установленная для Ставропольского края торговая надбавка составляет 33%, распределяется между участниками следующим образом: 16,5% – федеральному поставщику, 8,5% – региональному аптечному складу и 8% – аптечным предприятиям.

В ЛПУ края установлен программный продукт, позволяющий осуществлять в электронном виде выписку льготных рецептов, что способствует сокращению времени на оформление рецептурного бланка и снижению количества неправильно оформленных рецептов.

Положительным моментом является установка в аптечных учреждениях сканеров штрих-кода для считывания данных рецепта, что также позволяет сократить временные затраты на введение рецепта в программу и осуществить персонифицированный учет потребления лекарственных средств лицами с различными заболеваниями.

В течение 2005 года получили государственную помощь 290 тыс. человек. На 2006 год отказались от набора социальных услуг 64%, в пользу ежемесячной денежной выплаты в размере 450 рублей. В настоящее время сохранили за собой право на ДЛО, с учетом получивших инвалидность в 2006 году, сто двадцать три тысячи человек. Основной частью отказавшихся от социального пакета являются жители сельской местности, где общий уровень жизни и возможность получения ЛС на льготных условиях значительно ниже, чем в городах. За время реализации программы расширились возможности врачей в назначении высокоэффективных и дорогостоящих препаратов.

Уровень реализации льготных препаратов в 2006 году вырос более чем в 4 раза по сравнению с 2005 годом. Прежде всего это связано с тем, что в программе остались льготники, страдающие серьезными хроническими заболеваниями как в 2005 г., так и в 2006 году. При первом обращении в аптечные учреждения обеспечивается до 99% выписанных рецептов.

В текущем году произошло расширение перечня лекарственных средств для льготного отпуска, в основном за счет включения дорогостоящих препаратов для лечения специфических заболеваний. Назначение высокоэффективных ЛС привело к удорожанию оказываемой государственной помощи. С этим связано увеличение стоимости рецепта в целом и по отдельным заболеваниям. Средняя стоимость одного рецепта на январь 2006 составила 265 рублей, а по итогам 1-го полугодия – уже 560 рублей, в сентябре выросла еще на 30 рублей и достигла 590 рублей. Соответственно увеличилась стоимость рецепта в целом и по отдельным заболеваниям. Средняя стоимость льготного рецепта на препарат для лечения эндокринологических заболеваний составляет 1600 рублей, психических расстройств – до 3500 рублей, для онкологических заболеваний – 9700 рублей, а лечение одного больного с онкогематологическими заболеваниями обходится в 40-120 тысяч рублей ежемесячно.

Анализ объемов поставок III квартала показал их сокращение до 36%, а ведь расчетная потребность в ЛС практически на 70% состоит из специфических препаратов. Всё это вызывает нарекания со стороны льготников.

Министерством здравоохранения проводится работа с обращениями граждан по вопросам предоставления медикаментов. В первом полугодии 2006 года в министерство поступило 326 обращений, для сравнения: за аналогичный период 2005 года – 675 обращений. Все обращения были рассмотрены специалистами, и своевременно приняты меры по существу заданных вопросов. В связи с этим основным условием наиболее полного удовлетворения потребности края в медикаментах по программе ДЛО является грамотно составленная лечебно-профилактическим учреждением и согласованная с аптечным учреждением заявка на медикаменты.

Улучшению организации льготного лекарственного обеспечения способствуют проводимые совместно с территориальным управлением кадров контрольные проверки по лекарственному обеспечению, а также совместная работа с врачами по вопросам целесообразности назначения ЛС, фармакоэкономики и производимой аналоговой замены.

Библиографический список

1. Ганженко, Е. ДЛО: работать сообща, отвечать персонально / Е. Ганженко // *Фармацевтический вестник*. – 2006. – № 12 (417). – С. 18.
2. Митриади, В. Позитивный итог ДЛО под угрозой / В. Митриади // *Фармацевтический вестник*. – 2006. – № 21 (426). – С. 20.

УДК 615.214:658.8:614.27

Е.А. Попова, Н.А. Андреева, С.С. Григорьева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Пятигорский психоневрологический диспансер, г. Пятигорск

Отдельные маркетинговые исследования нейролептиков

Нервно-психические заболевания стали одной из актуальнейших социальных и медико-биологических проблем современности. По данным Всемирной организации здравоохранения, от 5 до 15% населения земного шара страдают неврозами и психозами. В России 2,5 млн. больных обращаются в психиатрические учреждения и в несколько раз больше зарегистрировано больных с невротическими психосоматическими заболеваниями, которые лечатся у врачей различных специальностей или вообще не обращаются за медицинской помощью.

Мировое потребление препаратов психофармакологического действия за последние 20 лет увеличилось более чем в 5 раз. На сегодня практически нет такой области медицины, где бы не применялись нейролептики. Эти препараты составляют «стержень» современной психиатрии. Их назначают для лечения различных форм шизофрении, маниакальных состояний, при профилактике суицидального поведения у лиц с пограничными расстройствами, используют в наркологии для лечения тяжелых форм «абстинентных» синдромов, в анестезиологии для потенцирования наркоза, анальгезии, профилактики послеоперационных психозов, в терапии, акушерстве, кардиологии и многих других областях.

Таким образом, возникает необходимость изучения ассортимента данной группы препаратов. Важное место при этом отводится маркетинговым исследованиям, которые позволяют оперативно изучать реальную ситуацию, складывающуюся на региональных фармацевтических рынках. В связи с этим была определена цель работы: исследование регионального рынка нейролептических лекарственных средств. При выполнении данной исследовательской работы были использованы методы контент-анализа, группировки, сравнения, анкетирования. При проведении контент-анализа учитывали международное наименование, наименования аналогов и синонимов, страну-производителя, фирму-производителя, форму выпуска и классификацию средств с нейролептическим эффектом. В результате исследования было выявлено, что в номенклатуре нейролептиков, разрешенных к применению в Российской Федерации, 74% составляют импортные препараты и только 26% – ЛС отечественного производства.

Анализ предложения поставщиков регионального рынка Кавказских Минеральных Вод (КМВ) проводился с использованием компьютерной программы «фармрынок». При этом было выявлено 32 фирмы-поставщика нейролептиков, из которых основными поставщиками препаратов данной номенклатуры нейролептиков являются следующие: ПРОТЕК (50,7% от общего количества номенклатурных позиций), СИА ИНТЕРНЭШНЛ (43,5%), ОРГАНИКА ЮГ (58,0%), МОРОН (47,8%), ГУП СК (30,4%), КАТРЕН (24,6%).

Основными странами-производителями нейролептиков, представленных на региональном фармацевтическом рынке, являются Россия (удельный вес 26%), Дания (17%), Венгрия (16%), Бельгия (13%), Франция (10%), Польша (9%), Латвия (4), Индия (4%).

Номенклатура нейролептиков представлена следующими лекарственными формами: твердые 70% и жидкие 30%, из них таблетки составляют большинство – 55,1%, капсулы – 2,9%, порошки – 7,3%, из жидких лекарственных форм – 1,5% составляют суспензии, 26,1% – растворы для инъекций, 2,9% – капли.

Далее с целью изучения ассортимента и спроса проводили анкетирование работников аптек. Для этого была составлена анкета фармацевтического работника. Исследование выполнено на базе аптечных предприятий розничной торговли Кавказских Минеральных Вод в 2006 году. Для получения достоверных данных были отобраны аптеки различных форм собственности: как муниципальные, так и коммерческие структуры. Среди них были аптеки, выполняющие производственные функции, и аптеки готовых лекарственных средств.

Данные исследования показали, что не все аптеки имеют лицензию на работу с препаратами, находящимися на предметно-количественном учете, к которым относится большое количество нейролептиков. В ассортименте большинства аптек имелось несколько наименований лекарственных средств данной группы. При этом ассортимент аптек разных форм собственности отличался: в муниципальных аптеках присутствовали преимущественно дешевые препараты отечественного производства, такие как «аминазин», а в частных – более дорогие импортные. Самым большим спросом в аптеке пользуются дешевые отечественные нейролептики. Цены на нейролептики варьируют в широких пределах, так, самым дешевым из нейролептиков, имеющихся в аптеках КМВ, является «аминазин» в таблетках (средняя стоимость упаковки – 10 руб.), самым дорогим – «рисполепт» капли (11800 руб. за упаковку).

Выявление факторов, влияющих на врачебные предпочтения, проведено на основе социологического исследования среди психиатров и невропатологов различных ступеней оказания неврологической помощи. С целью выяснения степени знакомства специалистов с номенклатурой нейролептиков, а также изучения их мнений об эффективности каждого препарата данной группы ЛС, было проведено анкетирование с элементами интервьюирования врачей. Результаты опроса показали, что врачами назначается большинство ЛС из представленной номенклатуры, наиболее часто назначаются «галоперидол», «аминазин», «сульпирид». Наиболее удобными в применении врачи-психиатры считают препараты пролонгированного действия, так как многие больные психическими заболеваниями отказываются регулярно принимать ЛС. 18 наименований нейролептиков (28 ассортиментных позиций) включены в перечень ЛС для федерального льготного отпуска. Данные ЛС выписываются врачами бесплатно больным-инвалидам и выдаются в психоневрологическом диспансере.

Библиографический список

1. Александровский, Ю.А. *Нервно-психические расстройства; страдает каждый пятый / Ю.А. Александровский // Новая аптека. – 2004. – № 9. – С. 16-17.*
2. *Рынок препаратов психофармакологического действия: «Багаж XX века» / В. Дорофеева [и др.] // Российские аптеки. – 2003. – № 1-2. – С. 25-30.*
3. *Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2003. – 1202 с.*
4. *Регистр лекарственных средств России. – М.: РЛС-2004, 2004. – 1503 с.*

УДК 615.12: 615

А.М. Потапов

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»», г. Санкт-Петербург

Оценка состояния и динамики перехода патентоохраняемых лекарственных средств в категорию дженериков на мировом рынке для определения перспектив производства в России новых фармацевтических субстанций

Анализ статистических данных показывает, что производство субстанций в целом с 1992 по 2002 гг. неуклонно снижалось. Затем, в 2003 г. начался медленный рост. Вместе с тем, в 2005 году оно достигло размера только в 2860 тонн, что составляет около 16% от уровня производства 1992 г. Это позволяет сделать вывод, что в производстве субстанций имел место затяжной и глубокий кризис, перешедший в некоторое оживление. Наиболее тяжелая ситуация сложилась в производстве антибиотиков, которое по сравнению с 1992 г. к 2005 г. упало более чем в сорок раз при том, что именно эти лекарственные средства крайне нужны для лечения многих социально значимых заболеваний, в первую очередь туберкулеза. За период с 1992 по 2005 гг. произошло существенное сокращение производственных мощностей по выпуску субстанций лекарственных средств: средний уровень их использования снизился с 55,1% в 1992 г. до 13,2%, при этом по ряду лекарственных средств выбытие производственных мощностей продолжается. Так, например, в 2004 году были выведены производственные мощности по производству 1763 тонн фармацевтических субстанций, в том числе по аналгину – 1350 тонн, по фенobarбиталу – 200 тонн. В настоящее время из отечественных субстанций предприятиями отрасли выпускается готовых лекарственных средств не более 12% от общего объема их производства.

Целью настоящей работы является изучение сроков патентной защиты оригинальных зарубежных лекарственных средств и оценка их перспектив с точки зрения организации отечественного производства фармацевтических субстанций, поскольку именно эта подотрасль в условиях рыночной экономики оказалась в наиболее сложном положении.

Поскольку важным направлением отечественного производства готовых лекарственных средств является производство импортозамещающих дженериков, постольку особый интерес представляет анализ сроков исте-

чения патентной защиты зарубежных лекарственных средств и определение стратегических перспектив отечественного производства фармацевтических субстанций.

В этой связи, нами решались следующие задачи:

- проведение патентного поиска для определения сроков окончания патентной защиты оригинальных зарубежных лекарственных средств;
- классификация этих препаратов по фармакотерапевтическим группам;
- оценка перспектив зарубежных оригинальных лекарственных средств, переходящих в категорию дженериков, с точки зрения их внедрения на российском рынке.

Для решения поставленных задач были использованы следующие источники информации:

- Базы данных FDA;
- Реестр зарегистрированных средств США (Orange book);
- Базы данных патентной информации (IBM Patent Data Base);
- Государственных реестр лекарственных средств РФ.

Для оценки перспектив лекарственных средств с точки зрения их внедрения на российском рынке был использован метод экспертных балльных оценок:

- 0 баллов – внедрение на рынке РФ неперспективно;
- 1 балл – внедрение на рынке РФ малоперспективно;
- 2 балла – внедрение на рынке РФ перспективно.

В ходе экспертной оценки учитывалась клиническая значимость препарата, его эффективность и безопасность, а также степень насыщенности отечественного рынка аналогами.

Для исследования были взяты все оригинальные зарубежные лекарственные средства со сроком окончания патентной защиты в 1996-2006 гг. Также анализировались данные об окончании сроков защиты по патентам, относящимся не только к действующему веществу (субстанции), но и к различным формам выпуска. Это сделано в связи с тем, что различия в путях введения и лекарственных формах могут определять специфические требования к характеристикам лекарственной субстанции и определять другой срок окончания патентной защиты.

Проведенный анализ лекарственных средств с истекшим и истекающим сроком патентной защиты за период 1996-2006 гг. позволил установить, что их насчитывается 511. Из них только по 314 наименованиям удалось установить степень перспективности для внедрения их на отечественный рынок, из которых перспективными являются 34 наименования (11%), 189 наименований (61%) – перспективно, 91 наименование (28%) – неперспективно. К сожалению, перспективность по 197 наименованиям фармацевтических субстанций (39% от общего числа) определить не удалось в связи с недостаточной клинико-фармакологической информацией о них.

Таким образом, отечественным производителям фармацевтических субстанций, реализующим импортозамещающие стратегии, при разработке ассортиментной политики следует анализировать перспективность внедрения в производство тех фармацевтических субстанций, которые будут востребованы для обеспечения производства аналогов зарубежных лекарственных средств с истекшим и истекающим сроком патентной защиты, т.е. переходящих в категорию дженериков.

Библиографический список

1. Нильва, И.Е. Импортзамещение как фактор формирования ассортиментной стратегии отечественных фармацевтических производителей / И.Е. Нильва. – СПб.: Инфо-да, 2005. – 244 с.
2. Романова, С. Надежда умирает последней... Производство фармацевтических субстанций за 13 лет / Д. Журов, В. Захарова, С. Романова / Ремедиум. – 2006 (Март). – С.56-63.

УДК 615.262:613.495:614.27

Ю.В. Проценко, И.Н. Андреева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Анализ динамики продаж гомеопатических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Краснодарского края

Современное состояние естественной среды, окружающей человека, достижения химической и фармацевтической промышленности приводят не только к положительным результатам лечения заболеваний, но и к аллергизации населения, появлению лекарственных болезней и антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. Это привело к такой ситуации, когда поиск безопасных терапевтических систем становится жизненной необходимостью.

Одним из таких способов лечения является гомеопатия как метод терапии сверхмалыми дозами лекарственных веществ. Гомеопатический метод позволяет мягко воздействовать на больной организм, не вызывая побочных болезненных реакций.

В настоящее время номенклатура гомеопатических лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации насчитывает более 2000 официально зарегистрированных наименований, из которых около 50% совокупного оборота российского рынка гомеопатических средств приходится на препараты зарубежных фирм. Так, например, гомеопатические лекарственные средства, производимые фирмой «Хеель», занимают 30% оборота российского рынка гомеопатических средств. Однокомпонентные препараты составляют не более 20% от общего объема рынка гомеопатических средств в России [1].

В первую очередь это связано с особенностями маркетинга и сбыта. Большинство однокомпонентных препаратов согласно приказу Министерства здравоохранения № 335 отпускаются по рецепту врача и содержат вещества, внесенные в список А. Закономерно предположить, что сегмент отечественного рынка однокомпонентных препаратов будет и в будущем уменьшаться.

Многокомпонентные гомеопатические препараты отпускаются без рецепта врача и, кроме врачей-гомеопатов, их также часто назначают врачи общей практики. Это связано с растущим интересом населения к новым препаратам и с обширной их рекламой в СМИ [2].

Целью исследования являлось определение ассортиментной структуры гомеопатических ЛС, реализуемых на фармацевтическом рынке Краснодарского края, и мониторинг продаж.

Источниками информации являлись данные по объемам продаж оптовых компаний, инвентаризационные ведомости аптечных организаций, которые обрабатывали с помощью компьютерной программы «Фармсервис», предназначенной для электронного учета движения ЛС на малых и среднеоптовых предприятиях.

Анализ информационной базы показал, что в 2005 г. на региональном рынке Краснодарского края реализовались лекарственные средства 536 торговых наименований (ТН), 342 международных наименования (МНН), выпускаемых 47 производителями. При этом доля отечественных ЛС составляет 41,58% в стоимостном отношении и 66,63% в натуральных единицах.

Среди них: 1) средства, применяемые в иммунологии, составляют 9,1%; 2) средства, принимаемые при заболеваниях ОРВИ – 10,2%; 3) средства, применяемые при заболеваниях сердечно-сосудистой системы – 17,1%; 4) средства, применяемые в урологии – 7,2%; 5) средства, применяемые в гинекологии – 15,2%. На пять лидирующих терапевтических групп приходится 58,8% всего ассортиментного ряда.

Доля в объеме продаж в 2005 г. однокомпонентных ЛС составила 36,05%, в упаковках – 13,5%, в стоимостном выражении всего было продано в 2005 г. ГЛС на сумму 1,5 млн. рублей.

Первое место в стоимостном ТОП-10 заняла американская компания A&S Pharmactutical США – 35,58% и в натуральных единицах – 13,81%. Среди российских компаний лидирующие позиции занимает фирма «Обе-рон», г. Москва (11,76 и 9,5% соответственно). Всего было продано в 2005 г. ГЛС названного производства на сумму 500 тыс. рублей.

Гомеопатические ЛС находятся в широком ценовом диапазоне. Соотношение стоимостных объемов продаж этих групп представлено в виде диаграммы (рис. 1).

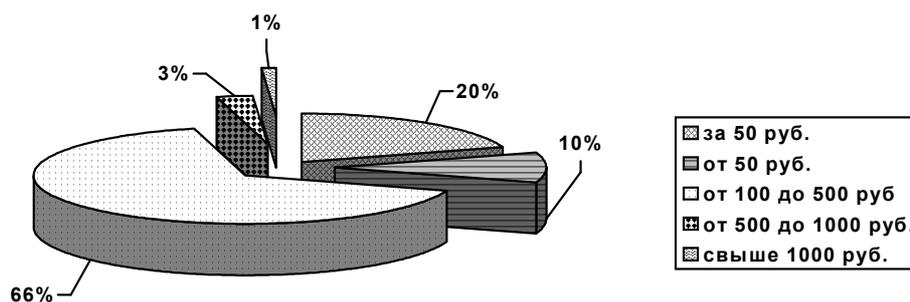


Рисунок 1 – Соотношение продаж гомеопатических ЛС в зависимости от ценового диапазона, %

Основная масса ГЛС находится в ценовой зоне от 100 до 500 рублей.

Проведенные исследования показывают положительную динамику расширения аптечного ассортимента аптечных учреждений Краснодарского края за счет включения гомеопатических ЛС. Макроконтур фармацевтического рынка гомеопатических средств свидетельствует о востребованности импортных и дорогостоящих (более 100 рублей) лекарственных препаратов изучаемой группы.

Библиографический список

1. Гомеопатическая фармация сегодня: проблемы и пути их решения / Т.А. Сокольская [и др.] // Фармация. – 2002. – № 1. – С. 40-42.
2. Федина, Е.А. Путеводитель для фармацевтических работников по лекарственным препаратам фирмы «Хеель» / Е.А. Федина. – М.: Арнебия, 2002. – 13 с.

УДК 615.12:614.27

Т.Н. Пучнина, Н.В. Марченко

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Аптеки открытого доступа: за и против

Аптеки самообслуживания стали неотъемлемой частью розничного сектора фармацевтического рынка. Кто-то воспринимает их в качестве полноправных участников системы отпуска лекарственных средств и сопутствующих товаров населению, а кто-то продолжает настороженно относиться к ним, считая, что пациент должен получать препарат из рук провизора. Помимо эстетических и исторических аспектов в вопросе функционирования залов с открытой формой торговли есть и экономические. По мнению одних, такая форма торговли высокочрезмерно затратна и в ряде случаев малоэффективна. Другие, напротив, уже давно внедрили ее в своих организациях и продолжают успешно развивать. В чем же заключаются основные преимущества и недостатки открытого отпуска лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента.

Объектами исследования являлись аптеки открытого доступа в городах: Санкт-Петербург, Красноярск, Калининград. Всего исследовано 16 аптек, 75% из них входят в состав аптечных сетей. Методы исследования, которые использовали: контент-анализ, наблюдение, «store-check».

Главное преимущество самообслуживания – это увеличение доли незапланированных покупок (для аптечных организаций этот показатель колеблется от 10 до 40%), а также увеличение представленного в торговом зале ассортимента за счет рационального использования выкладки (в среднем на 30%). В связи с этим большое внимание уделяется формированию товарной номенклатуры и в первую очередь её широте и полноте. При анализе ассортимента 16 аптек с открытой формой выкладки товара было установлено, что присутствуют практически все группы товаров, разрешенные к отпуску из аптечных организаций [1]. Значения коэффициентов широты составляли от 0,7 до 1. В 30% аптек отсутствовали такие товары как диетическое питание, средства диагностики уровня сахара в крови и расходные материалы к ним, что связано с низким уровнем спроса на эти товары.

Особое внимание при организации аптеки уделяется площади торгового зала, формированию отделов, расширению штатов. Общая характеристика некоторых изученных аптек представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика аптек открытого доступа

Аптека	Площадь торгового зала, м ²	Доля торгового зала от общей площади аптеки, %	Отделы	Специалисты
Аптека открытого типа № 1 (г. Санкт-Петербург)	450	68	1. Рецептурный отдел 2. Отдел льготного отпуска 3. Отдел парафармации	3 провизора, 7 фармацевтов, 2 врача-консультанта
Аптека открытого типа № 2 (г. Санкт-Петербург)	97	59	1. Отдел фармацевтический 2. Отдел парафармацевтический	4 провизора, 9 фармацевтов
Аптека открытого типа (г. Красноярск)	300	50	1. Рецептурный отдел 2. Отдел парафармации	10 провизоров, 4 фармацевта, 5 врачей-консультантов
Аптека открытого типа (г. Калининград)	250	61	1. Отдел фармацевтический 2. Отдел парафармацевтический 3. Льготного отпуска 4. Производственный отдел	17 провизоров, 10 фармацевтов, 2 врача-консультанта

Необходимо отметить, что площади торговых залов соответствуют рекомендованным показателям (55-65% от общей площади аптеки) [2]. Выявлено достаточно редкое сочетание производственного отдела и зала с открытой выкладкой. Установлены выраженные отличия численности и состава штатов аптек открытого доступа от аптечных организаций традиционного формата работ, что обусловлено и увеличением объема работы, и не-

сколько иным подходом в отношении клиентов. Всё большее значение приобретает использование элементов клиенториентированного маркетинга в работе аптек, в частности предоставление консультационной помощи.

Открытый формат работы предъявляет особые требования к взаимодействию с покупателями. В связи с этим в аптеках активно используют различные методы привлечения посетителей (табл. 2).

Таблица 2 – Способы привлечения посетителей в аптеки открытого доступа

Способы	Аптеки			
	СПб. № 1	СПб. № 2	г. Красноярск	г. Калининград
Реклама аптеки	+	+	+	+
Сезонные скидки, торговые акции	+	+	+	+
Работа консультантов в торговом зале	+	+	+	+
Работа врачей консультантов	+	+	+	+
Работа справочной службы	+	+	+	+
Бесплатные услуги (измерение артериального давления)	+	+	+	+
Доставка товаров на дом	—	—	+	—
Прием предварительного заказа по телефону	—	—	+	—
Обслуживание по пластиковым картам	—	+	+	—
Дисконтная программа	+	—	—	—

Таким образом, наиболее популярными способами привлечения покупателей являются реклама аптеки, сезонные скидки, консультации специалистов, работа справочной службы. Для реализации этих мероприятий в аптеке должен быть грамотный, подготовленный персонал, который в состоянии обеспечить качественное обслуживание при наличии ассортимента, соответствующего спросу. Следовательно, возрастает значимость совершенствования системы профессиональной подготовки сотрудников и увеличиваются материальные затраты. Кроме этого, необходима разработка, внедрение и использование единых стандартов предоставления высокопрофессиональных информационно-консультативных услуг в сферах лекарственной терапии, профилактики заболеваний, поддержания здорового образа жизни, что может являться темой дальнейших исследований.

Библиографический список

1. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 4 марта 2003 г. № 80 «Об утверждении Отраслевого стандарта «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения».
2. Дорофеева, В. Правила и нормы свободной выкладки товаров / В. Дорофеева, Ю. Харитонская // Российские аптеки. – 2004. – № 3. – С. 31-33.

УДК 615.256.5: 614.27

Ю.С. Родина, О.И. Кныш

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

Оценка конкурентоспособности гормональных контрацептивных средств с использованием сочетания методов коллективных экспертных оценок, VEN-анализа и парных сравнений матричной модификации

Для всех лекарственных препаратов, в том числе и для контрацептивных средств, большое значение имеет конкуренция функциональных свойств, которая предполагает оценку терапевтической активности и надежности лекарственного средства, наличия побочных действий и противопоказаний, рациональной дозировки, фасовки, упаковки и прочих параметров, способных удовлетворять существующие и перспективные потребности потенциальных покупателей [2].

Цель исследования – проведение комплексного высокоэффективного отбора и составление перечня наиболее эффективных и безопасных гормональных контрацептивных средств для формирования оптимального аптечного ассортимента.

На первом этапе исследования была сформирована группа экспертов, в состав которой вошли врачи-гинекологи и провизоры, наиболее компетентные в вопросах применения и реализации ГКС. Для повышения надёжности и достоверности метода определялась компетентность каждого эксперта с использованием коэффициентов: использования номенклатуры (Кн), осведомлённости эксперта (Ко), приобретённого опыта (Коп), квалификационного уровня (Кв). Средний коэффициент компетентности составил 1,98.

Всем специалистам-экспертам был предложен список ГКС, включающий 28 наименований гормональных контрацептивных средств (ГКС). Оценка эффективности применения и функциональных свойств КС проводилась по пятибалльной шкале. Для статистического анализа и обработки полученных оценок были рассчитаны «средневзвешенные» балльные оценки по каждому контрацептиву с учетом компетентности эксперта. Вариабельность относительного расхождения мнений двух групп экспертов не превышала 20%, что в целом подтверждает сопоставимость и единство мнений экспертов.

По результатам группировки средневзвешенных оценок был проведен VEN-анализ и выделены следующие группы препаратов: группа V – важнейшие, получившие оценку в пределах 3,5-4,5 баллов; E – необходимые, средневзвешенная оценка в пределах 2,5-3,49 балла и N – второстепенные, средневзвешенная оценка в пределах 0,1-2,49. Группа V составила 43,75% от общего количества препаратов. В неё вошли современные ГКС препараты, содержащие в своём составе гестагенные компоненты III поколения: диеногест, дезогестрел, линестрел и новое контрацептивное средство – вагинальное кольцо нова-ринг. Препараты имеют мало побочных эффектов, оказывают минимальное влияние на метаболические процессы в организме и хорошо переносятся при длительном применении. Спрос на данные препараты обусловлен перспективами роста. Группа E составила 21,85% от общего количества. Эти препараты II и III поколения, назначаются врачами не только с целью контрацепции, но и с целью лечения гинекологических и других заболеваний. Спрос на данные препараты стабилен. Группа N составила 34,40%. Это препараты I и II поколений, содержащие большие дозы гормонов, оказывающие значительное влияние на метаболические процессы в организме, имеющие много побочных эффектов. Назначаются с целью лечения под контролем врача. Спрос на данный препарат характеризуется спадом.

На следующем этапе было проведено исследование препаратов внутри выделенных групп методом парных сравнений матричной модификации [1].

Сущность метода заключается в том, что проводится поэтапное сравнение препаратов внутри выделенных групп и определение уровня конкурентоспособности лекарственных средств в каждой анализируемой группе. Данная методика позволяет провести дополнительную сравнительную оценку лекарственных средств, находящихся в одном оценочном интервале, и определить наиболее конкурентоспособные препараты в каждой изучаемой группе. Субъективные экспертные оценки были переведены в балльные, и рассчитаны единичные и сводные параметрические индексы по каждому препарату.

Далее было проведено определение уровня конкурентоспособности каждого ГКС с использованием 5 интервалов значимости, составленных на основе безразмерной шкалы желательности Харрингтона. После определения уровня конкурентоспособности исследуемый ассортимент был распределён следующим образом. В группе V практически все препараты имеют очень высокий и высокий уровень конкурентоспособности, несколько уступает препарат «мини-пили» чарозетта, который имеет средний уровень конкурентоспособности. В группе E высокий уровень имеет современный дженерик фирмы Гедеон Рихтер препарат линдинет, недавно появившийся на российском и региональном рынках, и препарат 2-го поколения ригевидон, успешно применяемый как с контрацептивной, так и с лечебной целью. Очень высокий уровень конкурентоспособности в группе N у постинора, остальные препараты данной группы имеют средний уровень, так как применяются в основном с лечебной целью в гинекологической практике.

На заключительном этапе был сформирован перечень, состоящий из 15 ГКС, получивших высокие оценки частоты назначения, спроса и потребительских свойств.

Вывод: предложенная методика сочетания методов коллективных экспертных оценок с учётом профессиональной компетентности каждого эксперта, VEN-анализа и метода парных сравнений матричной модификации позволяет провести комплексный отбор наиболее эффективных лекарственных препаратов с учетом важнейших потребительских и экономических параметров конкурентоспособности.

Библиографический список

1. Джупарова, И.А. Оценка конкурентоспособности лекарственных препаратов: метод. рекомендации / И.А. Джупарова. – М., 1994. – 36 с.
2. Дремова, Н.Б. Экспертная оценка лекарственных средств на уровне регионального рынка / Н.Б. Дремова, Е.В. Лазарева // Ремедиум. – 1997. – № 4. – С. 26-30.

УДК 614.27

О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

ABC/VEN – анализ заявок учреждений здравоохранения на конкурсные торги в фармацевтическом секторе

Создание эффективной инфраструктуры лекарственного обеспечения – одна из самых сложных проблем здравоохранения. Рациональное использование ресурсов в системе лекарственного обеспечения населения является одной из самых актуальных задач в здравоохранении большинства стран мира.

Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения, неэффективная работа указанной системы оборачивается значительной потерей ресурсов, в т.ч.:

- из-за неправильного отбора слишком дорогих лекарственных средств – 10%;
- неправильного определения потребности в них – 14%;
- нерационального назначения лекарственных средств – 15%;
- просчетов в системе распределения лекарственных средств – 19%;
- недостатков в системе закупок лекарственных средств – 27%.

Современные подходы к лекарственному обеспечению учреждений здравоохранения предполагают:

1. Рациональный отбор и определение потребности в ЛС для нужд учреждения здравоохранения.
2. Разработку формуляра учреждения.
3. Обеспечение качества ЛС на этапе их закупки в ЛПУ.
4. Рациональное назначение ЛС больным в отделениях стационаров.
5. Мониторинг фармакотерапии в отделениях учреждений здравоохранения.

Наиболее оптимальным для государственных закупок является проведение открытых конкурсных торгов, однако при их проведении со стороны лечебного учреждения возникают серьезные проблемы: отсутствие алгоритма и механизма составления заявок на лекарственные средства, отсутствие предварительной экспертной оценки заявки учреждения и выбор цены за упаковку как единственного критерия оценки лекарственных средств.

Целью нашего исследования явилось маркетинговое обоснование включения отдельных ассортиментных позиций в заявки крупных многопрофильных учреждений здравоохранения на конкурсные торги. Для этого был проведен анализ ассортимента и количества лекарственных препаратов, разыгрываемых в конкурсе, методом ABC/VEN-анализа. Материалом исследования служили заявки 3-х крупных многопрофильных учреждений здравоохранения: Красноярской краевой клинической больницы (309 наименований на сумму 10,8 млн. руб.), Иркутской областной клинической больницы (263 наименования на 28,6 млн. руб.), Якутской республиканской больницы № 2 (272 наименования на 9,8 млн. руб.) по данным официального сайта РФ для размещения информации о заказах.

ABC/VEN-анализ представляет два связанных между собой вида анализа (ABC и VEN), необходимых для проведения полноценной ретроспективной оценки лекарственного обеспечения.

ABC-анализ позволяет получить объективную картину расходования финансовых ресурсов в рамках лекарственного обеспечения медицинских учреждений путем выделения трех ассортиментных групп по объему ассигнований, затрачиваемых на их приобретение.

Выделение группы А (10-20% наименований препаратов, на которые расходуется 80% бюджета на лекарственные средства) необходимо для определения наиболее «затратной» части ассортимента лекарственных средств.

Результаты ABC-анализа можно использовать для определения стратегии закупок препаратов и формирования их оптимальных запасов.

VEN-анализ ассортимента позволяет определить соотношение в ассортиментном портфеле жизненно необходимых (V), важнейших (E) и второстепенных лекарственных средств (N).

Если целесообразность закупок групп (V) и (E) не вызывает сомнений, то высокий удельный вес группы (N) свидетельствует о нерациональном использовании ЛС и ведет к необоснованным затратам учреждений здравоохранения.

Проведение ABC/VEN-анализа не требует значительных финансовых затрат и позволяет лечебному учреждению проанализировать и пересмотреть структуру закупок и расходования лекарственных средств с целью определения наиболее «затратных» препаратов, оптимизировать их назначение в сторону увеличения доли жизненно важных и необходимых лекарственных средств и рационально использовать имеющиеся финансовые ресурсы.

Результаты проведенного анализа по учреждениям здравоохранения представлены в табл. 1.

В табл. 1 показано, что расходы на витальные и существенные лекарственные средства в КККБ составляют 9 млн. рублей, то есть 89% всех затрат на фармакотерапию, в ИОКБ составляют 26,65 млн. рублей, то есть 90% всех затрат на фармакотерапию, в РБ № 2 составляют 8,98 млн. рублей, то есть 90% всех затрат на фармакотерапию.

Установлено, что в заявках учреждений здравоохранения удельный вес второстепенных лекарственных средств колеблется от 10% в ИОКБ до 12% в ККБ. Соответственно стоимость нерационально использованных финансовых ресурсов варьирует от 821 тыс. руб. в РБ № 2 (Якутия) до 2940 тыс. руб. ИОКБ (табл. 2).

Таблица 1 – ABC/VEN-анализ заявок многопрофильных лечебных учреждений

Наименование учреждения здравоохранения	Группы		Количество препаратов	Удельный вес от стоимости, %
	А	В		
ГУЗ Красноярская краевая клиническая больница № 1 (КККБ № 1)	А	V	31	33
		E	34	37
		N	7	7
	В	V	14	4
		E	22	5
		N	3	2
	С	V	39	2
		E	126	6
		N	31	3
ГУЗ Иркутская областная клиническая больница (ИОКБ)	А	V	19	39
		E	13	36
		N	0	0
	В	V	35	6
		E	41	5
		N	4	2
	С	V	44	2
		E	36	2
		N	70	8
ГУЗ Якутская Республиканская больница № 2 (РБ № 2)	А	V	22	32
		E	12	35
		N	6	6
	В	V	15	5
		E	25	7
		N	8	3
	С	V	44	4
		E	101	6
		N	39	2

Таблица 2 – Количество и стоимость второстепенных лекарственных средств

Наименование учреждения здравоохранения	Количество препаратов	Удельный вес от заявленного ассортимента, %	Стоимость, тыс. руб.	Удельный вес от стоимости заявки, %
ГУЗ Красноярская краевая клиническая больница № 1	41	14	1210,2	12
ГУЗ Иркутская областная клиническая больница	74	28	2940,5	10
ГУЗ Якутская Республиканская больница № 2	53	19	821,4	10

Таким образом, предварительная оценка конкурсных заявок крупных многопрофильных учреждений здравоохранения с применением ABC- и VEN-анализа позволяет повысить эффективность фармакотерапии, оптимизировать ассортимент закупаемых лекарственных средств и снизить затраты учреждений здравоохранения за счет уменьшения закупок второстепенных лекарственных средств.

Библиографический список

1. Дорошенко, Т.Г. Управление государственными закупками / Т.Г. Дорошенко, О.П. Дюнина. – Иркутск: Издательство БГУЭП, 2003. – 166 с.
2. Доманская, О.В. Опыт рационального лекарственного обеспечения многопрофильного стационара / О.В. Доманская, И.Н. Власова // Ремедиум. – 2003. – № 1. – С. 22-26.
3. Пархоменко, Д.В. Совершенствование закупок лекарственных средств для государственных нужд / Д.В. Пархоменко // Новая Аптека. – 2005. – № 3. – С. 26-28.

УДК 615.12:[339.142:339.186]

А.А. Сапожников, А.С. Степанов

Компания «Хабаровская фармация», г. Хабаровск

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

**Эффективность введения новых технологий при организации работы
отдела закупок фармацевтической компании**

В последнее время многие традиционные формы работы начинают тормозить развитие фармацевтического бизнеса. Для сохранения своих рыночных позиций компаниям необходимо повышать эффективность технологии ведения бизнес-процессов [1].

Так, растущие ассортимент и объем отгрузок оптовой фармацевтической компании, с одной стороны, способствуют получению дополнительной прибыли и усилению позиций компании, с другой стороны, приводят к значительному увеличению логистических издержек [2].

С 2001 по 2004 гг. ассортимент хранения компании «Хабаровская фармация» в среднем ежегодно увеличивался на 13%: ежемесячно в прайс-лист компании вносились от 200 до 300 новых наименований. Доля новых наименований в ассортименте составляла около 5%. Рост штучного и физического объема хранения товара в 2001-2004 гг. составил 15% от года к году. Среднегодовой прирост физического и штучного объема хранения товара в 2001-2004 гг. составил 13%, за четыре года объем хранящегося на складе товара вырос более чем на 50% (рис. 1).

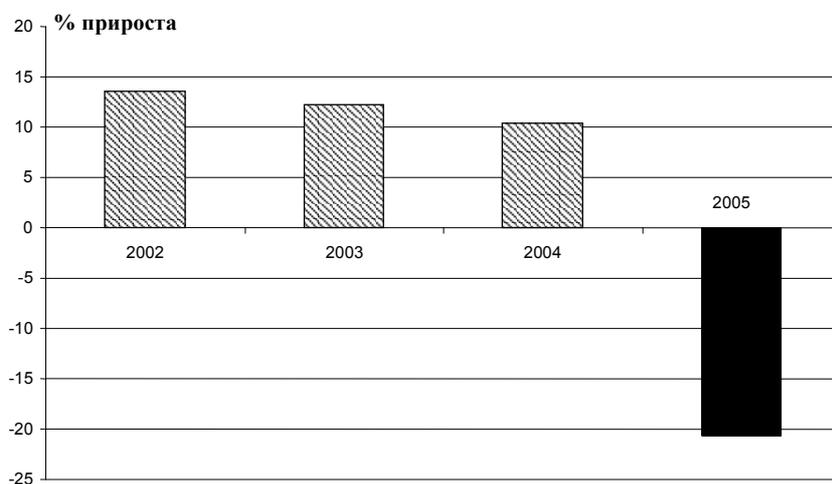


Рисунок 1 – Среднегодовой прирост объема хранения в 2002-2005 гг.

В связи с увеличением объема хранения возникли следующие проблемы:

- физическая нехватка площадей складирования,
- возросшие временные затраты на приемку товара и обработку заказа,
- рост складских издержек.

В 2004 году в компании была создана рабочая группа для анализа основных причин высокого уровня объема хранения и поиска путей решения проблемы. Было установлено, что в период 2002-2004 гг. уровень товарных запасов в месяцах хранения возрос с 1,3 месяца до 1,9 месяцев (рис. 2). Средняя оборачиваемость товарного запаса в 2002 году составляла 8,3 раза в год, к 2004 году оборачиваемость снизилась до 6,3 раза в год (рис. 3).

Основной причиной снижения оборачиваемости явилось создание сверхнормативных запасов менеджерами отдела закупок. Отсутствие программного обеспечения, системы прогнозирования спроса на каждый товар, системы страхового запаса и т.д. привело к перестраховке менеджеров и искусственному завышению ими товарных запасов.

Рабочей группой было разработано, предложено и к концу 2004 года внедрено следующее:

- автоматизированная система прогнозирования продаж, основанная на статистико-математических методах анализа;
- автоматизированная система организации закупок с использованием ABC, XYZ анализов и методов логистического моделирования.

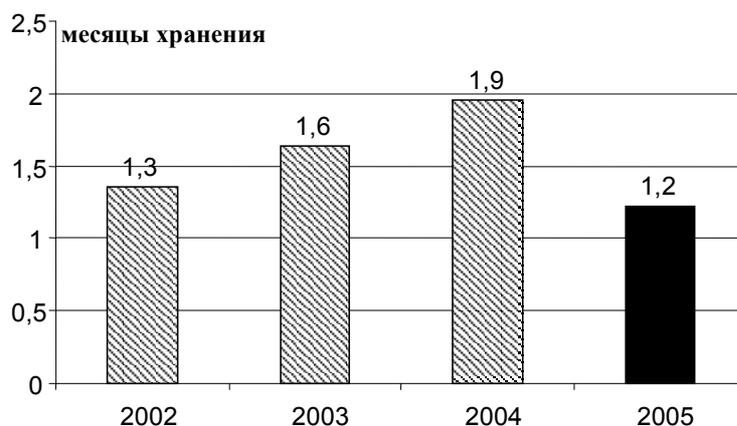


Рисунок 2 – Уровень товарных запасов в месяцах хранения с 2002 по 2005 гг.

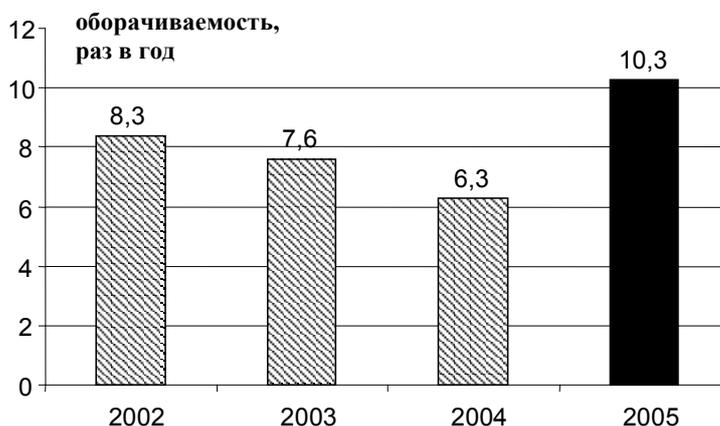


Рисунок 3 – Оборачиваемость товарных запасов за год в период с 2002 по 2005 гг.

Введение новых методов управления организацией закупок принесло положительный эффект. Так, снижение объема хранения в 2005 году составило более 20% к уровню 2004 года (рис. 1), при этом рост объема отгрузок в 2005 году по отношению к 2004 году превысил 15%. Уровень товарных запасов в месяцах хранения снизился с 1,9 месяца в 2004 г. до 1,2 месяца в 2005 (рис. 2). Средняя оборачиваемость товарных запасов в 2005 году выросла более чем на 50% по сравнению с 2004 годом и составила 10,3 раза в год (рис. 3).

Таким образом, введение на предприятии автоматизированной системы организации закупок способствовало росту оборачиваемости товарных запасов, снижению издержек хранения и уменьшению влияния человеческого фактора при размещении заказа.

Библиографический список

1. Рыжкова, М.В. Логистический менеджмент фармацевтических организаций / М.В. Рыжкова, С.Г. Сбоева. – М.: Професионал-Центр, 2003. – 218 с.
2. Баутов, А.Н. Формирование и расчет оптимального ассортимента при случайном спросе / А.Н. Баутов // Маркетинг в России и за рубежом. – 2003. – № 3. – С. 35-41.

УДК 615.254.7:614.27:658.64'87

А.Н. Сепп, В.В. Гацан, С.А. Михайлова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Определение конкурентных преимуществ и потребительских свойств лекарственных средств для лечения уролитиаза

Особенностью современного фармацевтического рынка является наличие большого ассортимента лекарственных средств (ЛС), между которыми существует видовая и предметная конкуренция. Поэтому одним из важных этапов маркетинговых исследований является выявление конкурентоспособных ЛС, обладающих превосходством над конкурирующими с ними по качеству, степени удовлетворения потребности, а также уровню совокупных финансовых затрат на эффективное лечение [1].

Целью наших исследований явилось определение экономических и потребительских свойств (параметров) групп ЛС, применяемых для лечения и профилактики камнеобразования в мочевыводящей системе человека, определение их конкурентных преимуществ.

Были выбраны ЛС близкого фармакотерапевтического действия: 1) ЛС, препятствующие образованию и способствующие растворению камней (экстракт марены красильной сухой, блемарен, цистон, гинджалелинг, фитолизин); 2) ЛС, способствующие отхождению камней (дротаверина гидрохлорид (но-шпа), олиметин, пинабин, ависан, уролесан, цистенал, спазмоцистенал, канефрон Н, урифлорин, фларонин); 3) ЛС, влияющие на обмен мочевой кислоты (аллопуринол). Из ЛС близкого фармакотерапевтического действия формируется весь зарегистрированный взаимозамещаемый ассортимент ЛС, позволяющий с одинаковым успехом провести курс лечения или профилактики уролитиаза. Также возможно сократить ассортимент, выделив из него только фактически обращающиеся препараты на фармацевтическом рынке. Отбор наиболее конкурентоспособных препаратов базируется на оценке и сравнении их экономических и потребительских свойств [1].

В качестве метода исследования было выбрано анкетирование потребителей ЛС для лечения и профилактики уролитиаза. По формуле бесповторной выборки определили, что анкетному опросу необходимо подвергнуть 210 респондентов, что отвечает репрезентативности выборки при ошибке не более 10%. Разработанная анкета позволила получить такие сведения о потребительских предпочтениях, как: экономические, «жесткие» и «мягкие» потребительские параметры.

Экономические параметры связаны с затратами на приобретение ЛС, где определяющей характеристикой является цена ЛС. Для конкретного больного укрупненным экономическим параметром может быть стоимость курсового лечения. В современных условиях развития концепции фармакоэкономики экономические параметры конкурентных преимуществ ЛС могут быть расширены за счет оценки и сравнения совокупных затрат, связанных со временем лечения больного на различных этапах, прямых и косвенных затрат, связанных с длительностью пребывания больного на том или ином этапе (рис. 1).

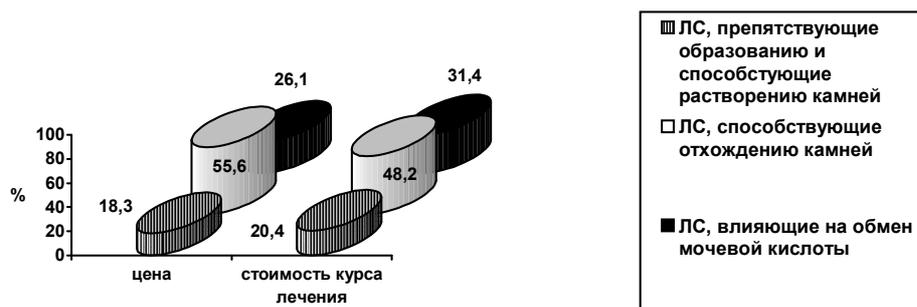


Рисунок 1 – Экономические параметры потребительских предпочтений

Как показывает рис. 1, свои предпочтения по экономическому параметру больные уролитиазом отдают группе ЛС, способствующих отхождению камней. Цена таких препаратов, как но-шпа, цистенал, уролесан, спазмоцистенал находится в диапазоне до 100 руб., таким образом, эти препараты доступны абсолютному большинству потребителей. Разброс цен на препараты данной группы составляет от 29-54 рублей (уролесан) до 280-00 рублей (канефрон Н). Препараты, пользующиеся наибольшими предпочтениями у потребителей, в 6-23 раза ниже по стоимости, препаратов, которым отданы низкие потребительские предпочтения.

Потребительские свойства ЛС описываются набором «жестких» и «мягких» потребительских параметров. К «жестким» потребительским параметрам относятся свойства ЛС, регламентируемые нормативно-технической документацией (фармакопейные статьи, технологические регламенты и др.). Они не подлежат изменению, т.к. являются техническими параметрами, отражающими качество ЛС (рис. 2).

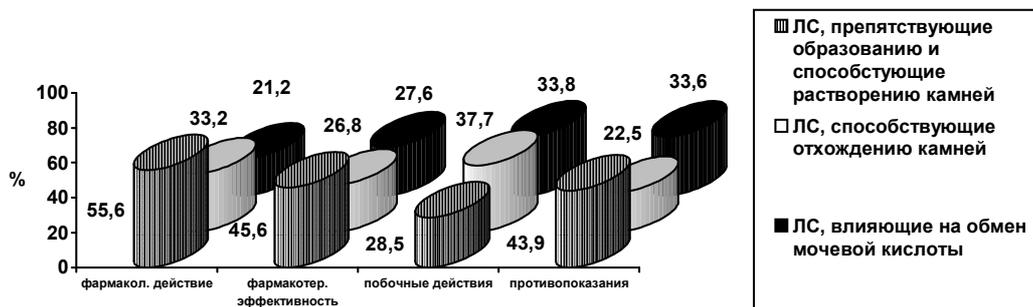


Рисунок 2 – «Жёсткие» параметры потребительских предпочтений

В анкете были указаны следующие потребительские параметры: фармакологическое действие, фармакотерапевтическая эффективность, побочные действия, противопоказания. Результаты анкетирования свидетельствуют о том, что мнения потребителей разделились следующим образом: 1) 55,6% опрошенных считают, что фармакологическое действие ЛС, препятствующих образованию и способствующих растворению камней, наиболее предпочтительно, несмотря на ценовой фактор; 2) 45,6% респондентов полагают, что фармакотерапевтическая эффективность ЛС этой же группы наиболее важна для них, так как данные препараты позволяют достичь частичного или полного литолиза (в зависимости от типа камней) и предупредить рецидивы камнеобразования; 3) практически поровну между исследуемыми тремя группами ЛС отмечены такие немаловажные факторы, как «побочные действия» и «противопоказания», то есть потребитель заинтересован в безопасных, с минимальным количеством побочных действий и противопоказаний ЛС.

Стоит отметить, что внутри каждой фармакотерапевтической группы ЛС респонденты выделили как препараты – «лидеры» по первым двум «жестким» параметрам (блемарен, цистон, канефрон Н, но-шпа, цистенал, уролесан, аллопуринол), так и препараты, устаревшие (экстракт марены красильной сухой, пинабин) или отсутствующие в аптечной сети (гинджалелинг, урифлорин, фларонин).

«Мягкие» параметры многообразны и при целевом их ранжировании могут позволить найти совокупные преимущества одного препарата перед другим даже при одинаковом результате лечения. К «мягким» параметрам могут быть отнесены рациональность и эстетичность упаковок, многообразие лекарственных форм, удобство в применении, уникальность, т.е. способность отличаться какими-либо потребительскими свойствами от аналогичных ЛС, а также престиж торговой марки, в том числе защищенность патентами, которые закрепляют за производителями право собственности на разработанные ЛС. При необходимости отдельные параметры могут быть исключены или дополнены (рис. 3).

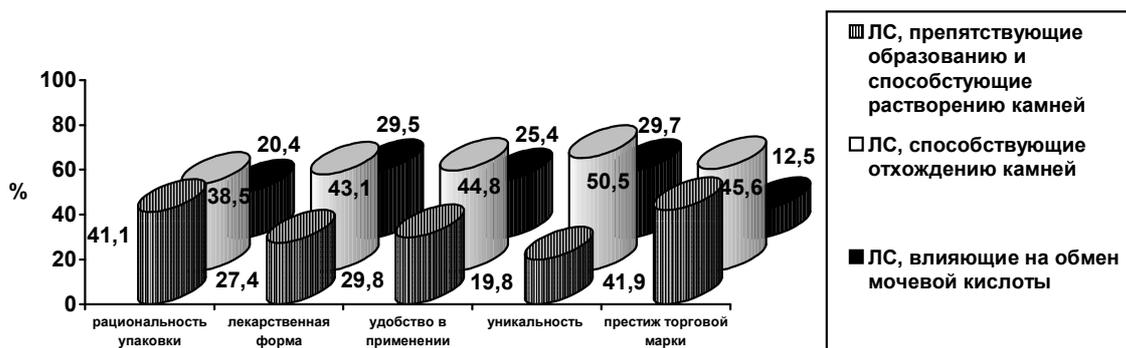


Рисунок 3 – «Мягкие» параметры потребительских предпочтений

По мнению потребителей, по комплексу «сервисных» факторов лидирует группа ЛС, способствующих отхождению камней. Сочетание потребительских характеристик препаратов этой группы наиболее комфортно для респондентов.

Таким образом, нами были определены основные конкурентные параметры потребительских предпочтений для ЛС трёх фармакотерапевтических групп, используемых в лекарственной терапии уролитиаза. Было выявлено, что препараты группы ЛС, способствующих отхождению камней, по сравнению с препаратами других рас-

смотренных фармакотерапевтических групп, удовлетворяют запросы потребителей в первую очередь в ценовом диапазоне, а также по комплексу «мягких» потребительских параметров. ЛС, препятствующие образованию и способствующие растворению камней, наиболее предпочтительны, несмотря на ценовой фактор, по ряду «жестких» параметров.

Библиографический список

1. Кобзарь, Л.В. Ассортимент и ассортиментная политика аптечного учреждения / Л.В. Кобзарь // Новая аптека. – 2004. – № 3. – С. 53-62.

УДК 615.15

С.В. Сионова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

Организация и внедрение элементов управленческого учета в аптеках

Целью данной работы явилось исследование элементов управленческого учета и изучение возможных механизмов их внедрения в аптеках.

Анализ источников литературы показал, что на долю бухгалтерской информации в организациях приходится 70-80% общего объема экономической информации. Однако, по оценкам специалистов, до недавнего времени коэффициент использования бухгалтерской информации для принятия управленческих решений составлял всего лишь 10-12%. Сложившееся положение является результатом недостаточно качественного обеспечения бухгалтерской информацией системы управления, а также недостаточного уровня развития самой системы экономических методов управления и низкого уровня квалификации управленческого персонала фармацевтических организаций.

При нынешнем состоянии организации и постановки бухгалтерского учета в аптеках наблюдается, с одной стороны, значительная нехватка информации, ее запаздывание, а с другой – большая часть информации, предоставляемой системой всего хозяйственного учета, является абсолютно бесполезной для управления организацией. Поэтому специалисты имеют возможность объяснить только происходящие отдельные события или уже свершившиеся факты, но не могут определить тенденции развития видов деятельности. Входные и выходные данные, получаемые при помощи, например, ныне действующей журнально-ордерной формы бухгалтерского учета, труднообозримы, не всегда имеют глубокое экономическое содержание и поэтому малопригодны к использованию в управлении. При представлении информации в виде изживших себя форм и методов отражения нет возможности достичь требуемой аналитичности, своевременности, полноты и гибкости учетной информации.

Чтобы устранить указанные недостатки, целесообразно изменить показатели учета, характер и степень их обобщения, а главное – формы и способы их представления потребителям информации. Кроме того, правильные управленческие решения на любой период станут возможными только при наличии информации, отражающей в динамике результаты деятельности за предыдущий и настоящий периоды, позволяющей установить положительные и отрицательные стороны и определить или спрогнозировать результаты.

В системе информационного обеспечения управления необходимо обеспечение согласованности, сопоставимости показателей планирования и учета. В настоящее время в крупных фармацевтических организациях следует перейти на систему взаимодействия процессного планирования, учета, т.е. информационного обеспечения управления, непрерывного наблюдения и оценки деятельности в течение года. Исследования же показывают обратное: оценка фактических затрат, расходов, доходов и других показателей, а также сравнение их с плановыми данными осуществляются через большие промежутки времени или вовсе отсутствуют, что исключает оперативное вмешательство со стороны управляющих, руководства организации с целью регулирования и улучшения работы организации и ее сегментов. В аптечных организациях имеются такие показатели, наблюдение за формированием которых, выявление отклонений от плана (нормативов) необходимо осуществлять систематически. Сопоставимость показателей и согласованность системы планирования и учетной информационной системы организации позволяет разработать надежные нормы затрат и сметы расходов, а также повышает эффективность контроля.

Для создания надежной информационной базы управления аптечной организацией важное значение имеет налаживание сотрудничества между руководителями, экономистами, менеджерами, бухгалтерами, провизорами и другими специалистами, принимающими оптимальные решения по выполнению поставленных задач. Все это достигается путем объединения работы всех служб управления организации в единое информационное пространство. Для этого необходимо создание специальной подсистемы бухгалтерского учета – управленческого учета.

Была изучена необходимость внедрения управленческого учета в аптечные организации. Проведено анкетирование руководителей аптек Санкт-Петербурга и Ленинградской области различных форм собственности. Установлено, что элементы управленческого учета в том или ином виде присутствуют в каждой организации.

Однако далеко не всегда среди специалистов можно было наблюдать единое мнение по вопросам о сущности, роли и назначении управленческого учета, его месте в системе управления предприятием, теории учета.

Понимание же недостатков существующей системы управления (таких как отсутствие механизмов планирования, отсутствие процедур проведения анализа и др.) заставило респондентов сойтись во мнении относительно экономической обоснованности внедрения управленческого учета.

В связи с этим был разработан алгоритм внедрения элементов управленческого учета в аптечные организации. Результатом работы явилась разработка Положения по управленческому учету аптечной организации, которое определило:

- ключевые показатели для оценки эффективности и мониторинга финансово-хозяйственной деятельности каждого центра ответственности;
- формы и сроки предоставления управленческой отчетности, удовлетворяющей требованиям различных пользователей;
- схему документооборота в организации.

Библиографический список

1. Алборов, Р.А. *Бухгалтерский управленческий учет (теория и практика)* / Р.А. Алборов. – М.: Дело и Сервис, 2005. – 215 с.

УДК 615.12:004.056

А.В. Смирнов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Проблема обеспечения компьютерной безопасности аптечных учреждений

Анализ научных публикаций фармацевтической периодической печати за последние несколько лет показывает, что деятельность современного фармацевтического предприятия просто невозможна без использования современных компьютерных технологий. Для предприятий фармации сегодня более чем в любой другой отрасли актуальна проблема внедрения информационных технологий, обеспечивающих быстрый доступ к профессиональной и справочной информации о медикаментах и субъектах фармацевтического рынка, обрабатывающих большие объёмы коммерческой информации, позволяющих оперативно ориентироваться в рыночных условиях, реагировать на колебания спроса и предложения, прогнозировать объёмы производства, закупок и поставок, осуществлять маркетинговый анализ.

С необходимостью автоматизации торговой деятельности сталкиваются многие торговые фирмы, но именно в аптечных учреждениях (АУ) розничного звена переход на новые технологии стал не только велением времени, но и залогом их успешного функционирования. По некоторым данным на фармацевтическом рынке сегодня электронный заказ уже применяется для 70-80% товара [1,2]. Такое широкое использование компьютерных технологий можно обосновать следующими причинами:

- большая номенклатура товаров аптечного ассортимента, требующая оперативного учёта и управления;
- обширный рынок предложений оптовых поставщиков, что существенно затрудняет формирование оптимальных заявок на товар «вручную»;
- обострение конкурентной борьбы между субъектами фармацевтического рынка;
- заказ аптечных товаров, как правило, не требует личного обсуждения каких-то характеристик товара, так как эти характеристики хорошо известны специалистам;
- необходимость оперативного получения официальной информации о новых лекарственных средствах, фальсифицированных и бракованных сериях медикаментов;
- потребность в оперативной двусторонней связи между контрагентами.

Значительными темпами развивается рынок специализированного программного обеспечения для АУ, практически в каждом регионе появляются «системы сравнения цен», «составления заказов», «выбора поставщика»... Появились компании, существующие за счёт обеспечения информационного обмена между АУ и их поставщиками. Они получают прайс-листы дистрибьюторов, делают из них сводный прайс-лист, рассылают его по АУ, получают заказы и отсылают их обратно поставщикам. Большинство АУ ведёт компьютеризированный бухгалтерский учёт, чаще сочетая его с системой штрихкодирования и первичным учётом...

Такой значительный рост компьютеризации всей фармацевтической деятельности неизбежно порождает целый ряд проблем, о которых всё чаще речь идёт на самом высоком уровне. В частности отмечается, что информационно-телекоммуникационные технологии предоставляют и врачам, и фармацевтам, и пациентам качественно новые возможности и формируют новое здравоохранение. Но возникают проблемы безопасности обмена и хранения информации, жёсткой регламентации обмена конфиденциальными данными и гарантий досто-

верности информации. Это касается всех сфер применения медицинской информации, начиная от поликлиник и амбулаторий, институтов, больниц и заканчивая фармацевтическим рынком и рынком медицинской техники [3].

Если вы хотите надёжно защитить свой персональный компьютер (ПК) от любых опасностей извне, можно поступить очень просто: никогда не пользоваться сторонним программным обеспечением, не раскрывать файлы с документами, созданные не на данном ПК, как вариант – не в вашей локальной сети, и, естественно, не подключаться к Интернету. Вот только при этом нельзя будет использовать очень многие привлекательные аспекты современных информационных технологий, часть из которых была перечислена выше.

К сожалению, среди практических фармацевтических работников далеко не всегда достаточно внимания уделяется вопросам компьютерной безопасности. Перечислим основные риски утраты компьютерной информации:

- сбой компьютерной программы – может вызвать разрушение базы данных, утрату важнейших документов;
- отказ оборудования, например, жёсткого диска ПК – несёт угрозу полной утраты всей накопленной информации;
- функционирование компьютерного вируса – ведёт к искажению и уничтожению информации;
- похищение компьютерной техники – помимо прямого материального ущерба влечёт за собой утрату всей жизненно-важной для АУ информации;
- преднамеренное уничтожение и искажение информации недобросовестным сотрудником;
- несанкционированный доступ извне к закрытой для посторонних информации с использованием Internet и специальных технических средств (промышленный шпионаж).

Как можно предотвратить или хотя бы снизить вероятность возникновения перечисленных рисков? Накопленный Мировой и отечественный многолетний опыт использования информационных технологий позволяет предложить следующие меры борьбы с указанными рисками:

1. Юридические – уголовное преследование за хищение или искажение конфиденциальной информации.

2. Программные:

- Аутентификация с помощью пароля BIOS ПК, операционной системы и заставки;
- Использование лицензионных программных продуктов, полученных из надёжных источников, и их своевременное обновление, позволяющее помимо получения дополнительных возможностей закрывать «дыры» в безопасности;
- Программное шифрование логических дисков ПК;
- Шифрование файлов в приложениях, архивах;
- Обязательное шифрование информации для служебной переписки посредством электронной почты с помощью сопряжённых пар ключей с использованием криптографии с открытым ключом;
- Использование антивирусных программ с ежедневно обновляемыми через Internet базами данных. Рекомендуется приобретение «Антивируса Касперского» или «Dr. Web» [8,9];
- Установка антишпионских программ, позволяющих эффективно бороться с Spyware («тройными» программами), такие шпионские модули часто встраиваются в бесплатные программы и могут отслеживать предпочтения в вебсерфинге, нарушать режим эксплуатации интернет-соединения посредством посылки этих данных третьему лицу, подменять начальную страницу браузера, изменять важные системные файлы и т.п. [8];
- Применение программ-брандмауэров (файрволов, межсетевых экранов), которые обеспечивают необходимую защиту от кибер-воров путём контроля всего входящего и исходящего сетевого трафика и предупреждения несанкционированных вторжений из глобальных и локальных сетей. Не рекомендуется при этом использование «Брандмауэра Windows», так как в специализированных изданиях сообщается о множестве недоработок в этом средстве защиты [4,5,9,11].

3. Технические:

- Использование электронных ключей и сенсоров для проверки отпечатков пальцев, позволяющих включать ПК только допущенному лицу;
- Применение видеокамер слежения, которые устанавливаются в помещениях фирмы, использование различных систем сигнализации.

4. Организационные меры безопасности:

- Использование сертифицированной компьютерной техники, защищённых линий связи и надёжной электропроводки. Обязательное использование источников бесперебойного питания (UPS) [13];
- Обязательное обучение всего персонала АУ, использующего ПК на рабочих местах, основам компьютерной грамотности и мерам безопасного использования служебной информации;

- Назначение системного администратора (сисадмина), отвечающего за безопасность компьютерных сетей и программного обеспечения;
- Не подключение к локальной и глобальной сети ПК с наиболее важной информацией;
- Фиксирование и протоколирование действий сотрудников при выходе в Internet [10];
- Оптимальные настройки операционной системы Windows, которая наиболее широко используется в розничных фармацевтических предприятиях. В частности, обязательно отключается «Автоматическое обновление», «Удалённые сеансы» и другие потенциально опасные возможности доступа извне к ПК, запрещается запуск критических «служб» [9];
- Тщательная настройка всех программных продуктов, имеющих выход в Internet. Рекомендуется использование достаточно устойчивого к внешним воздействиям браузера в наиболее свежей версии («Mozilla Firefox», «SeaMonkey», «Opera»). Установленный браузер необходимо также настроить с позиций безопасности (запрет неподтверждённой установки или обновления программного обеспечения, отключение Java и JavaScript т.п.);
- Не рекомендуется использование неустойчивого к внешним воздействиям штатного почтового агента операционной системы Windows «Outlook Express». Гораздо более безопасно употребление альтернативных программных продуктов, например, очень популярной программы «The Bat», или «Mozilla Thunderbird», последняя программа относится к Open Source, т.е. свободно распространяемым программам;
- Запрет использования сотрудниками очень популярных сейчас программ-мессенджеров (интернет-пейджеров, «службы мгновенных сообщений», чат-программ), или, по крайней мере, обязательное шифрование их трафика. Согласно исследованию, проведённому организацией FaceTime Security Labs, за последний год количество атак на чат-программы увеличилось в 20 раз... Наиболее желанной мишенью при этом остаётся «Microsoft MSN», однако «Miranda», «ICQ» и «Yahoo!» также всё чаще атакуются. При этом следует учитывать, что почти половина пользователей этих программ предпочитает общаться в рабочее время, создавая тем самым непосредственную угрозу потери служебной информации [6].
- Технический и программный запрет несанкционированного использования средств копирования компьютерной информации (флоппидисководов, пишущих лазерных устройств, доступных USB-портов) на ПК в локальной сети;
- Недопущение посторонних лиц к ПК АУ;
- Проверка программных продуктов, заказанных сторонним программистам, на наличие «чёрных ходов», «дыр» в безопасности;
- Запрет несанкционированной установки любых программ пользователями без ведома системного администратора;
- Фильтрация всего интернет-трафика с помощью специального программного обеспечения для защиты от фишинга и фарминга, то есть от кражи паролей и переадресации на фальшивые сайты [9];
- Использование надёжного платного хостинга для размещения сайта АУ, обеспечение программных мер против взлома этого сайта;
- Запрет открытия вложений к электронным письмам, содержащие исполняемые файлы, а также открытия любых вложений, поступивших из неизвестного источника;
- Обязательная проверка всех документов, поступающих извне на наличие вирусов (в частности, макровирусов);
- При использовании беспроводных компьютерных сетей (Bluetooth и Wi-Fi) в условиях АУ необходимо обязательное использование шифрования всего трафика [7];
- Хранение паролей на доступ к ПК, операционным системам, логическим дискам, ящикам электронной почты и отдельным документам в надёжных и недоступных для посторонних местах. С этой целью рекомендуется использование индивидуальных флэш-карт с секретной частью, а также программных средств – менеджеров паролей;
- Ежедневное резервное копирование всей служебной информации.

Одним из наиболее доступных и эффективных способов обеспечения сохранности служебной информации остаётся резервное копирование на дискеты, лазерные диски, другие ПК в локальной сети и т.д. Этот способ не защитит документ от «постороннего глаза», но позволит восстановить документ из копии в случае уничтожения оригинала в результате вирусной атаки, отказов жёсткого диска, краха операционной системы и т.п. Для автоматизированного регулярного копирования используются специализированные программы и аппаратные средства [12].

Обязательное правило безопасности – хранение резервных копий информации в надёжном, пожарозащищённом и удалённом от района расположения АУ месте.

Наиболее вероятной причиной отказов оборудования остаётся поломка жёсткого диска, поэтому очень эффективной защитной мерой следует считать обязательное применение RAID-систем, т.е. использование в ПК нескольких жёстких дисков с автоматическим зеркалированием всей информации. Для крупных фармацевтических предприятий можно рекомендовать использование масштабируемых высокопроизводительных NAS (Network Attached Storage) систем хранения информации, которые используются для создания файл-серверов и решений по созданию общих хранилищ.

При этом считаем нецелесообразным использование широко предлагаемых в последнее время систем резервного копирования информации в специальных «интернет-хранилищах», или переход на так называемые «интернет-офисы». Это связано как с повышенным риском утраты конфиденциальной служебной информации, так и с недостаточно надёжными каналами связи.

Как следует из представленного материала, меры безопасного использования компьютерных технологий в АУ достаточно трудоёмкое, но необходимое условие для успешной деятельности фармацевтического предприятия в современном информационном мире. Хотя бы частичное использование предложенных мер безопасности позволит значительно снизить риски утраты служебной информации.

Библиографический список

1. Тенцер, А.Л. Опыт технологии: Размышления марсианина / А.Л. Тенцер // *Фармацевтический вестник*. – 2006. – № 18.
2. Воробьев, В. Использование современных компьютерных технологий в аптеке / В. Воробьев, И. Лунев // *Фармацевтический вестник*. – 1997. – № 21.
3. Технологии формируют здравоохранение // *Российские аптеки*. – http://www.rosapteki.ru/news_ra/detail.php?ID=5095&phrase_id=2548. Опубликовано 14.06.2006.
4. Рубеж обороны // *Сипр*. – 2006. – № 3. – С. 80-85.
5. Осипов, А. Сетевой авантюст / А. Осипов, И. Бигдай // *Сипр*. – 2005. – № 4. – С. 88-91.
6. Зона риска // *Сипр*. – 2006. – № 9. – С. 92-95.
7. Дубов, Л. Враг не пройдёт / Л. Дубов // *Сипр*. – 2005. – № 4. – С. 114-117.
8. Осаждённый город // *Сипр*. – 2005. – № 4. – С. 130-133.
9. Военное положение // *Сипр*. – 2006. – № 11. – С. 132-136.
10. Абрамзон, М. Противостояние / М. Абрамзон // *Сипр*. – 2006. – № 9. – С. 132-137.
11. Лебедев, А. Огненная стена / А. Лебедев // *Сипр*. – 2005. – № 3. – С. 134-137.
12. Бондаренко, С. На чёрный день / С. Бондаренко, М. Бондаренко // *Сипр*. – 2005. – № 5. – С. 140-141.
13. Смирнов, А.В. Особенности подбора компьютерной техники для автоматизированного рабочего места в аптеке / А.В. Смирнов // *Российские аптеки*. – 2004. – № 11. – С. 6-10.

УДК 615.12:[339.18:339.142]

А.С. Степанов

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Компания «Хабаровская фармация», г. Хабаровск

Определение временных показателей закупочной логистики оптовой фармацевтической компании

К одной из основных задач закупочной логистики торговой организации относится определение размера заказа товара и в том числе размера страхового запаса [1]. Для расчета страхового запаса необходимо знать основной временной показатель закупочной логистики (ОВПЗЛ): полное время от создания заявки на товар до его занесения в базу данных организации. Для фирм с широким ассортиментом, к которым относятся фармацевтические организации, задача определения временного показателя закупочной логистики особенно актуальна и требует определенной автоматизации. Проблема наиболее значима для оптовых фармацевтических компаний Сибири и Дальнего Востока, поставки товара для которых осуществляются в основном из Москвы. Значение временного показателя закупочной логистики таких компаний может варьировать в значительных пределах.

Для анализа временных затрат закупочной логистики обычно выделяют несколько последовательных этапов [2,3]. Автором было предложено рассматривать три этапа:

- этап 1 (временной период от создания заявки до погрузки товара);
- этап 2 (временной период транспортировки товара);
- этап 3 (временной период от выгрузки товара до его занесения в базу данных).

Оптовая фармацевтическая компания «Хабаровская фармация» осуществляет поставки лекарственных препаратов (ЛП) из Москвы тремя способами: авиаперевозки, железнодорожные вагоны и контейнеры. Для статистической обработки использовались данные по товарным поставкам за 2004 год: рассчитывались средние значения продолжительности временных этапов по каждому поставщику, затем данные группировались в зависимости от способа поставки. Всего в 2004 году ЛП от 80 поставщиков поступали железнодорожными вагонами.

ми, от 39 – контейнерами и от 28 – самолетами. В табл. 1 представлены основные статистические показатели для каждого способа поставки.

Таблица 1 – Временные показатели для разных способов доставки товара компании «Хабаровская фармация», сутки

Статистические показатели	Этап 1	Этап 2	Этап 2	ОВПЗЛ
<i>Железнодорожные перевозки (n=80, P=95)</i>				
\bar{x}	8,0	9,0	2,2	19,2
S^2	24,4	1,0	2,6	28,9
σ	5,0	0,2	1,6	5,2
Δx	9,9	0,4	3,2	10,4
<i>Контейнерные перевозки (n=39, P=95)</i>				
\bar{x}	12,1	13,9	1,7	27,7
S^2	41,0	0,3	2,9	41,0
σ	6,4	0,5	1,7	6,4
Δx	12,9	1,0	3,4	12,9
<i>Авиаперевозки (n=28, P=95)</i>				
\bar{x}	6,6	4,6	1,9	13,1
S^2	21,1	0,16	1,9	24,3
σ	4,7	0,4	1,4	4,8
Δx	9,4	0,8	2,9	9,5

Как видно из таблицы, возможное временное отклонение для всех способов поставки непосредственно на этапе транспортировки не превышало одни сутки. Средние значения продолжительности третьего этапа и достоверные отклонения практически одинаковы для всех способов поставки. Длительность этого этапа может быть уменьшена при рационализации процесса приемки товара фармацевтической организацией. Таким образом, продолжительность второго и третьего этапов закупочной логистики может быть определена с достаточной точностью и должна рассматриваться как постоянная величина.

Дополнительные исследования подтвердили зависимость длительности закупочной логистики и продолжительности первого этапа. Так, коэффициент корреляции между ними при железнодорожных перевозках составил 0,95, при контейнерной доставке – 0,91, при авиаперевозках – 0,93.

Таким образом, для расчета страхового запаса при организации заказа в качестве величины, характеризующей неопределенность времени доставки, следует принять временной интервал 10 суток для железнодорожных и авиаперевозок и 13 суток для контейнерных перевозок. При дальнейших исследованиях логистической цепочки одной из задач отдела закупок и отдела логистики компании должна рассматриваться задача снижения временного показателя неопределенности путем оптимизации работы с поставщиками.

Библиографический список

1. Рыжкова, М.В. Логистический менеджмент фармацевтических организаций / М.В. Рыжкова, С.Г. Сбоева. – М.: Професионал-Центр, 2003. – 218 с.
2. Кристофер, М. Логистика и управление цепочками поставок / М. Кристофер. – СПб.: Питер, 2004. – 316 с.
3. Модели и методы теории логистики / под ред. В.С. Лукинскогo. – СПб.: Питер, 2003. – 176 с.

УДК 614.27:615.21:658.8

Р.В. Тавакалян, Н.Ш. Кайшева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Маркетинговый анализ лекарственных средств, применяемых для лечения цереброваскулярных заболеваний

Целью исследования явилось изучение рынка лекарственных препаратов (ЛП), применяемых при терапии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), для дальнейшего совершенствования лекарственного обеспечения. Оптимизация лекарственного обеспечения больных с ЦВЗ заключается в изучении факторов, формирующих спрос на ЛП и позволяющих рационализировать их использование.

В работе использованы социологические (анкетирование) и статистические методы исследования [1].

Изучение социально-демографических характеристик потребителей ЛП основывалось на анализе данных историй болезни неврологических больных лечебных и санаторных учреждений городов Ставрополя, Пятигорска, Кисловодска (87 историй болезни) за последние 3 года. Установлено, что 62% больных составляют мужчи-

ны. При изучении возрастного фактора группы риска среди населения (возрастные группы: 25-34; 35-44; 45-54; 55-64 и более 65 лет) больные в возрасте более 65 лет составили 42,6%.

В качестве экспертов для проведения анкетирования были выбраны невропатологи и терапевты общей практики (всего 12 человек). Из числа опрошенных врачей 45% составляли врачи с практическим стажем работы более 20 лет, из них 67% имели высшую квалификационную категорию. Анкеты для врачей включали вопросы: цель назначения ЛП (основная, вспомогательная терапия), эффективность ЛП (эффективное, малоэффективное, неэффективное); частота назначения (часто, редко, не применяется); побочные эффекты (выраженные, невыраженные). Перечень ЛП для анкетирования подбирался в соответствии с новейшими источниками о ЛП [2,3,4,5].

Результаты обрабатывались на персональном компьютере IBM с помощью пакета электронных таблиц Excel. На основании полученных данных выделены наиболее эффективные и часто назначаемые ЛП, применяемые для лечения и профилактики ЦВЗ. К ним можно отнести ЛП следующих фармакотерапевтических групп:

- ноотропы (Фенотропил, Пирацетам, Ноотропил, Инстенон, Церебролизин, Энцефабол, Фезам, Глицин),
- ангиопротекторы (эмоксипин, мексидол, кортексин, актовегин),
- корректоры нарушений мозгового кровообращения (винпоцетин, кавинтон, танакан),
- диуретики (манит, маннитол, фуросемид, лазикс),
- антиагреганты (тромбо-асс, курантил, кислота ацетилсалициловая, гепарин),
- антигипертензивные (эналаприл, энам, эднит, анаприлин, пропранолол),
- статины (симвастатин, симвастол).

По мнению врачей (90% от числа опрошенных), из предложенной номенклатуры ЛП, используемых для лечения ЦВЗ, наиболее частые и выраженные побочные эффекты проявляет фезам.

Анализируя данные компьютерной программы «Фармацевтический рынок» в течение 2005 года, нами выделены следующие ведущие производители ЛП, применяемых для лечения ЦВЗ (табл. 1).

Таблица 1 – Лидеры по объемам аптечных продаж среди производителей ЛС, применяемых при ЦВЗ

Производитель	Удельный вес в общем объеме аптечных продаж, %
Ebewe Arzneimittel GmbH	21,7
Pliva	12,8
CSC Ltd	11,1
Balkanpharma	4,5
Qixing Pharmaceutical Co	3,3
Самсон	2,7
Nycomed	2,1
Акрихин	2,0
Брынцалов-А	1,9
Egis Pharmaceutical LTD	1,6
Другие	36,3

Как следует из таблицы, ведущими производителями ЛП, применяемых для лечения и профилактики ЦВЗ, являются зарубежные фирмы.

Таким образом, в результате проведенных маркетинговых исследований рынка ЛП, предназначенных для лечения ЦВЗ, изучены социально-демографические характеристики потребителей ЛП, проанализирована номенклатура ЛП по фармакотерапевтическим группам и отдельным наименованиям из каждой группы, выявлены ведущие фирмы-производители среди отечественных и иностранных компаний. Установлено, что в большей степени ЦВЗ страдают мужчины в возрасте старше 65 лет. Выявлено, что для лечения ЦВЗ применяются ЛП из семи фармакотерапевтических групп (30 наименований ЛП являются наиболее эффективными и часто назначаемыми). Ведущими производителями рассматриваемых групп ЛП являются зарубежные фирмы.

Библиографический список

1. Лобутева, Л.А. Организация фармацевтической помощи: Системный маркетинговый подход / Л.А. Лобутева, П.В. Лопатин, Л.П. Чекова. – М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 1999. – 174 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
3. Регистр лекарственных средств России. Аптекарь / под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: РЛС-2005, 2006. – 1056 с.
4. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: РЛС, 2005. – 1392 с.
5. Лекарственные препараты в России: справочник. – М.: АстраФармСервис, 2005. – 1536 с.

УДК 615.1:614.2

И.В. Толкачева, Н.Б. Дремова

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Фармацевтический порядок как один из факторов повышения качества фармацевтической помощи больным на стационарном этапе

В сложной экономической ситуации особенно актуальной стала проблема рационального использования ограниченных финансовых ресурсов российского здравоохранения [4], при том что одной из главных целей временной реформы является улучшение качества медицинской помощи (КМП), оказываемой населению [2].

Из числа этапов медицинской помощи наиболее дорогостоящим в системе здравоохранения является стационарный, реализуемый с использованием огромного множества ресурсов [3], наиболее весомую долю которых составляют расходы на лекарственные средства (ЛС) [4].

Как правило, в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) основная работа, связанная с обращением ЛС, выполняется преимущественно средним медицинским персоналом. Нормативных актов, регламентирующих условия хранения медикаментов в ЛПУ, на сегодняшний день не существует.

В 2005 году Е.Н. Тельновой предложен термин «фармацевтический порядок», под которым понимается «совокупность требований, предъявляемых к помещению, персоналу, санитарному режиму, условиям хранения, формам обслуживания, правилам отпуска, входному контролю ЛС и др. показателям, обеспечивающим качество оказываемой лекарственной помощи в аптечном предприятии, регламентируемое нормативно-правовыми актами РФ».

Предложенная концепция предполагает улучшение качества лекарственной помощи только на уровне аптечного предприятия и не затрагивает сферу деятельности оперативных руководителей структурных подразделений ЛПУ (старших медицинских сестер).

Это обусловило актуальность настоящего исследования и определило его цель: изучить фактическое соблюдение требований, предъявляемых к фармацевтическому порядку в отделениях ЛПУ.

Для этого нами изучено «Положение и квалификационные характеристики специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием» по специальностям: I. «Организация сестринского дела» и XV. «Сестринское дело» (приложение № 3 и № 4 к приказу Министерства здравоохранения № 249 от 19.08.97) [1], в результате определены основные виды деятельности старшей медицинской сестры, касающиеся фармацевтического порядка в отделении ЛПУ.

На основании проведенного анализа разработана анкета, в которую вошли следующие блоки вопросов:

I. Сведения о персонале: образование, возраст, стаж работы, наличие квалификационной категории, сертификата специалиста, курсов повышения квалификации и т.д. На включение данного блока вопросов в анкету повлияла концепция ВОЗ, согласно которой обеспечение КМП на основе рационального использования ресурсов возможно путем правильного определения потребности в ЛС, формирования оптимального ассортимента, рационального использования ЛС, что предполагает принципиально новую подготовку звена руководителей структурных подразделений ЛПУ.

В связи с тем, что ЛС отличаются от других товаров одновременным наличием потребительских свойств эффективности, безопасности, необходимости соблюдения определенных требований к их качеству, важным является соблюдение правил выписки, получения, учета, хранения ЛС в конкретном подразделении ЛПУ.

Это обусловило включение в анкету следующих 3 блоков вопросов:

II. Хранение ЛС: помещения, в которых хранятся ЛС в отделении (их санитарный режим (площади, характер отделки, наличие сигнализации, вентиляции и т.д.), наличие специального оборудования, соблюдение принципов хранения ЛС, взаимоотношения сотрудников аптеки со старшими медицинскими сестрами отделений (проведение инструктажа, контроль деятельности), нормативно-правовая документация);

III. Получение ЛС, в том числе критерии выбора ассортимента ЛС, показатели, определяющие количество ЛС в отделении, документация, регламентирующая расчет потребности и качество поступающих товаров и другое;

IV. Выписка и учет ЛС в отделении (нормативно-правовая документация, на основании которой осуществляется выписка, получение ЛС (реквизиты), а также перечень учетно-отчетной документации, касающейся учета и хранения ЛС в отделении ЛПУ).

Анкеты распространены среди старших медицинских сестер специализированных отделений многопрофильных стационаров г. Курска, Курской, Воронежской, Липецкой, Брянской, Смоленской и других областей.

По результатам исследования планируется разработать методическое пособие для менеджеров сестринского дела с целью улучшения состояния фармацевтического порядка в отделениях ЛПУ.

Библиографический список

1. Гриненко, А.Я. Сборник материалов для организаторов сестринского дела / А.Я. Гриненко. – СПб.: РАМС, 2005. – 528 с.

2. Краснов, А.Ф. Сестринское дело (гуманитарный, психолого-педагогический, административно-управленческий блок) / А.Ф. Краснов. – Смоленск: ГП «Перспектива», 1998. – Т. 1. – 368 с.
3. Овод, А.И. Лекарственный бюджет стационара: определение понятия и подходы к управлению / А.И. Овод, Н.Б. Дремова, В.А. Солянина / Экономика здравоохранения. – 2005. – № 8. – С. 37-46.
4. Спичак, И.В. Формулярная система как механизм рационализации лекарственного обеспечения / И.В. Спичак // Приоритеты фармацевтической науки и практики: материалы заочной Междунар. конф. 31 октября 2005 г. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – С. 145-147.

УДК 001.92:615.2/1.3.03

И.Н. Тюренков, Е.В. Лузик

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Реклама БАД и её последствия

В настоящее время немаловажное значение на фармацевтическом рынке принадлежит биологически активным добавкам к пище (БАД) как отечественного, так и зарубежного производства. Рынок БАД существует уже довольно длительное время и представляет собой один из самых активно развивающихся секторов мирового фармацевтического рынка. По данным розничного аудита DSM Group, объем фармацевтического рынка в 2005 г. составил 7,2 млрд. долл. (с НДС) в ценах закупки аптек и 9,0 млрд. долл. (с НДС) в розничных ценах. Объем аптечного рынка БАД в 2005 г. в стоимостном выражении составил 249 млн. долл., а в натуральном – 169 млн. упаковок [2]. Средневзвешенная цена упаковки БАД в июле 2005 г. в аптечном сегменте России составила 1,41 долл. На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано более 6000 наименований БАД. Лидерами рынка БАД среди производителей по объему аптечных продаж в стоимостном выражении являются две компании – «Диод» и «Эвалар», совокупная доля которых составляет почти 25% [1]. Наибольшей известностью среди отечественных производителей пользуются также компании «Красногорск-лексредства», «Алтайвитамины», «Леовит», среди зарубежных представителей – «Pharmamed», «Lek», «Bittner», «Irwin Naturalis» и другие.

Широкий ассортимент БАД можно сравнить только с ГЛС (готовыми лекарственными средствами). Большая часть потребителей приобретает БАД только при проявлении недомогания и ждет появления лечебного эффекта. Однако БАД не созданы для лечения, они не могут заменить лекарственный препарат (ЛП), основное их предназначение – поддержание здоровья, т.е. это профилактическое средство, призванное предотвратить заболевание.

Одной из главных проблем при обороте БАД является несоответствующая реклама в СМИ (средствах массовой информации), вводящая в заблуждение недостаточно «подкованных» в медицинских вопросах потребителей. По данным компании «КОМКОН-Фарма», осуществлявшей мониторинг рекламы за 2005 г., было выявлено 20 наиболее часто рекламируемых торговых марок, среди которых 18-е место занимает БАД «Зимняя вишня». Установлено, что по затратам на рекламу БАДы занимают 5-е место и по количеству размещений рекламы опережают каждую отдельно взятую фармакологическую группу [2].

В результате недобросовестной рекламы, содержащей неподтвержденные данные о составе, свойствах продукта, скрывающей информацию о противопоказаниях и побочных эффектах, потребитель уверен в исключительной эффективности БАД. Недобросовестная и агрессивная реклама в СМИ представляет прямую опасность для здоровья населения и целенаправленно формирует образ «лекарства» с чудодейственными свойствами обезболивания, омоложения, исцеления и т.п., отмеченных всевозможными надуманными наградами. Это приводит к стиранию в сознании потребителей грани между БАД и ЛП.

Следующая серьезная проблема: «Так ли безвредны БАД, есть ли у них побочные эффекты, что входит в их состав?» Если проанализировать рекламные проспекты разных фармацевтических фирм, то этой проблемы нет и не существует, так как всегда особо выделяется «природное происхождение» всех компонентов БАД. Потребители даже не подозревают, что между «природным происхождением» и «безопасностью» вообще не существует прямой связи. Так, например, известно огромное число активных веществ природного происхождения, которые при неразумном их использовании могут быть потенциально опасными для здоровья человека (сердечные гликозиды, алкалоиды, наркотические вещества и т.п.). Кроме того, не все разработчики БАД предоставляют развернутую формулу своих препаратов.

В результате проведенного анкетирования потребителей в аптеках г. Пятигорска выяснилось, что 52% респондентов не знают, чем отличается ЛП от БАД, а 6% полагают, что это почти лекарства.

Опасность применения БАД не всегда скрывается только в их составе. Добавки могут отвлекать от испытанных методов лечения. В результате больные теряют драгоценное время и поступают к врачам уже на поздних стадиях заболевания.

Внешне ЛП и БАД часто действительно очень близки: схожие упаковки и формы выпуска (таблетки, капсулы и т.д.). Кроме того, БАД роднит с лекарствами словосочетание «комплексное лечение», которым часто любят пользоваться авторы рекламных статей. В действительности эта фраза означает, что БАД можно реко-

мендовать к приему при этом заболевании параллельно с курсом медикаментозной терапии. Однако потребитель зачастую акцентирует свое внимание только на слове «лечение», не замечая прилагательного «комплексное», и соответствующим образом воспринимает назначение препарата.

Российская структура потребления БАД существенно отличается от американской, где до 60% населения регулярно употребляют их в качестве профилактических средств. Большинство россиян не занимается профилактикой заболеваний, а начинает «оздоровление» только при заметном ухудшении самочувствия. Именно эту особенность используют многие производители БАД, когда позиционируют свою продукцию как обладающую лечебными свойствами. Таким образом, БАД постепенно занимают нишу лекарств, вытесняя их, а рекламный бюджет производителей БАД часто намного превышает эту же статью у производителей ЛП. Однако создание отдельной рыночной ниши, проведение мероприятий по информированности населения о целесообразности применения данной продукции для сохранения здоровья позволит в будущем получать выгоду от формирования нового сегмента отечественных потребителей, для которых свое здоровье и здоровье близких стоит на первом месте.

Библиографический список

1. Обзор фармацевтического рынка // *Экономический вестник фармации*. – 2005. – № 11-12. – С. 11-19.
2. Состояние российского фармацевтического рынка и перспективы его развития // *Аптечный бизнес*. – 2006. – № 2. – С. 16-23.

УДК 681.3.06

О.А. Умнова

Ставропольское научно-производственное объединение «Пульс», г. Ставрополь

Современные тенденции автоматизации управленческого и оперативного учёта в аптечных учреждениях

Современному аптечному учреждению необходима оперативная и достоверная информация о состоянии склада розничного предприятия, динамики продаж, доли каждого продавца в продажах предприятия. Естественно, все эти данные необходимо иметь в аналитических разрезах учета, таких как отделы, материально-ответственные лица, цена учета, серии лекарственных средств [2]. Требования к деятельности по учету розничного фармацевтического предприятия достаточно жесткие. Необходимо вести строгий учет номенклатуры по документам поступления для правильного ценообразования, которое жестко регулируется законодательством РФ [1]. Сотрудники должны вести постоянно изменяющиеся по продажам и поступлению стеллажные карты. Поэтому для эффективного оперативного учета современной аптеке уже не обойтись без автоматизации.

На рынке систем автоматизации розничной деятельности фармацевтического предприятия и в России, и за рубежом существуют компьютерные кассовые системы учета (ККС) на основе штрих кодирования товара. Рынок систем автоматизации розничной деятельности можно в определенной степени считать только развивающимся [6]. Начал он формироваться на потенциальных клиентах, которые могли быть охарактеризованы как «крупные». В результате сложилась ситуация, в которой к ККС проявляют интерес уже и малые розничные предприятия, а представленные ККС не создавались с учетом особенностей и логистики малого предприятия.

О некоторых особенностях современного бизнеса

На фоне динамичного развития экономики в России меняется инфраструктура рынка, активно развивается бизнес и совершенствуются методы управления им [5]. Идет накопление опыта, его переосмысление, сравнение с опытом партнеров и конкурентов. В практику бизнеса и управления российских предприятий всё активнее проникают передовые, хорошо зарекомендовавшие себя в других странах методы планирования, управления и оценки эффективности работы, нацеленные на главный результат – рост рыночной стоимости бизнеса. Как следствие, широко известные и популярные среди западных менеджеров теории бизнеса и управления, в которых обычно преобладают субъективные ценности и методы оценки успеха, теперь пересматриваются в зависимости от их воздействия на рыночную капитализацию бизнеса.

Становление бизнеса в России сопровождается ростом давления инвесторов и государства на руководителей предприятий с целью увеличения «прозрачности» бизнеса и принятия определенных этических норм корпоративного управления [3]. Перед ведущими российскими топ-менеджерами, учредителями и акционерами также ставится задача повышения капитализации бизнеса за счет роста рыночной стоимости акций. Похожее явления на протяжении последних лет наблюдаются в корпоративной жизни не только в США и Великобритании, но и в Германии и Франции [4].

В данном контексте одной из важнейших задач, стоящих перед руководителями российских предприятий, становится достижение стратегических целей бизнеса в запланированные сроки или, точнее, увеличение шансов достижения этих целей и, как следствие, минимизация вероятности ситуаций «неуспеха», которые могут снизить капитализацию компании или повлиять на инвестиционную привлекательность её акций.

Методы управления рисками настолько универсальны и привлекательны для менеджеров, что стоит предостеречь от переоценки их возможной роли в корпоративном управлении. Приведем один пример. Говоря о стратегических целях бизнеса и возможных неудачах компании на пути их реализации, невольно приходится затрагивать тему эффективности стратегического планирования и применять весь инструментарий консалтинга. Оценка стратегических рисков осуществляется путем глубокого анализа как возможностей и особенностей самого бизнеса, так и перспектив рынка в целом, построения возможных сценариев развития ситуации и идентификации ключевых событий. На фармацевтическом рынке это анализ сезонных продаж и, соответственно, стратегическое планирование закупок ЛС и ИМН с учетом позиций вида продукции у конкурентов, специализация аптеки или сети аптек на ЛС той или иной фармако-терапевтической группы. Числовые методы анализа и планирования дадут менеджерам компании возможность получить полезную информацию, которую удобно использовать при принятии управленческих решений.

Риск как основа методологии управления

Управление рисками – это не только задача, которую все менеджеры компании должны в конечном счете выполнить, это еще и эффективный инструмент руководства бизнесом. Управление рисками как процесс тесно связано с корпоративным управлением [3], поскольку акционерам и учредителям в таком случае предоставляется информация о наиболее существенных для них рисках и о том, как эти риски контролируются. Контроль рисков может дать более реалистичную оценку работы отдельных специалистов и подразделений, скорректировав их заработную плату с учетом достигнутых как личных, так и корпоративных финансовых показателей.

Таким образом, на предприятиях появляется связь между управлением рисками и системами мотивации персонала компаний, при определении вклада работника или подразделения в общий финансовый результат. При этом учитывается уровень риска, которому работник или подразделение подвергает компанию.

В каких случаях стоит автоматизировать управленческий учет и когда можно обойтись без этого? Во многих публикациях утверждается, что на небольших предприятиях (до 500 человек) вполне можно обойтись без этого или же разработать собственное программное обеспечение, но для более крупных предприятий лучше закупать готовые продукты [5]. На фармацевтическом рынке появляются лишь первые разработки в области автоматизированных систем управления анализом и бухгалтерским учетом на производственных, оптовых и розничных предприятиях. Причем, если крупные фармацевтические производственные и/или оптовые организации могут позволить себе расходы на разработку и создание систем управления, то малые розничные предприятия не имеют такой финансовой возможности. В связи с этим создание автоматизированной системы управления малым розничным фармацевтическим предприятием – весьма актуальная задача.

В настоящее время разработаны критерии эффективного использования управленческой информации:

- Рентабельность: подготовка информации не должна стоить больше, чем выгоды от её использования.
- Краткость: информация должна быть четкой, не содержать ничего лишнего.
- Точность.
- Адресность: информация должна быть доведена до ответственного исполнителя, при этом следует соблюдать конфиденциальность.
- Оперативность: информация должна быть готова к тому времени, когда она необходима.
- Пользователь должен быть уверен, что информация не содержит ошибок или пропусков.
- Информация должна быть свободна от любых подтасовок.
- Сопоставимость: информация должна быть сопоставимой по времени и по отделам/подразделениям.
- Целесообразность: информация должна подходить для той цели, для которой она предназначена.
- Нетенденциозность: информация должна быть подготовлена и представлена таким образом, чтобы она не была предвзятой.

Для каждого предприятия в его конкретной ситуации наибольшую актуальность представляют только некоторые из перечисленных факторов, однако практика показывает, что по мере удовлетворения первоочередных проблем, оставшихся в случае несвоевременного их устранения со временем доставляют все больше и больше неудобств. Таким образом, если подходить к вопросу оптимизации системы управленческого учета в комплексе, то в конечном итоге это позволит сэкономить немало времени и средств.

Стоит отметить, что процесс управленческого учета на предприятии включает в себя две основные составляющие:

- организацию процесса сбора-передачи информации, т.е. ответы на вопросы: кто собирает, группирует и оценивает данные; кто составляет отчеты и в какие сроки и т.п.;
- процедуру составления отчетов (использование различных методов группировки и оценки управленческой информации).

На сегодня уже разработаны этапы составления и внедрения системы управленческого учета (табл. 1).

Таблица 1 – Этапы разработки и внедрения системы управленческого учета

№ этапа	Наименование этапа
1	Анализ существующей системы учета
2	Определение целей и задач разрабатываемой системы
3	Составление технических регламентов
4	Составление сетевого графика предоставления отчетов
5	Разработка программы системы автоматизации
6	Внедрение системы управленческого учета
7	Анализ эффективности действия системы

Анализ существующей системы учета

На данном этапе необходимо проанализировать системы процессов получения и обработки информации на предприятии, т.е. определить, каким образом управленческий учет на предприятии осуществляется в настоящее время. Сделать описание бизнес-процессов, определить организационную и финансовую структуры, уточнить количество подразделений и какие функциональные обязанности закреплены за каждым из них. Выяснить, как происходит регламент передачи данных: кто, в какие сроки, в каких объемах и кому должен предоставлять информацию.

Целесообразно оценить имеющиеся в наличии ресурсы: необходимый персонал, уровень его подготовки, надежность; офисные помещения, средства коммуникации, технические средства подготовки и распределения отчетов.

Определение целей и задач разрабатываемой системы

Необходимо четко решить каков должен быть конечный результат. Затем поэтапно ставятся задачи, решение которых приведет предприятие к желаемому результату.

Составление технических регламентов

Все необходимые изменения должны быть зафиксированы документально: прописаны технические регламенты с указанием объемов и сроков предоставления информации и меры ответственности в каждом подразделении за подготовку информации. Приказом по предприятию следует закрепить ответственного за управление всей системой управленческого учета (старший менеджер по всем секторам + общее руководство).

Составление сетевого графика предоставления отчетов

Сетевой график составляется с подробным описанием всех необходимых действий и сроков, к которым они должны быть выполнены. А также с учетом бюджета внутренних и внешних расходов на создание и обслуживание системы автоматизации на предприятии.

Среди научных и практических работников уже не один год ведется дискуссия о месте на предприятии и соотношении бухгалтерского и управленческого учета, о необходимости того, чтобы бухгалтерский учет стал более управленческим (Николаева С., Щербек С., 2001). Общеизвестно, что подчиненность российского бухгалтерского учета целям налогообложения искажает реальную картину финансово-хозяйственной деятельности предприятия и накладывает ограничения на использование информации, формируемой в системе бухгалтерского учета, для управления предприятием. И именно инструмент учетной политики позволяет выбирать такие из них, которые позволяют наиболее адекватно отражать в бухгалтерском учете имущественное состояние и финансовые результаты деятельности предприятия.

Таким образом, становится возможным значительную часть задач, связанных с обеспечением менеджеров необходимой информацией, возложить на бухгалтерский учет, сделать его управленческим.

Существующие программные продукты «Аптека-2000» достаточно дороги как во внедрении, так и в эксплуатации, в связи с чем внедрение этой системы в малых предприятиях становится практически не реальным. Программный продукт «Аптека-2000» идентичен системам, применяемым в супер- и гипермаркетах. В аптеках Ставропольского края работают системы, созданные предприятиями ООО «Алгоритм С» и ООО «Коган». В первой – меньше ошибок, идет оперативное сопровождение системы, имеется возможность получения накладных по электронной почте, возможность инвентаризации «по шкафам», а не только по фармако-терапевтическим группам, но заказ ЛС идет через программу «Когана». Во 2-й системе – есть универсальность (подходит к любой бухгалтерской программе), легко осуществляется заказ ЛС, идет работа со штрих-кодом производителя, имеется возможность получения накладных с помощью электронной почты, но затруднена инвентаризация в связи с алфавитным распределением товара в программном продукте.

Выводы

Современному аптечному учреждению крайне необходима простая, но надежная в эксплуатации, не дорогая в ценовом измерении система автоматизации учета и управления. Такая система должна осуществлять также оперативную связь с разделами «Контроль производства ЛС» и «Контроль обращения и оценки соответ-

вия ЛС» сайта www.roszdravnadzor.ru Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социальной защиты и раздела «Фальсифицированные и забракованные ЛС» сайта www.kkalab.stavropol.net Краевого центра сертификации и контроля качества ЛС для оперативного получения информации о списке фальсифицированных или забракованных препаратов, что позволит уменьшить количество реализуемых фальсифицированных ЛС.

Библиографический список

1. Кузнецов, А.П. Автоматизация анализа безубыточности / А.П. Кузнецов // *Управление компанией*. – 2001. – № 0. – С. 35-36.
2. Кузов, М. Управление затратами: практика, идеи, подходы / М. Кузов // *Управление компанией*. – 2006. – № 56. – С. 46-50.
3. Малышев, Ю. Управление рисками бизнеса / Ю. Малышев // *Управление компанией*. – 2004. – № 5. – С. 35-38.
4. Николаева, С. Учетная политика как инструмент управления / С. Николаева, С. Щебек // *Управление компанией*. – 2001. – № 1. – С. 26-27.
5. Просянкин, Д. Управленческий учет в компании. Несколько практических советов / Д. Просянкин // *Управление компанией*. – 2002. – № 10. – С. 42.
6. Путилин, А.В. Автоматизация без границ / А.В. Путилин // *Управление компанией*. – 2001. – № 4. – С. 45-49.

УДК 681.3.06

О.А. Умнова, В.А. Савченко, Л.М. Кузякова

Ставропольское научно-производственное объединение «Пульс», г. Ставрополь

Разработка и внедрение системы автоматизации управленческого и оперативного учёта розничного фармацевтического учреждения

Цель работы – разработать программный продукт для автоматизации управленческого и оперативного учёта розничной деятельности малого фармацевтического предприятия (аптеки). Программный продукт (ПП) должен быть прост для пользователя, масштабируем, не требователен к аппаратному обеспечению [1].

Разработка системы управления осуществлена авторами на основе программы бухгалтерского учёта 1С. Данное решение связано с рядом причин:

- Создание такой системы требует относительно небольших денежных средств и при этом максимально обеспечивает компьютеризацию всех важнейших бизнес-процессов на предприятии. Стоимость ПП составляла на 01.12.2006 7500 рублей, что является достаточно конкурентоспособным на региональном рынке.
- Техническое обслуживание данной системы требует незначительных денежных средств, что позволяет аккумулировать ресурсы на дальнейшее развитие аптечного учреждения.
- Формирование собственного штрих-кода позволяет оперативно контролировать наличие «левого» товара в аптеке, сокращает время приема товара на склад и уменьшает стоимость оборудования из-за отсутствия необходимости приобретения сканера на приеме товара.

Кроме того, разработка бухгалтерского блока проводилась в двух системах: для внутренней отчетности и для отчетности перед местными налоговыми органами, а для отчетности перед учредителями или акционерами использовали блок ERP-систем [2].

Разработанная и запатентованная (св-во № 2005612379 от 10.01.2006) система управления аптечным учреждением и/или сетью аптек позволяет автоматизировать все основные процессы оперативного учёта в организациях, занимающихся розничной торговлей:

- заказ, контроль поставки товаров и ведение расчетов с поставщиками;
- ценообразование и складские операции с применением штрих-кодирования;
- управление гибкой системой скидок и наценок при обслуживании розничных покупателей;
- управление движением денежных средств;
- оформление розничных продаж покупателям (физическим лицам) с применением кассовых аппаратов;
- обмен данными с другими системами и платформами.

Авторами был определен следующий основной функционал документов управленческих модулей:

- Приход и расход товаров (приходные и расходные накладные, протокол согласования договорных цен).
- Организация учёта закупок с отсрочкой платежа.
- Заполнение приходных и расходных документов с помощью сканера штрих-кодов. Если аптека имеет лицензию на оптовую торговлю, программа позволяет создавать счета-фактуры и накладные.

- Выписка счета может сопровождаться резервированием товара, выписки накладных с отсрочкой платежа. При выписке счета или расходной накладной видны остатки медикаментов в выбранном отделе и по каждой серии (в случае заполнения документов вручную).

Определены основные отчеты управленческих модулей:

- остатки товаров;
- материальная ведомость;
- карточка складского учета товаров;
- товарный отчет;
- реестр поступления товаров;
- анализ продаж;
- отчеты по банку и кассе;
- формирование проводок для выгрузки в 1С:Бухгалтерию;
- стеллажные карточки.

Основные технологические процессы, автоматизированное управление которыми предлагает ПП [3]:

- Возможность хранения расширенной, масштабируемой, используемой в детализированных отчетах информации о клиентах и поставщиках предприятия.
- Система распределения заданий и контроля исполнения. Отчеты о стадии выполнения заданий. Анализ результатов работы сотрудниками по заданиям.
- Встроенный механизм напоминаний. Формирование напоминаний сотрудникам о необходимости выполнения заданий (предупреждение о необходимости выполнения задания за указанное время до события), поздравлений контактных лиц контрагентов.
- Система регистрации обращений контрагентов в предприятие, контроль качества и сроков обработки контактов клиентов и заданий по контактам. Отчет о текущем состоянии контактов контрагентов.
- Система «база знаний предприятия». Система представляет собой накопленный опыт предприятия, выраженный в виде «вопрос – ответ» по основным инструкциям предприятия, вопросам и их типовым вариантам решения.
- Бизнес процессы. Отраженный в виде маршрутной карты процесс деятельности предприятия (заказ ЛС, продажа, заключение договора, подготовка к выставке и т.д.). Бизнес-процесс – живой объект. Он имеет возможность старта, назначения исполнителей на определенных точках выполнения, имеет механизмы контроля своего исполнения, формирование событий и задач в процессе своего выполнения, условия своей маршрутизации, выбираемые в зависимости от результата выполнения предыдущей точки маршрута [5].
- Модуль управления и контроля производственным циклом.

Трудно переоценить актуальность борьбы с фальсифицированными ЛС. Путям решения этой проблеме посвящено много публикаций [4,6]. В разработанном ПП реализована возможность сравнения ассортимента аптеки со «Списком препаратов, предписанных к изъятию из аптечной и розничной сети». Осуществляется оперативная связь с разделами «Контроль производства ЛС» и «Контроль обращения и оценки соответствия ЛС» сайта www.goszdravnadzor.ru Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социальной защиты и раздела «Фальсифицированные и забракованные ЛС» сайта www.kkalab.stavropol.net Краевого центра сертификации и контроля качества ЛС для получения информации о списке фальсифицированных или забракованных препаратов. Принятие фальсифицированных ЛС на склад и/или отпуск покупателю товара блокируется системой автоматически. Функция доступна в виде отчета. Сравнение происходит с файлом в формате Access MDB.

Данная система внедрена и второй год успешно действует в аптечной сети Ставропольского НПО «Пульс» и Невинномысского НППФ «Альянс». В ходе внедрения данного ПП на первом этапе в систему вводились данные по материальному движению, по логистике (закупки, продажи, внутренние перемещения). По мере введения этих схем осуществлялась их интеграция с финансовым модулем и работающей на данный момент бухгалтерской системой. Полный перевод бухгалтерского учета в систему 1С был осуществлен после внедрения производственного модуля.

Система может использоваться для автоматизации одиночных самостоятельных магазинов, бутиков, салонов, розничных филиалов торговых сетей, рабочих мест продавцов в выделенных отделах торговых центров и рабочих мест кассиров.

Практика внедрения показала, что особую трудность составило внедрение системы для работников финансового блока и бухгалтерии. Процесс осложнялся тем, что в компании до внедрения ERP-системы отсутствовало понятие оперативного бухгалтерского учета. Никаких on-line проводок не было. Потребовалось перестроить учетную политику. Авторы фактически провели краткий финансовый и бухгалтерский консалтинг аптечного учреждения.

Нельзя сказать, что ERP-система была внедрена так же, как это понимается на Западе. То есть говорить о полностью реализованной концепции ERP, вероятно, нельзя. Но ведь и такая задача перед разработкой программного продукта не стояла. Более того, успешных внедрений или хотя бы попыток внедрений автоматизированных систем в аптеках крайне мало. Внедренческая проблема связана с необходимостью унификации формы предоставления исходной информации. Также вскоре выяснилось, что до внедрения программы на предприятиях использовался неоднородный подход к сортировке информации – в разных подразделениях применялись разные критерии, что тоже влияло на достоверность формируемых данных. Так, например, бухгалтеры-операторы неправильно относили поставщиков ЛС и ИМН по принадлежности к классификации ОКОНХ и ОКПО, что приводило к разному воспроизведению одной и той же информации в разных отчетах. В результате был разработан «Паспорт Поставщика», содержащий в общей базе все необходимые данные о партнерах предприятий.

В ходе разработки и внедрения автоматизированной системы установлено, что:

- существует принципиальная возможность разработки сбалансированной системы показателей в рамках отдельно взятого подразделения компании;
- самостоятельная разработка сбалансированной системы показателей путем выполнения работ в представленной выше последовательности вполне по силам менеджменту российских компаний малого и среднего бизнеса;
- опыт разработки сбалансированной системы показателей в рамках отдельного подразделения может быть использован при построении системы на корпоративном уровне.

Организационно-кадровые проблемы внедрения данной системы были связаны с недостатком квалифицированного ИТ-персонала, что является достаточно стандартной проблемой для отечественных предприятий.

Определенные трудности у персонала вызвало и освоение вычислительной техники вкупе с программным обеспечением. Несмотря на то, что проводилось централизованное обучение работников навыкам общения с информационной системой, ряд сотрудников оказался неготовым к освоению новых методов работы.

Результаты внедрения автоматизированной системы бухгалтерского учета и управления аптечным учреждением

Удалось сократить более чем в 3 раза время подготовки информации, повысив ее точность и достоверность. Так, если раньше учетные данные предоставлялись в бухгалтерию и руководству в основном без расшифровки по составляющим (например, общий объем реализации за определенный период), то сейчас стало легко проверить поступление и реализацию как отдельных ЛС, так и товара по фармако-терапевтическим группам. В связи с чем оказалось практически невозможным сокрытие или искажение информации.

Появилась возможность снизить нагрузку на провизора и фармацевта предприятия в части знания наличия, цен, производителя того или иного ЛС, что позволило сотрудникам аптеки больше времени уделять исполнению своих прямых служебных обязанностей.

Введение премиальной системы оплаты труда провизоров на основе финансовых результатов их личной деятельности позволило активнее вовлечь персонал в составление заявок на закупку ЛС, парафармацевтических средств и ИМН, повысило культуру обслуживания населения.

Таким образом, было достигнуто сразу несколько целей:

- обеспечено поступление оперативной и достоверной информации в систему учета и управления учреждением;
- улучшились межфункциональные связи в компании, которые начали работать как единый механизм;
- увеличилась прозрачность деятельности данного сектора на предприятии, что позволило более грамотно принимать управленческие решения;
- повысилась культура обслуживания населения;
- повысилась четкость и целесообразность заказов ЛС, ИМН, парафармацевтических средств на основе оперативного анализа реализации продукции в предыдущие периоды;
- повысился контроль и оперативность удаления фальсифицированных препаратов из аптечных учреждений;
- повысился контроль за деятельностью работников аптечных учреждений;
- повысилась конкурентность розничных учреждений на рынке.

Результатом внедрения данной системы в аптечной сети НПО «Пульс+» и НППФ «Альянс» стало увеличение реализации продукции за прошедший год в 1,7 и 1,5 раза соответственно.

Библиографический список

1. Кузнецов, А.П. Автоматизация анализа безубыточности / А.П. Кузнецов // Управление компанией. – 2001. – № 0. – С. 35-36.

2. Носов, С.В. Информационно-аналитическая система руководителя предприятия / С.В. Носов, И.К. Суковатин // Управление компанией. – 2001. – № 4. – С. 45-49.
3. Путилин, А.В. Автоматизация без границ / А.В. Путилин // Управление компанией. – 2001. – № 4. – С. 45-49.
4. Власова, И. Обеспечить безопасность лекарственных препаратов / И. Власова // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 21. – С. 10.
5. Умнова, О.А. Производственный и научный потенциал регионального фармацевтического рынка / О.А. Умнова, В.А. Савченко // Человек и лекарство: тез. докл. XIII Рос. национального конгресса 3-7 апреля 2006 г. – М., 2006. – С. 467.
6. Ягудина, Р.И. Европа объединяет усилия в борьбе с фальшивыми лекарствами / Р.И. Ягудина // Фармацевтический вестник. – 2006. – № 36. – С. 8-9.

УДК 614.27:658.846:005.511

Л.В. Устинова, М.В. Цибульская

МУП «Аптека № 91», г. Владивосток

Эффективность взаимодействия медицинских представителей и аптеки

В настоящее время в связи с выводом на рынок всё большего количества новых лекарственных препаратов компании-производители активно используют различные технологии продвижения своих продуктов. Одним из наиболее эффективных, но и затратных способов являются визиты медицинских представителей к своим клиентам: врачам и фармацевтам.

Получение медицинскими представителями актуальной информации от аптек помогает оперативно реагировать на их потребности, рыночные изменения и формировать свой подход к освоению рынка. В свою очередь аптеки, с одной стороны, занимают активную позицию в процессе сотрудничества с компаниями-производителями в сфере продвижения лекарственных препаратов, а с другой – достаточно реалистично оценивают сервис, предоставляемый медицинскими производителями.

Являясь важным источником необходимой информации, медицинские представители одновременно являются агрессивными рекламными агентами.

Актуальность проблемы состоит в том, что многочисленность института медицинских представителей в совокупности с их низкой организацией работы с аптечными учреждениями сопряжено с высокими затратами аптеки на продвижение рецептурных препаратов, а также ростом временных издержек.

Объектом исследования становится бизнес-процесс взаимодействия медицинского представителя с аптечным учреждением.

Исходя из этого, целью наших исследований стало изучение возможностей повышения эффективности бизнес-процесса взаимодействия с представителями фирм-производителей.

Для достижения цели решались следующие задачи:

- аудит исследуемого бизнес-процесса;
- постановка процесса коммуникации аптеки с медпредставителями под управлением и контроль со стороны аптечного учреждения;
- оценка эффективности взаимодействия медпредставителей с врачами ЛПУ и с аптечным учреждением.

Используемые методики для решения поставленных задач:

- бенчмаркинг (исследования «КОМКОН-Фарма» PHARMA-Q) [3];
- эксперимент (количественный метод исследования);
- корреляционный анализ;
- статистические методы контроля бизнес-процесса.

В результате проведённого нами анализа можно увидеть, что схема работы медицинских представителей с провизорами и врачами предполагает две тактики продвижения лекарственных средств: интенсивную, когда медицинский представитель посещает небольшое количество провизоров и врачей, но при высокой частоте визитов к каждому из них, и экстенсивную, когда работа охватывает большое количество провизоров и врачей при меньшей частоте визитов.

Что касается частоты посещения конкретной аптеки, то это зависит от отнесения аптеки к одной из трёх категорий:

- крупные аптеки с высоким потенциалом сбыта, своевременно оплачивающие счета;
- средние по размерам аптеки, имеющие достаточный потенциал сбыта, своевременно или с незначительной задержкой оплачивающие счета;
- мелкие или средние аптеки, имеющие невысокий потенциал сбыта продукции компании, обслуживающие потребителей с низкими доходами, редко оплачивающие свои счета в срок.

Каждая фирма по-своему строит работу с разными категориями аптек, но очевидно, что аптеки первой группы будут удостоены более пристального внимания медицинских представителей, чем аптеки, имеющие низкий потенциал платёжеспособности и сбыта. Если медицинский представитель в среднем посещает аптеку 2 раза в месяц, то крупные аптеки с высоким потенциалом сбыта могут посещаться 3-5 раз в неделю (исследования «КОМКОН-Фарма») [2]. По нашим исследованиям, на одну крупную аптеку приходится до 8 визитов медицинских представителей в неделю.

Принимая во внимание тот факт, что во Владивостоке существует 50 фирм, имеющих своих представителей, общее число которых достигает 150 человек, в среднем на общение с медицинским представителем уходит 20 минут, несложно подсчитать, что на общение с ними 2 раза в месяц уходит 100 часов/месяц или 13 дней. Если учесть, что визиты происходят ещё чаще, то такая хаотичность общения становится большой проблемой в организации работы.

Не все аптеки имеют в своём штате специалиста непосредственной задачей которого является работа с медицинскими представителями, поэтому они обычно обращаются к провизору-информатору либо к менеджеру по закупу, в остальных случаях работа ведётся с первостольниками в любое время, удобное медицинскому представителю.

По результатам исследований компании «КОМКОН-Фарма» PHARMA-Q, основная доля визитов медицинских представителей приходится на рабочее время – 50% (по нашим исследованиям – 72%), естественно, меньшая доля визитов приходится на обеденный перерыв и конец рабочего дня [3]. В большинстве случаев, представления работников аптек о функциях медицинских представителей в целом расплывчаты, а опыт общения слишком фрагментарен. Как следствие – подавляющее большинство сотрудников считают, что медицинские представители отвлекают их от основной работы и им нужно более эффективно работать с врачами, покупателями, а не с фармацевтами.

Создание единого внутреннего документа по этике взаимоотношений аптечной организации с институтом медицинских представителей предполагает обеспечение коммуникации обеих сторон по более эффективному варианту.

Нами был разработан и внедрён регламент работы аптеки с медицинскими представителями фирм-производителей лекарственных препаратов. Регламент учитывает интересы обеих сторон, помогает проследить весь жизненный цикл работы как фирмы-производителя с аптекой, так и персонально медицинского представителя данной фирмы от момента знакомства с аптекой до долговременного сотрудничества.

Регламент обязывает медицинского представителя:

- знакомить руководителя с планами и политикой фирмы-производителя по внедрению препаратов-новинок, каналами распределения и формами поддержки продаж 2 раза в год;
- плановое посещение аптеки медицинским представителем не чаще 1 раза в месяц;
- своевременное предоставление информации о новых товарах производителя, ожидаемых сбоях в поставках, планируемых конкурсах, акциях, круглых столах и т.п.;
- предоставление информации о доле продаж препаратов фирмы аптекой;
- помощь в продвижении препаратов фирмы – новинок и труднореализуемых препаратов.

В свою очередь аптека обязуется:

- ежемесячно предоставлять фирме-производителю мониторинг продаж препаратов фирмы;
- организовывать плановые обучающие занятия по препаратам фирмы-производителя с работниками первого стола;
- определить должностное лицо аптеки, ответственное за коммуникацию с медицинским представителем согласно цели визита последнего.

Для более эффективной работы в регламенте было предусмотрено наличие:

- электронной базы данных, позволяющей накапливать и оперативно получать статистическую информацию по персоналиям фирмы и товарам-новинкам;
- электронных форм отчётности, в которых фиксируются все этапы взаимодействия с медицинским представителем и результаты этого взаимодействия;
- программного продукта, позволяющего в автоматическом режиме с минимальными временными затратами и без участия специалистов предоставлять мониторинг продаж препаратов фирмам-производителям.

В результате проведённого аудита бизнес-процесса были получены следующие результаты:

- коэффициент корреляции, по результатам анализа зависимости роста продаж, препаратов фирмы-производителя от числа посещений аптеки представителем фирмы-производителя составил 0,25, что указывает на отсутствие зависимости между этими параметрами.

Результаты, приведённые в табл. 1 наглядно показывают, что препараты некоторых фирм-производителей дают высокие продажи на фоне снижения числа визитов медицинских представителей в аптеку. Это обусловлено высокой активностью медицинских представителей в работе с врачами ЛПУ.

Таблица 1 – Зависимость количества продаж от числа визитов медицинских представителей

Фирма-производитель	Число визитов до введения регламента	Кол-во продаж до введения регламента, уп.	Число визитов после введения регламента	Кол-во продаж после введения регламента, уп.
KRKA	10	9684	8	9166
Берлин-Хеми	7	10970	6	10803
Д-р Реддис	6	3089	4	3702
Лек	4	6918	2	7844
Ранбакси	16	4039	15	4507
Ферросан	14	1684	13	2508

Возрастает скорость продвижения брендированных препаратов, что видно из табл. 2

Таблица 2 – Скорость продвижения брендированных препаратов до и после введения регламента

Фирма-производитель	Наименование препарата	Ежемесячные продажи до введения регламента, уп.	Ежемесячные продажи после введения регламента, уп.
Эли Лилли	Сиалис	31	46
Пфайзер	Виагра	56	70
Ферросан	Бифиформ	58	99
Бофур Ипсен	Смекта	63	104
Берлин -Хеми	Фастум	109	135

В результате ежемесячная доля труднореализуемых товаров снизилась на 20%.

Исследования по оценке эффективности взаимодействия представителей фирм-производителей с врачами ЛПУ дали следующий результат: рост продаж рецептурных препаратов фирм-производителей, активно работающих по продвижению своих препаратов, составил в аптеке от 60 до 100%.

Анализ результатов акций, проведённых представителями фирм-производителей, отражён в табл. 3.

Таблица 3 – Эффективность проведения акций фирмами-производителями

Фирма-производитель	Препарат, участвующий в акции	Результат продаж (прирост), %
Берлин-Хеми	Фастум	142
Промед Прага	Долгит	200
Ферросан	Мульти-табс Актив, Интенсив	50
Ферросан	Мульти-табс Иммуно Кидс, Иммуно Плюс	500
KRKA	Билобил	43

Регламент, введенный для оптимизации процесса работы аптеки с медицинскими представителями, позволил аптеке снизить временные затраты за счёт сокращения избыточности контактов на 30%. Теперь медицинские представители могут использовать высвобожденное время на контакты с врачами, повышая тем самым эффективность продвижения рецептурных препаратов.

Среднее время контакта с медицинскими представителями после введения регламента снизилось в 2,2 раза (с 40,1 до 18,3 мин.), рис. 1.

Основное преимущество разработанного нами регламента состоит в изменении роли аптеки в отношении по продвижению лекарственных препаратов: аптека перестаёт быть объектом воздействия со стороны медицинских представителей и становится субъектом процесса, определяющим алгоритм взаимодействия с институтом медицинских представителей. Произошло чёткое распределение функций обеих сторон процесса взаимодействия: со стороны медицинских представителей это формирование потребности в препаратах, со стороны аптечного учреждения – удовлетворение этих потребностей.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что медицинские представители в рамках разработанного нами регламента получают эффективную организованную структуру коммуникации с аптечным предприятием, учитывающую их интересы, экономящую временные ресурсы обеих сторон и повышению продаж своих препаратов. Аптека значительно снижает затраты на продвижение препаратов, определяет роль медицинских представителей как посредников между врачами и фармацевтическими работниками, а также снижает затоваренность своих запасов за счёт повышения скорости продвижения брендированных препаратов.

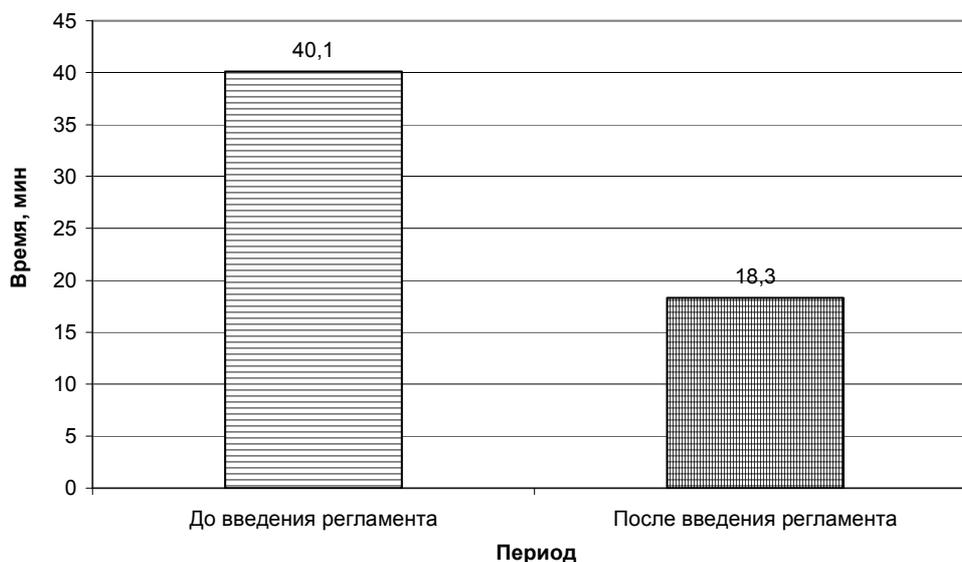


Рисунок 1 – Среднее время визита медицинского представителя до и после введения регламента

Это позволяет аптечному предприятию не только оптимизировать средства продвижения в финансовом аспекте, но и создаёт преимущества в сравнении с конкурентами, что является решающим фактором, обеспечивающим аптеке благополучное развитие бизнеса.

Библиографический список

1. Лагуткина, Т.П. *Этика взаимоотношений аптечной организации с институтом медицинских представителей* / Т.П. Лагуткина // *Ремедиум*. – 2003. – № 3. – С. 54-55.
2. Лагуткина, Т.П. *К Вам пришёл медицинский представитель* / Т.П. Лагуткина // *Российские аптеки*. – 2004. – № 7-8. – С. 20-23.
3. Кравченко, Т.Г. *Работа медпредставителей фармкомпаний: взгляд аптек* / Т.Г. Кравченко // *Фармацевтическое обозрение*. – 2004. – № 8. – С. 46-47.

УДК 615.12:334.7:[002.53:004.89]

Г.А. Федоренко, П.А. Осипов

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Управление эффективностью информационных систем фармацевтических организаций

Положение фармацевтической организации на рынке каждый день меняется, и с каждым днем изменения происходят всё быстрее и быстрее. Это означает, что и скорость реакции фирмы на изменяющиеся условия должна постоянно возрастать. Подобного эффекта можно добиться путем оптимизации системы управления предприятием, в том числе и с помощью информационных технологий. При этом у руководителя предприятия возникает множество вопросов, связанных с эффективностью проектов улучшения информационного обеспечения бизнес-процессов.

Большая часть систем оценки эффективности внедрения информационных систем (ИС) основана на использовании финансовых показателей. Достоинство финансовых методов – их база, классическая теория определения экономической эффективности инвестиций. Данные методы используют общепринятые в финансовой сфере критерии (чистая текущая стоимость, внутренняя норма прибыли и др.), что позволяет ИТ-подразделениям находить общий язык с финансовыми директорами. Главный недостаток – в ограниченности применения таких методов: они оперируют понятиями притока и оттока денежных средств, требующими конкретики и точности. Определить отток ресурсов (затраты на ИТ-проект) не сложно. Проблемы возникают при попытке определения притока денежных средств. Другим существенным недостатком является неспособность финансовых показателей предоставлять адекватную информацию о том, какие действия нужно предпринять сегодня и завтра для создания будущей стоимости компании, они лишь позволяют (и то не в полной мере) узнать, как информационные технологии проявили себя в прошлом.

Существующие альтернативные подходы к оценке эффективности и значимости информационных технологий связаны в первую очередь с характеристиками отдельных функциональных компонентов (производительность сетевого оборудования, эффективность процесса разработки и внедрения систем и т.п.). Однако подобная точка зрения также имеет ряд существенных недостатков:

- отсутствие четкой направленности на потребности клиентов;
- отсутствие единого мнения по поводу понятия «уровень сервиса»;
- невозможность точного прогноза изменений технико-экономических показателей работы фармацевтической организации (объем и продолжительность оказания услуг).

Подобная ситуация обуславливает основную проблему – отсутствие взаимопонимания между основным бизнесом и ИТ, когда нет четких критериев оценки вклада ИТ в развитие, а недовольство работой ИС растет.

Единственный выход – наличие подходов, позволяющих обеспечить единое понимание роли ИТ в развитии бизнеса, спланировать его развитие и обеспечить контроль за достижением поставленных целей.

Иными словами, необходима сбалансированная система метрик, оценивающих качественный уровень функционирования ИС с точки зрения его клиентов (бизнес-подразделений фармацевтической организации или непосредственно клиентов компании).

При этом должны быть обеспечены следующие базовые требования:

- связь со стратегией развития компании;
- наличие оперативных «лидирующих» показателей, обеспечивающих текущий мониторинг и контроль;
- необходим акцент на важность процессов инноваций и развития технологий и персонала.

Таким подходом может стать методология Balanced Scorecard (BSC), представляющая правила балансировки целей и показателей развития компании.

Традиционная BSC предполагает формирование так называемых стратегических карт, представляющих собой группировку целей и показателей по четырем категориям (перспективам):

- финансы (финансовые цели развития и результаты работы компании – оборот, прибыль, рентабельность и т.д.);
- клиенты и рынки (цели присутствия на рынке и показатели качества обслуживания клиентов – освоение рынков и территорий продаж, время выполнения заказа, «идеальный заказ» и т.д.);
- процессы (требования к эффективности процессов – стоимость, время, количество ошибок, рискованность и т.д.);
- развитие (цели поиска новых технологий и повышения квалификации персонала).

Существуют так называемые причинно-следственные влияния показателей друг на друга. В самом общем виде логика такова: чем лучше у нас с квалификацией персонала и технологиями, тем проще нам поддерживать эффективность бизнес-процессов, что в свою очередь способствует качественному обслуживанию клиентов и реализации конкурентных преимуществ, а последнее приводит к запланированным финансовым показателям.

Таким образом, для компании в целом финансовые показатели являются конечной целью функционирования, в то время как прочие перспективы определяют потенциал компании на будущие периоды.

Подобным же образом можно определить ключевые факторы функционирования непосредственно для ИТ-департамента компании, т.е. задать перспективы развития информационных технологий в компании. При этом следует понимать, что достаточно сложно определить основной результат в виде финансовых метрик по той причине, что влияние информационных технологий на финансовые показатели компании является в лучшем случае косвенным. Финансовые же метрики (затраты на информационные технологии) должны рассматриваться с точки зрения платы за вклад ИТ в развитие бизнеса.

Клиентская же перспектива для ИТ представляет собой отражение форм взаимодействия с основным бизнесом компании, что должно быть подкреплено внутренней эффективностью функционирования ИТ-департамента. Таким образом, стратегия развития ИТ-технологий на базе методов Balanced Scorecard формулируется в виде взаимосвязанного набора целей и показателей, сгруппированных по следующим перспективам:

- миссия (основное предназначение и пути развития ИТ в компании);
- клиенты (цели поддержки основной деятельности компании);
- организация процессов (показатели эффективности процедур разработки и внедрения; оценка обоснованности и эффективности используемых технологий; показатели эффективности внутренних процедур ИТ-департамента);
- потенциал (владение ключевыми компетенциями; повышение квалификации персонала).

Предложенные перспективы должны стать отправной точкой в разработке стратегических карт, но никак не догмой. В соответствии с ситуацией и видением руководства состав перспектив может меняться. Обязательным условием вносимых изменений должно стать сохранение логики взаимного влияния перспектив друг на друга.

Безусловным требованием является четкая взаимосвязь стратегии развития ИТ с целями компании. Именно технология BSC позволяет обеспечить подобное соответствие на формальном уровне. Иными словами, BSC для ИТ имеет некоторое смещение относительно стратегической карты развития компании в целом. При этом внутренняя логика влияния перспектив друг на друга, безусловно, сохраняется.

Вполне допустимо дальнейшее углубление в проблематику развития информационных технологий и выход на оперативный уровень управления процессами и людьми, ведь одним из основных предназначений сбалансированной системы показателей является перевод стратегии на операционный уровень. Смысл этого шага заключается в настройке системы мотивирования персонала ИТ по выбранным показателям развития информационных технологий. Иными словами, оценка качества работы каждого сотрудника будет осуществляться на основе достижения им тех или иных целей из сформулированной ИТ-стратегии.

Таким образом, сбалансированная система показателей может серьезным образом изменить культуру как самого ИТ-подразделения, так и его взаимодействия с остальными подразделениями фармацевтической организации. Подобный подход позволяет превратить развитие информационных технологий в более осознанный процесс, непосредственно связанный с потребностями основного бизнеса. Становится более понятным роль информационных технологий в улучшении рыночных позиций фирмы и повышении её финансовых результатов.

Библиографический список

1. Каплан, Р. Организация, ориентированная на стратегию. Как в новой бизнес-среде преуспевают организации, изменяющие сбалансированную систему показателей: пер. с англ. / Р. Каплан, Д. Нортон. – М.: Олимп-бизнес, 2004. – 416 с.
2. Калинин, С. Реальное управление ИТ-портфелем / С. Калинин // Директор информационной службы. – 2006. – № 12. – С. 34-37.

УДК 658.3:331.101.39]:615.12

Г.А. Федоренко, Н.А. Хотиль

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Сравнительная характеристика методов оценки персонала в системе кадрового менеджмента фармацевтической организации

Оценка персонала превратилась в один из важнейших инструментов формирования кадровой политики организации. Она является своеобразным «сквозным» видом кадровой работы, поскольку тесно связана с широким кругом проблем управления и способствует их решению во всех структурных элементах системы управления персоналом. Только на основе объективной оценки рабочих показателей представляется возможным выбрать из имеющихся альтернатив оптимальный вариант решения той или иной кадровой проблемы.

Информационной основой исследований служили данные управленческой, финансовой, бухгалтерской, статистической отчетности 126 фармацевтических организаций Дальневосточного федерального округа за период 1997-2006 гг., материалы собственных исследований.

При сборе и обработке информационных данных использованы следующие методы: непосредственного наблюдения, логического анализа, исторический, экономико-математические (сравнения, группировки, графический и др.), социологические (анкетирование, интервьюирование, экспертные оценки), статистического анализа.

Для современного этапа развития большинства фармацевтических организаций (ФО) характерно столкновение и противоречие существующих, сложившихся корпоративных культур и привносимых культур или отдельных их компонентов, внедряемых в связи со сменой собственников, технологий и т.д.

Несовершенство, несоответствие корпоративной культуры потребностям (миссии, философии) организации ведет к развитию неконструктивных конфликтов между администрацией и сотрудниками, заказчиками и потребителями товаров и услуг, к снижению имиджа организации, а в дальнейшем к краху и ликвидации, что подтверждает «небольшая продолжительность жизни» большинства ФО.

Неизменность организационных структур, неизбежность корпоративных культур на протяжении последних 6-10 лет стали нормой для большинства ФО. В то же время общепризнано, что отсутствие усилий по внедрению в сознание сотрудников необходимости перемен в рамках развития организации даже в течение 1,5-2 лет, приводит к значительному сопротивлению со стороны работников дальнейшим преобразованиям.

Проблема формирования адаптируемой культуры, как и необходимость повышения эффективности труда различных категорий персонала, актуальна для большинства современных ФО. Адаптируемая культура в практической деятельности трансформируется в организационный порядок, под которым мы понимаем ситуацию, когда каждый сотрудник знает что, сколько, когда, где и каким образом он делает. Ответы на все вопросы о том, насколько эффективным является труд работников организации, призвана дать оценка работы персонала.

Оценка работы персонала может служить в качестве инструмента, способного помочь руководителю при достижении целей, стоящих перед подразделением и организацией. Однако при этом необходимо не только хорошо разбираться в методах оценки, но и уметь верно выбрать методы, лучше подходящие для принятия административных решений или решений, связанных с развитием работников.

Выбор метода (методов) оценки, наилучшим образом отвечающих поставленным перед работником целям, рабочим условиям и потребностям организации и сложившейся в ней организационной культуре, – это сложнейшая задача. К сожалению, далеко не все российские организации, в том числе фармацевтические, сегодня осознали насущную необходимость введения системы оценки рабочих показателей, отвечающей современным требованиям.

Из всех ресурсов люди – единственный экономический компонент, единственный элемент, обладающий способностью производить стоимость. По иронии, именно этот единственный экономический компонент, который может добавить стоимость, очень сложно оценить.

В управлении человеческий компонент – самый обременительный из всех активов. Почти безграничное разнообразие и непредсказуемость людей делают их невероятно сложными для оценивания, гораздо сложнее, чем любое, даже самое сложное оборудование, поступающие с предписанными инструкциями.

Все остальные переменные – деньги и их «родственник» кредит, сырье, заводы, оборудование и энергия – могут предложить лишь инертные потенциалы. По своей природе они ничего не прибавляют и не могут добавить, пока человек, будь это рабочий самой низкой квалификации, искуснейший профессионал или руководитель высшего звена, не использует этот потенциал, заставив его работать.

Отсюда вытекает самый важный вопрос – насколько люди реализуются в работе.

Для эффективного труда каждого сотрудника на предприятии необходимо мотивировать. Оценка является тем инструментом, который позволяет связывать в один неразрывный узел цели и результаты деятельности, чтобы на практике реализовать мощную целеориентированную мотивацию труда персонала. Задачи оценки труда работников находятся на стыке теории и практики мотивации.

Большинство руководителей ФО осознает важность периодической оценки сотрудников. Однако существует предвзятое отношение к этому процессу как к карательной мере. На самом деле оценка должна быть ориентирована не на прошлое, а на будущее с его возможностями для совершенствования работников на основе их прежних ошибок и достижений. А грамотно организованная система поощрений поможет укрепить корпоративный дух организации и эффективно мотивировать персонал.

Оценка персонала в организации имеет прямые и косвенные результаты. Прямой результат – информация в той форме, в которой ее хотел получить заказчик. Косвенный – импульс к профессиональному саморазвитию всех сотрудников, которые были в курсе проводимых оценочных мероприятий.

Уже сама информация о готовящейся оценке работников дает многим из них стимул к самооценке и саморазвитию, а непосредственные участники получают объективную информацию об уровне развития своих компетенций.

Итоги оценки представляются сотрудникам в форме индивидуальной развивающей обратной связи. В результате сотрудники лучше понимают требования компании к их компетенциям, свой текущий уровень развития, ближайшие и отдаленные цели по его повышению.

Оценка проходит обычно в несколько этапов. На начальной стадии разрабатываются принципы и методика оценки, готовится необходимая документация и материалы (в частности, положение о проведении оценки персонала). Далее руководители подразделений знакомятся с пакетом документов, правилами проведения оценки и оформления результатов и организуют это мероприятие. На завершающей стадии анализируется собранная информация, разрабатываются программы карьерного роста, обучения и принимаются административные решения.

Методы оценки могут сменять друг друга в зависимости от потребностей и стадии развития организации. Разрабатывая систему оценки, организации могут использовать одновременно несколько методов.

Каждый этап работы сотрудника (подбор персонала, адаптация, обучение и др.) в организации предполагает использование определенных методов оценки.

Возможность решения поставленных задач с помощью различных методов оценки персонала представлена в табл. 1.

Точность различных методов оценки по данным исследований отечественных и зарубежных авторов колеблется в диапазоне от 0,1 (неструктурированное интервью) до 0,65 (ассесмент-центр). Максимальная точность информации, получаемой специальными методиками в научных исследованиях, не превышает 0,7-0,8. Эти показатели существенно ниже идеальной оценки персонала, равной 1,0.

Оценка персонала должна осуществляться в тесной увязке со стратегией и кадровой политикой организации и без преувеличения является стержнем всей кадровой работы. При выборе показателей оценки персонала важно учитывать общую ориентацию организации на достижение конкретных показателей работы.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика различных методов оценки работы персонала*

Метод оценки	Решаемые задачи				
	А	Р	ОС	КУ	УП
Оценка рабочих результатов	+		+		
Письменные характеристики	+	+	+	+	+
Шкалы оценки	+	+	+		
Методы ранжирования	+				
Управление по целям	+	+	+	+	+
Аттестация	+	+		+	+
360 градусов		+	+	+	+
Ассесмент – центр	+	+	+	+	+

*Примечание: А – принятие административных решений; Р – развитие работников; ОС – предоставление обратной связи; КУ – контроль качества управленческой деятельности; УП – совершенствование процесса управления персоналом.

Без оценки личных качеств и способностей работников нельзя правильно отобрать наиболее подходящих кандидатов для работы в организации, определить потребности в их обучении, перспективы развития карьеры, установить справедливый уровень оплаты. Причем в зависимости от целей оценки решается вопрос, какие именно характеристики работников и показатели их трудовой деятельности подлежат оценке и какие из существующих методов оценки лучше всего отвечают достижению поставленных целей.

Непосредственно оценке могут подлежать:

- результаты исполнения индивидуальных заданий;
- стиль поведения;
- характерные особенности работника.

Выполнение индивидуальных заданий

Если результат важнее, чем средства его достижения, то хорошим способом является оценка по показателям, характеризующим конечные результаты. Примерами такого рода показателей является производительность труда, объем продаж, количество изготовленных лекарственных форм, количество обслуженных посетителей аптек и др.

Поведение

Во многих случаях трудно оценить выполнение конкретных задач (отсутствие отказов в процессе обслуживания покупателей, наличие оптимального объема товарных запасов и др.), которые могут быть непосредственно поставлены перед исполнителем. Это имеет особое отношение к тем работникам, которые работают в группе (коллективы отделов аптеки, аптечного склада). В этом случае результат работы группы определить легко, однако четко определить вклад каждого иногда практически невозможно.

Индивидуальные особенности работников

Качества типа «позитивное отношение к труду», целеустремленность, умение работать в команде, дружелюбие могут не всегда тесно коррелировать с результатами работы, но их нельзя игнорировать, поэтому они также должны использоваться в оценке персонала. Данные критерии оценки важны, например, при решении вопросов расстановки кадров, их перемещения внутри фармацевтической организации, при планировании карьеры, в то время как использование этих показателей вряд ли будет уместно при решении вопросов, связанных с обоснованием уровня заработной платы конкретного работника и размера его премирования. В этих случаях наиболее целесообразно использовать показатели, характеризующие достижение конкретных результатов работы.

Показатели, характеризующие результаты, а также поведение работников, могут также успешно быть использованы при определении потребностей в обучении персонала. В Трудовом Кодексе РФ показатели результатов работы рекомендуется использовать в качестве критериев отбора кандидатов на высвобождение при сокращении численности или штата работников. Так, в соответствии с законом преимущественное право на сохранение работы в этих случаях представляется работникам с более высокой производительностью труда и квалификацией. Таким образом, оценка при решении данных вопросов является также юридическим основанием правомерности принимаемых кадровых решений.

Наиболее популярными методами оценки персонала являются:

- письменные характеристики;
- метод сравнений;
- метод балльной оценки;
- аттестация;

- метод оценки по целям;
- 360 градусов;
- ассессмент-центр.

При этом ни один из методов оценки не является безупречным. Наиболее объективная оценка достигается при сочетании и одновременном использовании нескольких методов. Однако на практике все же приходится выбирать, какому из вариантов оценки отдать предпочтение.

Оценка будет незавершенной, если ее результаты не будут доведены до исполнителей.

Для многих руководителей структурных подразделений ФО нет ничего более неприятного, чем доведение оценок об исполнении до самого исполнителя. Не случайно поэтому там, где нет жесткого контроля со стороны организации, руководители стараются не пользоваться такой возможностью.

Решение «проблемы обратной связи» не в том, чтобы игнорировать этот процесс, а в том, чтобы научить руководителей осуществлению этого взаимодействия наилучшим образом. Для того, чтобы оценка воспринималась как справедливая, а сам руководитель как искренний советник, необходимо высказывать замечания доброжелательным тоном, подбирать корректные выражения. Важно также, чтобы отчет об оценке (характеристика) был составлен в форме рекомендаций, пожеланий, а не выглядел как приговор суда. Все это должно способствовать тому, чтобы оценка воспринималась работником должным образом и совпадала с его самооценкой.

Оценка персонала выполняет множество функций:

- конструктивная (оценка лежит в основе принятия кадровых решений);
- координационная (оценка выступает в качестве информационного обеспечения оперативного управления с целью повышения эффективности работы организации);
- контрольная (содержание оценки может различаться в зависимости от поставленной цели: проверка соответствующих характеристик, например, профессионально важных качеств кандидата на должность, оценка количественного и качественного результата, индивидуального вклада, достижения поставленных целей и т.д.);
- аналитическая (оценка служит информационной базой для анализа);
- коммуникационная (процедура оценки является способом донесения до сотрудника признания результатов его деятельности, служит сигналом для корректировки поведения, обеспечивает обратную связь);
- мотивационная (оценка сама по себе выступает важнейшим средством мотивации людей, поскольку показывает направленность желательных – нежелательных форм проявления трудового поведения или отношения к труду).

Все перечисленные функции тесно взаимосвязаны и обеспечивают системный подход к управлению персоналом.

Таким образом, оценка в системе принятия решений по управлению персоналом несет в себе огромное информационное, аналитическое и контрольное значение. Аналитический характер оценки, тщательно продуманная организация процедур «общения» субъекта и объекта оценки, специальные психологические приемы работы призваны выявить наиболее эффективные рычаги воздействия персонально на каждого работника с учетом его сильных и слабых сторон, индивидуальной мотивации и привести эти рычаги в действие.

Для повышения эффективности оценки необходимо сближать и унифицировать их критерии, создавать типовые формы для всех сотрудников, где возможно, использовать письменные отчеты, и открыто обсуждать индивидуальные достижения. Поскольку оцениваемые работники лучше знают свои возможности, целесообразно, чтобы они сами участвовали в разработке программы оценки.

Правильная оценка сотрудника возможна только тогда, когда будут достаточно точно сформулированы требования к нему. При этом результат оценки хорошего сотрудника составляет, как правило, не более 70-80% от идеала.

Выводы

1. Принятие решений составляет основу управления организацией и, в частности, управления ее персоналом. Длительное время многие аспекты кадровой работы определялись государством централизованно и доводились до предприятий сверху. Свобода принятия решений была ограничена. В условиях рыночной экономики необходимость эффективного хозяйствования обуславливает изменение подходов к принятию кадровых решений, побуждает руководителей проводить оценку персонала и на этой основе выбирать наиболее удачные с экономической и социальной точки зрения решения.

2. Оценка работников, являясь частью общей системы оценки управления человеческими ресурсами, должна осуществляться в тесной увязке со стратегией и кадровой политикой организации. В настоящее время возрастает значение стимулирования инновационной деятельности работников, их обучения и развития. Оценка является тем инструментом, который позволяет связывать в один неразрывный узел цели и результаты деятельности, чтобы на практике реализовать мощную целеориентированную мотивацию труда персонала.

3. Эффективность методов оценки зависит не столько от них самих, сколько от их соответствия бизнес-задачам и корпоративной культуре организации, а также от грамотности внедрения. Методы оценки могут сменять друг друга в зависимости от стадии развития и потребностей организации. В системе оценки одной и той же организации могут сочетаться несколько методов.

4. Большинство руководителей ФО только начинают осознавать значимость оценки в системе кадрового менеджмента. Исследования показали практически полное отсутствие в ФО локальных нормативных актов, регулирующих порядок проведения и использования оценочных процедур.

Исследования выявили несовершенство кадровой политики по вопросам оценки персонала на фоне общей заинтересованности в оценке как работников (87%), так и работодателей (76%).

Оценка работы как персонал-технология не находит своего применения в 78% организаций, за исключением единственного вынужденного направления, связанного с оплатой труда работников. Из 22% субъектов фармацевтического рынка большинство в рамках своей кадровой политики использует только элементы аттестации и оценочного собеседования, и лишь отдельные организации пытаются осваивать другие технологии оценки персонала. Научно обоснованные методики используются редко.

5. Сравнительная характеристика методов оценки показала, что использование отдельно взятых методов не позволяет получить точечные результаты деятельности персонала (в количественном и качественном выражении), увидеть профессионально-деловой потенциал сотрудников, выработать целенаправленную программу развития персонала. Целесообразна разработка собственной системы оценки персонала в рамках кадровой стратегии, целей организации с использованием современных комплексных методов.

Эффективность оценочных процедур обеспечивается: разработкой локальных нормативных актов, соблюдением принятых стандартов оценки, разработкой научно обоснованных критериев и показателей оценки, подготовкой персонала, комплексным использованием полученных результатов.

Библиографический список

1. Десслер, Г. *Управление персоналом* / Г. Десслер. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2004. – 799 с.
2. Померанцева, Е.П. *Модели управления персоналом: исследования, разработка, внедрение* / Е.П. Померанцева. – М.: Вершина, 2006. – 256 с.
3. Стадник, А.А. *Оценка персонала* / А.А. Стадник. – М.: ООО «Бегин групп», 2005. – 150 с.
4. Шекшня, С.В. *Стратегическое управление персоналом в эпоху Интернета* / С.В. Шекшня, Н.Н. Ермошкин. – М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2002. – 336 с.

УДК 614.27:615.214.03

Л.А. Федорова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Изучение ассортимента наиболее эффективных лекарственных средств, использующихся на амбулаторном этапе лечения психически больных

Изучение ассортимента лекарственных средств (ЛС), применяемых на амбулаторной ступени оказания психиатрической помощи, является одним из этапов определения стоимости лекарственной терапии.

В работе использованы социологические и статистические методы исследования [1].

Для изучения ассортимента ЛС, использующихся в лечении психически больных по нозологическим формам, проанализировано 880 амбулаторных карт пациентов психоневрологических диспансеров городов края: Ставрополя, Кисловодска, Пятигорска, Ессентуков, пос. Иноземцево за 2005 г., а также проведено анкетирование и интервьюирование специалистов в области психиатрии (64 человека) и провизоров (25 человек).

Экспертная оценка определялась с учетом компетентности экспертов (компетентность экспертов была в пределах от 0,66 до 1,00). Все экспертные оценки, определенные для ЛС по каждому критерию (цель назначения ЛС, эффективность ЛС, частота назначения ЛС, выраженность побочных эффектов), были сгруппированы в специальные матрицы.

На основании определения средневзвешенных оценок (C_i) ЛС были разделены на четыре группы:

- первая группа (C_i более 15 баллов) включала 9 торговых наименований ЛС (аминазин, клозапин, левопромазин, этаперазин, пирацетам, циклодол, бензонал, гексамидин, дифенин);
- вторая группа ЛС (C_i от 13 до 15 баллов) включала 23 торговых наименования ЛС;
- третья группа ЛС (C_i от 10 до 13 баллов) состояла из 11 наименований ЛС;
- четвертая группа ЛС (из-за низкой эффективности и наличия выраженных побочных эффектов C_i до 10 баллов) включала 18 наименований ЛС (карбидин, метеразин, амизим, оксидин, триоксазин, дам малоинат, инказан, микалит, ниаламид, тразедон, валокормид, индопан, фенамин, метандион, беллазон, гиудантан, медопар, этпенам).

На основании анализа амбулаторных карт психоневрологических больных и обработки данных анкет сформированы перечни ЛС основного назначения по фармакотерапевтическим группам (ФТГ) для применения врачами к указанной категории больных (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что нейролептики и противопаркинсонические ЛС наибольшее применение находят при лечении психозов и шизофрений; транквилизаторы, седативные средства и ноотропы – при лечении неврозов и других психических расстройств непсихотического характера; антидепрессанты – психозов и психических расстройств непсихотического характера; психомоторные стимуляторы – неврозов; снотворные ЛС – психических расстройств непсихотического характера.

Таблица 1 – Распределение ЛС, включенных в перечень основного назначения по ФТГ, для лечения отдельных нозологий психических заболеваний

Фармакотерапевтическая группа	Удельный вес ЛС в терапии				Среднее значение
	Шизофрени	Психозы	Неврозы	Псих. расстройства непсих. характера	
Нейролептики	45,9	51,9	8,0	11,2	29,3
Транквилизаторы	11,2	14,3	31,0	25,8	20,6
Антидепрессанты	5,0	9,1	2,0	6,3	5,6
Седативные ЛС	2,0	2,6	25,0	17,0	11,7
Ноотропы	7,0	9,1	11,0	16,3	10,9
Психомоторные стимуляторы	4,0	3,9	6,0	1,9	4,0
Противосудорожные ЛС	—	—	—	5,9	1,5
Антипаркинсонические ЛС	8,0	9,1	—	3,2	5,1
Снотворные ЛС	3,0	—	6,2	1,1	2,6
Спазмолитики	1,0	—	—	1,1	0,5
Антигистаминные ЛС	—	—	2,0	—	0,5
Витамины	9,0	—	—	0,5	2,4
ЛС, влияющие на тканевой обмен	3,0	—	—	8,0	2,8
Стимуляторы	0,9	—	2,6	—	0,9
Антихолинэргические ЛС	—	—	6,2	1,7	1,9

На основании анализа данных анкет для психиатров, установлен перечень наиболее эффективных ЛС для лечения психически больных. Этот перечень включает 68 торговых наименований или 107 лекарственных форм (ЛФ). Из них: нейролептиков – 15 наименований, 41 ЛФ; транквилизаторов – 14 наименований, 14 ЛФ; антидепрессантов – 11 наименований, 9 ЛФ; антипаркинсонических ЛС – 6 наименований, 9 ЛФ; психостимуляторов – 6 наименований, 3 ЛФ; седативных ЛС – 6 наименований, 7 ЛФ; ноотропов – 10 наименований, 9 ЛФ.

Данные анкетирования и интервьюирования провизоров аптек показали, что в 2005 г. в аптечную сеть в ограниченных количествах поступали ЛС, которые рекомендованы ВОЗ как обязательные для лечения психически больных: аминазин, галоперидол, амитриптилин (в ампулах), лития карбонат, реланиум (седуксен) и др.

Таким образом, изучен ассортимент ЛС, используемых для лечения различных нозологий психических болезней. Установлено, что комплексное лечение включает ЛС разных ФТГ: для лечения шизофрении – 12 ФТГ, психозов – 7, неврозов – 10, психических расстройств непсихотического характера – 15. На основании результатов анкетирования врачей, ЛС по их эффективности разделены на 4 группы, установлен перечень наиболее эффективных ЛС для лечения психически больных, состоящий из 68 торговых наименований или 107 ЛФ.

Библиографический список

1. Дремова, Н.Б. Маркетинговые исследования потребителей медицинских и фармацевтических товаров и услуг: методическое пособие / Н.Б. Дремова [и др.]. – Курск, 2001. – 94 с.

УДК 615.454:339.1

В.А. Фурин, В.Н. Ананьев, Ю.Т. Новиков, Н.Ю. Латенкова, С.Н. Панасюк

Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

ООО «Аптека Реагент», г. Тюмень

Поликлиника Тюменского высшего военно-инженерного командного училища, г. Тюмень

Фармакоэкономическая оценка применения некоторых видов лекарственных желатиновых плёнок

Лекарственные желатиновые пленки (ЛЖП), предназначенные для аппликации на слизистые оболочки, являются перспективными лекарственными формами [1,2,3]. ЛЖП относятся к иммобилизованным препаратам и выгодно отличаются от традиционных лекарственных форм преимущественно местного действия – полоска-

ний, орошений, мазей, суппозиториях – длительностью действия в организме. Пленки позволяют значительно уменьшить разовые и курсовые дозы лекарственных веществ, т.к. апплицируются непосредственно в зоне патологии или в максимальной близости к ней, и лекарственные вещества высвобождаются практически в месте действия (направленная доставка) [4,5]. Малые дозы снижают вероятность или степень проявления токсического или побочного действия лекарственных веществ [4,6].

ЛЖП могут быть перспективными и для достижения общего действия на организм, т.к. слизистые оболочки полостей и органов имеют богатую капиллярную сеть, что позволяет использовать всасывание лекарственного вещества из пленок в систему регионарного кровообращения.

Немаловажное значение имеет стоимость ЛЖП как один из критериев доступности фармакотерапии для больных. В связи с этим нами была проведена экономическая оценка лечения больных с применением ЛЖП [7].

Оценивалась сравнительная стоимость лекарственного курса лечения при монотерапии заболеваний легкой степени тяжести лекарственным препаратом в виде ЛЖП и в виде традиционной лекарственной формы, например, ромазуланом в ЛЖП и в виде полоскания или ко-тримоксазолом в ЛЖП и в таблетках, или эстриолом в ЛЖП и эстриолом (овестин) в таблетках и вагинальных суппозиториях. Стоимость препаратов рассчитана по прайс-листам фирмы «СИА интернешнл – Тюмень» и ООО «Аптека «Реагент». В каждой экспериментальной (лечение ЛЖП) и контрольной группе (лечение традиционными лекарственными формами тех же лекарственных средств) было по 23 взрослых пациента.

Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Сравнительная стоимость курсов лечения препаратами в виде ЛЖП и в виде традиционных лекарственных форм при монотерапии

Препарат и его дозировка	Стоимость 1 раз. дозы, руб.	Длительность курса лечения, сутки	Стоимость курса лечения, руб.
ЛЖП с ромазуланом, 0,03 мл	1,20	5	18,00
Ромазулан, (2,5 мл на 100 мл воды, полоскание)	1,97	5	39,34
ЛЖП с ко-тримоксазолом, 0,02 г	1,60	5	16,00
Таблетки ко-тримоксазола, 0,48 г	3,58	5	35,80
ЛЖП с эстриолом, 0,1 мг	1,20	21	25,20
Таблетки эстриола, 2 мг	7,22	21	151,62
Суппозитории вагинальные, эстриола 0,5 мг	14,73	21	309,33

Из приведенных данных можно сделать вывод, что при использовании ромазулана в виде ЛЖП при монотерапии пародонтита курс лечения стоит в 2,18 раза дешевле, чем при лечении ромазуланом в виде полосканий при адекватном терапевтическом эффекте. Процедура лечения пленками проще, т.к. пленки применяются три раза в сутки, полоскания же надо проводить чаще. Пленки можно применять и в домашних условиях, и в рабочее время. Кроме того, пленки, принятые суббуккально перед сном, как правило, рассасываются медленно и действуют практически в течение всей ночи, чего нельзя сказать о полосканиях.

При лечении больных ОРЗ (лёгкая форма) ко-тримоксазолом стоимость лечения препаратом в виде ЛЖП также ниже, чем ко-тримоксазолом в таблетках в 2,23 раза. Причем местное применение малых доз ко-тримоксазола в ЛЖП уменьшает вероятность проявления побочных действий и сужает круг противопоказаний. Кроме того, направленная доставка обеспечивает более быстрое купирование симптомов ОРЗ. Пациенты отмечают значительное смягчение симптоматики при использовании ЛЖП уже в первые сутки, а в ряде случаев – спустя 2-4 часа после первого применения пленок.

Лечение больных сенильным кольпитом (женщины в возрасте от 55 до 80 лет, в группах по 100 пациенток) с помощью различных лекарственных форм эстриола показало, что 3-х недельный курс терапии пленками в 6 раз дешевле, чем таблетками и в 12,26 раза дешевле, чем лечение с помощью суппозиториях при том же терапевтическом эффекте. Кроме того, местное применение низких доз (0,1 мг) эстриола в виде ЛЖП сужает круг противопоказаний и побочных эффектов в сравнении с таблетками (дозы 2 мг). В отличие от суппозиториях овестина, содержащих 0,5 мг эстриола, ЛЖП также имеют более низкую дозу и прочно фиксируются на слизистой влагалища, не выпадая и не вытекая при мочеиспускании и ходьбе. Следует учитывать также, что больные сенильным кольпитом – чаще всего женщины пенсионного возраста, которым курсовая заместительная терапия эстриолом требуется пожизненно. Для них экономическая доступность лечения особенно важна.

Изучалась также экономическая эффективность лечения лекарственными желатиновыми пленками как дополнением к базисной терапии при среднетяжелых формах заболеваний в условиях стационара. Пациентами были мужчины в возрасте от 18 до 55 лет. В группах было по 25 больных острым тонзиллитом и по 40 больных ОРЗ. В экспериментальных группах пациенты получали ЛЖП. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Сравнительная стоимость лечения лекарственными желатиновыми пленками в качестве дополнения к базисной терапии

Препараты дозировка	Экспериментальная группа		Контрольная группа	
	Ср. длит. курса лечения, сутки	Стоимость курса леч., руб.	Ср. длит. курса лечения, сутки	Стоимость курса леч., руб.
Гентамицина сульф. 0,08 г в/м ЛЖП с бактерио- фагом стафилок. 0,1 дозы	4,0	27,60	6,0	41,40
	4,0	12,00	—	—
		Итого 39,60		Итого 41,40
Бензилпениц. натр. соль, 500000 ЕД, в/м ЛЖП с бактерио-фагом стафилок. 0,1 дозы	3,0	20,16	5,0	33,60
	3,0	9,00	—	—
		Итого 29,16		Итого 33,60
Цефтазидим форте 1,0 в/м ЛЖП с бактерио-фагом стафилок. 0,1 дозы	4,0	3 239,40	5,5	4 454,17
	4,0	12,00	—	—
		Итого 3 351,40		Итого 4 454,17
Солпадеин Гексавит ЛЖП с йоксом 0,02 мл	4,3	71,21	6,3	104,30
	4,3	2,19	6,3	3,21
	4,3	15,48	—	—
		Итого 88,88		Итого 107,5

При лечении больных тонзиллитом стафилококковой этиологии базисная терапия проводилась антибиотиками (инъекционно). При этом в экспериментальной группе (базисная терапия + ЛЖП со стафилококковым бактериофагом) нормализация температуры у больных наступала в 1-3 сутки, нормализация показателей периферической крови произошла у 100% пациентов. Курс лечения занял в среднем 4,3 дня. В контрольной группе (только базисная терапия) температура нормализовалась на 3-5 сутки, нормализация показателей периферической крови произошла у 88% пациентов. Курс лечения в среднем составил 6,3 дня.

При лечении больных с ОРЗ в качестве базисной терапии использовались солпадеин и гексавит (контрольная группа), а в дополнение к ней применялись ЛЖП с йоксом (экспериментальная группа). В экспериментальной группе нормализация температуры наступала на 1-3 сутки, нормализация показателей периферической крови произошла у 100% пациентов. Средняя длительность курса лечения составила 4,3 суток. В контрольной группе нормализация температуры наступала на 3-5 сутки, показатели крови пришли к норме лишь у 7,7% пациентов (у 92,3% сохранилось повышенная СОЭ). Средняя длительность курса лечения составила 6,3 суток.

Экономический выигрыш лечения больных с ОРЗ с помощью ЛЖП как дополнения к базисной терапии составил 17,35% от стоимости обычного курса лечения.

Следовательно, при использовании ЛЖП в качестве дополнения к базисной терапии при лечении ОРЗ стоимость курса лечения снижается за счет уменьшения длительности курса при одновременном улучшении качества лечения.

Таким образом, применение лекарственных желатиновых пленок в качестве монотерапии при легких формах указанных заболеваний и в качестве дополнения к базисной терапии при названных заболеваниях средней степени тяжести является терапевтически и экономически эффективным.

Библиографический список

1. Новая адресная иммобилизованная лекарственная форма – лекарственные желатиновые пленки / В.Н. Ананьев [и др.]. – М.: Мед. книга, 2004. – 216 с.
2. Платэ, Н.А. Возможности создания новых форм лекарственных препаратов с использованием полимерных гидрогелей / Н.А. Платэ, Л.И. Валуев, В.А. Княжев // Вестник РАН. – 2001. – № 10. – С. 899-914.
3. Васильев, А.Е. Лекарственные формы нового поколения – системы доставки лекарственных веществ / А.Е. Васильев // Новая аптека. – 2002. – № 7. – С. 67-70.
4. Фурин, В.А. Разработка методов применения лекарственных желатиновых пленок в военной и гражданской медицине: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Фурин В.А. – Уфа, 2004. – 20 с.
5. Пат. 2147874 РФ, 7 А 61 К 9/70, А 61 L 15/00. Состав основы для лекарственных пленок / Е.А. Фурина, Ю.Т. Новиков, Т.А. Азанова (Россия). – № 98102892; заявлено 03.02.1998; опублик. 27.04.2000. – Бюл. № 12.
6. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепяхин. – М.: Универсум паблишинг, 2000. – 540 с.
7. Авксентьева, М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (Фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, С.Г. Герасимов. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.

УДК 614.27'8:539.1.04:658.6

А.А. Харахашян, Н.И. Гаврилина

Ростовский областной фонд ОМС, г. Ростов-на-Дону

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Методические рекомендации по определению потребности в лекарственных средствах для дополнительного лекарственного обеспечения лиц, пострадавших от радиации

В прошлом году началась реализация самой крупной по масштабам программы социальной поддержки населения – дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО). Функционирование этой программы в прошедшем году показало не только положительные стороны, но и выявило ряд проблем. В настоящее время более 40% льготополучателей сделали выбор в пользу денежных выплат, в системе государственной социальной помощи остались граждане, имеющие тяжёлые хронические заболевания. Всё это привело к увеличению объёма поставок лекарственных средств практически в 3 раза. Это повышает актуальность качества составления заявки и формирования потребности в лекарственных средствах.

С позиции ДЛО, потребность в лекарственных средствах – это количество лекарственных средств, предусмотренных Перечнем лекарственных средств для дополнительного лекарственного обеспечения, необходимое на определённый период для бесперебойного медикаментозного лечения больных. Определение потребности ведут по каждому торговому наименованию лекарственного средства в разрезе определенного международного непатентованного наименования. Основными классами заболеваний лиц, пострадавших от радиации, являются болезни системы кровообращения, органов пищеварения, болезни эндокринной системы и органов дыхания. Важным моментом является тот факт, что с возрастом естественно проявляются такие заболевания, как заболевания системы кровообращения и пищеварения, особое внимание заслуживают болезни эндокринной системы. Эти заболевания являются следствием воздействия радиации на человека. Одним из результатов воздействия радиации на эндокринную систему является заболевание сахарным диабетом.

При определении потребности в препаратах для лечения сахарного диабета необходимо учитывать численность больных сахарным диабетом, получающих государственную социальную помощь, определенное соотношение между различными видами инсулиновых препаратов и других, специфических для этого заболевания средств (коэффициент использования каждого препарата), среднефактический расход лекарственного средства на месяц. Эти показатели были рассчитаны с применением математических методов на основании анализа 950 рецептов, выписанных по федеральной льготе. Взяв за основу базовую модель определения потребности для специфической группы препаратов, нами предложена следующая формула:

$$П=Q \times K_1 \times K_2$$

где P – потребность в препарате специфического действия; Q – количество больных сахарным диабетом, имеющих право на государственную социальную помощь; K_1 – коэффициент использования препарата; K_2 – средний расход препарата на одного больного в натуральных показателях.

Новым методическим подходом в определении потребности в лекарственных средствах для дополнительного лекарственного обеспечения является учет доли больных, подлежащих лечению конкретным препаратом, а также среднего расхода препарата в натуральных показателях на одного больного.

Количество больных сахарным диабетом, имеющих право на государственную социальную помощь в части дополнительного лекарственного обеспечения, выбирается из регионального сегмента Федерального регистра лиц. Эта величина в течение текущего года практически не изменяется, так как отказ от набора социальных услуг можно оформить только на следующий год.

Коэффициент использования препарата рассчитывался путем отношения числа больных, использующих данный препарат, к общему количеству больных сахарным диабетом, имеющих право на социальную помощь. Средний расход препарата на одного больного рассчитывался путем отношения общего количества лекарственного средства в натуральных показателях, выписанного больным сахарным диабетом, на общее число больных, использующих этот препарат. Для использования полученной величины в качестве ориентировочного норматива рассчитан коэффициент вариации, который не превышал 5%. Это даёт возможность использовать полученные значения как нормативные. Рассчитанные показатели были проведены для лекарственных средств, используемых для ДЛО в рамках программы государственных гарантий. Ввиду того, что часть сахароснижающих лекарственных средств выведена из Перечня лекарственных средств, утвержденного Минздравсоцразвития РФ, и используется для терапии больных по Федеральной программе «Сахарный диабет», проведен расчет этих показателей и на такие лекарственные средства.

Разработанные методические рекомендации по определению потребности позволят осуществить лекарственное обеспечение этой категории населения лекарственными средствами в полном объеме и нужном ассортименте.

Библиографический список

1. Организация работы по дополнительному лекарственному обеспечению отдельных категорий граждан, имеющих право на предоставление набора социальных услуг: методические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения и социального развития, 2006. – 23 с.

УДК 614.27:362(470.620)

И.В. Цыганков

МУП «Аптека № 146», г. Новокубанск

Льготное лекарственное обеспечение населения Краснодарского края

В Российской Федерации более 30% населения имеет право на государственную социальную помощь. В связи с этим формирование социально-ориентированной системы ее оказания имеет огромное значение для отдельных категорий населения [1].

Число федеральных льготников по Краснодарскому краю на начало действия программы государственных гарантий составляло 547 тыс. человек. Однако на 2006 год право на бесплатное лекарственное обеспечение сохранили за собой свыше 278 тыс. человек (45,3% отказа), а вот на 2007 год уже 48,8% федеральных льготников отказались от набора социальных услуг в пользу денежных выплат. Численность федеральных льготников сократилась практически в 2,25 раз. На наш взгляд, это те категории граждан, которые либо столкнулись с трудностями при получении лекарственных средств (ЛС), либо им по жизненным показаниям лекарственная терапия не всегда необходима. Чаще всего от лекарственной помощи отказываются ветераны боевых действий и инвалиды с невысокой степенью ограничения трудовой деятельности и жители сельской местности.

Основными причинами отказа от льготного лекарственного обеспечения являются: не обращение за лекарственной помощью, трудности при выписывании рецептов и получении ЛС, особенно для сельских жителей, наличие дефектура в ЛС, недостаточная информированность врачей об имеющемся в аптеках ассортименте ЛС.

Для получения государственной социальной помощи в виде льготного лекарственного обеспечения за счет федерального бюджета остались лица, имеющие тяжелые хронические заболевания и заболевания с высокозатратной лекарственной терапией.

Структура регионального регистра федеральных льготников включает 80,4% инвалидов и 5,2% детей-инвалидов, это свыше 238 тыс. человек; 12,4% участников ВОВ; 1,9% составляют бывшие несовершеннолетние узники концлагерей и 0,1% лиц, пострадавших от последствий воздействия радиации.

Лекарственная помощь лицам, имеющим право на государственную помощь, оказывается в рамках Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача. Основным поставщиком ЛС для федеральных льготников края является ГУП КК «Кубаньфармация».

Вступивший в действие с 01.11.2006 переработанный Перечень лекарственных средств для оказания дополнительной бесплатной лекарственной помощи включает 436 МНН и предоставляет врачам возможность проводить адекватную амбулаторную терапию. Согласно этому перечню на территорию края уполномоченной фармацевтической организацией завозится 365 МНН. Это составляет 1623 торговых наименования. Проведенный анализ номенклатуры ЛС для ДЛО по краю показал, что 73% составляют препараты российского производства. В составе завезенных на территорию края ЛС свыше 14,9% приходится на средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, 8,6% составляют гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему, 5,8% средства, используемые для лечения заболеваний ЖКТ, значительный удельный вес составляют противоопухолевые средства – 9,5% и около 4% средства, влияющие на ЦНС.

В течение 2005 года в крае по федеральной программе было отпущено ЛС на сумму свыше 1 млрд. руб. Медицинские работники выписывали ЛС без финансовых ограничений, основываясь на необходимости лекарственной терапии больного и наличии ЛС в Перечне. По результатам года средняя стоимость одного рецепта возросла со 168,6 руб. в 2005 г. до 431,18 руб. в 2006 г., практически в 2,6 раз. Уже за 1 полугодие 2006 г. по программе ДЛО отпущено ЛС на 912,4 млн. руб. при планировании бюджета на эту программу в размере 827 млн. В течение 2006 года стабилизировался рост числа выписываемых рецептов для федеральных льготников, но возрастает стоимость оказываемой лекарственной помощи. Так, если за 9 месяцев 2005 г. количество отпущенных рецептов составило 24,5 тыс. на сумму 4,145 млн. руб., то за аналогичный период 2006 г. отпущено 25,5 тыс. рецептов на сумму уже 11,023 млн. руб., т.е. практически при том же количестве выписываемых рецептов оказывается более дорогостоящая лекарственная помощь.

Значительно изменилась структура отпуска ЛС льготным категориям граждан. Если до вступления в действие программы ДЛО наибольшая доля средств затрачивалась на лекарственную помощь для инвалидов и ветеранов ВОВ, то, начиная с 2005 г., увеличивается объем и качество оказываемой помощи для больных с сердечно-сосудистыми, онкологическими и эндокринологическими заболеваниями. Наряду с ростом финансовых затрат возросло и качество бесплатной лекарственной помощи, в первую очередь за счет возможности назначения современных и дорогостоящих ЛС.

Таким образом, произошедшие изменения в оказании льготной лекарственной помощи повышают ответственность фармацевтических организаций при формировании потребности в ЛС и составлении заявки.

Библиографический список

1. Тельнова, Е.А. Новому времени – новые стандарты лекарственной помощи / Е.А. Тельнова // *Фармац. вестн.* – 2006. – № 28 (433) . – С. 4-5.

УДК 615.1:614.27

А.Л. Чалов, Л.Н. Геллер

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Фармацевтическая информация и процессы коммуникации на фармацевтическом рынке

Цель работы. Разработка механизма управления движением информации на региональном фармацевтическом рынке.

Методы исследования. Проведен контент-анализ научной литературы, справочно-информационных фондов, отраслевых и ведомственных нормативно-правовых документов, существующих технических средств передачи информации и программных продуктов в области фармации.

Выводы и результаты. Анализ научной литературы показал, что до настоящего времени отсутствует конкретизация понятия категории «информация». На наш взгляд, наиболее приемлемо следующее определение: *информация* – концептуальное фундаментальное понятие, под которым подразумевается некая нематериальная сущность, обладающая свойством изменять состояние информационной системы.

Информационная система, в нашем понимании, это система, обладающая механизмом использования информации; именно той нематериальной сущности, способной изменять состояние всей системы.

Механизм использования информации предполагает ее рецепцию, хранение, обработку, представление и передачу. Механизмом использования информации обладают только информационные системы, поскольку они наделены способностью воспринимать (реципировать), хранить, обрабатывать, представлять и передавать информацию, что отличает их от неинформационных систем.

Степень, в которой информация способна изменять состояние системы определяется ее *полезностью*. *Полезность* – это качественное свойство информации по отношению к информационной системе, характеризующееся способностью информации повлиять на состояние системы в конкретной ситуации. Соответственно, чем полезнее информация, тем значительнее ее влияние на состояние информационной системы [2,4].

Гибкость информационной системы определяется ее *интеллектуальностью*.

Являясь открытыми, *информационные динамические системы* подвержены изменениям и колебаниям и под влиянием внешней и внутренней информации постоянно меняются во времени. Составной частью такой системы является *коммуникация* – процесс обмена информацией между частями информационных систем и информационными системами.

Фармацевтическая информация – это совокупность знаний, накапливаемая в процессе развития науки и практической деятельности людей, функционирования устройств, фиксирующих информацию и обеспечивающих ее передачу во времени и пространстве потребителям [3,4,5].

В Иркутской области централизация информационного контента и оптимизация информационных потоков реализуется в виде региональных программных комплексов или отдельных компьютерных программ в системе информационной фармацевтической сети. Одновременное использование на локальном рынке нескольких программных продуктов в рамках *единой сети фармацевтической информации* (ЕСФИ) способствует наиболее качественному и оперативному фармацевтическому менеджменту для всех участников фармацевтического рынка. На региональном уровне данные программы позволяют вести эффективное управление в двух наиболее важных фармацевтических информационно-логистических звеньях: *оптовое звено – розничное звено и розничное звено – население*. Данные звенья соответствуют стандартной схеме фармацевтической деятельности и показывают направления информационных потоков. Каждому из названных звеньев присущи свои отличительные особенности структуры программных продуктов и их использования.

Основная задача, которая должна решаться при помощи ЕСФИ на региональном уровне – *обеспечение эффективного информационного взаимодействия его участников*.

По электронным прайсам оптовых фармацевтических компаний в *центре фармацевтической информации (ЦФИ)* формируется единый оптовый прайс. В едином прайсе при помощи *классификатора* наименования товаров у различных оптовиков сводятся к единому стандартному наименованию. *Единый классифицированный электронный прайс* отправляется в аптеки, причем аптека может получать как общий прайс по всем фармдистрибьюторам, так и классифицированные прайсы отдельных оптовиков по выбору. В последнем случае из списка прайсов тоже формируется единый прайс, но уже содержащий информацию по выбранным дистрибьюторам. Также возможно ограничивать получение информации по другим критериям: *прайс является классифицированным и однозначным, а это с точки зрения структуры информации дает гибкие возможности по ее сор-*

тировке, отбору и фильтрации. Единый оптовый прайс по электронным каналам поступает в аптеки. Тем самым в руки провизора попадает информация обо всем ассортименте аптечных товаров, которые имеются у дистрибьюторов. При использовании для заявок единого оптового электронного прайса отпадает необходимость в сравнении цен и условий поставки, сразу можно увидеть окончательную розничную цену, нет необходимости заботиться о разделении заявки по оптовикам. Сформированная аптекой заявка по электронным каналам поступает в ЦФИ, где обрабатывается и разделяется по оптовикам. Весь процесс занимает считанные минуты. Оптовая компания сразу же получает свежие заявки от всех розничных участников ЕСФИ, что дает возможность сразу отправить их на сборку. Еще одной особенностью данного информационно-логистического звена является возможность передачи вместе с прайсами дополнительной информации и подключение к информационной системе дополнительных модулей и справочников для расширения ее функциональных возможностей. Легко заметить, что такая схема позволяет практически полностью оптимизировать процесс информационного взаимодействия оптовика и аптеки и дает им неоспоримые выгоды.

Подключение к системе специальных справочников и модулей позволяет: отслеживать фальсифицированные и забракованные ЛС; пользоваться реестром ЖНВЛС; получать в электронном виде отказы и накладные; проводить автоматическое расценивание поступающего по сделанной заявке товара при помощи пришедших по электронным каналам от оптовика электронных накладных и печатать ценники; совмещать программу с автоматизированным комплексом самой аптеки; сохранять архив заявок вместе с электронными накладными и отказами; вести статистику и получать аналитическую маркетинговую информацию на основе архива заявок; посылать оптовикам дополнительную информацию. В результате оптовая структура способна выполнять любые требования клиента и поддерживать тесное сотрудничество [4,5].

Широкое внедрение информационных технологий подобного рода для всех участников регионального фармацевтического рынка и будет способствовать расширению коммуникационных возможностей для всех субъектов фармацевтического рынка.

Библиографический список

1. Геллер, Л.Н. Вычислительная техника и фармация: учебно-методическое пособие / Л.Н. Геллер, Д.В. Соколов. – Иркутск: ИГМУ, 2002. – 135 с.
2. Гейтс, Б. Бизнес со скоростью мысли / Б. Гейтс. – 2-е изд., исправл. – М.: Издательство ЭКСМО-Пресс, 2001. – 480 с.
3. Зекий, О.Е. Обращение лекарственных средств / О.Е. Зекий, А.С. Румянцев. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2005. – 293 с.
4. Чубарев, В.Н. Фармацевтическая информация / под ред. А.П. Арзамасцева. – М., 2000. – 442 с.
5. Управление и экономика фармации: в 4-ч т.: Т. 1. Фармацевтическая деятельность. Организация и регулирование: учебник для студентов вузов / под ред. Е.Е. Лоскутовой. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 384 с.

УДК 615.12(075.8)

И.В. Чембарцева

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж

Структура товарного ассортимента препаратов-дженериков в аптечных организациях

Российский фармацевтический рынок характеризуется значительными перспективами роста и высокой прибыльностью. В мировом масштабе фармацевтическая отрасль намного опережает не менее динамичные и прибыльные сферы деятельности. По результатам на 1 января 2006 года, отечественный фармацевтический сектор по сравнению с западными рынками продемонстрировал один из наиболее высоких темпов роста +28% (по сравнению с китайским рынком +38%, рынком США +8%, рынком стран ЕС +6%) [1]. По данным ЦМИ «Фармэксперт» на 1 января 2006 г., на российском фармацевтическом рынке присутствовали 520 иностранных и 350 российских производителей, 1300 дистрибьюторов (из них 85% занимаются вторичной дистрибуцией), 22 тысячи стационарных аптек, 37 тысяч мелкорозничных аптечных учреждений, более 21 тысячи амбулаторно-поликлинических и 10 тысяч госпитальных лечебно-профилактических учреждений [1].

Важнейшим элементом деятельности фармацевтической организации является оптимизация формирования товарного ассортимента, так как его качество определяет полноту удовлетворения покупательского спроса и уровень обслуживания. Современный фармацевтический рынок является очень динамичным и характеризуется значительным ростом числа зарегистрированных лекарственных препаратов, чем обусловлена сложность формирования оптимальных текущих запасов товаров по ассортименту и количеству. Российский фармацевтический рынок характеризуется малой долей присутствия на нем инновационных лекарственных препаратов. В 2005 году в России было зарегистрировано 1155 МНН и 5014 торговых наименований фармацевтической продукции. Если учитывать все позиции ассортимента (дозировки и лекарственные формы), то на отечественном рынке зарегистрировано около 17 тысяч единиц фармацевтической продукции, причем рост количества составил 15,7% по сравнению с 2004 годом [2]. Это связано с тем, что производитель старается занять своим препа-

ратом максимальное количество ниш, используя различные формы и дозировки, стремясь позиционировать свой препарат для максимального числа потенциальных целевых групп.

Однако количественный рост ассортимента лекарственных средств обеспечивают не инновационные бренды – уникальные научные разработки ведущих мировых фармкомпаний, а препараты-дженерики, представляющие собой аналоги патентованных ЛС, выпускающихся другими производителями после окончания действия патента. Если к 2000 г. доля дженериков на мировом фармацевтическом рынке составляла 10-20%, то в 2006 г. она уже достигла 47% [3].

Мировые тенденции количественного роста ассортимента препаратов-дженериков прослеживаются и в России. Так, в структуре ассортимента отечественных лекарственных средств доля дженериков составляет по разным оценкам 78-95%, при этом в розничных продажах до 64% приходится на дженерики. Увеличение доли дженериковых препаратов на рынках, особенно развивающихся стран, обусловлено рядом причин, среди которых доминирует ценовой фактор, так как дженерики имеют более низкие цены, чем оригинальные препараты, что является немаловажным для бюджетного финансирования.

С целью сравнения ассортимента препаратов-дженериков, имеющихся в розничных фармацевтических организациях был проведен анализ ассортимента и объема продаж препаратов-дженериков аптечной сети ООО «Младлена» г. Воронежа.

Установлено, что доля дженериков российских производителей («Микроген», «Нижфарм», «Верофарм», «Щелковский витаминный завод», «Акрихин», «Промед», «МакизФарма», «Фармсинтез») в 1,4 раза больше (59%), чем препаратов-дженериков (41%) зарубежных производителей (фармацевтические компании Индии, Германии, Словении, Венгрии). Анализ розничного объема продаж препаратов-дженериков показал, что 61% приходится на российские препараты-дженерики. Среди препаратов-дженериков российского производства значительную часть от объема продаж составляли антибактериальные и противогрибковые препараты – 24% и 18% соответственно, препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии – 33%, доля антигистаминных препаратов составила 13%, прочие препараты – 12%.

Представленные результаты исследования отражают современную тенденцию восстановления рыночных позиций национальной фармацевтической индустрии, происходящую путем прямой импортозамещающей конкуренции с недорогими зарубежными дженериками. При этом отечественные производители препаратов-дженериков сталкиваются с жестокой конкуренцией со стороны зарубежных компаний.

Преобладание в ассортименте лекарственных средств ряда аптечных организаций дженериков российского производства, а также достаточно высокий процент в объеме продаж последних указывает на повышение спроса на данные препараты среди населения, что во многом обусловлено их доступным ценовым диапазоном – расчетная средняя цена за один препарат составляет в среднем 0,39 доллара, тогда как у иностранных фармацевтических компаний этот показатель почти в 7 раз выше [2]. Доходы населения и уровень цен на отечественные дженерики являются факторами, определяющими выбор российского препарата. Однако не следует забывать, что существует сложная цепочка от момента понимания покупателем своих потребностей до приобретения товара, что зависит от течения заболевания, выраженности симптомов, сложности постановки диагноза и выбора терапии, возможности получения необходимого препарата, согласия пациента с назначенным лечением. Во многих случаях даже при приобретении безрецептурных препаратов потребитель консультируется с врачом или провизором [3]. Поэтому значительную роль в формировании лояльности и приверженности потребителя российским препаратам играют процессы тесного сотрудничества в цепочке врач – провизор – пациент. Союз врачей и провизоров необходим для проведения эффективного, экономичного и безопасного лечения, что служит достижению общей цели – сохранению здоровья населения.

Библиографический список

1. *Брендинг в фармацевтике и парафармацевтике: российский опыт: сборник / А.В. Артемов [и др.]. – М.: Литера, 2006. – 160 с.*
2. *Дремова, Н.Б. Медицинское и фармацевтическое товароведение: учебное пособие (курс) / Н.Б. Дремова. – Киев: КГМУ, 2005. – 520 с.*
3. *Ягудина, Р.И. Расширить варианты взаимодействия / Р.И. Ягудина / Фармацевтический вестник. – 2006. – № 14. – С. 29.*

УДК 612.3:613.25:616-056.25

Е.Э. Чизмичян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Исследование качества жизни у больных ожирением и избыточной массой тела

В последние годы наблюдается значительный рост интереса к понятию «качество жизни» (КЖ) со стороны представителей различных областей медицины. Являясь первоначально социологическим понятием, термин КЖ в настоящее время нашел употребление в медицине. Хотя общепринятого определения КЖ не существует,

большинство исследователей сходятся в том, что понятие КЖ тесно связано с определением здоровья, данным ВОЗ. Поэтому под КЖ понимают интегральную оценку физического, психического и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии. В специальной литературе представлено большое количество методик оценки качества жизни. Существуют различные подходы к оценке качества жизни. Используется понятие «качества жизни, связанного со здоровьем», сосредоточенное непосредственно на функциональных возможностях, связанных с болезнью и благополучием.

В медицине широко применяются следующие методики – шкала Карновского, индекс благополучия Кэмпбелла, лестница Кэнтрила, Ноттингемский профиль здоровья, профиль воздействия болезни, индекс общего психического благополучия. Наибольшей популярностью пользуются подходы, предлагаемые для оценки КЖ ВОЗ – опросник КЖ-100 и шкала SF-36 (36-item Medical Outcome Study), Short-Form Health Survey (MOS-SF-36). Опросник SF-36 (автор – J.E. Ware, 1992) был создан для того, чтобы удовлетворить минимальные психометрические стандарты, необходимые для групповых сравнений. Опросник SF-36 является общим опросником здоровья и может быть использован для оценки КЖ здоровых и больных различными заболеваниями.

Из анализа литературных источников установлено, что ожирение и избыточная масса тела отрицательно влияют на физиологическое функционирование и психо-эмоциональный статус больного. Резко выраженное ожирение ухудшает качество жизни вплоть до определённой степени потери трудоспособности.

Целью нашей работы было оценить качество жизни больных ожирением и избыточной массой тела в сравнении с лицами, имеющими нормальный вес.

Нами было опрошено 20 лиц с избыточной массой тела и в качестве контрольной группы опрошено также 20 лиц, не страдающих ожирением и избыточным весом. Все больные самостоятельно заполняли опросник по оценке качества жизни.

Структура опросника включает следующие шкалы: физическое функционирование (PF), ролевое (физическое) функционирование (RP), характеризующее физическую способность человека участвовать в разных сторонах жизни; физическую боль (P), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное функционирование (RE), т.е. эмоциональную субъективную оценку способности участвовать в разных сторонах жизни; психическое здоровье (ME).

Шкала «физическое функционирование» характеризует диапазон сильной физической активности, «ролевая физическая шкала» – влияние физического состояния на оценку роли в жизни, шкала «боль» отражает выраженность болевого синдрома и его влияние на обычную деятельность больного, шкала «общее здоровье» позволяет судить об общем состоянии пациента. «Жизнеспособность» характеризует последнюю в противовес усталости. Шкала «социальное функционирование» отражает степень ограничений в социальной жизни. Шкала «эмоциональное функционирование» позволяет судить о влиянии эмоционального состояния на осознание роли пациента в жизни. И, наконец, шкала «психическое здоровье» оценивает тревогу, депрессию, снижение эмоционального и поведенческого контроля.

На основании перечисленных выше результатов методом факторного анализа выделяются суммарные параметры – физический суммарный компонент (ФСК) (1-4 шкалы) и психический суммарный компонент (ПСК) (5-8 шкалы).

Полученные данные указывают на снижение показателей качества у больных ожирением по сравнению со здоровой группой. Ниже приведены таблицы сравнения качества жизни больных ожирением и избыточным весом со средними показателями качества жизни здоровой группы.

Таблица 1 – Качество жизни больных ожирением и избыточной массой тела

	PF	RP	P	GH	VT	SF	RE	MH
Больные	78	65	11	39,2	35	42,5	46,6	43,2
Здоровые	99	100	2	40	86	54	86,6	84,4

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что качество жизни больных, страдающих ожирением и избыточной массой тела ниже, чем у контрольной группы, причем как по физическому суммарному компоненту, так и по психическому. У больных ожирением значительно занижены результаты по таким показателям как физическое и ролевое функционирование, жизнеспособность, социальное и эмоциональное функционирование, что позволяет высказать суждение, что избыточный вес оказывает отрицательное влияние не только на физическое здоровье индивидуума, но также на его психо-эмоциональное состояние и отношение к социуму.

Библиографический список

1. Абрамова, И.В. Качество жизни пациентов общепсихиатрического отделения / И.В. Абрамова // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2000. – № 1. – С. 42-46.
2. Польшаяная, М.Ю. Оценка качества жизни психически больных / М.Ю. Польшаяная // Архив психиатрии. – 2002. – № 2. – С. 5-9.

3. Сенкевич, Н.Ю. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии / Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский // *Материалы Международного конгресса ИНТРАСТ-МА 98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.* – Тер. арх. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 36-41.
4. *How to Score the SF-36 Health Survey Medical Outcomes Trust.* – Boston, MA 02205. – January. – 1994. – 31 p.
5. Sullivan, M. *Quality of life make sense – do they make difference / M. Sullivan // Quality of life.* – 1998. – P. 5.

УДК 615.1:658

Л.А. Шарифгалиева, С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Совершенствование процесса управления издержками в фармацевтической организации

Современная экономика предъявляет высокие требования к работе фармацевтических организаций (ФО) и к качеству управления ими. Эффективное управление издержками является одним из важнейших факторов для жизненной устойчивости фармацевтических организаций.

Конкурентная устойчивость и жизнеспособность на рынке будут всё зависеет от возможностей быстро и эффективно собирать и обрабатывать информацию (в том числе по издержкам), которая позволит скорректировать управленческие решения в правильном направлении. Такую возможность предоставляет единый комплекс функционально связанных подсистем (элементов), управляемых «мозгом» предприятия – руководством, что в свою очередь обеспечит прибыль, т.е. жизнеспособность ФО во внешней среде [2].

Применяемая в настоящее время большинством ФО система управления иногда не в состоянии обеспечить требуемую эффективность работы, что неизбежно ведет к ослаблению и потере конкурентной устойчивости на рынке.

С целью совершенствования системы управления издержками обращения ФО нами была создана модель (рис. 1), в основу которой заложены следующие элементы:

- анализ расходов фармацевтической организации;
- разработка наиболее оптимальных мероприятий по снижению расходов ФО;
- оптимизация и разукрупнение отдельных объектов ФО по центрам ответственности;
- контроль на основе интегрированного учета и выявление отклонений издержек.

Анализ расходов ФО проводится по статьям для выявления наиболее значимых статей. С целью изыскания внутренних резервов экономии издержек проводится деление расходов на постоянные и переменные в выявленных значимых статьях.

Далее следует проверка выполнения плана по смете издержек и в случае возникновения отклонений выявляются факторы, вызывающие изменения уровня издержек.

На основе проведенного анализа расходов ФО производится корректировка управленческих решений, разрабатываются наиболее оптимальные меры по снижению издержек.

Третьим элементом согласно модели является внедрение мероприятий по снижению издержек – собственно оптимизация.

В едином системном методическом подходе согласно модели перспективно использование в ФО управления по центрам ответственности. Построение центров ответственности в соответствии с организационной структурой ФО позволяет связать деятельность каждого подразделения (например, отдельных аптек в сети) с ответственностью конкретных лиц, оценить результаты каждого подразделения и определить их вклад в общие результаты деятельности ФО.

Разукрупнение отдельных объектов, их относительное обособление и выделение центров ответственности позволяет обобщить данные о затратах, о результатах деятельности по каждому центру ответственности; тогда возникающие отклонения можно связывать с деятельностью конкретного человека.

Следующим элементом модели является контроль на основе интегрированного учета [1]. Контроль на основе интегрированного учета – система наблюдения и контроля, формирующая обратную связь в управлении ФО. Она аккумулирует и информацию, не относящуюся непосредственно к учету, но позволяющую расширить область сбора, обработки и использования информации для управления затратами. Это позволяет не только обобщать плановую, нормативную и учетную информацию, но и строить алгоритмы операций учета и контроля, выявляя отклонения от запланированных показателей.

Указанная модель справедлива как на уровне целостной системы ФО, так и на уровне его поэлементного строения (на уровне подсистем), на горизонтали и вертикали управления.

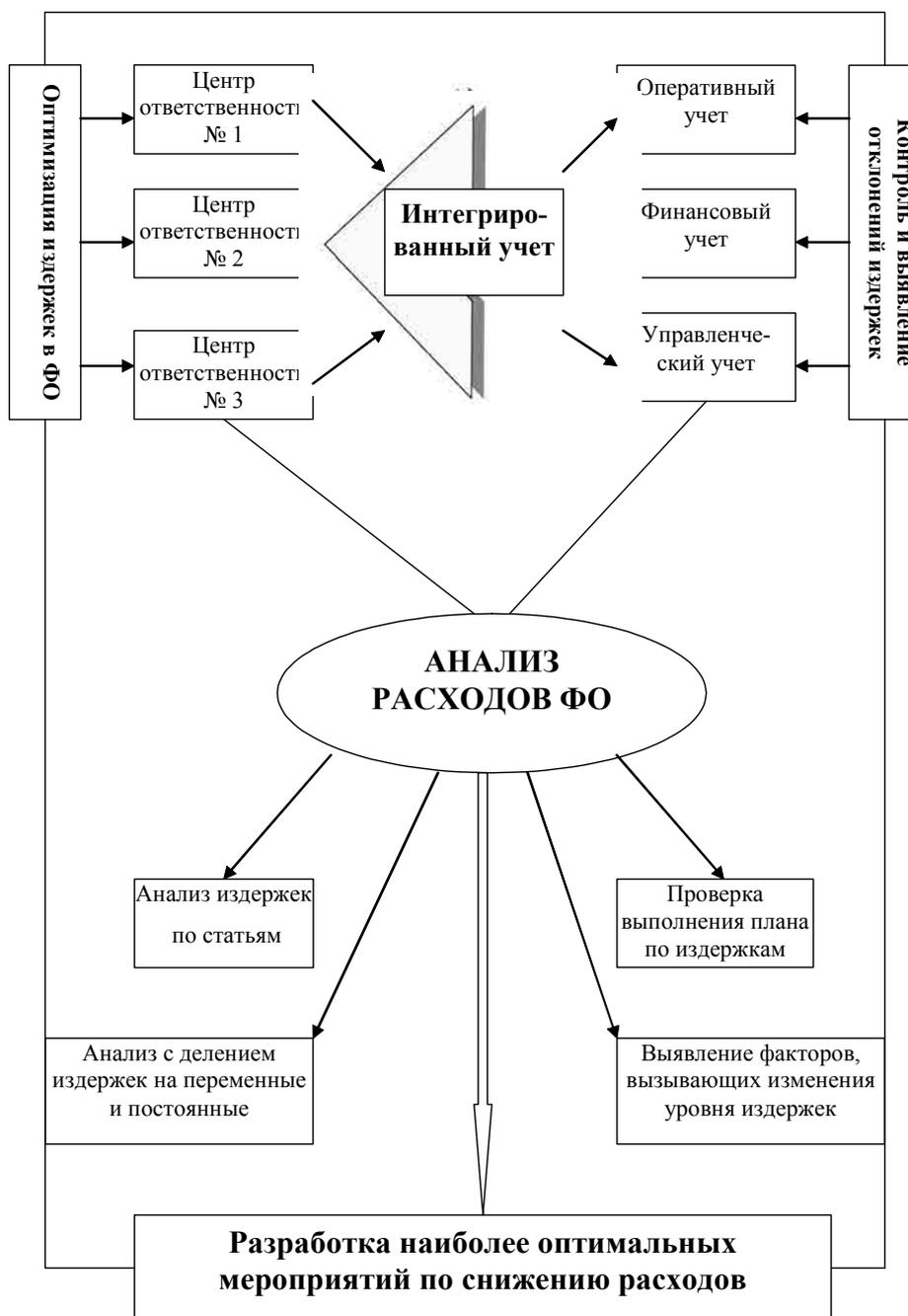


Рисунок 1 – Модель процесса управления издержками в фармацевтической организации

Управлять ФО необходимо системно, профессионально и эффективно, помня о требованиях современного рынка. Данная модель управления издержками позволяет контролировать внутренний баланс экономики ФО на основе оперирования достоверными и обоснованными выводами, получаемыми в результате обработки регулярно и быстро поступающей информации.

Библиографический список

1. Гусева, И.Б. Предпосылки интегрированного управления затратами предприятия / И.Б. Гусева // Теория менеджмента. – 2005. – № 3. – С. 65-69.
2. Печатникова, С.М. Системное управление «по образу и подобию» как фактор выживания предприятия на рынке / С.М. Печатникова // Теория менеджмента. – 2005. – № 3. – С. 11-17.

УДК 615.838'2/3.03(470.638)

П.А. Шихаева, Р.Д. Мамулян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Выявление факторов, влияющих на потребление лекарственных средств при санаторно-курортном лечении больных нейро-сосудистой патологией

Санаторно-курортная система Кавказских Минеральных Вод (КМВ) остается одной из лучших в Российской Федерации, её представляют 118 санаторных и профилактических учреждений. Постановлением Правительства РФ от 17 февраля 2006 г. курорты КМВ получили статус курортов федерального значения, что свидетельствует об огромном значении развития санаторно-курортной отрасли региона, имеющей социальную направленность. На протяжении многих лет учеными-курортологами научно обосновывалась эффективность курортной терапии:

- в восстановительных технологиях здоровых людей, имеющих преморбитные состояния, а также для мобилизации саногенетических резервов при первичной профилактике заболеваний;
- при вторичной профилактике и лечении хронических заболеваний;
- при реабилитации после травм, операций, инсультов и инфарктов;
- при восстановительном лечении лиц, подвергшихся неблагоприятным влияниям экологических и техногенных катастроф, а также вооруженных конфликтов.

По данным врачей-курортологов, общая эффективность курортного лечения составляет около 80,0% [1].

Поэтому неотъемлемой частью санаторно-курортного лечения является решение вопросов сочетанности использования медикаментозной терапии и воздействия естественных и преформированных физических факторов, бальнео- и пелоидолечения.

С целью разработки методических подходов к рациональному использованию лекарственных средств, значаемых для профилактики заболеваний и реабилитации больных в санаторно-курортных условиях г. Кисловодска было проведено сегментирование рынка потребителей курортных услуг, осуществляемых на базе санаторно-курортных учреждений. Основная специализация Кисловодского курорта – кардиология, но с 1961 г. с открытием неврологической клиники было положено начало разработки проблемы профилактики сосудистых заболеваний мозга и их лечения на курорте.

Для определения факторов, влияющих на потребление ЛС для лечения и реабилитации санаторно-курортных больных, страдающих нейро-сосудистой патологией, нами проведены исследования историй болезней пациентов и статистические данные санаториев г. Кисловодска за 2004 и 2005 гг. в отделениях нейро-реабилитации. Всего было изучено 267 историй болезней.

Изучение контингента больных показало, что 48,2% составляют военнослужащие, члены их семей и дети; 15,8% составляют сотрудники МВД, ОВД и УВД, в том числе члены их семей и дети; 10,8% здоровых людей, приобретение путевок которыми осуществлено за собственные средства, и остальные 25,2% – это больные социального профиля, получившие путевки на льготных условиях. Среди перечисленных категорий больных с заболеваниями нервной системы насчитывается 35,9%.

Основная масса больных (93,1%) приходится на группу страдающих болезнями периферических и черепно-мозговых нервов (плекситы, ганглиолиты, полиневриты, радикулиты, шейный и вертебральный остеохондроз); 2,4% больных страдают атеросклерозом церебральных артерий; 1,1% – имели последствия острых нарушений мозгового кровообращения и 3,4% имели последствия нейро-инфекций. Распределение больных по возрастным категориям показало, что возраст до 30 лет имеют 5,6% пациентов санаториев; от 30 до 40 лет – 6,95%, от 40 до 50 лет – 32,43%, от 50 до 60 лет – 36,77%, старше 60 лет – 18,25%. То есть наибольший пик заболеваемости приходится на контингент больных трудоспособного возраста от 40 до 60 лет.

Анализ врачебных назначений показал, что бальнеолечение назначалось 86,4% больных; массаж – 77,3%; физиотерапия – 45,5%; пелоидотерапия – 36,3%; фитотерапия и другие медикаментозные методики применялись у 68,2%; нетрадиционные методики (иглорефлексотерапия, апитерапия, мануальная терапия) у 22,7% и ЛФК назначены 54,5% больных отделения нейро-реабилитации.

Медикаментозное лечение было назначено с целью коррекции обострений адаптационного периода таких как депрессия – 13,6%, бессонница – 40,9%, эмоциональное перенапряжение – 31,8%, обострение имеющихся сопутствующих заболеваний – 13,6%. Наиболее часто в качестве сопутствующих заболеваний перечислены грудной и пояснично-крестцовый остеохондроз – 67,3%; артериальная гипертензия – 22,6%; болезни пищеварения – 36,7%; болезни обмена веществ – 1,2%.

Таким образом, проведенные исследования потребителей санаторно-курортных услуг г. Кисловодска выявили особенности сегмента больных нейро-реабилитационных отделений санаториев г. Кисловодска, которые позволяют правильно и оптимально организовать лекарственное обеспечение санаторно-курортных больных с целью повышения эффективности реабилитационных методик.

Библиографический список

1. Сорокун, В.Н. Организационная модель формирования здоровья на основе биосоциальной информации / В.Н. Сорокун // Проблемы управления здравоохранением. – 2005. – № 2. – С. 40-45.

УДК 614.27:658.64:616.89-008.441.33-08

Н.Г. Яковлева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Элементы фармакоэкономического анализа лекарственной терапии нарколологических больных в условиях стационара

Фармакоэкономические исследования являются важнейшей составляющей современной системы обеспечения и управления качеством медицинской помощи, определяют тенденции развития рынка лекарственных средств, позволяют оптимизировать планирование ресурсного обеспечения здравоохранения.

В последние годы фармакоэкономические исследования в здравоохранении стали приоритетными из-за ограничений бюджетного финансирования. Рыночные условия экономики России способствовали переходу финансирования медицинской помощи с бюджетного на оплачиваемое средствами фондов медицинского страхования и частично самими больными, инициировали проблему качественной медицинской помощи при дефиците денежных средств. Возникла необходимость в проведении некоторых экономических расчетов, в основном касающихся лекарственной терапии, цель которых заключается в подборе медикаментозной терапии для каждого больного с позиции лучшего эффекта при минимуме затраченных денежных средств [1].

На данный момент фармакоэкономический анализ включает:

- Анализ затрат на оказание медицинской помощи:
 - прямые затраты (медицинские, немедицинские);
 - косвенные затраты (прямые, непрямые);
- Вид фармакоэкономической оценки эффективности лекарственной терапии:
 - анализ «стоимость болезни» (cost of illness);
 - анализ «минимизации затрат» (cost minimization analysis);
 - анализ «затраты – эффективность» (cost effectiveness analysis);
 - анализ «затраты – полезность» (cost utility analysis);
 - анализ «затраты – выгода» (cost benefit analysis).

В значительной части экономических исследований в медицине, выполняемых в нашей стране, особенно в рамках работ по обязательному медицинскому страхованию, производят расчеты стоимости болезни. Этот анализ основывается на учете затрат, понесенных медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения определенного заболевания. При этом не принимаются в расчет результаты оказываемой медицинской помощи.

Анализ фактических затрат на оказание лекарственной помощи пациентам с нарколологическими заболеваниями проводился на базе Краевого клинического нарколологического диспансера (ККНД) г. Ставрополя. Объектом исследования послужили результаты выкопировки из 150 историй болезни, что соответствует репрезентативности данных исследований. Все пациенты были разделены на 4 клинико-статистические группы (КСГ): в первые две группы вошли пациенты с диагнозом синдром зависимости от алкоголя средней степени тяжести и средней степени тяжести с делирием. Пациенты третьей и четвертой групп имели диагноз синдрома зависимости от опиоидов средней и легкой степени.

Изучение историй болезни и стандартизированных схем и протоколов лечения позволило определить ассортимент лекарственных средств, часто назначаемых больным, и провести стоимостную оценку лекарственной терапии в зависимости от курса лечения и нозологии (табл. 1).

Таблица 1 – Средняя стоимость лекарственной терапии нарколологических больных в стационаре ККНД г. Ставрополя

Показатель	Группы			
	1	2	3	4
Средняя стоимость лекарственной терапии одного пациента в сутки, руб.	169,15	155,42	226,811	268,95
Средняя длительность госпитализации, дни	9	7	10	5
Средняя стоимость курса лекарственной терапии одного больного, руб.	1523,36	1088,18	2268,11	1344,77

Однако стоимость лекарственной терапии может увеличиваться при лечении сопутствующих заболеваний, таких как: дисметаболическая миокардиодистрофия, хронический эндотоксический гепатит, хронический бронхит и др.

Далее определили общую среднюю стоимость медицинской и лекарственной помощи в расчете на одного пациента, проходившего лечение в стационаре ККНД г. Ставрополя без учета стоимости терапии сопутствующих заболеваний (табл. 2).

Таблица 2 – Средние общие затраты на лечение одного пациента в стационаре ККНД г. Ставрополя, руб.

Вид затрат	Средние расходы на одного пациента			
	1	2	3	4
Курс лекарственной терапии	1523,36	1088,18	2268,11	1344,77
Стоимость посещений	52,80	52,80	52,80	52,80
Стоимость койко/дней	1820,70	1416,10	2023,00	1011,50
Стоимость процедур	4500	3500	5000	2500
Итого:	7895,86	6057,08	9343,91	4909,07
Фактическая сумма, погашаемая финансовым обеспечением:				
из средств бюджета	754,8	754,8	754,8	754,8
из средств ОМС	905,4	905,4	905,4	905,4
Всего:	9556,06	7717,28	11004,11	6569,27
Средние расходы на лечение 1 больного на 1 койко-день	1061,78	1102,46	1100,41	1313,854

Согласно данным табл. 2 следует, что средние расходы на лечение 1 больного в день в стационаре ККНД г. Ставрополя приблизительно равны для КСГ № 1, 2 и 3, за исключением КСГ № 4. Установлено, что стоимость лечения уменьшается с увеличением койко-дней по каждой нозологии, так как первые дни лечения направлены на снижение интоксикации больного. При этом затрачивается около 60% от стоимости лекарственной терапии наркологических больных.

Полученные результаты вошли в основу разработки *Перечня лекарственных средств, применяемых в наркологии на этапе стационарного лечения в диспансере*, который в свою очередь может быть использован специалистами ККНД для создания учрежденческих формуляров.

Библиографический список

1. Дремова, Н.Б. Методическое обеспечение фармакоэкономических исследований в условиях аптеки / Н.Б. Дремова // Новая аптека. – 2003. – № 8. – С. 18-24.

**Эколого-гигиенические
исследования в области фармации
и медицины**

УДК 665.224.2.002.637

В.Ф. Ковтун

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Определение экологической чистоты различных фракций жира из отходов переработки сельскохозяйственной птицы

Жиры птицы находят разнообразное применение в косметике и в фармации [1,6]. В качестве сырья для получения жира нами использована внутренняя жировая ткань с брыжейки желудка, сердца и внешней части кишечника кур, гусей и другой птицы, получаемая в процессе потрошения тушек непосредственно после уоя, а также при разделке охлаждённых полупотрошённых тушек, разрешённая ветеринарно-санитарным надзором для переработки. Способ получения жира из них был запатентован [4].

Жиры, используемые в фармации и косметике, должны быть не только удобными в технологическом использовании, но и обладать лёгкой усвояемостью и экологической чистотой. Исходный жир был разделён на 3 фракции: легкоплавкую, тугоплавкую и жидкую, жирнокислотный состав которых изучали ГЖХ на газожидкостном хроматографе “Chrom-5” [2,3]. При этом определили содержание 7 насыщенных и 8 ненасыщенных жирных кислот. Больше всего (40,35%) насыщенных кислот содержалось в тугоплавкой и меньше всего (24,97%) – в жидкой фракциях. Среднее положение между ними занимала легкоплавкая фракция (27,50%). Для оценки их экологической чистоты использовано спектрофотометрическое определение в режиме работы с ртутно-гидридным генератором и дейтериевым корректором. Результаты определений приведены в табл. 1-3.

Таблица 1 – Содержание токсичных элементов в легкоплавкой фракции жира из отходов отдельных видов сельскохозяйственной птицы

Элемент	Содержание, мг/кг						
	Куры	Утки	Гуси	Цесарки	Цыплята-бройлеры	Индийки	Перепела
Кадмий	0,0002	0,0021	0,0020	0,0025	0,0020	0,0023	0,0019
Свинец	0,0180	0,0170	0,0170	0,0240	0,0210	0,0240	0,0170
Цинк	0,0100	0,0140	0,0130	0,0160	0,0110	0,0150	0,0090
Медь	0,0220	0,0200	0,0200	0,0190	0,0200	0,0230	0,0100
Хром	0,0400	0,0410	0,0310	0,0410	0,0370	0,0320	0,0300

Таблица 2 – Содержание токсичных элементов в жидкой фракции жира из отходов отдельных видов сельскохозяйственной птицы

Элемент	Содержание, мг/кг						
	Куры	Утки	Гуси	Цесарки	Цыплята-бройлеры	Индийки	Перепела
Кадмий	0,0023	0,0027	0,0030	0,0030	0,0020	0,0030	0,0020
Свинец	0,0200	0,0190	0,0210	0,0320	0,0230	0,0200	0,0170
Цинк	0,0100	0,0150	0,0180	0,0140	0,0090	0,0120	0,0100
Медь	0,0250	0,0210	0,0200	0,0320	0,0220	0,0200	0,0200
Хром	0,0480	0,0430	0,0300	0,0460	0,0400	0,0420	0,0270

Таблица 3 – Содержание токсичных элементов в твёрдой фракции жира из отходов отдельных видов сельскохозяйственной птицы

Элемент	Содержание, мг/кг						
	Куры	Утки	Гуси	Цесарки	Цыплята-бройлеры	Индийки	Перепела
Кадмий	0,0025	0,0031	0,0037	0,0032	0,0022	0,0020	0,0018
Свинец	0,0230	0,0210	0,0240	0,0310	0,0300	0,0270	0,0200
Цинк	0,0110	0,0170	0,0190	0,0160	0,0100	0,0100	0,0110
Медь	0,0300	0,0240	0,0280	0,0360	0,0270	0,0220	0,0200
Хром	0,0500	0,0470	0,0320	0,0560	0,0410	0,0350	0,0300

Как видно из данных, обобщённых в табл. 1-3, легкоплавкая, тугоплавкая и жидкая фракции жира из отходов переработки кур, уток, гусей, цесарок, цыплят-бройлеров, индеек и перепелов безопасны в экологическом отношении [5]. Следует отметить, что в известной мере несколько больше загрязнена кадмием и цинком тугоплавкая фракция жира из отходов переработки гусей, медью и хромом – тугоплавкая фракция, а свинцом – жидкая фракция жира из отходов переработки цесарок.

Следовательно, содержание токсичных элементов в различных фракциях жира не превышает допустимых уровней [5]. Среди анализируемых фракций жира отдельных видов сельскохозяйственной птицы в известной

мере наиболее загрязненными были фракции жира, полученного их отходов цесарок и гусей, а наиболее чистыми – перепелов.

Библиографический список

1. Драгомирецкий, Ю.А. Целебные свойства жиров и масел: лечебник / Ю.А. Драгомирецкий. – Донецк: Сталкер, 1997. – 352 с.
2. Ковтун, В.Ф. Фізико-хімічне дослідження жиру та фракцій з відходів переробки курей / В.Ф. Ковтун, П.Ю. Шкроботько, М.С. Фурса // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 3. – С. 99-102.
3. Ковтун, В.Ф. Изучение жирнокислотного состава жира и желткового масла из отходов переработки кур и разработка косметических кремов на их основе / В.Ф. Ковтун, П.Ю. Шкроботько, Н.С. Фурса // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – С. 122-123.
4. Пат. № 1738828 Российская Федерация, МКИ⁶ Способ получения косметического куриного масла / А.И. Зайцев, С.И. Петров, В.Ф. Ковтун и др. (РФ). – № 4877839; заявлено 25.12.1988 // Бюллетень изобретений. – 1998. – № 21.
5. СанПин 2.3.2.1078-01. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. – М.: Минздрав России, 2002.
6. Фурса, Н.С. Куриное масло – составная часть косметических кремов и лечебных средств / Н.С. Фурса, В.Ф. Ковтун, П.Ю. Шкроботько // Материалы X съезда медицинских и фармацевтических работников Ярославской области. – Ярославль: ЯГТУ, 2003. – Ч. 2. – С. 373-375.

УДК 338:61

С.Г. Крупская, В.М. Вазагов

Институт экономики и управления, г. Пятигорск

Здоровье нации – экономический ресурс

В настоящее время становится всё более очевидным, что традиционная модель здравоохранения, ориентированная в первую очередь на оказание медицинской помощи уже заболевшему человеку, не в состоянии решить проблему охраны здоровья в целом. Вне рамок этой модели остаются профилактика болезней, воспитание элементарной ответственности граждан за собственное здоровье. За подобную однобокость мы платим человеческими жизнями, доведя страну до демографического «креста». По данным Госкомстата РФ, к 2015 году естественная убыль населения составит 11,7 миллиона человек.

Рыночная экономика заставляет нас познать нехитрую формулу капитализма: за всё приходится платить и безответственность обходится дороже всего. России, чтобы выйти в лидеры мировой экономики и политики, необходимо трансформировать сегодняшнюю постиндустриальную экономику в современную экономику знаний, информационных технологий и экономику здоровья.

Безответственно ориентировать экономику только на экспорт сырья, природных ресурсов. И еще более безответственно – расточительно относиться к главным ресурсам – ресурсам здоровья россиян. В условиях рыночной экономики здоровье человека является реальным экономическим ресурсом, имеет реальную денежную стоимость, как нефть, газ, полезные ископаемые, и становится объектом экономики – Экономики здоровья. Основная задача Экономики здоровья – становление профессиональной оценки ресурсов здоровья и человеческого капитала. Однако решение этой задачи сдерживается нехваткой отечественных и зарубежных исследований в этом направлении. Образовательные программы государственных и частных вузов не нацелены на подготовку таких специалистов, как экономист здоровья, оценщик ресурсов здоровья, менеджер оздоровительных программ.

В России и в большинстве развитых стран сложились «нездоровые экономики», то есть здоровье как экономическая категория не является ни объектом оценки, ни критерием, ни целью их развития. Информация о болезнях имеется, а информации о ресурсах здоровья просто нет.

Над проблемой оценки здоровья через Экономику здоровья в России работают несколько научных организаций, в частности в рамках департамента экономики здоровья уже разработана и успешно апробирована уникальная методика оценки ресурсов здоровья, согласно которой каждый рубль, вложенный в традиционную медицину, восстанавливает ресурсы здоровья на 5-6 рублей; в санаторно-курортное лечение – на 15-18; в физкультуру – на 40 рублей. Сочетание последних двух вложений с использованием БАД увеличивает эффект до 100 рублей. Инвестирование в детское здоровье дает максимальный эффект – 200 рублей на каждый вложенный рубль.

При оценке ресурсов здоровья используются такие показатели как: потенциал здоровья; продолжительность предстоящей жизни; ожидаемая продолжительность жизни; ожидаемые годы здоровой жизни; рента здоровья; износ ресурсов здоровья; эффективный возраст; оценка корпоративных ресурсов здоровья.

Всё вышесказанное еще раз подтверждает актуальность проблемы становления института профессиональной оценки ресурсов здоровья, и при положительном ее решении открываются широкие перспективы модернизации российской экономики и ее социальной сферы. Появятся возможности управления микро- и макроэконо-

микой: экономикой семьи, города, предприятия, региона, национальной экономикой. Расширится рынок здоровья и рабочих мест благодаря появлению новых профессий. Получит дальнейшее развитие институт оценки ресурсов здоровья и человеческого капитала в сфере управления стоимостью предприятия.

Реализация этих направлений требует изменений в нормативном, законодательном и организационном аспектах, в том числе: 1) внесение оценки ресурсов здоровья в Классификатор услуг по оценке; 2) разработка международного стандарта «Оценка ресурсов здоровья. Общие положения»; 3) закрепление накопленной практики оценки ресурсов здоровья в новой редакции ФЗ «Об оценочной деятельности в Российской Федерации» № 135-ФЗ от 29 июля 1998 г.; 4) организация подготовки специалистов по экономике здоровья, менеджменту здоровья и оценке ресурсов здоровья.

Если мы хотим иметь здоровое подрастающее поколение, то заботиться о нем надо уже сейчас. Быть здоровым – это значит быть востребованным в обществе.

Библиографический список

1. Ельмеев, В.Я. Экология и экономика человека / В.Я. Ельмеев, Н.А. Кармаев / под ред. Б.В. Маркова, Ю.Н. Солонина, В.В. Парцвания. – СПб.: Петрополис, 2001. – С. 193-204.
2. Леонтьев, Б.Б. Актуальные вопросы методологического обеспечения интеллектуальной собственности / Б.Б. Леонтьев, Х.А. Мамаджанов // Развитие оценочной деятельности в Российской Федерации: материалы V Междунар. конгр. – М., 2002. – С. 35-38.
3. Кашин, В.И. Модернизация российской экономики с позиций ее ориентации на здоровье / В.И. Кашин // Материалы IV Междунар. науч. конф. 2-4 апреля 2003 г. – М.: Vision international Reople Group, 2003. – 13 с.
4. Камакин, А. Вопрос жизни и смерти / А. Камакин, Т. Санин, Н. Зимин // Итоги. – 2003. – № 4. – С. 18-21.

УДК 371.71

И.К. Парфёнова, М.С. Иванова, А.И. Осипов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Влияние употребления жевательной резинки на познавательные процессы студентов

Жевание резинки в настоящее время получило широкое распространение. Кроме употребления резинки в качестве средства для очистки зубов, её используют в течение всего дня, совмещая с другими видами деятельности, в том числе с процессом обучения. Студенты фармвуза не являются исключением – жуют жевательную резинку на лекциях и на занятиях.

На кафедре физиологии Пятигорской государственной фармакадемии было изучено влияние жевательной резинки на познавательные процессы студентов, в частности на кратковременную память, концентрацию и переключение внимания, а также на логический аспект математического мышления. С этой целью использовались соответствующие психологические методики. Для оценки кратковременной памяти испытуемые должны были запомнить как можно большее количество чисел в таблице. Концентрация внимания изучалась с помощью корректурной пробы, переключение внимания – по таблице случайно расположенных цифр, которые необходимо было расставить в возрастающем порядке. Для оценки логического аспекта математического мышления использовались «числовые ряды», в которых необходимо найти закономерность построения каждого ряда и вписать недостающие числа [1].

Обследовано 153 студента первого курса фармакадемии. Фоновые и опытные данные получены на практических занятиях по физиологии. Во время исследования студенты начинали жевать за 15 минут до опыта и продолжали в течение всего времени проведения теста.

Полученные данные показали, что изучаемые показатели в процессе жевания значительно и достоверно ухудшились: кратковременная память снизилась на 20,6%, концентрация внимания – на 18,3%, переключение внимания – на 28%. Наибольшее снижение отмечено на логическом аспекте математического мышления – 57%.

Процесс жевания является конкурирующей деятельностью во время обучения и часто становится доминирующим. Для доминантного очага свойственна высокая возбудимость, что способствует конвергенции к нему возбуждения из других центров. Возбуждение характеризуется стойкостью, инертностью и подавляет все другие очаги возбуждения в центральной нервной системе [5]. В результате внимание и усвоение материала на занятиях и лекциях значительно ухудшается [3,4]. Одновременно снижается кровоснабжение мозга, так как перераспределение крови при жевании идёт в пользу жевательных мышц и слюнных желёз. Отток крови от коры головного мозга приводит к снижению активности мыслительных процессов. Полученные нами данные подтверждают это положение.

Важно отметить ещё одно действие жевательной резинки. Раздражение полости рта резинкой приводит к рефлекторному выделению в желудке «запального» желудочного сока, который содержит в своём составе соляную кислоту и протеолитические ферменты [2].

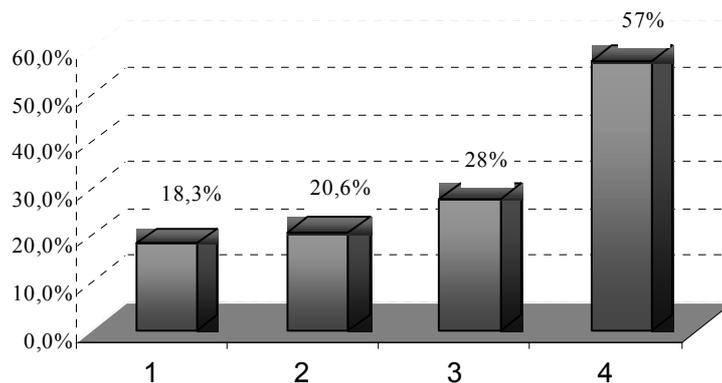


Рисунок 1 – Изменение изучаемых показателей в процессе жевания резинки

В отсутствие режима питания студенты часто жуют на голодный желудок. Выделяющийся при этом желудочный сок может губительно подействовать на стенку желудка и способствовать развитию патологических процессов в нём.

Таким образом, регулярное использование жевательной резинки на занятиях и на голодный желудок затрудняет течение познавательных процессов и может принести вред здоровью студентов.

Библиографический список

1. Практикум по общей экспериментальной психологии / под ред. Е.А. Крылова. – М.: ЛПУ, 1987. – С. 90-94.
2. Павлов, И.П. Лекции о работе главных пищеварительных желёз: полн. собр. соч. – М.-Л.: Академия наук СССР, 1951. – Т. II, кн. 2. – С. 90-105.
3. Парфёнова, И.К. Влияние употребления жевательной резинки на кратковременную память и концентрацию внимания / И.К. Парфёнова, М.С. Иванова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: материалы 58 межрегион. конф. по фармации и фармакологии. – Пятигорск, 2003. – С. 353-354.
4. Парфёнова, И.К. Влияние употребления жевательной резинки на переключение внимания студентов 1 курса / И.К. Парфёнова, М.С. Иванова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2006. – С. 595-596.
5. Ухтомский, А.А. Доминанта / А.А. Ухтомский. – М.-Л.: Наука, 1966. – 233 с.

УДК 615.32:614

И.П. Прокопенко, В.Н. Стрелков

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Проблемы экологической безопасности фармацевтического производства

Вопросы экологической безопасности решаются на всех этапах создания и обращения фармацевтической продукции, начиная от этапа разработки и производства, заканчивая ее потреблением и утилизацией.

В данной работе мы поставили перед собой цель, установить конкретные факторы, влияющие на экологическую безопасность производства фармацевтической продукции на различных стадиях технологического процесса.

При производстве фармацевтической продукции техногенное воздействие на окружающую среду проявляется в виде выбросов в атмосферу, сбросов сточных вод в почву и водоемы, нарушения переработки и уничтожения отходов фармацевтического производства [1]. В связи с этим экологическая безопасность фармацевтического производства должна обеспечивать реальную защиту от любых проявлений, создающих угрозу здоровью человека и окружающей природной среде.

Так, при проектировании новых предприятий и эксплуатации действующих фармацевтических производств используются международные правила приготовления и контроля качества лекарств по GMP и LMP, признанные в Российской Федерации. Эти правила учитывают экологическую безопасность на любой стадии технологического процесса, на каждой из которых образуются выбросы и отходы производства. Например, процесс таблетирования состоит из таких стадий, как измельчение, смешивание, прессование и т.д. На каждой из этих стадий образуются отходы, у каждого из которых выделяют девять циклов:

- Появление отхода;
- Сбор и накопление;
- Идентификация;

- Сортировка (с обезвреживанием);
- Паспортизация;
- Упаковка (и маркировка);
- Транспортирование и складирование;
- Хранение;
- Удаление.

Приведение отхода, который образуется на любой стадии технологического производства, в безопасное состояние должно включать в себя: отделение взрывоопасных и пожароопасных компонентов, извлечение узлов и деталей, содержащих опасные, токсичные, ядовитые физические, химические и биологические вещества, сброс компонентов и химическую их нейтрализацию [2,3].

Экологическая безопасность фармацевтической продукции прежде всего связана с проблемой утилизации отходов, образующихся при ее производстве.

Нами установлено, что фармацевтические отходы подвергаются следующим видам утилизации: нейтрализации, дезактивации, дезинфекции, демеркуризации, разложению, уничтожению и др.

Для обеспечения этих видов утилизаций необходимо выполнять следующие виды работ:

1. Организационно-технические мероприятия, которые включают в себя разработку методик и способов утилизации с удлинением особого внимания контролю их эффективности.

2. Технологические процессы утилизации, обеспечивающие исключение всех видов опасности для людей и окружающей среды или снижение до уровня допустимого значения. Одними из важных способов утилизации являются дезинфекция и разложение отходов.

Дезинфекция отходов, например, биотехнологического производства является одним из видов обезвреживания и заключается в уничтожении или ослаблении действия вредных микроорганизмов, содержащихся в отходе, и осуществляется путем соответствующей их физической или химической обработки.

Разложение отходов представляет собой их деструкцию и связано с выполнением биохимических, биологических, физико-химических операций над ними, приводящих к возможности обезвреживания их опасных компонентов и утилизации.

3. Экономические мероприятия, заключающиеся в возможности использования обезвреженных отходов, в получении других полезных продуктов.

Таким образом, на современном этапе развития фармацевтического производства имеются реальные методы и способы утилизации отходов, образующихся на каждой стадии технологического процесса.

Библиографический список

1. *Современные направления экологической оценки фармацевтического производства галеновых препаратов / И.П. Прокопенко [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 441-442.*
2. *Опыт обращения с фармацевтическими отходами в субъектах Российской Федерации / А.В. Солонина [и др.] // Оптимизация обращения с отходами производства и потребления: тез. докл. 3 Всерос. науч.-практ. конф. 15-16 апр. 2003 г. – Ярославль, 2003. – С. 16.*
3. *ГОСТ 30773-2001. Этапы технологического цикла. Основные положения. – Введ. 2002. – 01.07. – М.: Изд-во стандартов, 2002. – 12 с.*

УДК 502.21

**В.Н. Стрелков, Н.Г. Гомелаури, Г.П. Бурмистров, Г.Л. Филонова,
Н.А. Мулина, Л.П. Павлова, Н.И. Евстигнеева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ГНУ НИИ пищевых концентратной промышленности и специальной пищевой технологии, г. Москва

ГУ Всероссийский НИИ пивобезалкогольной и винодельческой продукции, г. Москва

О некоторых закономерностях соотношений химических элементов и биологических свойств БАД к пище

Биологически активные добавки (БАД) к пище, как и любые другие объекты нашего мира, состоят из химических элементов (ХЭ). Рабочая гипотеза: насколько соотношения ХЭ по периодам, содержащихся в БАД к пище, отличаются от соотношений этих же ХЭ в природных растительных объектах и какова связь этих соотношений с биологическими свойствами.

В качестве объектов сравнения были взяты 23 пищевых растения, в том числе зерновые (пшеница мягкая озимая, пшеница мягкая яровая, пшеница твердая и рожь), бобовые (горох, соя), овощные (капуста белокочанная, огурцы грунтовые, томаты грунтовые, лук зеленый, баклажаны, перец красный сладкий, салат, картофель, лук репчатый, морковь красная, редис, свекла, чеснок) и фрукты (вишня, груша, слива, яблоки), а также 9 БАД

к пище. Информация об этих объектах бралась из различной справочной литературы по пищевым растениям [1-3] и биодобавкам (инструкции, проспекты, справочники).

Таблица 1

Растения	Содержание химических элементов по периодам (средние значения)			
	2 период	3 период	4 период	5 период
Зерновые растения (4)	0,212 мг	674,03 мг	424,69 мг	0,01 мг
	0,02%	61,33%	38,64%	0,001%
Бобовые растения (2)	0,785 мг	1100,44 мг	1488,377 мг	0,185 мг
	0,0323%	43,41%	56,55%	0,0081%
Овощи надземные (7)	0,0889 мг	120,11 мг	255,16 мг	0,051 мг
	0,0223%	31,98%	67,959%	0,0114%
Овощи подземные (6)	0,194	189,43	331,189 мг	0,248
	0,04%	37,155%	62,538%	0,0465%
Фрукты (4)	0,133 мг	67,777 мг	244,141 мг	0,05375 мг
	0,044%	21,69%	78,165%	0,017%

Из таблицы видно большое преобладание ХЭ 3 и 4 периодов относительно ХЭ других периодов. При этом только у зерновых растений ХЭ 3 периода (68,61%) преобладают над ХЭ 4 периода (31,35%). У других групп растений наоборот, ХЭ 4 периода преобладают над ХЭ 3 периода, с нарастанием этого преобладания. Так, у бобовых растений эта пропорция равна соответственно 43,41% и 56,55%, у овощей подземных 37,155% и 62,538%, у овощей надземных 31,98% и 67,959%, у фруктов 21,69% и 78,165%.

В природе фундаментальным показателем является «золотая пропорция» (деление объекта, при котором большая его часть является средней пропорциональной между всем объектом и меньшей его частью), которая широко используется в строительстве, архитектуре, анатомии, скульптуре, изобразительном искусстве, музыке, математике, ботанике и других областях. Эта пропорция составляет 61% и 39%. [4]. Если провести сравнение наших показателей с золотой пропорцией, то окажется, что практически совпадает с ней пропорция ХЭ у зерновых растений. Далее происходит отклонение от золотой пропорции, достигая наибольших значений у фруктов. Очень важно отметить, что у овощей подземных соотношение ХЭ по периодам также близко к золотой пропорции, но с преобладанием уже ХЭ 4 периода над 3 периодом.

Мы полагаем, что выявленные природные соотношения ХЭ в растениях являются их естественным балансом, помогающим данным культурам быть жизнестойкими в процессе эволюции на Земле. Золотая пропорция, в данном случае ХЭ, выступает, с одной стороны, как противовес силе тяжести, а с другой – способствует волновому обмену между химическими элементами, поскольку амплитуды этих волн также соотносятся с геометрической прогрессией золотой пропорции. То есть, золотая пропорция является определенным регулятором между волновой структурой ХЭ (информационно-энергетическая составляющая) и силой тяжести (показателем вещественной составляющей). Таким образом, золотая пропорция – это компромиссное решение природы в противостоянии между солнечным волновым потоком и направлением силы тяжести.

Ранее мы уже говорили о том, что ХЭ регулируют восприятие человеком энергии из космоса, главным образом Солнечной энергии, выполняя тем самым особую экологическую функцию – поддержание эндоэкологии человека на жизненном уровне [5]. Очевидно, что именно соотношение ХЭ определяет биологические свойства растений и получаемых из них пищевых продуктов, а также влияет на изменение их энергетики. Действительно, проведенное нами изучение энтропийно-фрактального состояния методом газоразрядной визуализации таких пищевых продуктов, как масло растительное «Кубаночка» нерафинированное, масло растительное колхозное, мука пшеничная высший сорт, крупа гречневая и крупа манная показало, что все они имели энергодающую (Ян) природу. Значения S-integr. у них были со знаком (+). В то же время масло сливочное и различные специальные пищевые продукты функционального назначения (Вектор, Динамика, Нутрисорбосан, Леовит и др.), имели энергоотнимающую (Инь) природу. Показатели S-integr. у них были со знаком (-). Определение природы того или иного объекта, по нашему мнению, носит фундаментальный характер, что должно учитываться при его использовании.

Практика работы над созданием специальных пищевых продуктов функционального назначения показывает, что возможна разработка таких продуктов, у которых значения S-integr., характеризующие энтропийно-фрактальное состояние, близко к нулю. Созданные нами такого рода напитки (ННТ-1, ННТ-2 и другие) обладают гармонизирующими свойствами относительно энергетического баланса человека.

Энергетический потенциал организма человека является весьма устойчивым. Тем не менее он подвержен влиянию различных факторов и нуждается в постоянной регуляции. Пищевые продукты и БАД к пище являются основными регуляторами энергетического баланса человека. Если принять этот баланс за условную единицу, то можно предположить, что для него будет отрицательным как избыток, так и недостаток энергии. В этой связи очень важным является правильный подбор этих продуктов, в том числе и ЛС. Мы считаем, что при разработке БАД к пище необходимо четко определяться с его природой (энергодающая или энергоотнимающая),

стремясь к тому, чтобы и в первом, и во втором случае соотношения ХЭ 3 и 4 периодов приближались к золотой пропорции. Между тем, анализ литературы показал, что на практике это далеко не так (табл. 2).

Таблица 2

БАД	Содержание химических элементов по периодам, %				
	2 период	3 период	4 период	5 период	6 период
Нутриэн Пульмэ	0	47	53	0	0
Цыгапан	11	22	52	11	4
Кальцемин	20	0	60	20	0
Джунгли с минералами	0	29	57	14	0
Компливит актив	10	20	60	10	0
Витрум центури	12	18	59	12	0
Витаспектрум	0	18	64	18	0
Алфа-вит	0	10	70	20	0
Морской кальций биобаланс Ca-Mg-Zn-Se	0	75	25	0	0

Из таблицы видно, что у всех БАД, за исключением последнего, преобладают ХЭ 4 периода. При этом, у всех продуктов соотношения ХЭ далеки от золотой пропорции. В этом случае трудно говорить об их оздоровительном эффекте, когда они принимаются индивидуально. Рассмотрим это на примере Нутриэн-пульмэ. Исходя из принципа золотой пропорции, процентное соотношение между третьим и четвертым периодом должно составлять 61% и 39% в прямом или обратном порядке. В данном случае эта пропорция нарушена. Действие БАД «Нутриэн-пульмэ» будет протекать следующим порядком. Вначале организм человека будет чувствовать энергетический подъем за счет того, что элементы четвертого периода будут активизировать резервный энергетический потенциал организма. Однако эта активизация организма будет способствовать в то же время его истощению, что в конечном итоге приведет к значительному ослаблению организма, нежелательному при целом ряде заболеваний. Между тем, энергоотнимающие свойства Нутриэн-пульмэ могут быть весьма полезны для человека, имеющего какие-либо очаги воспаления, в которых избыток негативной энергии. Но эти полезные свойства будут эффективными, опять-таки, при одновременном использовании Нутриэн-пульмэ с продуктами, дающими энергию организму человека.

Таким образом, результаты исследований показывают, что при составлении рецептуры БАД к пище следует придерживаться золотой пропорции между химическими элементами 3 и 4 периода. При этом для поддержания хорошего рабочего состояния организма необходимо, чтобы химические элементы 3 периода преобладали, в рамках золотой пропорции, над ХЭ 4 периода. Особую значимость данный подход приобретает для прогнозирования функциональных и эргономических потребительных свойств у будущего продукта.

Библиографический список

1. Химический состав пищевых продуктов / под ред. М.Ф. Нестерина, И.М. Скурихина. – М.: Пищевая промышленность, 1979. – 247 с.
2. Скурихин, И.М. Все о пище с точки зрения химика / И.М. Скурихин, А.П. Нечаев. – М.: Высш. шк., 1991. – 288 с.
3. Петрушевский, В.В. Биологически активные вещества пищевых продуктов: справочник / В.В. Петрушевский, А.Л. Казаков, В.А. Бандюкова. – Киев: Техніка, 1985. – 127 с.
4. Коробко, В.И. Золотая пропорция и человек / В.И. Коробко, Г.Н. Примак. – Ставрополь: Кавказская библиотека, 1992. – 174 с.
5. Стрелков, В.Н. Об экологической функции химических элементов / В.Н. Стрелков, Н.Г. Гомелаури // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 641-642.

УДК 612.745.6 +612.825.8

В.Н. Стрелков, В.А. Козырев, И.П. Прокопенко, Ю.Э. Бондаренко
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Основные проблемы психосоматического здоровья студентов

По данным Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, за последние годы здоровье подрастающего поколения заметно ухудшилось и характеризуется ростом заболеваемости, изменением структуры и увеличением частоты хронических заболеваний. Лишь 10% выпускников школ могут считаться здоровыми, в то время как 40% имеют различную хроническую патологию, 80% – имеют отклонения в здоровье. Неудовлетворительное состояние здоровья подростков в настоящее время является причиной ограничений в получении желаемого уровня образования (23%), ограничений в выборе профессий (20-50%), снижения степени годности к воинской службе (28,4%), снижения репродуктивных возможностей (15-36%) [1]. От 17 до 50% и более абитуриентов, поступивших на I курс различных вузов, имеют отклонения в состоянии здоровья. Ис-

следования, проведенные в последнее время в ряде российских вузов, показали, что более половины студентов находятся в преморбидных (предболезненных) состояниях, отклонения в здоровье отмечаются у 65-80% студентов [2]. Положение усугубляется тем, что отмеченное снижение уровня популяционного здоровья развивается на фоне демографического кризиса, который характеризуется в первую очередь непрекращающейся депопуляцией. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что проблема воспроизводства здоровых поколений неразрывно связана с задачей сохранения жизненного и репродуктивного потенциала молодежи.

Проблема здоровья студентов как интеллектуального потенциала страны остается актуальной и в настоящее время. Без всякого сомнения, студенчество относится к группе высокого риска, поскольку на данном этапе своего развития молодые люди находятся под мощным влиянием двух неоднозначных, но неизбежных процессов: активной физиологической перестройки организма и интенсивной социализации личности.

Анализ состояния здоровья молодежи и студенчества показывает, что сама проблема снижения уровня их здоровья носит системный характер. Можно выделить три группы причин создавшегося положения:

1. экономические (снижение общего уровня жизни населения, сокращение социальных программ);
2. идеологические (разрушение системы традиционных ценностей и отсутствие новых позитивных установок);
3. организационные (ослабление и разрушение структур, специально занимающихся социальным блоком – профсоюзы, комсомол и т.п.).

Таким образом, проблема здоровья молодежи в значительной степени зависит от морально-этического климата в обществе. Среди основных причин, формирующих реальное медико-психологическое состояние студентов, следует назвать следующие:

- ослабленное здоровье до поступления в ВУЗ;
- комплекс неблагоприятных экологических факторов;
- нарушение режима питания, его недостаточность и несбалансированность;
- наличие целого ряда микроэлементозов и недостаточная их компенсация с помощью микронутриентов;
- гиподинамия;
- невысокий уровень валеологической культуры;
- стрессовые факторы, психоэмоциональное перенапряжение;
- вредные привычки (курение, алкоголь и др.).

В процессе обучения и адаптации к новой социальной среде в вузе первокурсники испытывают большую психоэмоциональную нагрузку, гиподинамию, дефицит свободного времени, что, естественно, влияет на ЦНС, эндокринную, сердечно-сосудистую и другие системы; возникают или усугубляются хронические заболевания.

Полученные в ходе исследований данные свидетельствуют о наличии отрицательной динамики в состоянии здоровья студентов вузов от младших курсов к старшим. Если на первом курсе хронические заболевания имеет примерно треть студенческого контингента (35,1% лиц, проживающих в квартирах, и 27,9% лиц, живущих в общежитиях), то на четвертом курсе хронически больны уже более половины студентов (59,7 и 50,0% соответственно) [3]. По другим данным, к последнему курсу обучения заболеваемость студентов увеличивается в среднем по стране в 3,8 раза. Вместе с тем, анализ результатов исследований Л.Д. Маркиной и В.В. Маркина (2000) показал, что в динамике в процессе обучения от II курса к V курсу наблюдается улучшение адаптационных возможностей студентов, о чем свидетельствует преобладание нормотонической реакции на нагрузку и уменьшение количества студентов с астеническим типом реагирования [4].

Углублённый анализ материалов комплексной оценки здоровья студенчества с учетом пола показал, что состояние здоровья девушек хуже, чем юношей. Так, среди студентов, проживающих в квартирах, хронические заболевания имеют на первом курсе 30,5% мужчин и 39,8% женщин, на четвертом курсе – 57,5 и 62,0% соответственно. Среди лиц, проживающих в общежитиях, хронически больны на первом курсе 27,0% мужчин и 28,7% женщин, на четвертом курсе – 42,8 и 57,1% соответственно [3]. Вместе с тем, девушки-студентки обладают лучшими адаптационными возможностями, чем юноши [4].

Результаты исследований показывают, что состояние здоровья студентов, прибывших из сельской местности, лучше, чем у молодежи, проживавшей до поступления в вуз в городе. Так, среди первокурсников, приехавших из сельских районов и проживающих в настоящее время в общежитиях, к первой группе здоровья (здоровые) отнесены 37,2% студентов, среди живущих в городских квартирах (не менявших места жительства после поступления в вуз) – только 27,5%; ко второй группе (практически здоровые) отнесены 34,9 и 37,4% студентов соответственно, к третьей группе (больные хроническими заболеваниями) – 27,9 и 35,1% соответственно [3].

Выявленные различия можно объяснить менее благоприятной экологической обстановкой, более выраженной гиподинамией и более широким распространением вредных привычек среди городской молодежи, а также рядом других факторов, отличающих образ и условия жизни и влияющих на состояние здоровья указанного контингента. Решение проблемы здоровья студентов зависит как от особенностей их образа жизни (посто-

янное нервно-эмоциональное напряжение на фоне сниженной двигательной активности), так и от закономерностей этапа индивидуального развития, когда заканчивается биологическое созревание организма и происходит социальное становление личности. В этом возрастном периоде в основном заканчивается рост тела в длину, стабилизируется наступившая половая зрелость, энергетические затраты на единицу массы тела приближаются к таковым у взрослых. В то же время окончательное биологическое формирование организма в 17-20 лет ещё не закончено и знание его особенностей в этот период необходимо для разработки методов целенаправленного воздействия для достижения гармоничности физического развития, формирования и сохранения здоровья.

Вместе с тем необходимо учитывать, что идея гуманизации образования предполагает повышение роли индивидуальных особенностей организма и личности в диагностике и прогнозировании духовных и физических возможностей, способностей, одаренности, в достижении конечного результата – подготовки молодого специалиста. По мнению исследователей, устойчивость негативной динамики уровня здоровья молодежи и студентов сохранится, поскольку она во многом обусловлена такими факторами, как неблагоприятная экологическая обстановка, несбалансированная учебная нагрузка в учебных заведениях, хронический стресс, погрешности в питании и т.д. [5]. Таким образом, к основным проблемам психосоматического здоровья студенческого контингента и способам их решения можно отнести:

- прогрессивное ухудшение состояния индивидуального здоровья, начиная с пренатального и постнатального периодов, причиной которого являются различные факторы медицинского, биологического, экологического, санитарно-гигиенического и социально-экономического характера;
- снижение уровня популяционного здоровья, что ослабляет жизненный и репродуктивный потенциал молодежи в целом, в том числе студенчества, затрудняет реализацию механизмов воспроизводства здоровых поколений;
- меры и способы позитивной коррекции состояния здоровья студенческого контингента должны носить одновременно медико-биологический и социально-психологический характер, так как молодые люди на данной стадии онтогенеза находятся под мощным влиянием двух процессов: активной физиологической перестройки организма и интенсивной социализации личности;
- мероприятия, направленные на оздоровление студентов, должны носить долговременный характер и являться одним из этапов целенаправленного и планомерного развития и внедрения идеологии и навыков здорового образа жизни подрастающего поколения;
- особое внимание следует обратить на способы и средства преодоления неупорядоченности и хаотичной организации жизнедеятельности студентов, что отражается в таких компонентах, как несвоевременный прием пищи, систематическое недосыпание, малое пребывание на свежем воздухе, недостаточная двигательная активность, отсутствие закалывающих процедур, выполнение самостоятельной учебной работы во время, предназначенное для сна, курение, употребление алкоголя, наркотиков и др.;
- нарушение режима питания, его недостаточность и несбалансированность являются наиболее характерными чертами современного образа жизни студентов – обеспечение оптимального режима питания даст возможность сохранить состояние работоспособности студентов на более продолжительное время и на более высоком уровне;
- для позитивной коррекции здоровья студенчества необходимо шире применять продукты здорового питания в виде функциональных напитков, соков, паст и т.п.;
- масштабы распространения табакокурения и употребления алкоголя в студенческой среде свидетельствуют о необходимости проведения активных профилактических мероприятий, интегрирующих усилия различных специалистов.

Проблемы психосоматического здоровья студентов, как и других контингентов молодежи и подрастающего поколения, приобретают в настоящее время медико-социальный и медико-экологический характер. Причины и процессы снижения уровня здоровья студентов обладают системными признаками, поэтому меры и средства, применяемые для его позитивной коррекции, также должны носить системный характер. Для повышения уровня здоровья студентов необходимо провести целый комплекс организационно-товароведческих, методических, социально-гигиенических, медико-биологических и экологических исследований. При этом особое внимание следует уделить исследованиям по применению продуктов здорового питания, улучшающих процессы адаптации организма и повышающих уровень здоровья студентов.

Библиографический список

1. Щеплягина, Л.А. Роль неправительственных организаций в решении вопросов охраны здоровья подростков в России / Л.А. Щеплягина // *Образование в области здоровья и укрепление здоровья среди детей, подростков и молодежи в России: материалы Всероссийского Форума по политике в области общественного здоровья.* – М., 1999. – С. 144-149.
2. Гигиеническая оценка здоровья студентов и возможности его улучшения / В.Н. Стрелков [и др.] // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов.* – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 599-600.

3. *Здоровье и образ жизни школьников, студентов и призывной молодежи: состояние, проблемы, пути решения: монография / И.А. Камаев [и др.]. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 312 с.*
4. *Маркина, Л.Д. Сравнительная оценка функционального состояния студентов в конце семестра / Л.Д. Маркина, В.В. Маркин // Валеология. – 2000. – № 2. – С. 74-76.*
5. *Батуев, А.С. Психическое и физическое здоровье молодежи / А.С. Батуев // Валеология. – 2000. – № 1. – С. 44-47.*

УДК 615.451.16:633.256].03:615.838

В.Н. Стрелков, Э.А. Копылов, В. Ким, В.Л. Крашенинников, Н.А. Ефремова, М.Г. Щепетина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Пятигорский Центральный военный санаторий, г. Пятигорск

Оценка потребительных свойств экстракта солода и его влияние на эндоэкологию человека

Эндоэкологическая реабилитация на основе использования здоровых продуктов питания является важным звеном в системе оздоровления населения. Одним из таких продуктов является экстракт солода, под которым принято понимать пророщенное до известной степени, подсушенное и измельченное зерно ячменя, ржи или пшеницы. Наибольшее распространение получил солод ячменный, из которого получают экстракт, представляющий собой густую сиропобразную массу, сладковатую на вкус, напоминающую по виду мед или патоку.

В состав минеральных веществ ячменя входят такие важнейшие для организма человека компоненты, как фосфор (35,10%), кремний (25,91%), калий (20,92%), магний (8,83%), а также 17 важнейших аминокислот. В составе растительного жира ячменя определены: лецитин (5,76%) и стерины (5,08%). В оболочках зерен ячменя обнаружен фитин (0,9%), в котором 65-80% составляет фосфорная кислота, дубильные вещества и другие полифенольные соединения. В зернах ячменя содержится большое количество таких свободных углеводов, как сахароза (0,84%), раффиноза (0,27%), фруктоза, глюкоза и др. Большое количество витамина С (28 мг/100 г), биотина (4-6 мг/100 г), витамина В₆ (1 мг/100 г), провитамина А (0,0012 мг/100 г), витамина В₂ (0,3 мг/100 г), пара-аминобензойной (0,05 мг/100 г) и фолиевой (0,08 мг/100 г) кислот, незначительные количества витамина Е, В₁, РР, пантотеновой кислоты и мезоинозита [1-3].

По данным Н. Булгакова (1965), в процессе прорастания зерна у зародышей ячменя наблюдается увеличение содержания практически всех основных компонентов, кроме углеводов. При этом количество жиров увеличивается в 5-7 раз. Очевидно, что такие изменения будут сказываться на биологических свойствах самого экстракта солода и продуктов, содержащих этот экстракт.

В самом деле, по данным литературы, экстракт солода и его продукты более 100 лет назад широко использовались для поддержания организма в юном возрасте, для предупреждения рахита, в период беременности и кормления грудью, при туберкулезе, диабете и некоторых нервных болезнях [4].

Для определения потребительных свойств солода нами были использованы методы биоэлектроннооптической газоразрядной визуализации (БЭО ГРВ), прикладной кинезиологии и метод электропунктурной диагностики (ЭПД) по Р. Фоллю в сочетании с клиническими наблюдениями на базе гастроэнтерологического отделения, кабинета фитотерапии Пятигорского центрального военного санатория.

Метод ГРВ позволяет оценивать энергетическое (фрактально-энтропийное) состояние минеральных веществ, растительных объектов, различных продуктов, а также их воздействие на человека [5].

Полученные нами результаты показали хорошую биологическую активность экстракта солода. Так, энтропия геометрическая составила 2,15, энтропия яркостная 5,73, фрактальность геометрическая 7,3 и фрактальность яркостная 7,76. Результаты также показали, что экстракт солода влияет на сердечную деятельность, кишечник, позвоночник (грудной и поясничный отделы), лимфатическую систему, дыхательную систему, эндокринную систему (эпифиз, гипофиз и гипоталамус).

С помощью прикладной кинезиологии изучалось влияние солодового экстракта на психо-эмоциональную сферу (антистрессорное действие), на органы, имеющие химические проблемы, проводилась оценка антиоксидантных свойств и антигипоксического действия. Определялись также безопасная максимальная суточная и минимальная действующая дозы, а также оптимальная доза приема.

Исследования проводились на группе относительно здоровых лиц в возрасте от 21 до 45 лет (мужчин – 3, женщин – 4).

Установлено, что солодовый экстракт оказывал у всех лиц положительное воздействие на сердце (сердечно-сосудистую систему), лёгкие, почки, толстый и тонкий кишечник, щитовидную железу, печень, желудок. Минимальная действующая доза 1-5 мл, максимальная разовая 100 мл, максимальная суточная 200 мл, оптимальная доза – 15 мл или 1 столовая ложка 2-3 раза в день. В дозах меньшей или равной максимальной экстракт солода не оказывал отрицательного (токсического) действия на все органы.

Результаты исследования методом электропунктурной диагностики (ЭПД) по Р. Фоллю (аппарат «Стелла-1») в комплексе санаторно-курортного лечения у больных хроническими заболеваниями поджелудочной железы с явлениями внешнесекреторной и инкреторной недостаточности были следующие.

В группу наблюдения были включены 42 человека (24 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 38 до 56 лет, у которых в анамнезе в течение 3-12 лет диагностировался хронический панкреатит. При обследовании в санатории у них выявлялись признаки дисфункции поджелудочной железы: гипоамилаземия (2,3-3,1 мг/с.л.), гипергликемия до 8,3 ммоль/л натощак, стеаторея, креаторея, амилорея. Кроме основного заболевания, у 4 больных был сахарный диабет II типа лёгкой степени; у двух нарушение толерантности к углеводам, у 14 – жировой гепатоз; у 6 – желчнокаменная болезнь, хронический холецистит; у 2 – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии; у 12 – хронический гастрит; у 3 – хронический бронхит; у 2 – мелкоузловой зоб с явлениями гипотиреоза лёгкой степени.

Основная группа – 22 человека – получали комплексное санаторно-курортное лечение: углекисло-сероводородные ванны, радоновые ванны, гидротерапию, грязелечение, физиотерапию, принимали питьевое лечение минеральными водами и экстрактом солода по 1 столовой ложке 2-3 раза в день. Экстракт солода принимался больными в течение 10-14 дней. У всех больных, взятых на лечение, наблюдалась хорошая переносимость экстракта солода. Контрольную группу составили 20 человек, получавшие указанные выше бальнеопроцедуры, кроме экстракта солода. Медикаментозное лечение больные обеих групп не получали. ЭПД проводилось на первой неделе пребывания больных в санатории после лабораторного обследования и в конце курса лечения. Основные результаты наблюдений представлены в табл. 1.

Таблица 1

Группа	Всего человек	Нормализация показателей 50+10		Умеренное улучшение показателей >10 ед.		Незначительное улучшение показателей <10 ед.	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная	22	15	68	5	23	2	9
Контрольная	20	11	55	4	20	5	25

Из таблицы видно, что в контрольной группе больных положительный эффект наблюдался у 75% больных (15 человек), из них нормализовались показатели ЭПД у 11 человек (55%), улучшение у 4 человек (20%), незначительное улучшение у 5 человек (25%).

Результаты исследования показали, что использование экстракта солода при хронических заболеваниях поджелудочной железы в условиях санатория эффективно, способствует более полной и быстрой нормализации углеводного, жирового и белкового обмена веществ. Наблюдения показали, что целесообразно применять экстракт солода в течение всего срока пребывания в санатории, а также продолжить его прием по месту жительства в течение двух месяцев.

Таким образом, экстракт солода обладает хорошими потребительскими свойствами, оказывает положительное влияние на эндоэкологию человека, может широко использоваться как самостоятельно, так и в качестве базового продукта для создания продуктов специального назначения в системе питания военнослужащих, больных туберкулезом, детского питания и т.п.

Библиографический список

1. Булгаков, Н. Биохимия солода и пива / Н. Булгаков. – М.: Изд-во «Пищевая промышленность», 1965. – 488 с.
2. Кунце, В. Технология солода и пива: пер. с нем / В. Кунце, Г. Мит. – СПб.: Изд-во «Профессия», 2001. – 912 с.
3. Салманова, Л.С. Производство концентратов пивного сула за рубежом и в СССР (обзор) / Л.С. Салманова, Л.А. Жданова, Т.Н. Соболевская. – М.: Центральный НИИ информации и технико-экономических исследований пищевой промышленности, 1975. – 36 с.
4. Стрелков, В.Н. Использование современных биоэнергетических технологий в изучении потребительских свойств напитков / В.Н. Стрелков // Проблемы качества бутилированных питьевых вод, безалкогольных и слабоалкогольных напитков: материалы науч.-практ. конф. 22-23 окт. 2003 г. – М.: Издательский комплекс МГУПП, 2003. – С. 87-89.
5. Аржанов, Н.П. Рациональная терапия фосфором: солод и фитин -популярные фитопрепараты прошлого / А.П. Аржанов // Провизор. – 2000. – № 4. – С. 23-27.

УДК 371.711:615

А.Ф. Щекин, С.В. Дыгин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Совершенствование оценки тестирования физической подготовленности студентов фармвуза

К настоящему времени назрела необходимость коренной перестройки процесса физического воспитания учащейся молодежи в самых различных учебных заведениях, и в высшей школе в том числе.

Основой фундамента формирования профессиональных и личностных качеств гуманитарноориентированного специалиста – выпускника вуза – является физическое воспитание, включающее соблюдение законов здо-

рового образа жизни, использование навыков мобилизации резервов личности. Очевидно, что имеющее тенденцию к росту утрачивание резервных возможностей, сопротивляемости организма к негативным внешним и внутренним факторам, а также наличие широкого перечня отрицательных диагнозов у современной студенческой молодежи ведут к существенному снижению эффективности обучения и дальнейшей профессиональной деятельности.

В то же время в теории и методике физического воспитания различных социально-демографических групп населения, включая студенческую молодежь, по-прежнему преобладают взгляды, суть которых сводится к повышению двигательной активности занимающихся лишь до уровня так называемой «оздоровительной направленности». В результате «оздоровительные» нагрузки подспудно противопоставляют «тренировочным», их арсенал в занятиях со студентами без выраженной спортивной ориентации необоснованно суживается и ограничивается доступностью для наименее подготовленных.

Обучение в фармацевтическом вузе, а потом и работа в аптечных учреждениях имеют ряд специфических особенностей: продолжительный рабочий день, необходимость работы после учебы в библиотеке, на кафедрах с препаратами, провизору необходимо много двигаться в течение дня или проводить длительное время в статических позах. Всё это приводит к значительному физическому и психическому напряжению и перенапряжению. В связи с этим важная роль отводится решению проблем оптимизации системы профессионально-прикладной физической подготовки будущего провизора. Базой же для ППФК студентов фармвуза должны стать основные физические качества – сила, быстрота, выносливость, гибкость. Дважды в начале и конце учебного года все студенты 1-4 курсов тестируются по ним и результаты фиксируются в так называемом «Паспорте здоровья».

Собранная таким образом на протяжении более чем 10 лет информация позволила нам разработать стандарты физического развития, функционального состояния и физической подготовленности, учитывая специфику контингента студентов фармацевтического вуза Южного региона России.

В разработанных нами таблицах приведены количественные значения регистрируемых показателей физической подготовленности студентов и студенток Пятигорской ГФА с выделением высокого, среднего и низкого уровней. Кроме того, нами разработана специальная шкала, по которой практически любой из показываемых во время проводимого дважды в год контрольного тестирования результат может быть оценен в диапазоне от 1 до 25 очков.

Таблица 1 – Оценочная таблица для перевода в очки контрольных показателей физической подготовленности студентов Пятигорской ГФА

Уровень физической подготовленности	Очки	100 м (с)	3000 м (мин., с)	Подтягивание на высокой перекладине (раз)	Прыжок в длину с места (см)
Высокий	25		9,30	23	286
	24	11,5	9,40	21	280
	23		9,50	19	274
	22	11,8	10,00	17	268
	21		10,10	16	262
	20	12,1	10,20	15	256
	19		10,30	14	250
Средний	18	12,4	10,40	13	244
	17		10,50	12	239
	16	12,7	11,00	11	234
	15		11,10		229
	14	13,0	11,20	10	224
	13		11,30		219
	12	13,3	11,40	9	214
Низкий	11		11,50		209
	10	13,6	12,00	8	204
	9		12,10		199
	8	13,9	12,20	7	194
	7		12,30		189
	6	14,2	12,40	6	184
	5		12,50		180
4	14,5	13,00	5	176	
3		13,10		172	
2	14,8	13,20	4	168	
1		13,30		164	

Отметим, что система начисления очков за показанные студентами и студентками результаты в контрольных упражнениях время от времени должна пересматриваться. В частности, наши наблюдения показали, что в

последнее время обучаемые в Пятигорской ГФА стали показывать в среднем более высокие результаты в прыжках в длину и подтягивании на перекладине и, наоборот, более низкие в беговых дисциплинах, чем ранее. В этой связи, по-видимому, целесообразно в ближайшее время скорректировать оценочные таблицы, чтобы вновь добиться должной эквивалентности в оценках за равно-высокие результаты во всех тестах физической подготовленности. Пока же в вузе действуют прежние стандарты, разработанные на большом статистическом материале (несколько десятков тысяч измерений). Эти стандарты хорошо известны преподавателям физического воспитания и большинству обучаемых студентов и студенток.

Таблица 2 – Оценочная таблица для перевода в очки контрольных показателей физической подготовленности студенток Пятигорской ГФА

Уровень физической подготовленности	Очки	100 м (с)	2000 м (мин., с)	Подтягивание на высокой перекладине (раз)	Прыжок в длину с места (см)
Высокий	25	13,0	8,24	100	
	24		8,36	94	242
	23	13,5	8,48	88	
	22		9,00	82	230
	21	14,0	9,12	76	
	20		9,24	70	218
	19	14,5	9,36	65	
Средний	18		9,48	60	206
	17	15,0	10,00	55	
	16		10,12	50	194
	15	15,5	10,25	45	
	14		10,38	40	182
	13	16,0	10,51	35	
	12		11,04	30	170
Низкий	11	16,5	11,17	25	
	10		11,30	20	158
	9	17,0	11,44	19	
	8		11,58	15	147
	7	17,5	12,12	11	
	6		12,27	8	136
	5	18,0	12,42	5	
	4		12,57	3	125
	3	18,5	13,13	1	
2		13,29		114	
1	19,0	13,45			

Применение таблиц и стандартов физической подготовленности студентов и студенток Пятигорской ГФА позволило нам апробировать и внедрить в учебный процесс педагогическую технологию индивидуализированного набора двигательных заданий, решающую основную задачу – гармонизацию их физических кондиций.

А также хочется отметить, что вышеописанная технология не только предусматривает активное участие самих студентов на всех ее этапах, но и существенно повышает их заинтересованность в достижении (планируемых) итоговых результатов.

Библиографический список

1. Апарин, В.Е. Некоторые пути совершенствования физического воспитания и укрепления здоровья студентов / В.Е. Апарин, Г.К. Корчагин // Тез. докл. Всерос. науч.-метод. конф. – СПб., 2002. – С. 66-67.
2. Мандриков, В.Б. Технологии оптимизации здоровья, физического воспитания и образования студентов медицинских вузов / В.Б. Мандриков. – Волгоград, 2001. – 322 с.
3. Солопов, И.Н. Функциональная подготовка спортсменов: монография / И.Н. Солопов, А.И. Шамардин. – Волгоград: Прин Терра-Дизайн, 2003. – 263 с.

Авторский указатель

Абдуллина Е.Г.	580	Бат Н.М.	587, 589
Абдулмаджид Али Кулейб.	428	Багуров А.В.	591
Абисалова И.Л.	515	Бахтин Е.А.	401
Авенирова Е.Л.	484	Бахтина С.М.	440, 477
Агапкина А.С.	73	Бачманова С.Н.	305
Агеев В.А.	5	Бек С.А.	14, 118
Адамян Г.А.	581	Бекжанова А.В.	564
Адекенов С.М.	7, 14, 46, 104, 118, 374, 483, 564	Беликов В.Г.	16, 249, 250, 438
Азарова В.В.	203	Беловолова Е.А.	136
Азарова О.В.	430	Белоусова А.Л.	18
Айрапетова А.Ю.	233	Беляева О.А.	440
Акатьева А.И.	670	Беляцкая А.В.	446
Акиншина Н.И.	680	Бережная Л.А.	138
Акопов А.А.	16	Беспярых К.В.	170
Алексеев К.В.	161, 180, 220	Бие Берже Уанкпо.	64, 253
Алексеева Г.М.	241	Благодарная Е.Ю.	205, 254
Алексеева С.К.	129	Благодарная Н.В.	254
Алфимова Г.В.	130, 182, 207, 394	Блинова М.П.	19, 367
Алькаф А. Дж.	303, 432, 433, 503	Блинова О.А.	139
Амельченко В.П.	85, 87	Блинова Т.И.	159
Амосов В.В.	243	Бобылёв О.В.	140
Ананьев В.Н.	192, 734	Богаевская Н.И.	20, 500
Ананьева Е.П.	142, 489	Богдашев И.В.	657
Андреева И.Н.	647, 686, 698	Богдашев Н.Н.	156
Андреева Н.А.	582, 696	Богма М.В.	232
Андреева О.А.	30	Болдырева Е.В.	592
Антонова Е.Н.	680	Болотова В.Ц.	409, 543
Анурова М.Н.	131	Бондарева Т.М.	666
Апраксин В.Ф.	245, 409	Бондаренко Ю.Э.	755
Аргынбекова А.С.	564	Бондарь С.Н.	190
Арлыт А.В.	428, 450, 569	Борисова О.А.	615, 616
Артасюк Е.М.	293	Бочарова Г.И.	93, 116
Арустамова Н.Г.	584	Брюханов В.М.	430
Архипова А.Е.	471	Бубенчиков Р.А.	536
Арчинова Т.Ю.	359	Бубенчикова В.Н.	22, 447
Арыстанова Т.А.	374	Буданцев Л.А.	257
Астахова Т.В.	162, 172	Будников Г.К.	260
Атажанова Г.А.	104, 134	Будревич А.А.	603
Афанасьева Ю.Г.	360	Буй Тхи Минь Тху.	448, 450
Ахметжанова А.И.	14, 46	Букина С.Ю.	451, 453
Бабиян Л.К.	145	Булатов Р.М.	259
Бабушкина Е.Б.	214	Булгаков В.П.	430
Багандалиев М.А.	683	Буракова М.А.	142, 203
Багирова В.Л.	333	Бурмистров Г.П.	753
Бадягин Е.А.	248	Бурова Г.П.	594
Базарный В.В.	153	Бучнев Б.П.	639, 680, 683
Балачевская О.В.	325	Бушуев Е.С.	355
Балашов А.И.	585	Былим А.И.	596
Балтаев У.А.	118	Вазатов В.М.	750
Банникова Т.И.	586	Вайнштейн В.А.	215
Баранова Н.И.	401	Валиева Е.М.	143
Баркаев Г.С.	663, 683	Валов Р.И.	23
Барсегиан А.Г.	436	Вардосанидзе С.Л.	695

Варламова Р.М.	260	Гофенберг М.А.	153
Василенко Ю.К.	455, 458, 468	Гравченко Л.А.	608
Васина Т.М.	150, 152, 268	Гранкина И.В.	155, 206
Васнецова О.А.	624	Григорьев С.С.	461
Васягина Ю.А.	644	Григорьева С.С.	696
Ватанская О.А.	377	Гришин А.В.	611
Вахрин М.И.	382, 509	Гришин В.В.	203
Ващенко Е.С.	178	Громова Л.И.	309
Вдовенко-Мартынова Н.Н.	25, 27, 379	Губанов О.Д.	399
Великая Е.В.	131	Губанова Л.Б.	266, 351, 391
Величко В.В.	262	Гужва Н.Н.	140
Вергейчик Е.Н.	266, 351, 391	Гурусова А.А.	156
Вергейчик Т.Х.	319	Гусов Р.М.	272
Веремеев А.В.	187	Гусова Б.А.	581, 651
Верещагина В.В.	206	Гусков В.Ф.	365
Виноградов Д.В.	336	Гуськова Г.Б.	319
Винюков Д.Д.	28	Гутенёва Г.С.	303, 463
Вислобоков А.И.	550	Гюльбякова Х.Н.	283
Витенберг И.Г.	367	Давидов С.Б.	602
Вихарева Е.В.	145	Давренбекова А.С.	564
Вишневская Е.К.	484	Давыдов В.С.	513
Власова С.А.	146	Давыдова В.В.	235
Водорезова Л.А.	288	Дайронас Ж.В.	39
Войнова Н.Н.	379	Данилов Р.С.	460
Волкова А.А.	30	Даргаева Т.Д.	31, 44, 106
Волкова Н.В.	687	Девяткина А.П.	175
Воронович И.В.	677	Девяткина И.А.	175
Вотинцев Н.П.	20	Демина Н.Б.	131, 336
Габриелян Н.В.	596, 597	Демченко Д.В.	158
Гавриленкова О.В.	164	Денисенко О.Н.	90, 108, 122, 159, 502
Гаврилин М.В.	150, 152, 268, 269, 270, 272, 275, 276	Денисенко Т.Ю.	159
Гаврилина Н.И.	598, 617, 695, 737	Дерхо А.Э.	285, 286
Гаврилова М.В.	269, 270, 275, 276	Джумырко С.Ф.	40
Гагин П.А.	307	Джупарова И.А.	615, 616
Гаевая Л.М.	569	Дианов В.М.	287
Гаевый М.Д.	569	Дитковская А.Г.	161
Гайкалов А.В.	599	Дмитриев А.Б.	288
Гаккель В.А.	31	Долгих В.К.	225, 617
Галенко-Ярошевский А.П.	538, 539, 540, 542, 550, 551, 552, 553	Долинская Т.М.	651
Галкин М.А.	34, 42, 50, 79	Доркина Е.Г.	30, 464, 523
Галушина Е.В.	393	Драб А.И.	483
Гартман О.Р.	278	Дремова Н.Б.	619, 691, 716
Гатилов Ю.В.	564	Дрожжина Е.В.	194
Гацан В.В.	602, 707	Дрозд Г.А.	467
Гацко Ю.С.	568	Дударев В.Г.	19
Гейн В.Л.	509	Дудецкая Н.А.	162
Геллер Л.Н.	599, 603, 606, 607, 608, 739	Дукельская Н.К.	227
Германов Н.С.	611	Дуккардт Л.Н.	254
Гималетдинова Д.А.	260	Духанина И.В.	468
Глухова Н.И.	159	Дыгин С.В.	759
Глушко А.А.	279	Дьякова И.Н.	469, 517
Голованенко А.Л.	282	Дьяченко И.А.	471
Головных Н.Н.	93	Евстигнеева Н.И.	753
Гомелаури Н.Г.	753	Егеубаева Р.А.	46
Гончаров Н.Ф.	36	Елисеева Л.М.	40, 42
Гончарова Ю.Е.	460	Еманова А.М.	621
Горохова Т.А.	38	Емец Е.В.	25
Горячкина Е.Г.	116	Еникеева Р.А.	44
		Ерина О.В.	330

Ефимова Л.С.	232	Калашникова Е.В.	637
Ешмагамбетова А.Б.	46	Калинин Д.В.	522
Жаворонкова М.Е.	49	Калмыкова Т.П.	161
Жемчугова И.В.	50	Карапетьян Г.В.	298
Жилякова Е.Т.	197, 228	Карасавиди А.О.	64, 253
Житарь Б.Н.	164	Карбовская Ю.В.	227
Жогло Л.Н.	305	Карева Н.Н.	644
Жохова Е.В.	59	Кармацкая Н.В.	611
Жуков А.В.	551	Карнафель М.А.	36
Журавлева А.Н.	455	Карпенко В.А.	211, 235
Журова С.О.	278	Карпеня Л.И.	480, 481
Забозлаев А.А.	167, 472	Карпова Л.Н.	300
Загитов Г.Н.	287	Касеинова Г.Т.	483
Зазулина В.Е.	407	Каухова И.Е.	215
Зайцев А.А.	540	Кашина А.А.	172
Зайцева Е.Н.	474	Кеменова В.А.	131
Зайцева Ю.В.	571	Кенесов Б.Т.	104
Залесов В.В.	533	Ким В.	758
Зверев Я.Ф.	430	Ким Е.В.	645
Зелеев Н.Х.	287	Ким Н.Е.	65
Зеленков В.Н.	67, 243	Ким Н.О.	65
Зеленцова А.Б.	248, 426	Кимадзе М.И.	647
Зилфикаров И.Н.	57, 290, 291	Киреева А.В.	248, 426
Зимица И.А.	129, 161, 180, 220	Кириллова Н.В.	546
Зиновьева С.П.	401, 402	Кириллова Р.В.	282
Зиэп Нго Т.Т.	59	Киселев А.В.	552
Золотарева Н.Г.	622	Киселевская Е.А.	651
Золотухина Л.А.	623	Клепинин А.А.	174
Зыкова В.С.	624	Климкина Е.А.	484
Зюбр Т.П.	170, 174	Климкина Е.И.	493
Зяблицева Н.С.	150, 152, 268	Клишина И.И.	130, 225, 458, 529
Зяблова О.Н.	430	Клочков С.В.	566
Ибрагимов Т.А.	291	Клочкова С.А.	73
Ивакина С.Н.	626, 628, 743	Кныш О.И.	701
Иванова И.В.	630	Кобелева Е.В.	342
Иванова Л.И.	182, 207	Кобьльченко М.Ю.	652
Иванова М.С.	751	Кобьльченко Н.В.	159
Ивасенко С.А.	118	Ковалева И.В.	241
Ивашев М.Н. ...	428, 471, 491, 502, 503, 512, 513, 545	Ковальская Г.Н.	488
Ивченко А.В.	279, 303	Ковтун А.А.	575
Ивченко О.Г.	635	Ковтун В.Ф.	749
Израилова Г.Г.	178	Ковтун Е.В.	207
Илларионова Е.А.	293	Кодзасова В.Х.	653, 655
Ильина О.П.	488	Кодониди И.П. 279, 303, 305, 432, 433, 491, 498, 503	
Ильиных А.В.	75	Кожевникова Л.С.	402
<u>Исаева И.В.</u>	421	Козаева Л.Т.	67
Исаханов А.Л.	124	Козлова Ж.М.	175
Исашвили Т.Н.	594, 637	<u>Козырев В.А.</u>	755
Итжанова Х.И.	170, 374	Кокорина Н.О.	262
Ишмуратова М.Ю.	62	Комина О.Н.	69
Кабаква Т.И.	582, 602, 617, 645, 652, 668, 675	Компанцев В.А.	18, 150, 152, 268
Кабишев К.Э.	342, 477	Компанцев Д.В.	190, 283, 286, 323, 380
Казакова В.С.	126	Компанцева Е.В.	286, 301, 323, 338
Казарцев И.А.	296	Кондратов С.Ю.	584, 656
Кайдалова А.В.	638	Кондратова Ю.А.	447
Кайшев А.Ш.	639	Кондратьева Н.А.	139
Кайшева Н.Ш. .	138, 597, 639, 640, 642, 643, 659, 714	Коновалов Д.А.	28, 70, 487
Кайшева С.Ш.	643	Коновалов Ю.Б.	487
Калашникова Е.А.	249, 286	Коновалова Д.С.	70

Коноплева Е.В.	489	Лихота Т.Т.	225, 269, 270, 275, 276
Копылов Э.А.	207, 758	Лищук Н.Г.	467
Коренман Я.И.	343	Лобода Л.Н.	586
Корепапова Н.С.	221	Лозовая Г.Ф.	580, 743
Королева Н.Н.	666	Лозовая Е.С.	626
Коростылев С.Н.	313	Лозовицкая-Щербинина Е.Ф.	84, 545
Коротаяева М.С.	38, 49, 71	Лосенкова С.О.	493
Костыро Я.А.	488	Лузик Е.В.	717
Котлова Л.И.	307, 396	Лузянина Е.С.	611
Котова Н.И.	19, 367	Лысенко Т.А.	432, 433
Кошкарлова М.С.	254	Люст Е.Н.	327
Красильщиков А.А.	38	Ляхова Н.С.	535
Краснова А.А.	522, 561	Магомедов М.М.	663
Краснюк И.И.	446	Магонов М.М.	83, 167, 498
Крашенинников В.Л.	758	Мазепина Л.С.	38
Круглов Д.С.	49, 73, 75	Мазурина М.В.	492, 500, 501
Крупская С.Г.	750	Макарова Д.Л.	85, 87
Кудряшова М.Ю.	77	Макарова И.В.	430
Кузнецов А.В.	177	Макарова И.С.	664
Кузнецов П.В.	383, 405	Макарова Л.М.	305, 438, 472, 531
Кузнецова А.А.	300	Максименко Т.И.	130, 182, 394
Кузнецова Л.С.	178	Малкова Т.Л.	214, 259, 327
Кузубов С.М.	656	Малюгин Б.Э.	551
Кузьменко Л.С.	657	Малюк Е.В.	90, 502
Кузьменко Т.А.	539	Малявина В.В.	554
Кузьмина Ю.А.	309	Мамулян Р.Д.	666, 745
Кузьмич Н.Н.	489	Манар А.	666
Кузякова Л.М.	721	Манджиголадзе Т.Ю.	181
Куклин В.Н.	248, 355, 426	Маринина Т.Ф.	130, 205, 207, 211
Кулагин К.Н.	493	Марков М.В.	243
Кулешова С.А.	136, 159, 491, 498, 502, 520, 530	Маркова О.М.	96, 269, 270, 275, 276
Кулибаба Н.И.	207	Марсов Н.Г.	38
Куликова Т.П.	79	Мартиросова Г.А.	301
Куль И.Я.	311	Мартынов А.М.	91, 92
Кульбеков Е.Ф.	460, 506, 523	Мартынов С.Н.	503
Кумышева Л.А.	313	Марченко Н.В.	667, 700
Курегян А.Г.	318	Марченко С.Д.	313
Куркин В.А.	348, 357	Масликова Г.В.	450
Куропятник С.М.	659	Маслова Е.М.	371, 373
Кусова Р.Дз.	81, 110	Матюшина Г.П.	446
Куянцева А.М.	213, 549	Мащенко З.Е.	572
Лазарян Г.Д.	468	Медянцева Э.П.	260
Лазарян Д.С.	235, 319, 369, 371, 373, 394	Мезенова Т.Д.	254, 288, 329
Лалаев Б.Ю.	489	Мелик-Гусейнов В.В.	506, 507
Лампатов В.В.	430	Меликова С.Х.	668
Лапин А.А.	67, 243	Мельникова О.А.	670
Лапочкин О.В.	322	Мельникова О.Г.	36
Лапшина Н.В.	180	Меньков С.В.	16, 438
Ларионов Л.П.	461	Микаэлян М.Ф.	506, 507, 672
Ларский М.В.	250	Минина С.А.	195
Латенкова Н.Ю.	734	Мирзоян С.В.	673
Левшина А.И.	660	Мирович В.М.	93
Легостева А.Б.	158	Миролобова О.В.	666, 683
Лежнева Л.П.	492	Михайлова А.В.	142
Ленчик Н.В.	365	Михайлова С.А.	675, 707
Леонова В.Н.	323	Михайловский А.Г.	145, 382
Лигай Л.В.	16, 83, 535	Михалев А.И.	561
Линникова В.А.	319	Михалев В.А.	509
Литвинова Т.Н.	325	Мичник Л.А.	183

Мичник О.В.	182, 183	Охременко О.С.	196
Мокин П.А.	533	Охремчук Л.В.	607
Мокрушина М.А.	266	Павлова Г.А.	282
Мокшина Н.Я.	330	Павлова Л.П.	753
Молдавер Б.Л.	185, 377, 484	Павлюк О.М.	647
Молчанов А.А.	510, 512	Падону Б.	83
Мороз Т.Л.	702	Паисова Т.В.	606
Москаленко С.В.	513, 566	Пак Л.Ю.	690
Москвин А.В.	402	Палий Е.А.	50
Мошкова Л.В.	677	Панасюк С.Н.	734
Мулина Н.А.	753	Панкова Н.И.	691
Мурашев А.Н.	471, 503	Панкратова О.Г.	197
Мухамадияров Р.А.	187	Пантелеева Н.М.	293
Муцуева С.Х.	305, 432	Пантюхина Е.В.	200
Мыкоц Л.П.	190, 217, 219, 233, 346	Парфейников С.А.	655, 659, 663, 666
Мытыга В.Ю.	233	Парфенов А.А.	101, 124
Н.А. Ефремова	758	Парфёнова И.К.	751
Набатова О.С.	539	Парфентьева Е.П.	464
Назарова Л.Е.	515, 517	Пасько Е.И.	342
Насибуллин Р.С.	360	Пахомова О.А.	330, 343
Настенко А.В.	331	Перфильев А.Б.	692
Небуева Е.С.	484	Петина О.А.	489
Нежинская Г.И.	577	Петров А.Ю.	153, 664, 670
Некрасова М.Ф.	65	Петухова Н.М.	203
Нерсесян З.М.	95	Печинский С.В.	344
Нестерова Т.А.	331	Повыдыш М.Н.	172
Нечаева Е.Б.	333, 336	Погорелов В.И.	140, 167, 205, 206, 207, 213, 472
Нечволод Д.А.	491	Погорельный В.Е.	531
Никитина А.С.	520	Погребняк А.В.	146, 279
Никитина Н.В.	520	Погребняк Л.В.	146
Николаенко М.Н.	571	Подгорная Ж.В.	346, 464
Нильва И.Е.	678	Подлужная А.А.	407
Новиков В.Е.	493	Полинская Т.А.	656
Новиков Ю.Т.	192, 307, 525, 734	Полканова Ю.А.	695
Новикова В.В.	522	Польгалова Н.Н.	382
Новикова Л.Ю.	680, 683	Пономарев В.В.	540, 550, 552
Новосартова В.В.	686	Попов И.В.	103
Нохрин Д.Ф.	356	Попова Е.А.	645, 696
Овод А.И.	687	Попова И.Н.	183
Овчаренко Л.П.	16, 164, 178, 338, 438	Попова О.И.	18, 213, 520, 549
Оганесян Э.Т.	167, 433, 464, 472	Постникова Н.В.	164, 183, 530
Оганова М.А.	481	Потапов А.М.	697
Огурцов Ю.А.	481, 487, 515, 523	Правдивцева О.Е.	348
Одегова Т.Ф.	214, 533	Правдюк М.Ф.	319
Одуладжа Дж. О.	194, 340	Приходько М.А.	531
Ожигова М.Г.	195	Прокапчук И.С.	231
Озимина И.И.	96	Прокопенко И.П.	752, 755
Олейникова О.Н.	96, 472	Проценко Ю.В.	698
Олымская И.С.	311	Пулина Н.А.	145, 533
Опарин С.В.	192, 525	Пучинина Т.Н.	700
Орехов Н.М.	688	Пшеничных А.В.	36
Орловская Т.В.	98, 99, 501	Пшукова И.В.	84
Орлянская А.Е.	522	Пятин Б.М.	220
Ортобаева Ф.С.	529	Раднаев Г.Г.	599
Осипов А.И.	751	Ралдугин В.А.	483
Осипов А.С.	333, 336	Распопов Е.И.	209
Осипов Г.А.	471	Рассказов А.Г.	369
Осипов П.А.	727	Реккандт С.А.	506, 507
Оспанова А.Б.	118	Ремезова И.П.	350

Рендюк Т.Д.	624	Смирнов Л.Д.	493
Родина Ю.С.	701	Смирнова Л.З.	231
Рожкова И.С.	562	Смирнова Л.П.	433, 498
Романцова Н.А.	233	Смирнова М.М.	214
Ротенко А.А.	498	Смолянок Т.А.	307, 396
Рощина Л.Л.	331	Собин Ф.В.	533
Рыжова О.А.	702	Соболева Л.В.	394
Рыкунова И.П.	351	Соколова И.П.	377
Рябинин С.М.	214	Сокольская Т.А.	31, 44, 106, 175
Рязанцев О.Г.	104	Соловьева Т.Л.	355
Савельева Т.А.	190, 346	Сорокин В.В.	215
Савченко В.А.	721	Сорокина Е.А.	112
Савченко Л.Н.	130, 207, 211	Соромытько Ю.В.	114
Саджая Л.А.	464	Сошникова О.В.	126
Садырбеков Д.Т.	104	Спасенков А.И.	546
Саенко А.Ю.	311	Спасенкова О.М.	546
Саканян Е.И.	64, 227, 253, 257, 342, 393, 412, 477, 543	Спасов А.А.	542, 553
Саканян К.М.	106	Спирихин Л.В.	360
Саморядова А.Б.	354	Старчак Ю.А.	22
Самоукова Т.С.	355	Степанов А.С.	705, 713
Сампиев А.М.	200, 536, 554	Степанова Н.Н.	217, 219
Сапожников А.А.	705	Степанова Т.А.	407
Сараева О.А.	356	Степанова Э.Ф.	146, 200, 217, 219, 566
Саркисян К.Х.	535	Степанюк С.Н.	27, 373, 379
Сас Н.П.	319	Стрелков В.Н.	512, 752, 753, 755, 758
Сатдарова Ф.Ш.	357	Стрелкова Л.Ф.	111
Саушкина А.С.	211, 359	Стрелкова М.А.	546
Сахибгареев А.К.	628	Стрельцов Д.А.	380
Сбоева С.Г.	624	Сульчева Н.Ю.	525
Свечникова О.П.	73	Сульдин А.С.	220
Сейдахметова Р.Б.	483	Суманеева Ю.А.	221
Селеменев В.Ф.	330	Сурикова О.В.	382
Селиверстова К.А.	329	Суслина С.Н.	129, 180
Семенкина Е.Н.	213	Сухарева А.А.	287
Семеновых Е.В.	522	Сухих А.С.	383
Сенченко С.П.	272, 323	Сухов Б.Г.	488
Сепп А.Н.	707	Сыроватский И.П.	293
Сергеев В.В.	538, 539, 540, 542	Сыропятов Б.Я.	522, 533, 561
Сергеев Н.С.	536	Сысоева Т.Н.	190
Сергеева Е.О.	464	Тавакалян Р.В.	640, 714
Серебренникова Ю.А.	543	Талдыкина А.А.	388, 391
Серебряная Ф.К.	25, 108	Танская Ю.В.	549
Сетченков М.С.	360	Татаурова Ю.А.	215
Сигова В.И.	365	Таубэ А.А.	393
Сидиков А.Г.	81, 110	Терентьев Е.Ю.	564
Силизерцева О.А.	488	Терехов А.Ю.	464, 523
Симанов И.В.	544	Тираспольская С.Г.	130, 182, 394
Синева Т.Д.	241, 367	Тихомирова О.М.	231
Синотова С.В.	709	Ткачев А.В.	87
Скачилова С.Я.	531	Тлишева З.Ш.	550, 551, 552, 553
Скляревская Н.В.	111	Толкачева И.В.	307, 396, 716
Скорнякова А.Б.	369, 371, 373	Томилина С.А.	554
Скоробогатова Т.А.	545	Топоркова Д.А.	607
Скульте И.В.	464	Тотиков М.Г.	407
Слепян Л.И.	546	Тохсырова Т.М.	81, 110
Смагулова Ф.М.	118, 374	Третьякова Е.В.	677
Смехова И.Е.	377	Туккаева Л.О.	655
Смирнов А.В.	710	Тулеуов Б.И.	118, 374, 483, 559, 564
		Тулеуова Г.Х.	374

Туховская Н.А.	219	Цыбулина М.Г.	301, 319, 373, 394
Тучина Г.Н.	586	Цыганков И.В.	738
Тушина Н.Е.	232	Цыганкова Е.А.	399
Тыжигирова В.В.	404	Цыганкова М.И.	142
Тынчерова А.А.	222	Чагелишвили Н.В.	530
Тюренков И.Н.	717	Чакчир Б.А.	245, 409
Удодов В.В.	561	Чакчир О.Б.	412
Умнова О.А.	718, 721	Чалов А.Л.	739
Усманова С.И.	360	Чалый Г.А.	126
Усов А.В.	551, 552	Чаньшева А.Ф.	287
Устинова Л.В.	724	Чекунова О.И.	589
Устинова С.А.	522	Челомбитько В.А.	39, 49, 99, 124, 529
Утяганова Е.В.	458	Чембарцева И.В.	740
Ушакова В.А.	338	Чемезов С.А.	192
Ушакова Л.С.	269, 275, 276, 399	Чемесова И.И.	231
Фазульязнова Г.Г.	260	Чернова Е.В.	122
Фаттахова А.Н.	260	Чернявская А.	622
Фахириди С.Т.	642	Чесноков А.А.	568
Фахретдинова Е.Р.	360	Чижигов Д.В.	232, 340
Федореев С.А.	430	Чизмилян Е.Э.	741
Федоренко Г.А.	727, 729	Чичканов А.Ю.	365
Федорова Е.В.	401, 402	Чмут В.И.	309
Федорова Е.П.	164, 225	Чотчаева А.Н.-М.	569
Федорова Л.А.	643, 733	Чумакова В.В.	270, 276
Федосеева Г.М.	93, 116	Чурина Т.П.	356
Федосеева Л.М.	296	Шабалдина Ю.И.	414
Фельдман Б.В.	562	Шабанов Ф.В.	642
Филонова Г.Л.	512, 753	Шарипова С.Х.	571
Флисюк Е.В.	227	Шарифгалиева Л.А.	743
Фнан Лекбир	327	Шарова О.В.	416
Фролова Н.Ю.	484	Шаталаев И.Ф.	571, 572
Фурин В.А.	192, 734	Шаталова Т.А.	233
Фурина Е.А.	307	Шатило В.В.	235
Фурса Н.С.	49, 69, 71, 101, 124	Шатохина Н.А.	575
Футорянская Т.Н.	551	Шевченко А.М.	18, 235, 359
Хабаров И.А.	564	Шельдешов Н.В.	325
Хабдолда Г.	118, 374	Шепелева В.В.	577
Хабибова О.М.	404	Шестаков Г.Н.	150, 152, 268, 420
Хаева Ф.К.	319	Шимовонян К.Т.	236
Хазиев Р.Ш.	143, 222	Шихаева П.А.	745
Халахин В.В.	405	Шкарина Т.Н.	421
Халикова М.А.	228	Шкроботько П.Ю.	124
Ханин Ю.В.	675	Шнеур С.Я.	575
Ханина М.А.	5, 23, 65, 77, 85, 87, 119, 262	Шпанько Д.Н.	112
Ханина М.Г.	119	Щекин А.Ф.	759
Харахашян А.А.	598, 737	Щепетина М.Г.	758
Харитонова Н.П.	162	Щербакова Л.И.	423
Харченко А.В.	159	Щербакова О.В.	522
Хасанова Р.М.	116	Щетина А.Ю.	346
Хачатрян М.М.	642, 659, 663	Юнусова С.Г.	122
Хволис Е.А.	221	Юрова Н.А.	426
Хотиль Н.А.	729	Юшков В.В.	509, 533
Хубаева Т.О.	407	Яковлев И.П.	489
Царахова Л.Н.	566	Яковлева Н.Г.	746
Цепилов О.В.	382	Яценко К.В.	509, 533
Цибульская М.В.	724	Яцюк В.Я.	126
Цимбалист Н.А.	407		

Организации, в которых выполнены исследования, опубликованные в настоящем сборнике

1. 1602 Окружной клинический военный госпиталь Северо-Кавказского военного округа, г. Ростов-на-Дону
2. Администрация Кавказских Минеральных Вод, г. Ессентуки
3. Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
4. Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Барнаул
5. АО «Научно-производственный Центр «Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан
6. Астраханская государственная медицинская академия, г. Астрахань
7. Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
8. Белгородский государственный университет, г. Белгород
9. Биолого-почвенный институт Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток
10. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург
11. Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград
12. Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж
13. Воронежская государственная технологическая академия, г. Воронеж
14. Воронежский государственный университет, г. Воронеж
15. Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), г. Москва
16. Всероссийский научный центр биологически активных веществ, г. Старая Купавна
17. ГНУ НИИ пищевых концентратов промышленности и специальной пищевой технологии, г. Москва
18. ГНУ Ставропольский НИИСХ, г. Михайловск
19. ГУ Всероссийский НИИ пивобезалкогольной и винодельческой продукции, г. Москва
20. ГУ Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов, г. Кемерово
21. ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, г. Москва
22. Дагестанский государственный университет, г. Махачкала
23. Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск
24. ДГП «Институт ботаники и фитоинтродукции», г. Алматы, Республика Казахстан
25. Дорожная стоматологическая поликлиника станции Свердловск, г. Екатеринбург
26. ЗАО «Вифитех», п. Оболенск Московской области
27. Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье
28. Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, г. Казань
29. Институт стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва
30. Институт тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина, г. Хабаровск
31. Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург
32. Институт экономики и управления, г. Пятигорск
33. Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск
34. Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск
35. Иркутский институт химии СО РАН, г. Иркутск
36. Казанский государственный медицинский университет, г. Казань
37. Казанский государственный университет, г. Казань
38. Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан

39. Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, г. Караганда, Республика Казахстан
40. Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово
41. Компания «Хабаровская фармация», г. Хабаровск
42. Костромской государственный технологический университет, г. Кострома
43. Краснодарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава», г. Краснодар
44. Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар
45. Курский государственный медицинский университет, г. Курск
46. Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск
47. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва
48. МУП «Аптека № 146», г. Новокубанск
49. МУП «Аптека № 91», г. Владивосток
50. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, г. Москва
51. Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина
52. Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
53. Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск
54. Окружной кардиологический диспансер «ЦД и ССХ», г. Сургут
55. Омская государственная медицинская академия, г. Омск
56. ООО «АНКИТА-ФАРМ», г. Москва
57. ООО «Аптека Реагент», г. Тюмень
58. ООО «Вита-фарм», г. Киров
59. ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»», г. Санкт-Петербург
60. ООО Концерн «Отечественные инновационные технологии» г. Жердевка
61. Отдел специальных экспертиз экспертно-криминалистического центра ГУВД Тюменской области, г. Тюмень
62. Пермская государственная медицинская академия, г. Пермь
63. Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь
64. Пермский государственный университет, г. Пермь
65. Поликлиника Тюменского высшего военно-инженерного командного училища, г. Тюмень
66. Представительство «Новартис Фарма Сервисез Инк.», г. Москва
67. Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск
68. Пятигорский психоневрологический диспансер, г. Пятигорск
69. Пятигорский Центральный военный санаторий, г. Пятигорск
70. Республиканский наркологический диспансер Республики Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ
71. Российская академия естественных наук, г. Москва
72. Российская ассоциация аптечных сетей, г. Москва
73. Российский университет Дружбы Народов, г. Москва
74. Ростовский областной фонд ОМС, г. Ростов-на-Дону
75. Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
76. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург
77. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ
78. Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ
79. Семипалатинская государственная медицинская академия, г. Семипалатинск, Республика Казахстан
80. Сибирский ботанический сад при ТГУ, г. Томск
81. Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск
82. Ставропольское научно-производственное объединение «Пульс», г. Ставрополь
83. Сургутский государственный университет, г. Сургут
84. Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь
85. Тверской государственный университет, г. Тверь
86. Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток

87. Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень
88. Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург
89. Уральский государственный научно-исследовательский институт химии и технологии лекарственных препаратов, г. Екатеринбург
90. Фармацевтическое управление Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ
91. ФГУП Межбольничная аптека УД Президента РФ, г. Москва
92. Филиал Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, г. Пущино
93. Филиал Северо-Кавказского государственного технического университета, г. Пятигорск
94. Филиал ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Ставропольском крае, г. Кисловодск
95. Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, г. Москва
96. Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан
97. Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Содержание

Предисловие.....	3
Фармакогностическое и ботаническое изучение лекарственных растений	4
<i>В.А. Агеев, М.А. Ханина</i> Фармакогностический анализ травы сныти обыкновенной	5
<i>С.М. Адекенов</i> Оригинальные фитопрепараты из растений Казахстана	7
<i>С.А. Бек, А.И. Ахметжанова, С.М. Адекенов</i> Динамика роста и развития серпухи венценосной в сухостепной зоне Центрального Казахстана	14
<i>В.Г. Беликов, С.В. Меньков, Л.П. Овчаренко, А.А. Акопов, Л.В. Лигай</i> Сида многолетняя (<i>Sida paraea</i> Cav.) и хатьма тюрингенская (<i>Lavatera thuringiaca</i> L.) – перспективное растительное сырьё	16
<i>А.Л. Белоусова, В.А. Компанцев, О.И. Попова, А.М. Шевченко</i> Сырьевые особенности травы топинамбура и разработка сиропа на её основе.....	18
<i>М.П. Блинова, В.Г. Дударев, Н.И. Котова</i> Исследование углеводного состава надземной части бубенчика широколистного.....	19
<i>Н.И. Богаевская, Н.П. Вотинцев</i> Аминокислотный и витаминный состав кипрея горного и ослинника двулетнего	20
<i>В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Старчак</i> Исследование водных и спиртовых извлечений из надземной и подземной части подмаренника настоящего	22
<i>Р.И. Валов, М.А. Ханина</i> Фармакогностический анализ травы хамериона узколистного (<i>Chamerion angustifolium</i> (L.) Holub.).....	23
<i>Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Ф.К. Серебряная, Е.В. Емец</i> Особенности строения листа земляники садовой (<i>Fragaria ananassa</i> Duch.).....	25
<i>Н.Н. Вдовенко-Мартынова, С.Н. Степанюк</i> Фенольные соединения гравилата городского (<i>Geum urbanum</i> L.) травы	27
<i>Д.Д. Винюков, Д.А. Коновалов</i> Фитохимическое изучение надземной части полыни однолетней (<i>Artemisia annua</i> L.).....	28
<i>А.А. Волкова, О.А. Андреева, Е.Г. Доркина</i> Предварительные исследования химического состава и биологической активности однолетних побегов вишни обыкновенной (<i>Cerasus vulgaris</i> Mill.)	30
<i>В.А. Гаккель, Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева</i> Определение основных макро- и микродиагностических признаков селеницереуса крупноцветкового – <i>Selenicereus grandiflorus</i> (L.) Britteu et Rose стеблей и цветков	31
<i>М.А. Галкин</i> Разнообразие строения эпидермиса листьев в семействе бобовые (<i>Fabaceae</i>).....	34

<i>Н.Ф. Гончаров, М.А. Карнафель, А.В. Пшеничных, О.Г. Мельникова</i> Исследование органических кислот в некоторых представителях рода боярышник	36
<i>Т.А. Горохова, М.С. Коротаева, Н.Г. Марсов, Л.С. Мазепина, А.А. Красильщиков</i> Изучение элементного состава сырья отдельных лекарственных растений, произрастающих в естественных условиях Ярославской области и выращиваемых в питомнике	38
<i>Ж.В. Дайронас, В.А. Челомбитько</i> Изучение динамики накопления нафтохинонов в корнях синяка русского	39
<i>С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева</i> Особенности микроморфологического строения стебля видов некоторых олиго-монотипных эндемичных родов семейства Campanulaceae Juss. (колокольчиковые)	40
<i>Л.М. Елисеева, М.А. Галкин</i> Морфолого-анатомические особенности листьев некоторых представителей семейства розоцветные (Rosaceae).....	42
<i>Р.А. Еникеева, Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева</i> Характеристика микродиагностических признаков ореха грецкого листьев.....	44
<i>А.Б. Ешмагамбетова, А.И. Ахметжанова, Р.А. Егеубаева, С.М. Адекенов</i> Фармакогностическое изучение репродуктивных органов <i>Helichrysum arenarium</i> (L.) Moench., произрастающего в сухостепной зоне Центрального Казахстана.....	46
<i>М.Е. Жаворонкова, Д.С. Круглов, М.С. Коротаева, В.А. Челомбитько, Н.С. Фурса</i> Масс-спектрометрическое определение макро-, микро- и ультрамикрэлементов в листьях рододендрона золотистого	49
<i>И.В. Жемчугова, М.А. Галкин, Е.А. Палий</i> Сравнительная микроморфологическая характеристика северокавказских видов рода <i>Polygala</i> L. (<i>Polygala alata</i> Galushko, <i>Polygala albovii</i> Kem.-Nat., <i>Polygala alpicola</i> Rupr., <i>Polygala vulgaris</i> L., <i>Polygala Sophiae</i> Tamamsch.)	50
<i>И.Н. Зилфикаров</i> Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (<i>Eucalyptus viminalis</i> L. сем. Myrtaceae)	57
<i>Зиэн Т.Т. Нго, Е.В. Жохова</i> Количественное определение суммы флавоноидов в пустырника японского траве	59
<i>М.Ю. Ишмуратова</i> Анатомическое изучение надземных органов <i>Thymus marschallianus</i> Willd.	62
<i>А.О. Карасавиди, Е.И. Саканян, Бие Берже Уанкпо</i> Получение препаратов лаванды лекарственной цветков и розмарина лекарственного листьев	64
<i>Н.Е. Ким, Н.О. Ким, М.А. Ханина, М.Ф. Некрасова</i> Изучение биологически активных веществ в растениях семейства грушанковых ортилия однобокая (<i>Orthilia secunda</i> (L.) House) и грушанка круглолистная (<i>Pyrola rotundifolia</i> L.), собранных в различных регионах Сибири.....	65
<i>Л.Т. Козаева, А.А. Лапин, В.Н. Зеленков</i> Определение содержания биологически активных веществ в растительном сырье лабазника вязолистного	67
<i>О.Н. Комина, Н.С. Фурса</i> Получение и исследование полисахаридного комплекса листьев малины обыкновенной.....	69
<i>Д.А. Коновалов, Д.С. Коновалова</i> Элементный состав надземной части пиретрума девичьего (<i>Pyrethrum parthenium</i>)	70

<i>М.С. Коротаева, Н.С. Фурса</i>	
Сезонная динамика накопления фенольных соединений в побегах багульника болотного.....	71
<i>Д.С. Круглов, А.С. Агапкина, О.П. Свечникова, С.А. Клочкова</i>	
Спектрофотометрическое определение суммы фенолкарбоновых кислот некоторых растений семейства Boraginaceae	73
<i>Д.С. Круглов, А.В. Ильиных</i>	
Исследование некоторых соединений фенольной природы в вегетативных и генеративных органах черники обыкновенной (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.).....	75
<i>М.Ю. Кудряшова, М.А. Ханина</i>	
Перспективы исследования лабазника вязолистного	77
<i>Т.П. Куликова, М.А. Галкин</i>	
Микроморфологическое строение черешка и эпидермы листа пяти видов Магнолиофит.....	79
<i>Р.Дз. Кусова, А.Г. Сидаков, Т.М. Тохсырова</i>	
Влияние высокогорья на содержание дубильных веществ лещины обыкновенной.....	81
<i>Л.В. Лигай, Б. Падону, М.М. Магонов</i>	
Химическое исследование полисахаридного комплекса растения <i>Caesalpinia bonduc</i> (<i>Caesalpinaceae</i>), произрастающего на африканском континенте (Республика Бенин), и изучение его токсичности.....	83
<i>Е.Ф. Лозовицкая-Щербинина, И.В. Пшукова</i>	
Минеральный состав лекарственного растительного сырья, обладающего противодиабетическим действием	84
<i>Д.Л. Макарова, М.А. Ханина, В.П. Амельченко</i>	
Фармакогностическое исследование полыни понтийской (<i>Artemisia pontica</i> L.)	85
<i>Д.Л. Макарова, М.А. Ханина, А.В. Ткачев, В.П. Амельченко</i>	
Эфирное масло полыни понтийской (<i>Artemisia pontica</i> L.).....	87
<i>Е.В. Малюк, О.Н. Денисенко</i>	
Нормативные исследования сырья (травы) сабельника болотного.....	90
<i>А.М. Мартынов</i>	
Исследование полисахаридного комплекса фиалки одноцветковой – <i>Viola uniflora</i> L.....	91
<i>А.М. Мартынов</i>	
Фенолкарбоновые кислоты надземной части фиалки двухцветковой	92
<i>В.М. Минович, Г.М. Федосеева, Н.Н. Головных, Г.И. Бочарова</i>	
Динамика накопления флавоноидов и дубильных веществ в душицы обыкновенной траве, культивируемой в Прибайкалье.....	93
<i>З.М. Нерсесян</i>	
Кумарины травы кориандра посевного	95
<i>И.И. Озимина, О.Н. Олейникова, О.М. Маркова</i>	
Витамины и органические кислоты плюща обыкновенного.....	96
<i>Т.В. Орловская</i>	
Разработка характеристик подлинности и доброкачественности клоповника посевного семян	98
<i>Т.В. Орловская, В.А. Челомбитько</i>	
Морфолого-анатомическое изучение семян и листьев клоповника посевного.....	99
<i>А.А. Парфенов, Н.С. Фурса</i>	
Изучение аминокислотного состава подземных и надземных органов пустырника пятилопастного.....	101

<i>И.В. Попов</i>	
Рациональное использование сырья кровохлёбки лекарственной	103
<i>Д.Т. Садырбеков, О.Г. Рязанцев, Б.Т. Кенесов, Г.А. Атажанова, С.М. Адекенов</i>	
Компонентный состав эндемичных видов полыни флоры Казахстана.....	104
<i>К.М. Саканян, Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева</i>	
Изучение анатомо-диагностических признаков лекарственного растительного сырья фукуса пузырчатого слоевищ (<i>Fucus vesiculosus</i> L.).....	106
<i>Ф.К. Серебряная, О.Н. Денисенко</i>	
Микроморфологические особенности строения стебля хохлатки коническикорневой (<i>Corydalis conorrhiza</i> Ledeb.).....	108
<i>А.Г. Сидаков, Р.Дз. Кусова, Т.М. Тохсырова</i>	
Ресурсное исследование тысячелистника обыкновенного в равнинно-горных районах республики Северная Осетия – Алания	110
<i>Н.В. Склярёвская, Л.Ф. Стрелкова</i>	
Полисахариды сабельника болотного (<i>Comarum palustre</i> L.).....	111
<i>Е.А. Сорокина, Д.Н. Шпанько</i>	
Изучение взаимосвязи между семейственной принадлежностью лекарственных растений и их склонностью или устойчивостью к поражениям внутренними паразитами	112
<i>Ю.В. Соромытько</i>	
Микроморфологическое исследование стебля и эпидермы листа дубровника белого (<i>Teucrium polium</i> L.) и дубровника обыкновенного (<i>Teucrium chamaedrys</i> L.).....	114
<i>Г.М. Федосеева, Г.И. Бочарова, Е.Г. Горячкина, Р.М. Хасанова</i>	
Фармакогностическое изучение представителей сем. Asteraceae, произрастающих в Восточной Сибири.....	116
<i>Г. Хабдолда, С.А. Бек, Ф.М. Смагулова, С.А. Ивасенко, А.Б. Оспанова, Б.И. Тулеуов, У.А. Балтаев, С.М. Адекенов</i>	
Возрастная динамика содержания экидистерона в разных органах серпухи венценосной, культивируемой в Центральном Казахстане	118
<i>М.Г. Ханина, М.А. Ханина</i>	
Фармакогностическое исследование репейничка волосистого	119
<i>Е.В. Чернова, О.Н. Денисенко, С.Г. Юнусова</i>	
Изучение некоторых показателей семян и масла <i>Oenothera biennis</i>	122
<i>П.Ю. Шкроботько, А.А. Парфенов, А.Л. Исаханов, В.А. Челомбитько, Н.С. Фурса</i>	
Макро- и микроэлементы подземных и надземных органов валерианы амурской и валерианы колхидской.....	124
<i>В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый, О.В. Сошникова, В.С. Казакова</i>	
Органические кислоты травы мелколестника острого (<i>Erigeron acer</i> L.).....	126
Технология лекарственных препаратов и БАД: поиски и решения.....	128
<i>С.К. Алексеева, С.Н. Суслина, И.А. Зимина</i>	
Разработка состава и контроль качества таблетированной лекарственной формы лоратадина.....	129
<i>Г.В. Алфимова, Т.Ф. Маринина, И.И. Клишина, Т.И. Максименко, С.Г. Тираспольская, Л.Н. Савченко</i>	
Разработка технологии и стандартизация стоматологической лекарственной пасты с метилурацилом и этакридина лактатом	130

<i>М.Н. Анурова, Н.Б. Демина, В.А. Кеменова, Е.В. Великая</i> Изучение биофармацевтических аспектов технологии получения таблеток алпизарина ретард.....	131
<i>Г.А. Атажанова</i> Технология комплексной химической переработки эфирномасличного сырья.....	134
<i>Е.А. Беловолова, С.А. Кулешова</i> Биофармацевтические исследования стоматологического геля «Дентолипт».....	136
<i>Л.А. Бережная, Н.Ш. Кайшева</i> Выделение и фракционное разделение углеводов свекловичных выжимок	138
<i>О.А. Блинова, Н.А. Кондратьева</i> Разработка технологической схемы получения экстракта из сбора противовоспалительного, ранозаживляющего и антимикробного действия	139
<i>О.В. Бобылёв, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов</i> Изучение структурно-механических свойств мази с сухим экстрактом хамериона колхидского	140
<i>М.А. Буракова, М.И. Цыганкова, А.В. Михайлова, Е.П. Ананьева</i> Разработка состава и технологии геля для лечения и профилактики хронической венозной недостаточности	142
<i>Е.М. Валиева, Р.Ш. Хазиев</i> Определение оптимальных соотношений сырья и воды при приготовлении настоев золотарника канадского	143
<i>Е.В. Вихарева, Л.К. Бабиян, Н.А. Пулина, А.Г. Михайловский</i> О выполнении комплексных выпускных работ интернов на кафедре фармацевтической технологии	145
<i>С.А. Власова, Э.Ф. Степанова, А.В. Погребняк, Л.В. Погребняк</i> Новый подход к изучению химической совместимости компонентов биологически активных добавок и лекарственных форм методами квантовой химии и молекулярной динамики	146
<i>М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев, Г.Н. Шестаков, Т.М. Васина, Н.С. Зяблицева</i> Разработка технологии и норм качества препарата «Овесол®»	150
<i>М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев, Г.Н. Шестаков, Н.С. Зяблицева, Т.М. Васина</i> Разработка технологии препарата «Атероклефит®»	152
<i>М.А. Гофенберг, А.Ю. Петров, В.В. Базарный</i> Сравнительная оценка влияния различных таблетированных форм кислоты ацетилсалициловой на гемостаз	153
<i>И.В. Гранкина</i> Определение технологических характеристик цветков бархатцев.....	155
<i>А.А. Гурусова, Н.Н. Богдашев</i> Экстракция низкомолекулярных соединений из стебля льна	156
<i>Д.В. Демченко, А.Б. Легостева</i> Разработка гранул гипогликемического действия на основе черники и женьшеня листьев	158
<i>О.Н. Денисенко, Н.В. Кобыльченко, Т.И. Блинова, С.А. Кулешова, А.В. Харченко, Т.Ю. Денисенко, Н.И. Глухова</i> Фармакотехнологические исследования по разработке фитокомплекса из смеси трёх видов лекарственного растительного сырья.....	159
<i>А.Г. Дитковская, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, И.А. Зимица</i> Биофармацевтическое исследование таблетированной лекарственной формы триметазида	161

<i>А.Г. Дитковская, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, И.А. Зимина</i> Получение пролонгированных таблеток противоишемического действия.....	161
<i>Н.А. Дудецкая, Т.В. Астахова, Н.П. Харитонова</i> Изучение возможности получения шлемника байкальского настойки из травы культивируемого растения.....	162
<i>Б.Н. Житарь, Е.П. Федорова, Л.П. Овчаренко, Н.В. Постникова, О.В. Гавриленкова</i> Разработка технологии и условий анализа мази на основе суммы алкалоидов чистотела большого.	164
<i>А.А. Забозлаев, Э.Т. Оганесян, В.И. Погорелов, М.М. Магонов</i> Разработка способа получения комплекса макро- и микроэлементов яичной скорлупы в виде сукцинатов	167
<i>Т.П. Зюбр, К.В. Беспярых</i> Разработка технологии и норм качества сухого экстракта берёзы листьев.....	170
<i>Х.И. Итжанова</i> Разработка технологии гранулированной формы препарата «Салсоколлин».....	170
<i>А.А. Кашина, М.Н. Пovyдыш, Т.В. Астахова</i> Выбор рациональных условий экстрагирования иридоидных гликозидов из надземной части зеленчука жёлтого	172
<i>А.А. Клепинин, Т.П. Зюбр</i> Разработка технологии сухого экстракта черники обыкновенной побегов.....	174
<i>Ж.М. Козлова, А.П. Девяткина, И.А. Девяткина, Т.А. Сокольская</i> Разработка оптимального состава ректальной мази с сухим экстрактом арники	175
<i>А.В. Кузнецов</i> Корректирующие вспомогательные вещества в производстве таблетированных лекарственных препаратов.....	177
<i>Л.С. Кузнецова, Л.П. Овчаренко, Г.Г. Израилова, Е.С. Ващенко</i> Разработка оптимального состава гранул рифампицина и изониазида	178
<i>Н.В. Лапина, К.В. Алексеев, И.А. Зимина, С.Н. Суслина</i> Разработка состава, технологии и стандартизация капсул бемитила.....	180
<i>Т.Ю. Манджиголадзе</i> Выбор вспомогательных веществ для мази с густым экстрактом солодкового корня и этакридина лактатом	181
<i>О.В. Мичник, Т.И. Максименко, С.Г. Тираспольская, Г.В. Алфимова, Л.И. Иванова</i> Разработка технологии и способов анализа капсул с фенитоином	182
<i>Л.А. Мичник, Н.В. Постникова, О.В. Мичник, И.Н. Попова</i> Разработка технологии суппозиторий с амоксиклавом и дротаверина гидрохлоридом.....	183
<i>Б.Л. Молдавер</i> О специфике исследования микронизации лекарственных веществ.....	185
<i>Р.А. Мухамадияров, А.В. Веремеев</i> Характеристика липосом, полученных методами ультразвуковой сонификации и экструзии	187
<i>Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь, Т.Н. Сысоева, Д.В. Компанцев</i> Изучение поверхностно-активных свойств водных растворов высокомолекулярных соединений....	190
<i>Ю.Т. Новиков, В.Н. Ананьев, В.А. Фурин, С.В. Опарин, С.А. Чемезов</i> Разработка рецептуры и технологии изготовления лекарственных стоматологических шин.....	192

<i>Дж. О. Одуладжа, Е.В. Дрожжина</i> Выбор условий экстрагирования корневищ сабельника болотного.....	194
<i>М.Г. Ожигова, С.А. Минина</i> Технология гранулирования экстрактов из листьев крапивы двудомной и травы горца птичьего	195
<i>О.С. Охременко</i> Экстракция полисахаридов из плодов софоры японской в присутствии поверхностно-активных веществ.....	196
<i>О.Г. Панкратова, Е.Т. Жилякова</i> Корригирование горького вкуса модельных смесей для создания детских лекарственных форм на основе буквицы лекарственной.....	197
<i>Е.В. Пантюхина, Э.Ф. Степанова, А.М. Сампиев</i> Биофармацевтические и реологические исследования по выбору оптимального состава мази с экстрактом донника лекарственного	200
<i>Н.М. Петухова, В.В. Гришин, В.В. Азарова, М.А. Буракова</i> Изучение сорбционной способности полисахаридного комплекса надземной части яснотки белой и яснотки пурпурной.....	203
<i>В.И. Погорелов, Е.Ю. Благоразумная, Т.Ф. Маринина</i> Определение технологических показателей и кинетики высвобождения бактерицида из суппозитория.....	205
<i>В.И. Погорелов, В.В. Верецагина, И.В. Гранкина</i> Способы получения масляных и спиртовых извлечений из цветков бархатцев (<i>Tagetes patula</i> L.)....	206
<i>В.И. Погорелов, Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Э.А. Копылов, Л.И. Иванова, Е.В. Ковтун, Н.И. Кулибаба, Г.В. Алфимова</i> Стоматологическая паста с жидкими экстрактами календулы и душицы лекарственной.....	207
<i>Е.И. Распопов</i> Композиции солей лечебных минеральных вод и физико-химические основы их расчётов	209
<i>Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, В.А. Карпенко, А.С. Саушкина</i> Разработка состава, технологии и анализа стоматологической мази с иодопионом	211
<i>Е.Н. Семенкина, О.И. Попова, А.М. Куянцева, В.И. Погорелов</i> Обоснование технологии экстракта хвоща полевого жидкого и изучение его пилотропной активности.....	213
<i>М.М. Смирнова, Т.Л. Малкова, Е.Б. Бабушкина, Т.Ф. Одегова, С.М. Рябинин</i> Разработка состава, технологии и стандартизация детской лекарственной формы «Пирацетама раствор 33%»	214
<i>В.В. Сорокин, И.Е. Каухова, В.А. Вайнштейн, Ю.А. Татаурова</i> Влияние экстрагентов и способов экстрагирования зверобоя продырявленного травы на выход биологически активных веществ	215
<i>Н.Н. Степанова, Э.Ф. Степанова, Л.П. Мыкоц</i> Изучение кинетики набухания льна семян	217
<i>Н.Н. Степанова, Э.Ф. Степанова, Н.А. Туховская, Л.П. Мыкоц</i> Влияние ПАВ на выход гидрофильных веществ в процессе двухфазной экстракции шиповника плодов.....	219
<i>А.С. Сульдин, К.В. Алексеев, Б.М. Пятин, И.А. Зимина</i> Изучение зависимости силы выталкивания и прочности модельных таблеток психостимулирующего препарата ладастен от давления прессования.....	220

<i>Ю.А. Суманеева, Н.С. Корепанова, Е.А. Хволис</i> Создание экстракционных препаратов и гранул пастушьей сумки травы	221
<i>А.А. Тынчерова, Р.Ш. Хазиев</i> Изучение экстрагируемости флавоноидов липы сердцевидной в водные извлечения	222
<i>Е.П. Федорова, Т.Т. Лихота, В.К. Долгих, И.И. Клишина</i> Разработка и анализ мягкой лекарственной формы на основе биологически активных веществ девясила высокого листьев	225
<i>Е.В. Флисюк, Е.И. Саканян, Ю.В. Карбовская, Н.К. Дукельская</i> Сравнительный анализ аппаратуры для нанесения плёночных покрытий на таблетки	227
<i>М.А. Халикова, Е.Т. Жилиякова</i> Интенсификация процесса извлечения биологически активных веществ из сухих листьев амаранта путём определения оптимального режима измельчения	228
<i>И.И. Чемесова, О.М. Тихомирова, И.С. Прокапчук, Л.З. Смирнова</i> Полынь Сиверса – перспективный источник лекарственных препаратов	231
<i>Д.В. Чижиков, Л.С. Ефимова, Н.Е. Тушина, М.В. Богма</i> Разработка технологии и анализа лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья	232
<i>Т.А. Шаталова, Л.П. Мыкоц, А.Ю. Айрапетова, Н.А. Романцова, В.Ю. Мытыга</i> Разработка технологии сиропа отхаркивающего действия	233
<i>А.М. Шевченко, Д.С. Лазарян, В.В. Шатило, В.А. Карпенко, В.В. Давыдова</i> Разработка и исследование шипучих напитков с пыльцы экстрактом	235
<i>К.Т. Шимовонян</i> Разработка состава и исследование липосомальных лечебно-профилактических средств для волос	236
Исследование и стандартизация биологически активных соединений	240
<i>Г.М. Алексеева, Т.Д. Синева, И.В. Ковалева</i> Применение спектрофотометрии для количественного определения компонентов сиропа неврологического действия для детей	241
<i>В.В. Амосов, В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, М.В. Марков</i> Антиоксидантная ёмкость спиртовых экстрактов из некоторых видов рода лабазник (<i>Filipendula</i>) ..	243
<i>В.Ф. Апраксин, Б.А. Чакчир</i> Определение содержания кофеина в водных растворах методом высокоэффективной газовой хроматографии с фотоионизационным детектированием	245
<i>Е.А. Бадягин, А.В. Киреева, А.Б. Зеленцова, В.Н. Куклин</i> Химико-токсикологическое исследование диклофенака натрия	248
<i>В.Г. Беликов, Е.А. Калашиникова</i> Гравиметрический и хроматографический анализ полисахаридов, содержащихся в чаге	249
<i>В.Г. Беликов, М.В. Ларский</i> Разработка и валидация фотометрической методики количественного определения кислоты салициловой в субстанции салифена	250
<i>Бие Берже Уанкпо, Е.И. Саканян, А.О. Карасавиди</i> Стандартизация и контроль качества эфирного масла и препаратов на основе ромашки аптечной (<i>Chamomilla recutita</i> L.)	253

<i>Е.Ю. Благоразумная, Т.Д. Мезенова, Н.В. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, М.С. Кошкарлова</i> Использование тонкослойной хроматографии для подтверждения подлинности и определения продуктов деструкции бактерицида	254
<i>Л.А. Буданцев, Е.И. Саканян</i> Разработка комплексного подхода к выявлению фальсификатов лекарственных средств группы сульфаниламидов	257
<i>Р.М. Булатов, Т.Л. Малкова</i> Разработка методики обнаружения прометазина при химико-токсикологических исследованиях с применением капиллярной газо-жидкостной хроматографии	259
<i>Р.М. Варламова, Э.П. Медянцева, Д.А. Гималетдинова, Г.Г. Фазульязнова, А.Н. Фаттахова, Г.К. Будников</i> Антидепрессанты пиразидол и флуоксетин как объекты анализа с помощью моноаминоксидазных биосенсоров	260
<i>В.В. Величко, Н.О. Кокорина, М.А. Ханина</i> Изучение гидроксикоричных кислот надземной и подземной частей лопуха войлочного.....	262
<i>Е.Н. Вергейчик, М.А. Мокрушина, Л.Б. Губанова</i> Получение и изучение комплексных соединений индия с аминокислотами	266
<i>М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев, Г.Н. Шестаков, Н.С. Зяблицева, Т.М. Васина</i> Разработка норм качества препарата «Атероклефит®»	268
<i>М.В. Гаврилин, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, Л.С. Ушакова, М.В. Гаврилова</i> Определение основных числовых показателей масла смородины чёрной.....	269
<i>М.В. Гаврилин, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, В.В. Чумакова, М.В. Гаврилова</i> Основные физико-химические показатели масла амаранта.....	270
<i>М.В. Гаврилин, С.П. Сенченко, Р.М. Гусов</i> Использование ВЭЖХ и капиллярного электрофореза для количественного определения некоторых фенольных соединений в мяты перечной листьях.....	272
<i>М.В. Гаврилин, Л.С. Ушакова, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, М.В. Гаврилова</i> Изучение жирнокислотного состава масла смородины чёрной.....	275
<i>М.В. Гаврилин, В.В. Чумакова, Л.С. Ушакова, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, М.В. Гаврилова</i> Изучение жирнокислотного состава масла амаранта	276
<i>О.Р. Гартман, С.О. Журова</i> Изучение молекулярно-массового состава хитозана и возможности его применения в фармации....	278
<i>А.А. Глушко, И.П. Кодониди, А.В. Ивченко, А.В. Погребняк</i> Количественное исследование взаимосвязи структура – антиаллергическая активность в рядах производных 4-оксопиримидина и стирилхромона.....	279
<i>А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова, Г.А. Павлова</i> Спектрофотометрическое определение хлоргексидина биглюконата в плёнках реминерализующего действия	282
<i>Х.Н. Гюльбякова, Д.В. Компанцев</i> Исследование стабильности натрия диклофенака в мази с глюкозамина гидрохлоридом.....	283
<i>А.Э. Дерхо</i> Определение посторонних примесей в гранулах противоартрозного действия методом ВЭЖХ.....	285
<i>А.Э. Дерхо, Е.В. Компанцева, Д.В. Компанцев, Е.А. Калашникова</i> Изучение взаимодействия глюкозамина гидрохлорида с различными гелеобразователями.....	286

<i>В.М. Дианов, А.А. Сухарева, Г.Н. Загитов, Н.Х. Зелеев, А.Ф. Чанышева</i> Синтез и электронные спектры 3-метилзамещённых 6Н-8-метилтиазоло[2,3-f]ксантина.....	287
<i>А.Б. Дмитриев, Т.Д. Мезенова, Л.А. Водорезова</i> Градуировочные функции в количественной планарной хроматографии.....	288
<i>И.Н. Зилфикаров</i> Разработка методик стандартизации валерианы корневищ с корнями свежих и её фитопрепаратов	290
<i>И.Н. Зилфикаров, Т.А. Ибрагимов</i> Разработка методик анализа исходного сырья и препаратов алоэ древовидного	291
<i>Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, Н.М. Пантелеева, Е.М. Артасюк</i> Количественное определение производных изоникотиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	293
<i>И.А. Казарцев, Л.М. Федосеева</i> Разработка методики внутригрупповой идентификации мидокалма методом ТСХ-скрининга	296
<i>Г.В. Каранетьян</i> Разработка методики количественного определения аминалона в суппозиториях	298
<i>Л.Н. Карпова, А.А. Кузнецова</i> Изучение хроматографического поведения пестицидов класса неоникотиноидов при их определении методом тонкослойной хроматографии	300
<i>Е.В. Компанцева, Г.А. Мартиросова, М.Г. Цыбулина</i> Изолирование и определение триметазидина в моче.....	301
<i>И.П. Кодониди, А. Дж. Алькаф, Г.С. Гутенёва, А.В. Ивченко</i> Логико-структурное обоснование, целенаправленный синтез и результаты иммуотропной активности N-арилсульфоновых производных 1,3-диазинона-4	303
<i>И.П. Кодониди, Л.М. Макарова, С.Х. Муцуева, С.Н. Бачманова, Л.Н. Жогло</i> Молекулярное конструирование, целенаправленный синтез и антигипоксическая активность N- арилпроизводных 1,3-диазинона-4	305
<i>Л.И. Котлова, Т.А. Смолянюк, И.В. Толкачева, Ю.Т. Новиков, Е.А. Фурина, П.А. Гагин</i> Изучение вопросов стандартизации лекарственных желатиновых плёнок, содержащих метиленовый синий, метилурацил, метронидазол	307
<i>Ю.А. Кузьмина, Л.И. Громова, В.И. Чмут</i> Графический метод определения осмолярности электролитных инфузионных растворов.....	309
<i>И.Я. Куль, А.Ю. Саенко, И.С. Олымская</i> Стандартизация детского противотуберкулёзного сиропа, содержащего этионамид.....	311
<i>Л.А. Кумышева, С.Н. Коростылев, С.Д. Марченко</i> Молекулярные маркеры как средство обеспечения качества лекарственных средств (Обзор).....	313
<i>А.Г. Курегян</i> Изучение размеров частиц магнетита, полученных разными способами.....	318
<i>Д.С. Лазарян, Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова, М.Г. Цыбулина, М.Ф. Правдюк, Ф.К. Хаева, Н.П. Сас</i> Разработка методик анализа флупиртина малеата с помощью тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии	319
<i>О.В. Лапочкин</i> Методика получения комплексных соединений ванадила с различными аминокислотами: глицин, α-аланин, β-аланин	322

<i>В.Н. Леонова, С.П. Сенченко, Е.В. Компанцева, Д.В. Компанцев</i> Определение 5-гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений в таблетках, содержащих кетопрофен и глюкозамина сульфат	323
<i>Т.Н. Литвинова, О.В. Балачевская, Н.В. Шельдешов</i> Проблемы химического образования студентов-фармацевтов, возможные пути их решения.....	325
<i>Е.Н. Люст, Т.Л. Малкова, Фнан Лекбир</i> К вопросу химико-токсикологического анализа тианептина, используемого в не медицинских целях	327
<i>Т.Д. Мезенова, К.А. Селиверстова</i> Изучение аминокислотного состава травы василька восточного	329
<i>Н.Я. Мокшина, О.В. Ерина, В.Ф. Селеменев, О.А. Пахомова</i> Спектрофотометрическое определение ароматических аминокислот и рутина при совместном присутствии в растворе.....	330
<i>Т.А. Нестерова, А.В. Настенко, Л.Л. Рощина</i> Использование хромато-масспектрометрии для идентификации, контроля чистоты и фальсификации некоторых отечественных бензодиазепинов	331
<i>Е.Б. Нечаева, В.Л. Багирова, А.С. Осипов</i> Применение хроматографических колонок с новыми типами сорбентов для анализа органических нитратов	333
<i>Е.Б. Нечаева, А.С. Осипов, Д.В. Виноградов, Н.Б. Демина</i> Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа фосфатов рибофлавина в препарате гепатосан	336
<i>Л.П. Овчаренко, Е.В. Компанцева, В.А. Ушакова</i> Использование тонкослойной хроматографии для анализа этамбутола гидрохлорида и изониазида в гранулах	338
<i>Дж. О. Одуладжа, Д.В. Чижиков</i> Стандартизация корневищ сабельника болотного экстракта сухого по дубильным веществам.....	340
<i>Е.И. Пасько, Е.И. Саканян, К.Э. Кабишев, Е.В. Кобелева</i> Разработка и стандартизация субстанции для жидкой лекарственной формы на основе медных производных хлорофилла (МПХ).....	342
<i>О.А. Пахомова, Я.И. Коренман</i> Раздельное определение тирозина и триптофана в концентратах на основе гидрофильных растворителей методом кондуктометрического титрования	343
<i>С.В. Печинский</i> Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения кофеина в многокомпонентном лекарственном препарате	344
<i>Ж.В. Подгорная, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, А.Ю. Щетина</i> Физико-химическое исследование водорастворимого полисахаридного комплекса, выделенного из цветков бархатцев распростертых (<i>Tagetes patula</i> L.)	346
<i>О.Е. Правдивцева, В.А. Куркин</i> Проблемы стандартизации препаратов зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	348
<i>И.П. Ремезова</i> Исследование влияния рН среды на антиоксидантную активность пищевых растений сем. Rosaceae.....	350
<i>И.П. Рыкунова, Е.Н. Вергейчик, Л.Б. Губанова</i> Изучение растворимости в системе кальция глюконат – кальция лактат.....	351

<i>А.Б. Саморядова</i> Разработка методики получения цинка селенита.....	354
<i>Т.С. Самоукова, В.Н. Куклин, Е.С. Бушуев, Т.Л. Соловьева</i> Определение этамбутола в биологических жидкостях и вещественных доказательствах.....	355
<i>О.А. Сараева, Д.Ф. Нохрин, Т.П. Чурина</i> Изучение кинетики деструкции лидокаина гидрохлорида в инъекционном растворе производства ФЗ «ЭГИС» АО (Будапешт, Венгрия).....	356
<i>Ф.Ш. Сатдарова, В.А. Куркин</i> Перспективы использования схизандрина в фармакопейном анализе в качестве государственного стандартного образца.....	357
<i>А.С. Саушкина, А.М. Шевченко, Т.Ю. Арчинова</i> Изучение таблеток дротаверина шипучих в процессе хранения	359
<i>М.С. Сетченков, С.И. Усманова, Ю.Г. Афанасьева, Е.Р. Фахретдинова, Л.В. Спирихин, Р.С. Насибуллин</i> Взаимодействие некоторых молекул группы флавоноидов с фосфатидилхолином.....	360
<i>В.И. Сигова, Н.В. Ленчик, В.Ф. Гуськов, А.Ю. Чичканов</i> Валидационная оценка методик количественного определения кислоты глутаминовой	365
<i>Т.Д. Синева, И.Г. Витенберг, Н.И. Котова, М.П. Блинова</i> Сравнительная оценка методов количественного определения сорбита в сиропе	367
<i>А.Б. Скорнякова, Д.С. Лазарян, А.Г. Рассказов</i> Разработка условий газохроматографического анализа галоперидола при комбинированных отравлениях.....	369
<i>А.Б. Скорнякова, Е.М. Маслова, Д.С. Лазарян</i> Микрокристаллоскопический анализ галоперидола.....	371
<i>А.Б. Скорнякова, Е.М. Маслова, С.Н. Степанюк, Д.С. Лазарян, М.Г. Цыбулина</i> Идентификация амитриптилина, галоперидола и тригексифенидила в моче методом тонкослойной хроматографии.....	373
<i>Ф.М. Смагулова, Г. Хабдолда, Х.И. Итжанова, Г.Х. Тулеуова, Т.А. Арыстанова, Б.И. Тулеуов, С.М. Адекенов</i> Стандартизация серпухи венценосной (<i>Serratula coronata</i> L.) экстракта сухого и разработка на его основе пероральной лекарственной формы «Экдифит».....	374
<i>И.Е. Смехова, О.А. Ватанская, Б.Л. Молдавер, И.П. Соколова</i> Изучение растворения и антимикробной активности дженериков рифампицина	377
<i>С.Н. Степанюк, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Н.Н. Войнова</i> Определение каротиноидов в масле перца однолетнего и содержащей его мази.....	379
<i>Д.А. Стрельцов, Д.В. Компанцев</i> Изучение степени и скорости высвобождения бишофита и глюкозамина гидрохлорида из мазей на различных основах	380
<i>О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшалова, О.В. Цепилов, М.И. Вахрин</i> Реакции производных 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с бинуклеофилами	382
<i>А.С. Сухих, П.В. Кузнецов</i> Новый тандемный хроматографический способ выделения и очистки гуминовых кислот и их аналогов из природных объектов и лекарственных препаратов.....	383

<i>А.А. Талдыкина</i>	
Изучение стабильности лекарственных веществ в многокомпонентной лекарственной форме противоязвенного действия.....	388
<i>А.А. Талдыкина, Е.Н. Вергейчик, Л.Б. Губанова</i>	
Сравнительное изучение стабильности облепихового масла и его соединения включения	391
<i>А.А. Таубэ, Е.И. Саканян, Е.В. Галушина</i>	
Флуориметрическая методика определения кислоты аскорбиновой с использованием в качестве окислителя раствора меди (II) ацетата	393
<i>С.Г. Тираспольская, Л.В. Соболева, Т.И. Максименко, Д.С. Лазарян, М.Г. Цыбулина, Г.В. Алфимова</i>	
Химико-токсикологический анализ фенитоина и фенобарбитала при совместном присутствии.....	394
<i>И.В. Толкачева, Л.И. Котлова, Т.А. Смолянюк</i>	
Использование фотометрических методов анализа в комплексной оценке лекарственных желатиновых плёнок, содержащих метронидазол	396
<i>Л.С. Ушакова, О.Д. Губанов, Е.А. Цыганкова</i>	
Изучение жирнокислотного состава масел дурнишника калифорнийского и змееголовника молдавского	399
<i>Е.В. Федорова, Е.А. Бахтин, Н.И. Баранова, С.П. Зиновьева</i>	
Синтез и структура новых терапевтических средств для лечения сахарного диабета на основе ванадия	401
<i>Е.В. Федорова, Л.С. Кожевникова, С.П. Зиновьева, А.В. Москвин</i>	
Изучение процесса формирования комплексных соединений на основе полигидроксипиримидинов методом кондуктометрического титрования.....	402
<i>О.М. Хабибова, В.В. Тыжигирова</i>	
Разработка методики количественного определения стабилизаторов в растворах для инъекций и глазных капель	404
<i>В.В. Халахин, П.В. Кузнецов</i>	
Полимерные адсорбенты в исследовании физиологически активных веществ XXIII (Скрининг модельных смесей ноотропных препаратов на азоэпоксиадсорбентах нового поколения).....	405
<i>Т.О. Хубаева, М.Г. Тотиков, А.А. Подлужная</i>	
Исследования в области новых антиоксидантов – производных 1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2-арилбензимидазолов	407
<i>Н.А. Цимбалист, Т.А. Степанова, В.Е. Зазулина</i>	
Изучение элементного состава сбора противодиабетического.....	407
<i>Б.А. Чакчир, В.Ф. Апраксин, В.Ц. Болотова</i>	
Исследование радиационной стабильности кофеина бензоата натрия 10% и 20% растворов для инъекций	409
<i>О.Б. Чакчир, Е.И. Саканян</i>	
Влияние ионизирующей радиации на содержание эфирных масел в лекарственном растительном сырье и водных извлечениях из него.....	412
<i>Ю.И. Шабалдина</i>	
Разработка методик качественного и количественного анализа нового сбора и экстракта для лечения и профилактики заболеваний пародонта.....	414
<i>О.В. Шарова</i>	
Проблемы стандартизации сырья и создания препаратов на основе цветков календулы лекарственной.....	416

<i>Г.Н. Шестаков</i> Сравнительная оценка продуктов взаимодействия «Тризофлана-М» с β -циклодекстрином и с пектином.....	420
<i>Т.Н. Шкарина, И.В. Исаева</i> ИК спектроскопия гликозаминогликанов.....	421
<i>Л.И. Щербакова</i> Подбор оптимальных условий для спектрофотометрической методики анализа глюкозамина гидрохлорида в щелочной среде.....	423
<i>Н.А. Юрова, А.Б. Зеленцова, А.В. Киреева, В.Н. Куклин</i> Химико-токсикологическое исследование сиропа Туссин Плюс.....	426
Фармакологическое исследование биологически активных соединений	427
<i>Абдулмаджид Али Кулейб, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев</i> Влияние таурина на мозговое кровообращение в условиях экспериментальной нормы.....	428
<i>О.В. Азарова, В.М. Брюханов, С.А. Федореев, В.П. Булгаков, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, О.Н. Зяблова, И.В. Макарова</i> Антимикробная активность клеточных культур некоторых представителей дальневосточной флоры.....	430
<i>А. Дж. Алькаф, И.П. Кодониди, С.Х. Муцуева, Т.А. Лысенко</i> Логико-структурный и компьютерный прогноз сульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4, обладающих психостимулирующей активностью.....	432
<i>А. Дж. Алькаф, И.П. Кодониди, Э.Т. Оганесян, Т.А. Лысенко, Л.П. Смирнова</i> Логико-структурный и компьютерный прогноз сульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4, обладающих гипотензивной активностью.....	433
<i>А.Г. Барсегян</i> Воздействие мутагенов на конидии гриба <i>Claviceps purpurea</i> эргокриптоинового штамма.....	436
<i>В.Г. Беликов, Л.М. Макарова, С.В. Меньков, Л.П. Овчаренко</i> Изучение фармакологической активности полисахаридов хатмы тюрингенской (<i>Lavatera thuringiaca</i> L.) и сиды многолетней (<i>Sida napaea</i> Cav.).....	438
<i>О.А. Беляева, С.М. Бахтина</i> Участие ГАМК-ергической системы в формировании поведенческих реакций животных с различной индивидуальной устойчивостью к стрессовым воздействиям.....	440
<i>А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, Г.П. Матюшина</i> Сравнительный анализ бактерицидной, фунгистатической и фунгицидной активности полигексаметиленгуанидина фосфата и полигексаметиленгуанидина хлорида.....	446
<i>В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова</i> Изучение отхаркивающего действия вероники простертой.....	447
<i>Буй Тхи Минь Тху</i> Фармакологическая характеристика селенсодержащих соединений (обзор).....	448
<i>Буй Тхи Минь Тху, Г.В. Масликова, А.В. Арльт</i> Изучение эффективности комбинированного применения антиоксидантов при сосудистой патологии мозга.....	450
<i>С.Ю. Букина</i> Оценка влияния некоторых производных 3-оксипиридина на степень восстановления неврологического дефекта на фоне ишемии головного мозга в эксперименте.....	451

<i>С.Ю. Букина</i>	
Оценка влияния различных антиоксидантов на некоторые показатели перекисного окисления липидов у крыс при экспериментальной ишемии головного мозга	453
<i>Ю.К. Василенко, А.Н. Журавлева</i>	
Экспериментальное обоснование использования апилака и прополиса в качестве средств дополнительной терапии сахарного диабета	455
<i>Ю.К. Василенко, Е.В. Утяганова, И.И. Клишина</i>	
Влияние кверцетина и его производных на метаболические показатели и факторы естественной резистентности при экспериментальном сахарном диабете	458
<i>Ю.Е. Гончарова, Р.С. Данилов, Е.Ф. Кульбеков</i>	
Гепатопротекторное действие трансплантатов красного костного мозга при экспериментальном токсическом гепатите	460
<i>С.С. Григорьев, Л.П. Ларионов</i>	
Использование кремнийорганического глицерогидрогеля и диклофенак-натрия для лечения воспалительных процессов, локализованных в слюнных железах	461
<i>Г.С. Гутенёва</i>	
Изучение влияния пенных коктейлей на некоторые неспецифические показатели крови у крыс после стресса и после облучения	463
<i>Е.Г. Доркина, А.Ю. Терехов, Е.О. Сергеева, Е.П. Парфентьева, Л.А. Саджая, И.В. Скульте, Э.Т. Оганесян, Ж.В. Подгорная</i>	
Влияние патулетина из цветков бархатцев распротёртых на состояние эндогенной антиоксидантной системы	464
<i>Г.А. Дрозд, Н.Г. Лищук</i>	
Безопасность использования лекарственного растительного сырья	467
<i>И.В. Духанина, Ю.К. Василенко, Г.Д. Лазарян</i>	
Изучение некоторых сторон механизма гипохолестеринемического действия пыльцы-обножки	468
<i>И.Н. Дьякова</i>	
Влияние кислоты феруловой на продолжительность жизни мышей при гиперкапнической и гемической гипоксии	469
<i>И.А. Дьяченко, Г.А. Осипов, А.Е. Архипова, А.Н. Мурашев, М.Н. Ивашев</i>	
Влияния ампициллина на микробиоту кишечника у крыс	471
<i>А.А. Забозлаев, Л.М. Макарова, О.Н. Олейникова, Э.Т. Оганесян, В.И. Погорелов</i>	
Изучение противовоспалительной активности кальция сукцината	472
<i>Е.Н. Зайцева</i>	
Новые аспекты фармакодинамики антагониста серотониновых рецепторов ондансетрона и агониста серотониновых рецепторов золмитриптана	474
<i>К.Э. Кабишев, Е.И. Саканян, С.М. Бахтина</i>	
Изучение специфической активности экстракта из семян проса посевного (<i>Panicum miliaceum</i> L.) сем. злаковых – Poaceae	477
<i>Л.И. Карпеня</i>	
Изучение местнораздражающего и аллергического действия препарата «Овесол® раствор для приёма внутрь»	480
<i>Л.И. Карпеня, Ю.А. Огурцов, М.А. Оганова</i>	
Исследование спазмолитической активности препарата «Овесол® раствор для приёма внутрь»	481

<i>Г.Т. Касеинова, Р.Б. Сейдахметова, А.И. Драб, В.А. Ралдугин, Б.И. Тулеуов, С.М. Адекенов</i> Изучение антимикробной активности густого экстракта эминимум Леманна (<i>Eminium Lehmannii</i> (Bunge) O. Kuntze).....	483
<i>Е.А. Климкина, Н.Ю. Фролова, Б.Л. Молдавер, Е.Л. Авенирова, Е.К. Вишневская, Е.С. Небуева</i> Изучение общетоксического, местнораздражающего и алергизирующего действия гелей с серой на гидрофильной основе.....	484
<i>Ю.Б. Коновалов, Д.А. Коновалов, Ю.А. Огурцов</i> Противовоспалительная активность сесквитерпеновых лактонов полыни австрийской.....	487
<i>Я.А. Костыро, Г.Н. Ковальская, О.А. СилIZERЦева, О.П. Ильина, Б.Г. Сухов</i> Изучение антикоагулянтного действия сульфатированного арабиногалактана.....	488
<i>Н.Н. Кузьмич, О.А. Петина, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, Е.П. Ананьева, Е.В. Коноплева</i> Химические и биологические исследования новых 2-арил (гетерил)-4Н-1,3,4-оксадиазин-5,6-дионов.....	489
<i>С.А. Кулешова, И.П. Кодониди, М.Н. Ивашев, Д.А. Нечволод</i> Синтез и фармакология производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина.....	491
<i>Л.П. Лежнева, М.В. Мазурина</i> Изучение антимикробной активности сиропа на основе фитокомплекса из листьев крапивы.....	492
<i>С.О. Лосенкова, К.Н. Кулагин, Е.И. Климкина, В.Е. Новиков, Л.Д. Смирнов</i> Поиск потенциальных антиоксидантов в ряду производных 3-оксипиридина.....	493
<i>М.М. Магонов, С.А. Кулешова, И.П. Кодониди, Л.П. Смирнова, А.А. Ротенко</i> Компьютерный прогноз, целенаправленный синтез и результаты биологического скрининга N-алкилкарбоксихпроизводных хиназолинона-4.....	498
<i>М.В. Мазурина, Н.И. Богаевская</i> Влияние извлечений из кипрея горного (<i>Epilobium montanum</i>), кипрея холодного (<i>Epilobium algidum</i>) и энотеры двулетней (<i>Oenothera biennis</i>) на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени.....	500
<i>М.В. Мазурина, Т.В. Орловская</i> Определение антибактериальной активности различных извлечений из некоторых видов лекарственного растительного сырья и оценка его микробиологической чистоты.....	501
<i>Е.В. Малюк, С.А. Кулешова, О.Н. Денисенко, М.Н. Ивашев</i> Изучение противовоспалительной активности сабельника болотного экстракта жидкого.....	502
<i>С.Н. Мартынов, И.П. Кодониди, А. Дж. Алькаф, А.Н. Мурашев, М.Н. Ивашев</i> Изучение гипогликемической активности N-арилсульфоновых производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на модели стрептозотоцинового диабета у крыс линии CD.....	503
<i>М.Ф. Микаэлян, С.А. Реккандт, Е.Ф. Кульбеков, В.В. Мелик-Гусейнов</i> Изучение желчегонного действия водного и спиртового экстрактов из шандры пустырниковой и чужеземной (семейство <i>Lamiaceae</i>).....	506
<i>М.Ф. Микаэлян, С.А. Реккандт, В.В. Мелик-Гусейнов</i> Изучение мочегонного действия сухих экстрактов из шандры чужеземной и шандры пустырниковой (семейство <i>Lamiaceae</i>).....	507
<i>В.А. Михалев, В.Л. Гейн, В.В. Юшков, К.В. Яценко, М.И. Вахрин</i> Противовоспалительная активность производных 1-(2-метоксиэтил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	509
<i>А.А. Молчанов</i> Обзор и перспективы применения средств, применяемых для купирования абстинентного синдрома спирта этилового.....	510

<i>А.А. Молчанов, М.Н. Ивашев, Г.Л. Филонова, В.Н. Стрелков</i> Влияние биологически активной добавки к пище «Аква-Зельтцер» на кардиогемодинамику бодрствующих крыс	512
<i>С.В. Москаленко, В.С. Давыдов, М.Н. Ивашев</i> Противовоспалительная активность экстракта из листьев форзиции промежуточной.....	513
<i>Л.Е. Назарова, И.Л. Абисалова, Ю.А. Огурцов</i> Влияние кислоты феруловой на гистологическую картину срезов селезёнки облучённых крыс.....	515
<i>Л.Е. Назарова, И.Н. Дьякова</i> Влияние кислоты феруловой на поведение крыс в тесте «открытое поле» в норме и при ишемии мозга, возникающей в результате гравитационных перегрузок	517
<i>А.С. Никитина, С.А. Кулешова, О.И. Попова, Н.В. Никитина</i> Изучение диуретической активности экстрактов травы иссопа лекарственного (<i>Hyssopus officinalis</i> L.) и змееголовника молдавского (<i>Dracoscephalum moldavicum</i> L.), сем. Lamiaceae.....	520
<i>В.В. Новикова, А.Е. Орлянская, О.В. Щербакова, Д.В. Калинин, А.А. Краснова, С.А. Устинова, Е.В. Семеновых, Б.Я. Сыропятов</i> Биологическая активность солей 2-арилоксиэтил-N,N-диалкиламмония с некоторыми неорганическими кислотами	522
<i>Ю.А. Огурцов, Е.Ф. Кульбеков, А.Ю. Терехов, Е.Г. Доркина</i> Влияние «Атероклефита» и «Липанора» на гистологическую картину аорты кроликов с моделью холестеринового атеросклероза	523
<i>С.В. Опарин, Ю.Т. Новиков, Н.Ю. Сулычева</i> Применение мексидола в композиции лекарственных препаратов, иммобилизованных на желатиновых шинах	525
<i>Ф.С. Ортобаева, В.А. Челомбитько, И.И. Клишина</i> Изучение антимикробной активности травы котовника крупноцветкового (<i>Nepeta grandiflora</i> Vieb.).....	529
<i>Н.В. Постникова, С.А. Кулешова, Н.В. Чагелишвили</i> Изучение антимикробного и ранозаживляющего действия мазей с йодопирином	530
<i>М.А. Приходько, Л.М. Макарова, В.Е. Погорельый, С.Я. Скачилова</i> Влияние производного аповинкаминовой кислоты на параметры церебральной гемодинамики в постишемическом периоде	531
<i>Н.А. Пулина, П.А. Мокин, В.В. Залесов, Ф.В. Собин, В.В. Юшков, Т.Ф. Одегова, Б.Я. Сыропятов, К.В. Яценко</i> Поиск биологически активных солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот.....	533
<i>К.Х. Саркисян, Л.В. Лигай, Н.С. Ляхова</i> Исследование отхаркивающей активности полисахаридного комплекса из отходов мандарина Уншиу.....	535
<i>Н.С. Сергеев, Р.А. Бубенчиков, А.М. Сампиев</i> Изучение противовоспалительной активности жидкого спиртового и сухого водного экстрактов травы фиалки полевой, полученных по малоотходной технологии.....	536
<i>В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский</i> Сравнительная активность производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола РУС-66, лидокана и маркаина в условиях инфльтрационной анестезии.....	538
<i>В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский, Т.А. Кузьменко, О.С. Набатова</i> Поиск местноанестезирующих веществ среди производных пиразоло[1,5-а]бензимидазола.....	539

<i>В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский, В.В. Пономарев, А.А. Зайцев</i> Сравнительная активность производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола РУС-66, лидокаина и маркаиона в условиях проводниковой анестезии	540
<i>В.В. Сергеев, А.П. Галенко-Ярошевский, А.А. Спасов</i> Исследование влияния производного пиразоло[1,5-а]бензимидазола РУС-66, обладающего местноанестезирующими свойствами, на сердечно-сосудистую систему	542
<i>Ю.А. Серебренникова, Е.И. Саканян, В.Ц. Болотова</i> Современные подходы к оценке фармакологической активности бальнеологических лекарственных средств	543
<i>И.В. Симанов</i> Влияние антигипоксической терапии актовегином на состояние сосудов глазного дна после родов у пациенток с гестозом различной степени тяжести.....	544
<i>Т.А. Скоробогатова, Е.Ф. Лозовицкая-Щербинина, М.Н. Ивашев</i> Влияние спиртового извлечения из цветков акации на венозный кровоток	545
<i>А.И. Спасенков, М.А. Стрелкова, О.М. Спасенкова, Л.И. Слепая, Н.В. Кириллова</i> Оценка метаболизма внутриклеточного белка в двух штаммах культуры ткани полисциас (<i>Polyscias filicifolia</i>) при действии высоких и низких температур.....	546
<i>Ю.В. Танская, А.М. Куянцева, О.И. Попова</i> Исследование отхаркивающего действия водных извлечений травы чабера садового.....	549
<i>З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, А.И. Вислобоков, В.В. Пономарев</i> Исследование влияния фторсодержащего производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274, обладающего местноанестезирующей активностью, на трансмембранные ионные токи изолированных нейронов	550
<i>З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, Б.Э. Малюгин, А.В. Усов, Т.Н. Футорянская, А.В. Жуков</i> Сравнительная активность фторсодержащего производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274 и маркаиона в условиях инфльтрационной анестезии	551
<i>З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, В.В. Пономарев, А.В. Усов, А.В. Киселев</i> Скрининг местноанестезирующих веществ среди новых производных имидазо[1,2-а]бензимидазола.....	552
<i>З.Ш. Тлишева, А.П. Галенко-Ярошевский, А.А. Спасов</i> Влияние фторированного производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274, обладающего местноанестезирующей активностью, на сердечно-сосудистую систему и вегетативную иннервацию.....	553
<i>С.А. Томилина, В.В. Малявина, А.М. Сампиев</i> Лекарственные препараты на основе фосфолипидов и их применение в медицинской практике (обзор).....	554
<i>Б.И. Тулеуов</i> Фитоэкистероиды и флавоноиды и перспективы их использования в медицине	559
<i>В.В. Удодов, А.И. Михалев, Б.Я. Сыропятов, А.А. Краснова</i> Пути поиска веществ, обладающих антикоагулянтной активностью	561
<i>Б.В. Фельдман, И.С. Рожкова</i> Морфофункциональные изменения в пинеалочитах при воздействии серосодержащего газа.....	562
<i>И.А. Хабаров, Е.Ю. Терентьев, А.В. Бекжанова, А.С. Давренбекова, Ю.В. Гатиллов, А.С. Аргынбекова, Б.И. Тулеуов, С.М. Адеkenов</i> Новые производные пиностробина и их иммуномодулирующая активность.....	564

<i>Л.Н. Царахова, С.В. Клочков, Э.Ф. Степанова, С.В. Москаленко</i> Фармакологические исследования и анализ спирто-водных и масляных извлечений из зверобоя продырявленного травы.....	566
<i>А.А. Чесноков, Ю.С. Гацко</i> Оценка применения желатиновых плёнок при лечении отомикоза	568
<i>А.Н.-М. Чотчаева, А.В. Арльт, М.Д. Гаевый, Л.М. Гаевая</i> Влияние капозида на церебральную гемодинамику крыс.....	569
<i>С.Х. Шарипова, М.Н. Николаенко, И.Ф. Шаталаев, Ю.В. Зайцева</i> Исследование влияния (+)-(4S,5S)-1-(4-арилметил)-4-(4-нитрофенил)-1-азониа-3,7- диоксабицикло [3.3.0] октана бромидов на активность аспартат- и аланинаминотрансфераз.....	571
<i>И.Ф. Шаталаев, З.Е. Мащенко</i> Влияние антибиотиков β-лактамной структуры на активность молекулярных форм малатдегидрогеназы активного ила.....	572
<i>Н.А. Шатохина, С.Я. Шнеур, А.А. Ковтун</i> Влияние метаболических корректоров на течение системной анафилаксии у мышей	575
<i>В.В. Шепелева, Г.И. Нежинская</i> Коррекция гематологических нарушений при воздействии доксорубина	577
 Организационные, экономические и товароведческие исследования в области обеспечения населения товарами аптечного ассортимента579	
<i>Е.Г. Абдуллина, Г.Ф. Лозовая</i> Формирование перечня наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения инфекционных глазных заболеваний.....	580
<i>Г.А. Адамян, Б.А. Гусова</i> Опыт организации оказания экстренной медицинской помощи при террористических актах.....	581
<i>Н.А. Андреева, Т.И. Кабакова</i> Отдельные маркетинговые исследования рынка седативных лекарственных средств в Южном федеральном округе	582
<i>Н.Г. Арустамова, С.Ю. Кондратов</i> Методические подходы к фармакоэкономической оценке гипополипидемических лекарственных препаратов.....	584
<i>А.И. Балашов</i> Нормативное определение и система правового регулирования фармацевтической деятельности в Российской Федерации	585
<i>Т.И. Банникова, Л.Н. Лобода, Г.Н. Тучина</i> Психологические аспекты обработки текстов по фармации для профессионального и делового общения.....	586
<i>Н.М. Бат</i> Организационная структура качественного лекарственного обеспечения больных туберкулезом на региональном уровне	587
<i>Н.М. Бат, О.И. Чекунова</i> Порядок организации государственных закупок лекарственных средств для стационарных больных на региональном уровне.....	589

<i>А.В. Батуров</i> Политико-управленческий цикл как методологическая основа оценки региональной лекарственной политики.....	591
<i>Е.В. Болдырева</i> Исследование ассортимента косметических средств аптечных организаций Воронежской области методом экспертных оценок	592
<i>Г.П. Бурова, Т.Н. Исашвили</i> Лингвистическая аспектность рекламной информации в фармацевтическом дискурсе: прагматика и функции	594
<i>Н.В. Габриелян, А.И. Былим</i> Анализ показателей распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы в Ставропольском крае	596
<i>Н.В. Габриелян, Н.Ш. Кайшева</i> Статистические данные по болезням системы кровообращения населения Ставропольского края ..	597
<i>Н.И. Гаврилина, А.А. Харахаиян</i> Государственная социальная помощь гражданам Ростовской области, пострадавшим от воздействия радиации	598
<i>А.В. Гайкалов, Л.Н. Геллер, Г.Г. Раднаев</i> Оценка фармакоэкономической эффективности спиронолактона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	599
<i>В.В. Гацан, Т.И. Кабакова, С.Б. Давидов</i> Фармакоэкономические аспекты рациональной лекарственной терапии больных хирургического профиля, пострадавших в результате чрезвычайных ситуаций.....	602
<i>Л.Н. Геллер, А.А. Будревич</i> Региональный опыт реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения в системе обязательного медицинского страхования	603
<i>Л.Н. Геллер, Т.В. Паисова</i> Исследования рынка фармацевтических услуг на уровне региона	606
<i>Л.Н. Геллер, Д.А. Топоркова, Л.В. Охремчук</i> Фармакоэкономическая оценка использования лекарственных средств для лечения ОРВИ у детей	607
<i>Л.А. Гравченко, Л.Н. Геллер</i> Маркетинговый анализ фармацевтических аспектов планирования семьи и контрацепции	608
<i>А.В. Гришин, Н.В. Кармацкая, Н.С. Германов, Е.С. Лузянина</i> Разработка современных подходов к совершенствованию хозяйственной деятельности аптек лечебно-профилактических организаций	611
<i>И.А. Джупарова, О.А. Борисова</i> Изучение структуры формулярной системы регионального уровня.....	615
<i>И.А. Джупарова, О.А. Борисова</i> Итоги реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан в Новосибирской области.....	616
<i>В.К. Долгих, Т.И. Кабакова, Н.И. Гаврилина</i> Современные тенденции формирования товаров аптечного ассортимента	617
<i>Н.Б. Дремова</i> Исследование доступности лекарственной помощи для больных ВИЧ/СПИДом.....	619

<i>А.М. Еманова</i>	
Анализ номенклатуры лекарственных средств, применяемых для лечения туберкулеза органов дыхания на региональном уровне.....	621
<i>Н.Г. Золотарева, А. Чернявская</i>	
Организация работы аптек с сильнодействующими и ядовитыми веществами	622
<i>Л.А. Золотухина</i>	
Использование анализа финансового состояния аптечной организации для оценки риска банкротства	623
<i>В.С. Зыкова, С.Г. Сбоева, Т.Д. Рендюк, О.А. Васнецова</i>	
Маркетинговые исследования парафармацевтической продукции на основе лекарственного растительного сырья общеукрепляющего действия	624
<i>С.Н. Ивакина, Е.С. Лозовая</i>	
Методические подходы к анализу факторов, оказывающих влияние на перинатальные поражения ЦНС у новорождённых	626
<i>С.Н. Ивакина, А.К. Сахибгареев</i>	
Разработка методических подходов к проведению ситуационного анализа фармацевтической организации	628
<i>И.В. Иванова</i>	
Современные проблемы подготовки научно-педагогических кадров в области фармацевтических наук	630
<i>О.Г. Ивченко</i>	
Совершенствование информационного обеспечения различных категорий потребителей контрацептивных лекарственных средств	635
<i>Т.Н. Исаевили, Е.В. Калашиникова</i>	
Особенности корпоративной этики провизора.....	637
<i>А.В. Кайдалова</i>	
Роль документации в производстве лекарственных средств в соответствии с требованиями GMP... 638	
<i>Н.Ш. Кайшева, Б.П. Бучнев, А.Ш. Кайшев</i>	
Алгоритм применения метода анализа безубыточности при реализации аптеками маловостребованных лекарственных средств	639
<i>Н.Ш. Кайшева, Р.В. Тавакалян</i>	
Результаты экспертных оценок антигипертензивных лекарственных средств.....	640
<i>Н.Ш. Кайшева, С.Т. Фахириди, М.М. Хачатрян, Ф.В. Шабанов</i>	
Обеспечение безопасности потребления реализуемых в Ставропольском крае лекарственных средств.....	642
<i>Н.Ш. Кайшева, Л.А. Федорова, С.Ш. Кайшева</i>	
Анализ социально-демографических и клинико-экономических характеристик психически больных	643
<i>Н.Н. Карева, Ю.А. Васягина</i>	
Анализ причин отказов в отпуске лекарственных средств гражданам, имеющим право на государственную социальную помощь	644
<i>Е.В. Ким, Е.А. Попова, Т.И. Кабакова</i>	
Социологические исследования посетителей магазинов «Оптика».....	645
<i>М.И. Кимадзе, И.Н. Андреева, О.М. Павлюк</i>	
Формирование у фармработников функциональной готовности к эффективному профессиональному и деловому общению	647

<i>Е.А. Киселевская, Б.А. Гусова, Т.М. Долинская</i> Анализ заболеваемости ликвидаторов Чернобыльской аварии, проживающих в городах КМВ.....	651
<i>М.Ю. Кобыльченко, Т.И. Кабакова</i> Результаты социологического опроса гинекологических больных с кандидозной инфекцией	652
<i>В.Х. Кодзасова</i> Анализ финансовой устойчивости и ликвидности бухгалтерского баланса ФГУП «Фармация» Республики Северная Осетия – Алания как основных показателей его инвестиционной привлекательности	653
<i>В.Х. Кодзасова, С.А. Парфейников, Л.О. Туккаева</i> Применение современных информационных технологий для оптимизации лекарственного обеспечения населения Республики Северная Осетия – Алания.....	655
<i>С.М. Кузубов, Т.А. Полинская, С.Ю. Кондратов</i> Роль менеджмента в финансово-хозяйственной деятельности государственных аптечных организаций г. Ростова-на-Дону	656
<i>Л.С. Кузьменко, И.В. Богдашев</i> Повышение устойчивости работы аптечных учреждений в чрезвычайных ситуациях	657
<i>С.М. Куропятник, М.М. Хачатрян, С.А. Парфейников, Н.Ш. Кайшева</i> Инновационные технологии в системе контроля качества лекарственных средств на территории Краснодарского края.....	659
<i>А.И. Левшина</i> Исследование аптечной сети г. Москвы с использованием геоинформационных технологий.....	660
<i>М.М. Магомедов, С.А. Парфейников, М.М. Хачатрян, Г.С. Баркаев</i> Анализ медико-демографического статуса населения Республики Дагестан.....	663
<i>И.С. Макарова, А.Ю. Петров</i> Инвестиционные процессы в фармацевтическом производственном комплексе на региональном уровне	664
<i>Р.Д. Мамулян, С.А. Парфейников, Н.Н. Королева, Т.М. Бондарева, А. Манар, О.В. Миролобова</i> Основные направления совершенствования санаторно-курортного лечения в здравницах Кавказских Минеральных Вод.....	666
<i>Н.В. Марченко</i> Анализ перечня минимального ассортимента лекарственных препаратов в аптечных организациях.....	667
<i>С.Х. Меликова, Т.И. Кабакова</i> Анализ гуманитарной помощи жертвам террора в г. Беслане	668
<i>О.А. Мельникова, А.И. Акатьева, А.Ю. Петров</i> Экономико-фармацевтический анализ современного рынка моно-хлорсодержащих твёрдых дезинфицирующих средств	670
<i>М.Ф. Микаэлян</i> Оценка потребительских предпочтений гепатопротекторов растительного происхождения в аптеках региона КМВ	672
<i>С.В. Мирзоян</i> Результаты контент-анализа номенклатуры противоастматических лекарственных средств.....	673
<i>С.А. Михайлова, Т.И. Кабакова, Ю.В. Ханин</i> Результаты социологического опроса врачей-аллергологов и населения, страдающего аллергическим ринитом.....	675

<i>Л.В. Мошкова, Е.В. Третьякова, И.В. Воронович</i> Менеджмент качества фармацевтических услуг	677
<i>И.Е. Нильва</i> Перспективы развития процессов саморегулирования на фармацевтическом рынке России.....	678
<i>Л.Ю. Новикова, Н.И. Акинъшина, Б.П. Бучнев, Е.Н. Антонова</i> Формирование территориальной модели управления лекарственным обеспечением льготных категорий больных на базе организационно-информационных систем в здравоохранении	680
<i>Л.Ю. Новикова, М.А. Багандалиев, Б.П. Бучнев, Г.С. Баркаев, О.В. Миролюбова</i> Вопросы медицинской профилактики в здравоохранении	683
<i>В.В. Новосартова, И.Н. Андреева</i> Предпочтения косметологов при выборе лекарственных средств для лечения угревой сыпи.....	686
<i>А.И. Овод, Н.В. Волкова</i> Разработка системы лекарственного обеспечения населения, обслуживаемого врачом общей практики	687
<i>Н.М. Орехов</i> Методология построения системы управленческого учета в аптечном предприятии.....	688
<i>Л.Ю. Пак</i> Проблемы фармацевтического производства в Республике Казахстан и пути их решения	690
<i>Н.И. Панкова, Н.Б. Дремова</i> Анализ конкурентоспособности противомигренозных лекарственных средств.....	691
<i>А.Б. Перфильев</i> Мониторинг ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения некоторых природно-очаговых инфекций	692
<i>Ю.А. Полканова, С.Л. Вардосанидзе, Н.И. Гаврилина</i> Дополнительное лекарственное обеспечение населения Ставропольского края.....	695
<i>Е.А. Попова, Н.А. Андреева, С.С. Григорьева</i> Отдельные маркетинговые исследования нейрорептиков	696
<i>А.М. Потапов</i> Оценка состояния и динамики перехода патентоохраняемых лекарственных средств в категорию дженериков на мировом рынке для определения перспектив производства в России новых фармацевтических субстанций	697
<i>Ю.В. Проценко, И.Н. Андреева</i> Анализ динамики продаж гомеопатических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Краснодарского края.....	698
<i>Т.Н. Пучнина, Н.В. Марченко</i> Аптеки открытого доступа: за и против.....	700
<i>Ю.С. Родина, О.И. Кныш</i> Оценка конкурентоспособности гормональных контрацептивных средств с использованием сочетания методов коллективных экспертных оценок, VEN-анализа и парных сравнений матричной модификации	701
<i>О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз</i> ABC/VEN – анализ заявок учреждений здравоохранения на конкурсные торги в фармацевтическом секторе.....	702

<i>А.А. Сапожников, А.С. Степанов</i> Эффективность введения новых технологий при организации работы отдела закупок фармацевтической компании	705
<i>А.Н. Септ, В.В. Гацан, С.А. Михайлова</i> Определение конкурентных преимуществ и потребительских свойств лекарственных средств для лечения уролитиаза	707
<i>С.В. Синотова</i> Организация и внедрение элементов управленческого учета в аптеках	709
<i>А.В. Смирнов</i> Проблема обеспечения компьютерной безопасности аптечных учреждений	710
<i>А.С. Степанов</i> Определение временных показателей закупочной логистики оптовой фармацевтической компании	713
<i>Р.В. Тавакалян, Н.Ш. Кайшева</i> Маркетинговый анализ лекарственных средств, применяемых для лечения цереброваскулярных заболеваний	714
<i>И.В. Толкачева, Н.Б. Дремова</i> Фармацевтический порядок как один из факторов повышения качества фармацевтической помощи больным на стационарном этапе	716
<i>И.Н. Тюренков, Е.В. Лузик</i> Реклама БАД и её последствия	717
<i>О.А. Умнова</i> Современные тенденции автоматизации управленческого и оперативного учёта в аптечных учреждениях	718
<i>О.А. Умнова, В.А. Савченко, Л.М. Кузякова</i> Разработка и внедрение системы автоматизации управленческого и оперативного учёта розничного фармацевтического учреждения	721
<i>Л.В. Устинова, М.В. Цибульская</i> Эффективность взаимодействия медицинских представителей и аптеки	724
<i>Г.А. Федоренко, П.А. Осипов</i> Управление эффективностью информационных систем фармацевтических организаций	727
<i>Г.А. Федоренко, Н.А. Хотиль</i> Сравнительная характеристика методов оценки персонала в системе кадрового менеджмента фармацевтической организации	729
<i>Л.А. Федорова</i> Изучение ассортимента наиболее эффективных лекарственных средств, используемых на амбулаторном этапе лечения психически больных	733
<i>В.А. Фурин, В.Н. Ананьев, Ю.Т. Новиков, Н.Ю. Латенкова, С.Н. Панасюк</i> Фармакоэкономическая оценка применения некоторых видов лекарственных желатиновых плёнок	734
<i>А.А. Харахашян, Н.И. Гаврилина</i> Методические рекомендации по определению потребности в лекарственных средствах для дополнительного лекарственного обеспечения лиц, пострадавших от радиации	737
<i>И.В. Цыганков</i> Льготное лекарственное обеспечение населения Краснодарского края	738

<i>А.Л. Чалов, Л.Н. Геллер</i>	
Фармацевтическая информация и процессы коммуникации на фармацевтическом рынке	739
<i>И.В. Чембарцева</i>	
Структура товарного ассортимента препаратов-дженериков в аптечных организациях	740
<i>Е.Э. Чизмицян</i>	
Исследование качества жизни у больных ожирением и избыточной массой тела	741
<i>Л.А. Шарифгалиева, С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая</i>	
Совершенствование процесса управления издержками в фармацевтической организации	743
<i>П.А. Шихаева, Р.Д. Мамулян</i>	
Выявление факторов, влияющих на потребление лекарственных средств при санаторно-курортном лечении больных нейро-сосудистой патологией	745
<i>Н.Г. Яковлева</i>	
Элементы фармакоэкономического анализа лекарственной терапии наркологических больных в условиях стационара	746
Эколого-гигиенические исследования в области фармации и медицины.....	748
<i>В.Ф. Ковтун</i>	
Определение экологической чистоты различных фракций жира из отходов переработки сельскохозяйственной птицы	749
<i>С.Г. Крупская, В.М. Вазагов</i>	
Здоровье нации – экономический ресурс	750
<i>И.К. Парфёнова, М.С. Иванова, А.И. Осипов</i>	
Влияние употребления жевательной резинки на познавательные процессы студентов	751
<i>И.П. Прокопенко, В.Н. Стрелков</i>	
Проблемы экологической безопасности фармацевтического производства	752
<i>В.Н. Стрелков, Н.Г. Гомелаури, Г.П. Бурмистров, Г.Л. Филонова, Н.А. Мулина, Л.П. Павлова, Н.И. Евстигнеева</i>	
О некоторых закономерностях соотношений химических элементов и биологических свойств БАД к пище	753
<i>В.Н. Стрелков, В.А. Козырев, И.П. Прокопенко, Ю.Э. Бондаренко</i>	
Основные проблемы психосоматического здоровья студентов	755
<i>В.Н. Стрелков, Э.А. Копылов, В. Ким, В.Л. Крашенинников, Н.А. Ефремова, М.Г. Щепетина</i>	
Оценка потребительных свойств экстракта солода и его влияние на эндоэкологию человека.....	758
<i>А.Ф. Щекин, С.В. Дыгин</i>	
Совершенствование оценки тестирования физической подготовленности студентов фармвуза.....	759
Авторский указатель	762
Организации, в которых выполнены исследования, опубликованные в настоящем сборнике	769

Научное издание

**Разработка, исследование
и маркетинг новой фармацевтической
продукции**

Сборник научных трудов

Выпуск 62

Подготовка оригинал-макета выполнена научно-информационным отделом Пятигорской государственной фармацевтической академии в составе:

*М.В. Гаврилин,
Т.М. Браташова,
Л.М. Трофимчук,
Е.А. Максимова*

Корректор *Т.Н. Щировская*

Компьютерная вёрстка *А.В. Смирнов*