

**Федеральное агентство по здравоохранению  
и социальному развитию**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия**

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

*Сборник научных трудов*

*Выпуск 60*

**Пятигорск  
2005**

УДК 615(063)

ББК 52.82

Р 17

**Печатается по решению Учёного совета  
Пятигорской государственной фармацевтической академии**

**Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов (Пятигорская государственная фармацевтическая академия). – Вып. 60. – Пятигорск, 2005. – 674 с.**

ISBN 5-94122-018-9

**В юбилейный межвузовский сборник вошли работы, выполненные в Пятигорской государственной 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.**

**Редколлегия:**

**проф. Вергейчик Е.Н.** (отв. редактор), д. фармац. наук  
**проф. Гаврилин М.В.**, д. фармац. наук  
**проф. Беликов В.Г.**, д. фармац. наук  
**проф. Погорелов В.И.**, канд. фармац. наук  
**проф. Челомбитько В.А.**, д. фармац. наук  
**проф. Оганесян Э.Т.**, д. фармац. наук  
**проф. Гацан В.В.**, д. фармац. наук  
**проф. Ивашев М.Н.**, д. мед. наук  
**проф. Шутьженко В.И.**, д. филол. наук

ISBN 5-94122-018-9

© Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2005

© Коллектив авторов, 2005

## Предисловие

Фармация как комплекс научно-практических дисциплин, изучающих вопросы изыскания, производства, стандартизации, хранения, реализации и применения фармацевтической продукции имеет перед другими науками неоспоримое преимущество – постоянную востребованность обществом. В связи с этим все исследования, касающиеся проблем фармообращения, всегда актуальны, так как проблемы боли и болезни неизбежно сопутствуют развитию человеческой цивилизации.

В контексте данной проблематики выход в свет очередного сборника трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» представляет собой определённое научное и культурное событие. Книга содержит 377 статей, авторами которых являются 736 исследователей из 81 различных ВУЗов, НИИ и учреждений практического здравоохранения. Представленные работы охватывают все традиционные направления фармацевтических исследований. Оценивая публикации этого года, следует отметить, что основная масса работ рассматривает проблемы совершенствования фармацевтического обеспечения населения, которые в настоящее время имеют особую социально-политическую весомость. Однако и статьи, посвящённые другим вопросам, отличаются конкретностью и направлены на решение задач, связанных с созданием современной и конкурентоспособной фармацевтической продукции.

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

**Фармакогностическое  
и ботаническое  
изучение лекарственных растений**

УДК 615.32:582.951.62].074:543.42

Ахмед Алкилани, О.И. Попова, Т.В. Живчикова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Элементный состав надземных и подземных органов *Verbascum densiflorum* Bertol.

Цветки и трава коровяка скипетровидного (*Verbascum densiflorum* Bertol.) содержат богатый комплекс биологически активных веществ: полисахариды, сапонины, флавоноиды, иридоиды, кумарины, витамины [1].

В фармакологическом эффекте комплексных растительных средств большая роль отводится макро- и микроэлементам, которые в растениях находятся в оптимальных для организма человека соединениях и лучше усваиваются [2].

Цель работы – исследование закономерности распределения и аккумуляции макро- и микроэлементов в надземных и подземных органах коровяка скипетровидного.

Образцы сырья и почв для исследования собраны в регионе Кавказских Минеральных Вод (КМВ) – в окрестностях г. Пятигорска (подножие г. Машук, юго-западный склон, район горы Горячей, в пойме р. Подкумок, на делянке ботанического сада ПятГФА). Образцы сырья измельчали и подвергали озолению в муфельной печи при температуре 450-500°C.

Определение содержания макро- и микроэлементов в почве и сырье (золе) проводили методом спектрального анализа (испарения) на приборе ДФС-8-1 в ЦИЛ ФГУП «Кавказгеолсъёмка» (Спектрограмма № 547 «А»).

Количественное поступление элементов в растение оценивали по коэффициенту биологического поглощения (КБП), характер распределения элементов в органах растения – по индексу ОСОР (относительное содержание элементов в органах растения), в пересчёте на золу.

Результаты количественного анализа исследуемых образцов приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание макро- и микроэлементов в почве (мг/кг почвы) и в *Verbascum densiflorum* Bertol, мг/кг сухого сырья

Элемент	Почва	Орган растения				Индекс КБП			
		Корень	Стебель	Лист	Цветки	Корень	Стебель	Лист	Цветки
<b>Макроэлементы</b>									
Na	953,0	0,540	0,170	0,480	0,480	1,5	1,3	1,3	1,3
K	425,7	0,400	0,150	0,350	0,370	1,5	1,2	1,2	1,5
Ca	623,0	1,200	0,900	0,800	0,700	1,6	1,0	1,0	1,0
P	1020,0	1,700	0,074	1,096	0,085	6,0	5,2	5,4	5,0
<b>Микроэлементы</b>									
Ba	220	1,100	0,070	0,096	0,090	1,2	1,0	1,0	1,0
Cu	82,1	0,200	0,038	0,074	0,080	3,5	3,3	3,3	3,5
Zn	60,2	0,0960	0,820	0,070	0,010	20,0	15,0	15,0	10,0
Pb	27,3	0,090	0,056	0,080	0,002	0,18	0,2	0,2	0,2
Ag	0,7	0,008	0,002	0,003	0,003	1,2	1,5	1,5	1,0
Mo	2,1	0,001	0,008	0,032	0,015	0,3	0,5	0,5	0,03
Ga	10,0	0,060	0,050	0,040	0,040	0,05	0,06	0,05	0,05
Ge	0,7	0,009	0,007	0,008	0,007	0,04	0,03	0,03	0,03
Sr	3,2	0,033	0,020	0,025	0,027	0,03	0,03	0,03	0,03
Li	4,9	0,060	—	—	—	7,2	—	—	—
Mn	543	1,500	0,98	1,200	1,210	8,5	10,0	8,0	8,0
Ni	7,9	0,041	—	—	0,025	1,6	2,5	2,0	2,0
Ti	102,0	0,090	0,090	0,080	0,070	0,05	0,03	0,05	0,03
V	103,7	0,030	0,020	0,016	0,018	0,1	0,07	0,1	0,1
Cr	85,4	0,48	0,020	0,032	0,040	1,2	0,1	1,2	1,2
Fe	111,0	0,100	0,020	0,040	0,060	1,2	1,4	1,0	1,5
B	75,9	0,100	0,740	0,950	0,640	1,4	0,6	1,0	1,0
Mg	601,5	0,340	0,100	0,240	0,350	2,0	0,8	1,5	2,0
Al	108,7	0,082	0,050	0,048	0,030	1,7	0,6	0,6	0,5
Si	2104,2	0,320	0,170	0,150	0,170	6,3	5,6	5,0	2,0

Экспериментально установлено, что в почве обнаружено 24 химических элемента, большинство из которых являются микроэлементами.

Учитывая большое значение показателя pH и структурно-механических свойств почвы для корневого поглощения установили, что в исследуемых фитоценозах почва слабокислая, со значением pH 5,32 [3].

Проведённое исследование показало, что количественное содержание элементов в корнеобитаемом слое почвы коровяка скипетровидного укладывается в параметры кларкового содержания элементов в литосфере [4]. В корнях коровяка обнаружено 23 элемента, установлена следующая закономерность увеличения содержания:  $P > Mn > Ca > Ba > Na > K > Mg > Si > Cu > Fe = B > Zn > Ti = Pb > Al > Ga > Cr > Ni > V > Ge > Ag > Mo$ . В надземных органах, так же как и в корнях, отмечается повышенное содержание фосфора и марганца, что характерно для большинства растений. В цветках и листьях элементами интенсивного поглощения являются цинк, марганец, кальций, медь и магний. Магний интенсивно накапливается в листьях и стеблях, что, вероятно, связано с его присутствием в структуре хлорофилла. Цветки характеризуются, в отличие от других органов, интенсивным накоплением железа и меди.

Учитывая применение травы коровяка скипетровидного в народной медицине, было проанализировано содержание токсичных элементов, таких, как свинец, цинк, стронций, медь. При этом установлено, что концентрация этих элементов в траве не превышает предел допустимых концентраций (ПДК), принятых СанПиН [5]. Принимая во внимание тот факт, что биогенная аккумуляция и средний химический состав растительных организмов являются систематическим признаком последних, можно предположить, что использование травы коровяка для повышения фагоцитарной активности лейкоцитов и дезинтоксикационного действия связано с наличием в сырье не только веществ первичного и вторичного синтеза, но и таких микроэлементов, как медь, молибден, марганец и цинк.

#### **Библиографический список**

1. Попова, О.И. Коровяк скипетровидный: современный взгляд на растение / О.И. Попова, Ахмед Алкилани // Саратовский медико-фармац. вестн. – 2003. – № 18. – С. 21-22.
2. Почему растения лечат? / М.Я. Ловкова, А.М. Рабинович, С.М. Пономарёва и др. – М.: Наука, 1989. – 256 с.
3. Кабата-Пендис, А. Микроэлементы в почвах и растениях / А. Кабата-Пендис, Х. Пендис. – М., 1989. – 302 с.
4. Перельман, А.И. Геохимия ландшафта / А.И. Перельман. – М., 1975. – 204 с.
5. СанПиН 2.3.2. 1078-01 Гигиенические требования безопасности пищевой ценности пищевых продуктов.

УДК 615.32:582.272

**Т.М. Балцан, Г.А. Олейник**

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### **Водоросли как источники биологически активных веществ**

Дефицит витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон формирует факторы риска многих хронических заболеваний, снижает функциональную активность иммунной системы. По данным Института питания РАМН, менее 3% россиян совершенствуют свой рацион питания с помощью мультивитаминно-минеральных комплексов. Между тем половина населения Европы постоянно корректирует свое питание с помощью биологически активных добавок к пище (БАД), в США эта цифра возросла до 80%. По оценкам специалистов, только за счет сбалансированной диеты можно снизить заболеваемость на 30% [3,4].

Одним из ценных источников биологически активных веществ являются водоросли. Морские водоросли и продукты их переработки с успехом применяются в сельском хозяйстве, пищевой, текстильной, парфюмерной промышленности, некоторые водоросли используются для приготовления лекарственных препаратов [2].

Из огромного количества водорослей наибольший практический интерес представляют бурые водоросли (ламинария и фукус). На основе их производится весь ассортимент продуктов водорослевого происхождения [1].

Добыча сырья для производства препаратов ведется в экологически чистых районах Белого моря (район Соловецкого архипелага). Имеются многочисленные исследования, подтверждающие тот факт, что растения, в том числе и водоросли, произрастающие в областях полярных полюсов Земли, наиболее богаты микро- и макроэлементами, витаминами и обладают большей биологической эффективностью в отличие от водорослей и растений, растущих вдали от полюсов [1].

Добычу и переработку морских водорослей производит ГУП «Архангельский водорослевый комбинат». Эффективность производственно-хозяйственной деятельности во многом зависит от успешного проведения заготовительного сезона, проводимого в течение июня-сентября и призванного обеспечить производство сырьем. Организация заготовки, скашивание ручной косой с карбасов, естественная сушка, позволяет максимально сохранить полезные свойства добываемых продуктов, но ограничивает объем добычи сырья.

Поступление водорослей на комбинат происходит по 2 основным каналам:

- от поставщиков (сторонних организаций);
- от заготовительных участков (собственная заготовка водорослей).

Таблица 1 – Динамика заготовки сырья за 2001-2003 гг.

Наименование сырья	2001 г.	2002 г.	Отклонения		2003 г.	Отклонения	
			т	%		т	%
Ламинария	312,6	326,8	14,2	105	258,5	-68,3	79
Анфельция	19,6	7,2	-12,4	37	17,0	9,8	236
Фукус	100,8	112,8	12,0	112	113,1	0,3	100,3
Всего	433,0	446,8	13,8	103	388,6	-58,2	87
<b>В том числе по источникам приобретения:</b>							
От заготовительных участков	305,4	323,9	18,5	106	255,6	-68,3	79
Ламинария	296,1	323,9	-2,7	99	227,3	-66,1	77
Анфельция	5,9	7,2	1,3	122	11,2	4,0	156
Фукус	3,4	23,3	19,9	685	17,1	-6,2	73
От поставщиков	127,6	122,9	-4,7	96	133,0	10,1	108
Ламинария	16,5	33,4	16,9	202	31,2	-2,2	93
Анфельция	13,7	—	-13,7	0	5,8	5,8	—
Фукус	97,4	89,5	-7,9	92	96,0	6,5	107

Общее поступление водорослей на комбинат в 2002 году увеличилось на 13,8 т или на 3%, собственными участками комбината было заготовлено на 18,5 т или на 6% больше, чем в 2001 году, а в 2003 году уменьшилось на 58 т или на 13%, собственными участками комбината было заготовлено на 68 т или на 21% меньше, чем в 2002 году.

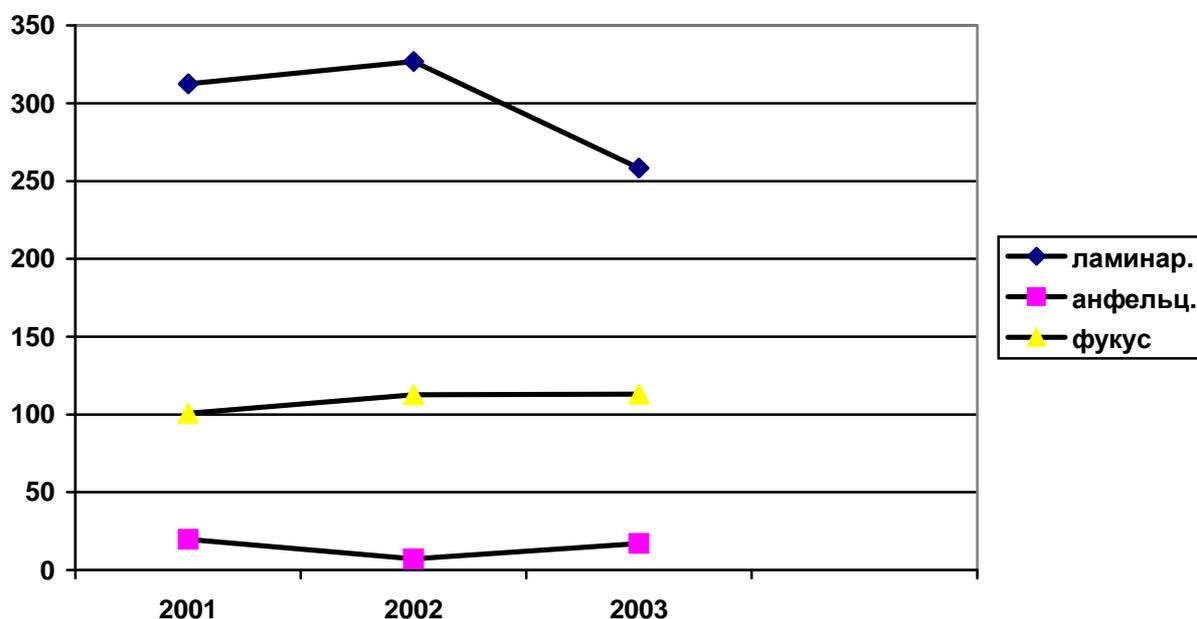


Рисунок 1

Уменьшение объёмов заготовки ламинарии связано, в первую очередь, с повышением требований к качеству заготавливаемого сырья, предъявляемым покупателями. В связи с этим большое внимание уделяется воздушной сушке заготовленных водорослей: удлиняется процесс, снижаются объёмы заготовки.

Одновременно с этим состоянием материальной базы заготовительных участков не позволяет соответственно увеличить количество работающих заготовителей.

Объёмы заготовки анфельции, как и в 2002 году, не обеспечивают производственных мощностей линий по производству агара. Это вызвано сокращением запасов анфельции в Белом море по неизвестной науке причине.

Объём заготовки фукуса сохранился на уровне 2002 года, благодаря поступлениям от поставщиков, так как скопление этого вида водорослей наблюдается в основном в районах расположения рыболовцев колхозов.

В целом результаты анализа заготовительных сезонов ряда лет свидетельствуют о необходимости развития и реконструкции заготовительной базы, для чего требуются значительные инвестиции. В «Основных направлениях развития рыбного хозяйства Архангельской области до 2005 года» особое внимание уделено развитию добычи и переработке морских водорослей. Для этого необходимо:

1. Рекультивация донных ландшафтов ламинариевых водорослей в прибрежной части Белого моря.
2. Реконструкция цеха готовых форм биологически активных добавок ГУП «Архангельский водорослевый комбинат» (предприятие вложило в данный проект собственные средства –10 млн. руб. из необходимых 20 млн. и изыскивает инвестора для завершения проекта).
3. Выпуск йодсодержащих лекарственных препаратов.

В последнее время растёт коммерческий интерес к производству продукции из морских водорослей. Учеными-медиками интенсивно изучаются и внедряются в практику лекарственные препараты и биологически активные добавки из них. Это даёт не только значимый экономический эффект, но и прекрасные терапевтические результаты.

#### Библиографический список

1. Зубов, Л.А. Морская аптека / Л.А. Зубов. – Архангельск, 1998. – 25 с.
2. Зубов, Л.А. Медицинская альгология и биологически активные добавки к пище / Л.А. Зубов. – Архангельск, 1998. – 36 с.
3. Титов, А.М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб.: Нева, 2004. – 124 с.
4. Биологически активные добавки в питании человека (оценка качества и безопасности, эффективность, характеристика, применение в профилактической и клинической медицине) / Тутельян В.А., Суханов Б.П., Австриевских А.Н., Поздняковский В.М. – Томск: НТЛ, 1999.

УДК 633.88

**В.Д. Белоногова, А.Б. Яковлев, Г.И. Олешко, А.В. Курицын, И.В. Коротков, А.Ю. Турышев**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Перспективы использования ресурсов дикорастущих лекарственных растений Пермской области

Лекарственное растительное сырьё может служить важным фактором в развитии экономики Пермской области. Для этого в 1986–2003 гг. было осуществлено экспедиционное обследование 21 района области с целью выявления зарослей и определения запасов сырья лекарственных растений, установления продуктивных зарослей, имеющих промышленное значение, для выработки рекомендаций по их рациональному использованию. В результате было исследовано состояние популяций 25 видов. Ресурсы дикорастущих ЛР были изучены с использованием маршрутно-ключевого метода и метода работы на конкретных зарослях. Для определения запасов сырья большинства растений закладывали учётные площадки размером 1 м<sup>2</sup>. При определении запасов плодов можжевельника использовали учётные площадки размером 25 м<sup>2</sup> [1,2,3,4]. В результате установлены места произрастания 50 видов дикорастущих ЛР, определены их продуктивные заросли, занимаемые площади. Рассчитаны биологический запас (БЗ), эксплуатационный запас (ЭЗ), возможный ежегодный объём заготовок (ВЕОЗ).

Среди дикорастущих лекарственных растений Пермской области наиболее продуктивные заросли установлены у следующих видов:

**Багульник болотный – *Ledum palustre*, (Сем. вересковые – *Ericaceae*).** Встречается в Нытвенском, Чусовском, Березовском, Гайнском, Коссинском, Частином, Александровском, Губахинском и других районах. Растет на осоково-сфагновых и верховых сфагновых болотах, в сосняках багульниковых и сфагновых. Урожайность запасов колеблется от 5,71 до 158,88 кг/га.

**Брусника обыкновенная – *Vaccinium vitis-idaea* (Сем. вересковые – *Ericaceae*).** Отмечена на территории всех северных районов. Произрастает в сосняках брусничных, зеленомошных, черничных и производных от них березняках, а также по окраинам сфагновых болот. Плотность запаса воздушно-сухого сырья на ключевых участках сильно варьирует.

**Валериана лекарственная – *Valeriana officinalis* (Сем. валериановые – *Valerianaceae*).** Встречается отдельными участками по сырым местам, реже – по краю лесов, в Куединском, Карагайском, Гремячинском, и др. районах области. Урожайность запасов незначительно колеблется. В среднем – 40,10±7,40 кг/га.

**Вахта трехлистная** – *Menyanthes trifoliata* (Сем. вахтовые – *Menyanthaceae*). Произрастает в большинстве районов по сырым берегам рек, прудов, на сырых лугах вблизи населенных пунктов, на сфагновых и осоково-сфагновых болотах. Плотность запаса сырья (воздушно-сухого) составила от 29,25±3,50 до 224,00±13,98 кг/га.

**Горец змеиный (змеевик)** – *Polygonum bistorta* (Сем. гречишные – *Polygonaceae*). Встречается в Чусовском, Березовском, Гремячинском, Александровском, Гайнском, Коссинском, Частинском, Б. Сосновском районах. Образует заросли преимущественно на пойменных лугах. Плотность запаса воздушно-сухого сырья на ключевых участках колебалась от 38,1±6,6 до 105,0±7,7 кг/га.

**Горец птичий (спорыш)** – *Polygonum aviculare* (Сем. гречишные – *Polygonaceae*). Распространен во всех обследованных районах вблизи населенных пунктов и вдоль проселочных дорог. В качестве лекарственного сырья в период цветения собирают траву. Плотность запаса воздушно-сухого сырья на ключевом участке в окрестностях п. Старкове (Березовский район) составила 208,75±38,80 кг/га.

**Душица обыкновенная** – *Origanum vulgare* (Сем. яснотковые – *Lamiaceae*). Произрастает во всех обследованных районах на склонах южной, юго-восточной и юго-западной экспозиций как один из основных компонентов суходольных лугов, нередко совместно со зверобоем. Плотность запаса сырья в пересчете на воздушно-сухой вес значительно колеблется.

**Зверобой пятнистый** – *Hypericum maculatum* (з. четырехгранный – *Hypericum quadrangulum*). **Зверобой продырявленный** – *Hypericum perforatum* (Сем. зверобойные *Hypericaceae*). Произрастает во всех обследованных районах на склонах южной, юго-восточной и юго-западной экспозиций, сухих осветленных участках, по лесным опушкам, на лесных полянах. Плотность запаса сырья (воздушно-сухого) значительно колеблется от 20,25±4,83 до 230,64±32,89 кг/га.

**Крапива двудомная** – *Urtica dioica*. (Сем. крапивные – *Urticaceae*). Встречается повсеместно в тенистых влажных местах, на вырубках (часто совместно с кипреем, малиной) оврагах, на пустырях, и окрестностях населенных пунктов, в заброшенных местах.

**Малина обыкновенная** – *Rubus idaeus* (Сем. розоцветные – *Rosaceae*). Встречается в большинстве обследованных районов. Произрастает по опушкам леса и вдоль лесных дорог, на вырубках, буреломах, гарях, среди зарослей кустарника. Плотность запаса сырья в пересчете на сухой вес составила от 1,60±0,3 в Березовском районе, до 605,0±179,3 кг/га в Куединском районе.

**Мать-и-мачеха обыкновенная** – *Tussilago farfara* (Сем. астровые – *Asteraceae*). Произрастает повсеместно по берегам рек, на береговых обрывах, по глинистым карьерам, сырым оврагам. Плотность запаса воздушно-сухого сырья составляет от 25,8±7,1 до 993,3±182,6 кг/га.

**Пижма обыкновенная** – *Tanacetum vulgare* (Сем. астровые – *Asteraceae*). Встречается повсеместно. Относительно крупные заросли образует около жилья, по придорожным лугам, склонам, по окраинам полей. Плотность запаса сырья (воздушно-сухого) составляет от 74,9±11,2 кг/га.

**Полынь горькая** – *Artemisia absinthium* (Сем. астровые – *Asteraceae*). Произрастает на территории всех обследованных районов на залежах, вблизи жилья, у дорог, на выгонах, полевых межах, залежных землях, выпасах с рыхлыми почвами. Урожайность составляет от 35,9±7,3 до 513,73±87,57 кг/га.

**Пустырник пятилопастный** – *Leonurus quinquelobatus* (Сем. яснотковые – *Lamiaceae*). Встречается во всех обследованных районах на залежах, пустырях, вблизи жилья, по заброшенным деревьям, у заборов, на выгонах. Плотность запаса сырья (воздушно-сухого) варьирует.

**Рябина обыкновенная** – *Sorbus aucuparia* (Сем. розоцветные – *Rosaceae*). Произрастает по опушкам леса вдоль автотрасс, на вырубках. Крупных зарослей ни в одном обследованном районе не образует.

**Толокнянка обыкновенная** – *Arctostaphylos uva-ursi* (Сем. вересковые – *Ericaceae*). Встречается в Куединском, Гайнском, Коссинском, Частинском, Б. Сосновском и Нытвенском районах в сухих изреженных сосновых лесах (сосняки белошники) на открытых местах, гарях и вырубках, осыпях. Урожайность сильно варьирует.

**Тысячелистник обыкновенный** – *Achillea millefolium* (Сем. астровые – *Asteraceae*). Произрастает на территории всех районов области на суходольных лугах и склонах. Часто встречается вдоль полей и дорог.

**Фиалка трехцветная** – *Viola tricolor* (Сем. фиалковые – *Violaceae*). Отмечена на склонах западной и юго-западной экспозиции, реже по окраинам полей, преимущественно в северной части Куединского и Большесосновского, районов. Крупных зарослей не образует.

**Хвощ полевой** – *Equisetum arvense* (Сем. хвощевые – *Equisetaceae*). Произрастает как сорняк по полям, огородам, реже – на полянах. Кроме того, небольшие популяции хвоща полевого обнаружены на каменистых отрясах рек Чусовая и Усьва (в окрестностях соответственно п. Кучино и п. Мыс (Чусовской район)).

**Черда трехраздельная** – *Bidens tripartitae* (Сем. астровые – *Asteraceae*). Распространена во всех районах по сырым берегам рек, прудов, на сырых лугах вблизи населенных пунктов.

**Черника обыкновенная** – *Vaccinium myrtillus* (Сем. вересковые – *Ericaceae*). Встречается в Гремячинском, Александровском, Куединском, Б. Сосновском, Чусовском, Нытвенском районах на пониженных местах, в сосновых и производных от них березовых лесах. Плотность запасов сырья сильно варьирует.

**Шиповники – *Rosa* sp.** (преимущественно иглистый – *Rosa acicularis*) (Сем. розоцветные – *Rosaceae*). Встречаются в большинстве районов, относительно крупные заросли образуют в Карагайском, Оханском, Куединском, Чусовском, Б. Сосновском, произрастают в разреженных лесах, на опушках, полянах, вырубках, по поймам рек среди зарослей кустарника. Урожайность плодов колеблется в широких пределах.

**Щавель конский – *Rumex confertus*** (Сем. гречишные – *Polygonaceae*). Отмечен в Чусовском и Куединском районах. Произрастает по всей территории этих районов на лугах вдоль шоссе и проселочных дорог, иногда образуя относительно крупные заросли. Урожайность сырья колеблется от  $104,6 \pm 15,7$  в Куединском районе до  $1309,57 \pm 262,6$  кг/га в Чусовском районе.

**Чемерица Лобеля – *Veratrum Lobelianum*** (Сем. лилейные – *Liliaceae*) Встречается в Чусовском районе: преимущественно по пойменным лугам, образуя рассеянные популяции. Плотность запасов сырья варьирует от  $18,59 \pm 1,4$  до  $319,5 \pm 51,6$  кг/га.

**Можжевельник обыкновенный – *Juniperus communis*** (Сем. кипарисовые – *Cupressaceae*). Отмечен на территории Карагайского, Оханского, Нытвенского, Больше-Сосновского, Березовского районов преимущественно на склонах южной, юго-восточной и юго-западной экспозиции. Урожайность плодов значительно варьирует.

Сводные данные по запасам сырья дикорастущих лекарственных растений обследованных территорий Пермской области представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика запасов лекарственного растительного сырья Пермской области

Лекарственное растение	Лекарственное растительное сырье	Общая площадь зарослей, га	Запас воздушно-сухого сырья, кг		Возможная ежегодная заготовка, кг
			Биологический	Эксплуатационный	
Багульник болотный	Побеги	353,31	1375548	348414,6	35194,38
Брусника обыкновенная	Побеги	1750,2	108782364	81467066,53	13578174
	Листья		57487980,09	114971266,8	6597066
Валериана обыкновенная	Корневища с корнями	21,6	577,3	151,7	25,34
Вахта трехлистная	Листья	22,36	2285,43	1312,2	430,67
Горец змеиный	Корневище	60,3	32847,46	9990,87	1868,23
Душица обыкновенная	Трава	103,22	33315	18079,38	4339,18
Зверобой продырявленный и пятнистый	Трава	236,35	44288,82	27306,05	5774,13
Крапива двудомная	Листья	450,25	192136,21	106597,64	52922,31
Малина обыкновенная	Плоды	1929,59	53715,78	37299,37	37299,37
Мать-и-мачеха обыкновенная	Листья	154,16	23363,18	36899,07	16261,53
Можжевельник обыкновенный	Плоды	36,29	29277,8	22748,18	22748,18
Пижма обыкновенная	Цветки	76,78	13307,62	9557,56	3697,61
Полынь горькая	Трава	422,98	61123,31	46580,03	19439,24
Пустырник пятилопастный	Трава	66,13	11876,57	7627,41	4174,09
Рябина обыкновенная	Плоды	55,4	18696,7	16550,6	16550,5
Тысячелистник обыкновенный	Трава	239,9	234055,55	16165,63	3813,51
	Листья		43142	23599	3933,1
Толокнянка обыкновенная	Побеги	59,3	79649,5	34541,4	5892,43
	Трава	24,4	650,09	454,36	219,13
Хвощ полевой	Трава	19,11	4672,74	2636,37	766,93
Черда трехраздельная	Трава	9,68	932,16	554,76	258,92
Черника обыкновенная	Плоды	5403	41452,68	28621,95	155317,07
	Побеги		1496317,05	1379749	337999,4
Чемерица Лобеля	Корневища с корнями	3,0	$209,85 \pm 31,10$	147,64	7,38
Шиповники	Плоды	98,82	18641,62	14390,24	14390,24
Щавель конский	Корни	8,3	5249,1	3285,8	232,53

**Выводы**

Определены площади наиболее продуктивных видов, рассчитаны биологический, эксплуатационный запасы, возможный ежегодный объем заготовок, проведено картирование перспективных зарослей, составлены карты-схемы, рекомендации по рациональному использованию и охране зарослей ЛР Пермской области. Данные используются для создания Кадастра дикорастущих лекарственных растений Пермской области.

**Библиографический список**

1. Борисова, Н.А. К методике учета и картирования ресурсов лекарственных растений / Н.А. Борисова, А.И. Шретер // *Раст. ресурсы*. – 1966. – Т. 2. – Вып. 2. – С. 271-277.
2. Борисова, Н.А. Рекомендации по изучению ресурсов лекарственного растительного сырья для организации их рационального использования и охраны / Борисова Н.А., Токарева В.Д., Кузнецова М.А. – Курск, 1982. – 50 с.
3. Крылова, И.Л. Методические указания по изучению ресурсов дикорастущих растений / Крылова И.Л., Шретер А.И. – М., 1971. – 31 с.
4. Методика определения запасов лекарственных растений. – М., 1986. – 51 с.
5. Овеснов, С.А. Особо охраняемые природные территории Пермской области: Реестр «Книжный мир» . – Пермь, 2002. – С. 11-16.

УДК 615.322:582.635.38].012.07

**А.Е. Бондаренко, О.И. Попова, Г.А. Осипов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН, г. Москва

**Исследование состава липофильной фракции соплодий хмеля обыкновенного**

Соплодия хмеля обыкновенного (*Strobili Lupuli*, сем. коноплевые (*Cannabaceae*) содержат эфирное масло, горечи, флавоноиды, производные кверцетина и кемпферола, кумарины, антоцианидины, катехины, фенольные кислоты, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, токоферолы, эстрогенные гормоны, и широко применяются в официальной медицине как в качестве лекарственного средства, так и сырья для получения лекарственных препаратов [1]. Несмотря на то, что соплодия хмеля хорошо изучены, состав липофильной фракции (в частности, состав 2-гидроксикислот, спиртов и стероидов) остается не выясненным.

Липофильную фракцию получали методом мацерации, используя в качестве экстрагента хлороформно-метанольную смесь (метод Фолча) в соотношении 1:2 [2,3]. Полученную липофильную фракцию промывали несколько раз дистиллированной водой для удаления водорастворимых компонентов. Пробу подвергали кислотному метанолизу в 1,2 М растворе кислоты хлороводородной в спирте метиловом в течение 1 часа при 80°C для высвобождения связанных в липидах 2-гидроксикислот, спиртов и стероидов. Полученные продукты экстрагировали гексаном, высушивали и силилировали в БСТФА (N,O-бис-(триметилсилил)-трифторацетамид) для получения летучих производных указанных групп веществ.

Смесь эфиров вводили в инжектор ГХ-МС системы HP-5973 Аджилент технолоджис (США). Для управления и обработки данных использовали штатные программы прибора. Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms Хьюлетт-Паккард. Длина колонки – 25 м, внутренний диаметр – 0,25 мм. Режим анализа – программированный, скорость нагрева термостата колонки – 5 град/мин в диапазоне 130-320°C. Масс-спектрометр – квадрупольный, с ионизацией электронами (70 эВ). Идентификацию веществ в пробах проводили с помощью штатных программ и библиотек масс-спектров прибора. Результат проведенного исследования отражен в табл. 1 и 2, а хроматограммы изученных соединений приведены на рис. 1 и 2.

**Таблица 1 – Состав 2-гидроксикислот и стероидов липофильной фракции соплодий хмеля обыкновенного**

Вещество	Время удерживания	Площадь пика	% от суммы
2-гидрокситетракозановая	30,211	18624546	38,2
2-гидроксипентакозановая	31,339	4740822	9,7
2-гидроксигексакозановая	32,443	7324110	15,0
Холестерол	33,171	5713719	11,7
Холестенон	34,529	6650251	13,7
Стигмастерол	34,940	5639546	11,6
Сумма		48692994	100,0

Таблица 2 – Состав спиртов липофильной фракции соплодий хмеля обыкновенного

н-спирты	Время удерживания	Площадь пика	% от суммы
Гексадекановый	16,974	1514782	1,7
Октадеценый	19,548	1619224	1,8
Октадекановый	20,159	3428166	3,9
Эйкозановый	23,100	1946781	2,2
Докозановый	25,833	8659513	9,8
Трикозановый	27,106	2799054	3,2
Тетракозеный	27,841	1208874	1,4
Тетракозановый	28,380	2,1E+07	24,2
Пентакозеный	29,039	965908	1,1
Пентакозановый	29,531	4127656	4,7
Гексакозеный	30,211	2174953	2,5
Гексакозановый	30,727	2,0E+07	22,9
Гептакозеный	31,336	884985	1,0
Гептакозановый	31,809	1785260	2,0
Октакозеный	32,443	891537	1,0
Октакозановый	32,925	1,1E+07	12,5
Нонакозановый	34,103	1028105	1,2
Спирт С 30	35,459	2669693	3,0
Сумма		87704491	100,0

Abundance

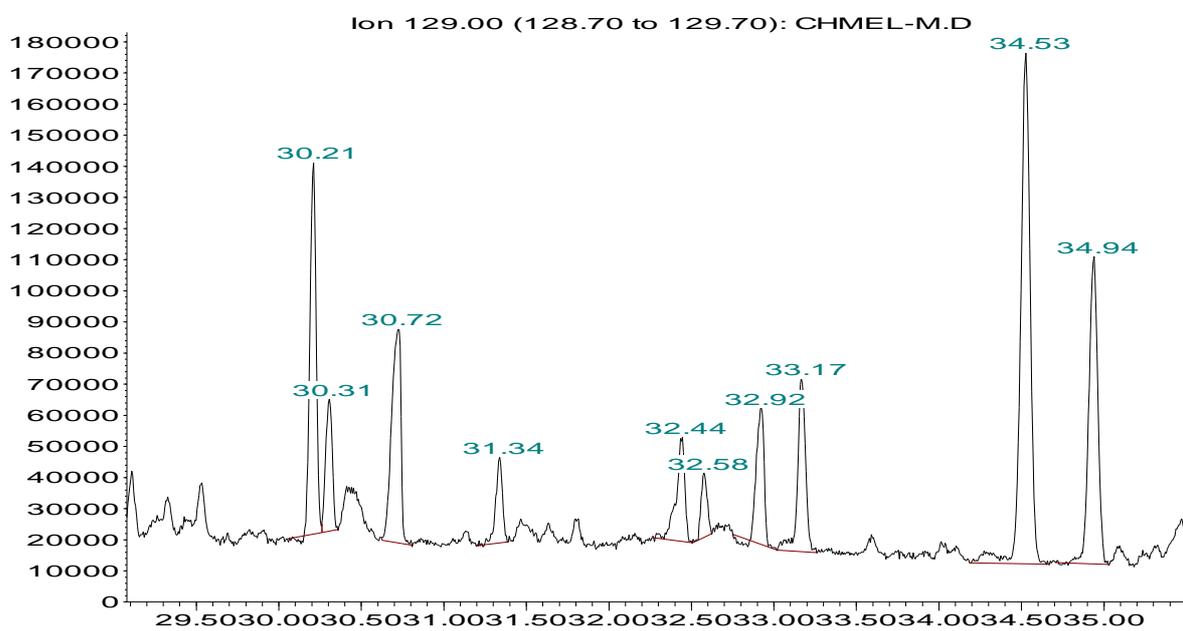
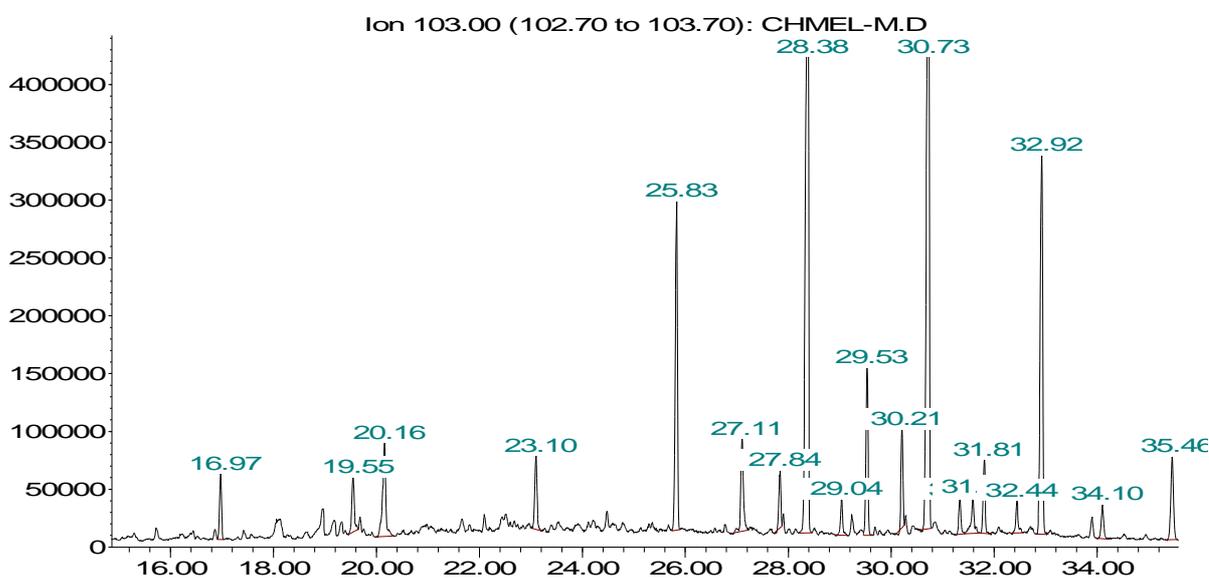


Рисунок 1 – Масс-хроматограмма 2-гидроксикислот и стеринов липофильной фракции соплодий хмеля обыкновенного. Реконструировано по общему для них иону 129. По оси ординат отложена интенсивность пика в компьютерных единицах. По оси абсцисс – время хроматографического удерживания вещества пика. Точное время показано в вершине пика

Abundance



Time--&gt;

Рисунок 2 – Масс-хроматограмма спиртов липофильной фракции соплодий хмеля обыкновенного. Реконструировано по иону 103, характерному для гомологического ряда их триметилсилиловых эфиров. По оси ординат отложена интенсивность пика в компьютерных единицах. По оси абсцисс – время хроматографического удерживания вещества пика. Точное время показано в вершине пика

Анализ представленных данных показал, что 2-гидроксикислоты представлены 3 соединениями, основным из которых является 2-гидрокситетракозановая кислота. Компонентный состав стеринов представлен 3 веществами, преобладающим из которых является холестерин. В составе спиртов обнаружено 18 соединений, из которых тетракозановый, гексакозановый, октакозановый и докозановый найдены в наибольших количествах.

#### Библиографический список

1. Попова, О.И. О действующих веществах и проблеме стандартизации соплодий хмеля обыкновенного / О.И. Попова, А.Е. Бондаренко // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов: Материалы Международного симпозиума. – СПб., 2002. – С. 283-287.
2. Кейтс, М. Техника липидологии / Кейтс М. – М., 1975. – 213 с.
3. Краснов, Е.А. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Краснов Е.А., Березовская Т.П., Аксенюк Н.В. – Томск: ТГУ, 1987. – 184 с.

УДК 615.322:577.127.4]:543.544

**Р.А. Бубенчиков**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Изучение состава флавоноидных соединений фиалки удивительной методом ВЭЖХ

Фиалка удивительная (*Viola mirabilis* L.) – многолетнее травянистое растение, семейство фиалковые (Violaceae), широко распространенное в Европейской части России [4].

В народной медицине растения рода фиалка издавна используются в качестве противовоспалительных, отхаркивающих, седативных, диуретических, кровоочистительных, регулирующих обмен средств [2,3].

Проведенные нами ранее исследования показали наличие у фиалки удивительной разносторонних видов фармакологической активности: противовоспалительной, отхаркивающей, антиоксидантной.

Широкий спектр фармакологической активности обусловлен комплексом биологически активных веществ, входящих в её состав, который до настоящего времени изучен недостаточно. В частности, не исследован состав флавоноидных соединений данного вида.

Цель нашей работы заключалась в исследовании состава флавоноидных соединений фиалки удивительной методом ВЭЖХ.

Объектом исследования служила воздушно-сухая измельчённая трава фиалки удивительной. Сырьё заготавливалось в 2001-2003 гг. в Курской области в период массового цветения растений.

Для исследования траву фиалки удивительной измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по ГОСТ 214-83. 10,0 г сырья помещали в колбу объемом 250 мл, прибавляли 50 мл 70% спирта этилового, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спирто-водной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объём 70% спиртом этиловым до метки (исследуемый раствор). Параллельно готовили серию 0,05% растворов стандартных образцов флавоноидных соединений в спирте метиловом.

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». Детектирование проводилось с помощью УФ детектора GILSON UV-VIS (модель 151). Хроматографическая колонка PLATINUM EPS C 18 100 A, 4,64250 мм с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза – смесь ацетонитрил – вода – концентрированная фосфорная кислота в соотношении 400:600:5. Скорость подачи элюента – 0,8 мл/мин, рабочая длина волны – 254 нм, объём пробы – 1 мкл, температура колонки – комнатная, продолжительность хроматограммы – 121 мин.

Идентификацию разделенных веществ проводили путем сопоставления времен удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, с временами удерживания стандартных растворов.

Оценку количественного соотношения идентифицированных веществ в исследуемом образце проводили по площади пиков, используя метод внутренней нормализации [1].

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика флавоноидных веществ, выделенных из травы фиалки удивительной

Вещество	Время удерживания, сек	Количественное соотношение, %
Лютеолин	160,6	0,01
Витексин	497,9	0,80
Гиперозид	635,0	0,80
Гесперидин	693,5	2,62
Рутин	1070,0	11,33
Робинин	1281,0	2,71
Кверцетин	2102,0	0,12

В результате проведённых исследований в траве фиалки удивительной идентифицировано 7 флавоноидных соединений, представленных как агликонами, так и гликозидами. Среди агликонов идентифицированы: лютеолин, кверцетин. Флавоноидные гликозиды представлены как С-гликозидами (витексин), так и О-гликозидами. О-гликозиды разделились на О-монозиды (гиперозид), О-биозиды (рутин, гесперидин), О-дигликозиды (робинин). Преобладающим среди флавоноидных соединений является рутин. В траве фиалки удивительной флавоноидные соединения: лютеолин, кверцетин, гиперозид, гесперидин, витексин, рутин, робинин – идентифицированы впервые.

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что трава фиалки удивительной содержит комплекс флавоноидных соединений. Методом ВЭЖХ установлен компонентный состав флавоноидов, который представлен 7 соединениями, обнаруженными в исследуемом виде впервые.

#### Библиографический список

1. Бубенчикова, В.Н. Фенольные соединения и полисахариды *Fragaria vesca* L. / В.Н. Бубенчикова, И.Л. Дроздова // Раст. ресурсы. – 2003. – Т. 39. – Вып. 4. – С. 94-99.
2. Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб.: Издательство СПХФА, 2001. – 663 с.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Рао-ниасеae – Тимелaeасеae. – Л.: Наука, 1985. – 336 с.
4. Флора СССР: В 30-ти т. – М. – Л.: Изд-во АН СССР, 1941. – Т. VI. – 742 с.

УДК 615.322:577.114

В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова, С.И. Гримальская

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Изучение полисахаридного комплекса вероники простертой (*Veronica prostrata* L.)**

Вероника простертая (*Veronica prostrata* L.) – широко распространенное многолетнее травянистое растение семейства норичниковые (*Scrophulariaceae*). Сведения, касающиеся химического состава вероники простертой, единичны. В ней обнаружены иридоиды и алкалоиды.

Целью нашей работы является выделение и изучение полисахаридного комплекса травы вероники простертой.

Объектом исследования служила сухая воздушно-измельченная трава вероники простертой, заготовленная в 2003 г. в Курской области в период массового цветения растений.

Для выделения полисахаридного комплекса воздушно-сухое измельченное сырье предварительно обрабатывали 70% спиртом этиловым для удаления полифенольных соединений, затем водой экстрагировали водорастворимые полисахариды.

Воздушно-сухой шрот экстрагировали водой в соотношении 1:20 к массе сырья при нагревании до 95°C в течение 1 часа при постоянном перемешивании. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды водой в соотношении 1:10. Растительный материал отделяли центрифугированием, и объединенные экстракты упаривали до 1/5 первоначального объема. Полисахариды осаждали тройным объемом 96% спирта этилового при комнатной температуре. Выпавший плотный осадок полисахаридов отделяли, промывали 70% этиловым спиртом, ацетоном. Полученные водорастворимые полисахаридные комплексы лиофильно высушивали [1]. Выход полисахаридного комплекса составляет 4,39% от массы сухого сырья.

Пектиновые вещества выделяли из лекарственного сырья смесью 0,5% растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония (1:1) в соотношении 1:20 при 80-85°C в течение 2 часов. Повторное извлечение проводили дважды в соотношении 1:10. Объединенные экстракты концентрировали и осаждали пятикратным объемом 96% спирта этилового. Полученные осадки отфильтровывали, промывали спиртом этиловым, высушивали и взвешивали [2]. Выход пектиновых веществ составляет 15,8% от массы сухого сырья.

Из шрота, оставшегося после выделения пектиновых веществ, получали гемицеллюлозы А и В. Шрот обрабатывали пятикратным объемом 10% водного раствора щелочи и оставляли при комнатной температуре на 12 часов. Затем отфильтровывали через четыре слоя марли. К полученному фильтрату прибавляли два объема уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали через фильтр. На фильтре получился осадок гемицеллюлозы А в виде зеленовато-коричневой массы. К фильтрату добавляли двукратный объем 96% этилового спирта для осаждения гемицеллюлозы В. Полученный осадок отфильтровывали через фильтр, промывали спиртом, высушивали [3]. Выход гемицеллюлозы А составляет 8,47%, а гемицеллюлозы В – 6,5% от массы сухого сырья.

Качественный моносахаридный состав полисахаридного комплекса, пектиновых веществ, гемицеллюлозы А и В устанавливали методом бумажной хроматографии после гидролиза в среде кислоты серной. Навески веществ (0,05) помещали в ампулу емкостью 5-10 мл, прибавляли 2,5 мл раствора серной кислоты (1 моль/л), запаивали ампулы и гидролизовали при температуре 100-105°C в течение 6 часов для полисахаридного комплекса, 24 часов для пектиновых веществ и 48 – для гемицеллюлозы. Разделение и идентификацию нейтральных моносахаридов проводили методом нисходящей хроматографии на бумаге в системе н-бутанол – пиридин – вода (6:4:3) параллельно со стандартными образцами сахаров. Кислые моносахара разделяли в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода – уксусная кислота (18:1:4:3). Проявитель – анилинфталат, температура проявления – 100°C, длительность проявления – 10-15 минут [3,4.]

Моносахаридный состав водорастворимого полисахаридного комплекса представлен 6 веществами моносахаридного характера; с достоверными образцами идентифицировали глюкозу, арабинозу, рамнозу, галактозу, галактуроновою кислоту, глюкуроновою кислоту; преобладающими из них являются арабиноза, галактоза, глюкуроновая кислота.

Пектиновые вещества из травы вероники простертой представлены 5 моносахаридами; с достоверными образцами идентифицировали арабинозу, галактозу, рамнозу, галактуроновою кислоту, глюкуроновою кислоту, преобладающими из них являются арабиноза, галактоза, галактуроновая кислота.

Гемицеллюлоза А и В представлена 6 веществами моносахаридного характера: галактозой, ксилозой, рамнозой, галактуроновою кислотой, глюкуроновою кислотой; преобладающими из них являются ксилоза, галактоза.

**Выводы**

Из травы вероники простертой впервые выделены и изучены водорастворимый полисахаридный комплекс, пектиновые вещества и гемицеллюлоза А и В. Установлено, что в состав полисахаридного комплекса входят

глюкоза, арабиноза, рамноза, галактоза, галактуроновая кислота, глюкуроновая кислота. Основу пектиновых веществ составляет галактуроновая кислота, а основу гемицеллюлоз А и В-ксилоза.

#### Библиографический список

1. Бубенчикова, В.Н. Фармакогностическое исследование некоторых представителей флоры Центрального Черноземья / В.Н. Бубенчикова // Науч. тр. ВНИИФ. – М., 1991. – Т. XXIX. – С. 97-102.
2. Маликова, М.Х. Изучение пектинов диких яблок / М.Х. Маликова, Д.А. Рахимов, Э.Л. Кристаллович // Химия природных соединений. – 1998. – № 3. – С. 355-357.
3. Рахманбердыева, Р.К. Полисахариды из отходов овоще-бахчевых культур / Р.К. Рахманбердыева, Д.А. Рахимов, А.М. Нигматуллаев // Химия природных соединений. – 1994. – № 5. – С. 597-600.
4. Чушенко, В.Н. Исследование в области полисахаридных препаратов: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / В.Н. Чушенко. – Харьков: НИХФИ, 1980. – 24 с.

УДК 615.243.3:615.322

В.Н. Бубенчикова, Т.В. Сень, Е.В. Рыжова

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Фенолкарбоновые кислоты травы иссопа лекарственного

Перспективными источниками фенолкарбоновых кислот могут служить лекарственные растения, одним из которых является иссоп лекарственный. Иссоп лекарственный – *Hyssopus officinalis* Linn. – многолетнее травянистое растение или полукустарник из семейства яснотковых (*Lamiaceae*), издавна и широко применяется в народной медицине как вяжущее, противовоспалительное, отхаркивающее, ранозаживляющее средство. Настой иссопа оказывает небольшое возбуждающее действие на секрецию пищеварительных желез, повышает аппетит, уменьшает процессы брожения в кишечнике. Наружно настоем иссопа используют при полоскании рта, горла, при лечении труднозаживающих ран.

Действующими веществами иссопа лекарственного являются эфирные масла и фенольные соединения. Однако состав фенольных соединений у растений данного рода изучен недостаточно [2].

Объектом исследования служила трава иссопа лекарственного, заготовленная в 2002 г. в Курской области в период массового цветения растений.

Для идентификации фенолкарбоновых кислот воздушно-сухое сырье иссопа лекарственного измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстия 2 мм. Навеску сырья (100 г) экстрагировали 70% спиртом этиловым при соотношении сырье – экстрагент (1:5) путем нагревания на кипящей водяной бане в колбе с обратным холодильником до полного истощения сырья. Объединенные извлечения упаривали под вакуумом до водного остатка, охлаждали, фильтровали (для отделения хлорофилла и смол). Фильтрат использовали для последовательной жидкостной экстракции органическими растворителями: хлороформом, этилацетатом. Водный остаток спиртоводного извлечения обрабатывали 7-8 раз в делительной воронке разным объемом хлороформа. Объединенные хлороформные извлечения упаривали (хлороформная фракция). Водные остатки после экстракции хлороформом нагревали на водяной бане для удаления хлороформа, охлаждали и обрабатывали этилацетатом. Для обнаружения фенолкарбоновых кислот анализировали этилацетатную фракцию. Определение проводили путем хроматографирования на бумаге восходящим способом, в качестве подвижной фазы использовали 2% раствор кислоты уксусной. Хроматограммы обрабатывали специфическими реактивами: парами аммиака, 1% спиртовым раствором хлорида окисного железа, диазотированным п-нитроанилином [1].

В результате проведенных исследований в траве иссопа лекарственного обнаружено не менее 4 веществ в виде пятен с голубой и голубовато-фиолетовой флуоресценцией в УФ свете, отнесенных к фенолкарбоновым кислотам.

Для детального изучения компонентного состава фенолокислот применяли метод ВЭЖХ [3]. Для исследования надземную часть иссопа лекарственного измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по ГОСТ 214-83 и экстрагировали 70% спиртом этиловым и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спирто-водной смеси. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем 70% спиртом этиловым до метки (исследуемый раствор). Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения фенолкарбоновых кислот в спирте метиловом.

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». Детектирование проводилось с помощью УФ детектора GILSON UV-VIS (модель 151). Хроматографическая колонка PLATINUM EPS C 18 100 А, 4,64250 мм с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза – смесь метанол – вода – концентрированная фосфорная кислота в соотношении 40:60:5. Скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин, рабочая длина волны – 254 нм, объем пробы – 20 мкл, температура колонки – комнатная. Идентификацию разделенных веществ проводили путем со-

поставления времен удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, с временами удерживания стандартных растворов. Оценку количественного соотношения идентифицированных веществ в исследуемом образце проводили по площади пиков, используя метод внутренней нормализации.

Методом ВЭЖХ по времени удерживания стандартных растворов в траве иссопа лекарственного было идентифицировано 3 соединения, отнесенных к фенолкарбоновым кислотам. Из них 1 отнесено к фенолокислотам – салициловая кислота и 2 – к оксикоричным кислотам: изоферуловая, хлорогеновая кислоты. Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика веществ, выделенных из травы иссопа лекарственного

Вещество	Время удерживания, мин	Количественное соотношение, %
Кислота изоферуловая	5,478	0,07
Кислота хлорогеновая	7,181	19,71
Кислота салициловая	13,86	4,98

Методом внутренней нормализации определено, что среди оксикоричных кислот преобладает хлорогеновая кислота.

Изоферуловая и салициловая кислоты в траве иссопа лекарственного идентифицированы 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, использование. – Л., 1987. – С. 29-30.
3. Свободные фенолкарбоновые кислоты видов семейства *Ericaceae* флоры Сибири и Дальнего Востока России / М.В. Белоусов, В.П. Грахов, Т.П. Березовская и др. // Растительные ресурсы. – 1999. – Вып. 3. – С. 74-81.

УДК 581.6+633.2/.9:581.19:547.9

А.В. Бурякина, Л.С. Теслов, П.Ю. Тютяев, Е.Л. Авенирова

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

### Фитохимическое исследование биологически активного полифенольного комплекса из травы дербенника иволистного (*Lythrum salicaria* L.)

Род дербенник (*Lythrum*) включает 30 видов растений, произрастающих во всех частях света. Все представители рода – многолетние травянистые растения. На территории СНГ и сопредельных государств в естественных фитоценозах встречается 7 видов, ещё 3 – характерны для Центральной Европы. Типичным представителем является дербенник иволистный (*Lythrum salicaria* L.) – многолетник с толстым деревянистым корнем и прямостоячим, ребристым, почти четырёхгранным, простым или ветвистым стеблем высотой 30-100 см. Листья сидячие, верхние – очередные, нижние – супротивные или мутовчатые. Цветки правильные, на коротких цветоножках, собраны группами в пазухах верхних (прицветных) листьев и образуют довольно густые колосовидные метёлки. Чашечка с 6 наружными и внутренними долями; венчик из 6 пурпурных лепестков; тычинок – 12; пестик с головчатой рыльцем. Плод – продолговато-овальная коробочка.

В надземной части растения содержатся следующие группы веществ: дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты и их производные (п-кумаровая, хлорогеновая, эллаговая, галловая), флавоноиды (витексин, ориентин, гомовитексин), антоцианы (3,5-диглюкозид мальвидина, 3,5-моногалактозид цианидина, 3,5-диглюкозид мирицетина), полисахариды, эфирное масло и смолы.

Растение используется в традиционной медицине Восточной Азии, Европы, России, Тибета, Китая, Японии и Северной Африки. Показаниями для применения служат заболевания мочеполовой системы, верхних дыхательных путей, кожи и др.

Целью настоящей работы являлось изучение вторичных метаболитов фенольного характера травы дербенника иволистного и определение её специфических видов фармакологической активности.

Для фитохимических исследований использовались общепринятые цветные химические реакции, бумажная, тонкослойная, колоночная и аффинная хроматография, спектрофотометрия и титриметрия. Для оценки противодиабетического действия использовались модели эпинефриновой гипергликемии и аллоксанового диабета. Ангиопротекторную активность выявляли по уменьшению времени появления и общего числа толуюловых петехий; диуретическое действие определяли измерением почасового диуреза (2, 4 и 6 часов) после дозированной водной нагрузки на фоне введения исследуемых извлечений.

Фитохимические исследования проводились на трёх образцах травы дербенника иволистного, собранных в 2003 году в пойме реки Вьюн Ленинградской области в разные фазы вегетации (до, во время и после цветения).

Присутствие дубильных веществ определяли по характерным реакциям и отнесли к гидролизуемым [2].

Сумму дубильных веществ (ДВ) выделяли экстракцией водой в соотношении сырьё – экстрагент 1:5 и 70% ацетоном в аппарате Сокслета. Полученные извлечения подвергали многоступенчатой очистке. Из водного раствора ДВ осаждали казеином или желатином и регенерировали ДВ из комплекса, нагревая осадок с 96% спиртом этиловым. Раствор фильтровали и упаривали на роторно-плёночном испарителе, сухой остаток растворяли в воде и экстрагировали смесью спирта бутилового и этилацетата (4:1). Вторичную экстракцию суммы ДВ из водно-ацетоновых вытяжек проводили смесью спирта бутилового и этилацетата (1:1), после полного удаления ацетона. Реэкстракты упаривали и вычисляли выход продукта (результаты представлены в табл. 1). Тонкослойная хроматография (ТСХ) выделенных бутанолэтилацетатных экстрактов в системе растворителей: толуол – этилацетат – кислота муравьиная (5:4:1), показала наличие в них как высокомолекулярных полифенолов ( $R_f < 0,3$ ), так и низкомолекулярных соединений фенольного характера ( $R_f > 0,3$ ) [1].

Таблица 1 – Содержание дубильных веществ в траве *Lythrum salicaria* L. в зависимости от фазы вегетации\*

Образец травы	Выход дубильных веществ из реэкстрактов, %		Количественное содержание дубильных веществ, %
	ацетон	вода	
До цветения	10,1	9,6	12,78
Во время цветения	15,38	14,18	17,32
После цветения	19,11	20,08	20,1

\* Примечание: определение методом комплексонометрического титрования

Препаративное фракционирование суммы дубильных веществ (СДВ) от низкомолекулярных примесей осуществляли с помощью аффинной хроматографии на модифицированном поливиниловом сорбенте Тоуорpearle 50 с троксевизиновым лигандом в колонке со столбиком геля 17×98 мм. Колонку элюировали 10% спиртом этиловым, оптическую плотность фракций измеряли при 280 нм, целевую фракцию, содержащую СДВ разной степени полимеризации, элюировали с колонки 50% раствором ацетона. Суммарные образцы ДВ получали после удаления ацетона многократной экстракцией водного раствора смесью спирта бутилового и этилацетата (1:1).

Проведённое исследование по комплексонометрическому определению ДВ показало, что их содержание в полученных образцах составляет 98,87%. Используя эти очищенные образцы, нам удалось установить точный титр (0,001124 г/мл) для комплексонометрического титрования и тем повысить правильность определения количественного содержания ДВ в сырье. Полученные данные представлены в табл. 1.

Для выяснения мономерного состава полимеров проводили гидролиз 0,01 г ДВ в запаянной ампуле с 5 мл 10% кислоты трифторуксусной при температуре 105°C в течение одного часа. Гидролизат экстрагировали этилацетатом и определяли присутствие в нём фенолкарбоновых кислот методами спектрофотометрии и бумажной хроматографии. Были обнаружены галловая и эллаговая кислоты. Содержание первой в гидролизате в три раза больше (7,5%). Кислую водную фракцию упаривали под вакуумом и нейтрализовали. Процедуру повторяли многократно до исчезновения запаха кислоты трифторуксусной. В сухом остатке определяли моносахариды с помощью бумажной хроматографии. Были идентифицированы глюкоза и арабиноза.

Другими фенольными соединениями, доминирующими в траве *Lythrum salicaria* L. являются антоциановые пигменты. Присутствие антоцианов подтверждали пробой Шинода. Характер подвижности пятен в системах разной полярности, окраска пятен в видимом и УФ свете, до и после обработки различными реактивами по схеме, предложенной В.А. Бандюковой, позволяет предположить, что они представлены гликозидами, имеющими ортогидрокси группировками в кольце В. Выделение суммы антоцианов проводили экстракцией 90% спиртом метиловым, содержащим 0,1% кислоты хлороводородной, при комнатной температуре. Объединённые вытяжки упаривали в вакууме до водного остатка и последовательно обрабатывали порциями диэтиловго эфира и этилацетата для очистки от смолистых веществ и хлорофилла. Очищенный водный экстракт наносили на колонку с полиамидным сорбентом и удаляли водорастворимые сопутствующие вещества промыванием водой. Сумму антоцианов десорбировали спиртом метиловым, содержащим 0,01% кислоты хлороводородной. С помощью препаративной бумажной хроматографии в системах растворителей: кислота уксусная – кислота хлороводородная – вода (5:1:5) и этилацетат – кислота уксусная – вода (3:1:1), было выделено два антоциановых соединения. Для установления структуры агликонов и сахаров использовали химические и физико-химические методы анализа (определение температуры плавления вещества, значения  $R_f$  на хроматограммах, анализ продуктов щелочной деструкции, данные УФ спектроскопии). В соответствии с данными, полученными вышеперечисленными методами, вещества были идентифицированы как 3,5-диглюкозид мальвидина и 3,5-моногоалактозид цианидина.

Нами был разработан также фотометрический метод количественного определения суммы антоцианов в траве и цветках дербенника иволистного. В качестве стандартного вещества сравнения использовали кобальта

хлорид (ГОСТ 4525-77, ч.д.а), высушенный до постоянной массы. Метод основан на том, что антоцианы в растворах с низким рН имеют высокий удельный показатель поглощения и при этом величина оптической плотности пропорциональна их концентрации. Максимальное содержание антоциановых пигментов в траве наблюдается в фазу цветения – 0,8%, в цветках – 2,5%.

Для фармакологического исследования использовались высушенные водные экстракты и полиэкстракт травы дербенника иволистного в дозах 1/50 и 1/100 от LD<sub>50</sub> (3880 г/кг). Все экстракты во всех исследованных дозах показали выраженную противодиабетическую активность. Доза 1/50 от LD<sub>50</sub> водного экстракта снижала гипергликемию, вызванную эпинефрином более чем на 25%. На модели аллоксанового диабета наблюдалась нормализация биохимических показателей крови (глюкоза 5,7 мм/л, холестерин 4,6 мм/л, ТБК-продукты следы) и мочи (глюкоза 0,7 мм/л, кетоновые тела и белок следы) по сравнению с контрольной группой. Эффект водных извлечений сопоставим с препаратом сравнения – настоем сбора «Арфазетин».

Капилляроукрепляющее действие проявили все извлечения во всех исследуемых дозах. Наиболее выраженным эффектом обладал полиэкстракт в дозе 1/100 от LD<sub>50</sub>.

Выраженный диуретический эффект наблюдался только у водных извлечений, особенно в дозе 1/50 от LD<sub>50</sub>.

### Выводы

Разработаны методики выделения, очистки и количественного определения дубильных веществ и антоциановых пигментов. Выяснено, что дербенник иволистный является типичным танидоносным растением. Экстракты из травы *Lythrum salicaria* L. обладают гипогликемической, противодиабетической, ангиопротекторной и диуретической активностью, фармакологические эффекты носят отчётливый дозозависимый характер.

### Библиографический список

1. Антипенко, Е.М. Получение очищенного фармакопейного танина на новых адсорбентах аффинного типа и изучение его свойств / Е.М. Антипенко, А.А. Шестов, Г.В. Береговых // *Актуальные вопросы современной медицины: Тез. докл. 5 науч.-практ. конф. врачей.* – Новосибирск, 1995. – Т. 1. – С. 288-289.
2. Кочетков, Н.К. *Химия биологически активных природных соединений* / Н.К. Кочетков. – М.: Наука, 1970. – 402 с.

УДК 615.322.074: 582.734.2

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

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

## Фитохимическое исследование листьев спиреи Вангутта (*Spiraea Wangouttei* Zbl.), произрастающей в регионе Кавказских Минеральных Вод

Применение средств растительного происхождения остается актуальным в современном мире. Обратив внимание на использование сырья *Spiraea Wangouttei* Zbl. в народной медицине для лечения некоторых заболеваний, а также в качестве пищевого продукта, мы выбрали листья данного растения в качестве объекта изучения. Целью наших исследований явилось фитохимическое изучение листьев *Spiraea Wangouttei* Zbl. Спирея Вангутта является гибридом между спиреей кантонской и спиреей трёхлопастной. Это кустарник высотой до 2 м с дугообразно изогнутыми, кругловатыми, светло-коричневыми или красновато-бурыми побегами. Листья яйцевидные или ромбические, у основания почти цельнокрайние, на верхушке с тремя и более зубцами. Цветки чисто-белые, собраны в плоские многоцветковые зонтики на концах олиственных веточек. Обильно покрывают весь куст [1].

Для исследований заготавливались листья *Spiraea Wangouttei* Zbl. в фазу цветения растения в районе Кавказских Минеральных Вод. При фитохимическом анализе проводили общий анализ качественного состава на содержание основных групп биологически активных веществ (БАВ) и определяли их количественное содержание. Для качественного определения фенольных соединений готовили этанольные, бутанольные, этилацетатные извлечения и проводили реакции: цианидиновую пробу, с водным раствором хлорида железа (III), водным раствором натрия гидроксида, раствором ацетата свинца [2]. Для хроматографического анализа применяли бумагу «Ленинградская М», пластинки «Silufol» UV 254, 366. Хроматографирование проводили восходящим методом 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. Присутствие флавоноидов устанавливали в этилацетатных и бутанольных фракциях на хроматограммах по флуоресценции в УФ свете (290-360 нм) до и после обработки парами аммиака, спиртовым раствором щелочи и реактивом Бартона. Для изучения состава агликонов проводили кислотный гидролиз флавоноидов. Идентификацию выделенных веществ осуществляли по хроматографическому поведению, сравнивая со стандартными образцами – «свидетелями» и результатами УФ спектрального анализа, с комплексообразующими и ионизи-

рующими добавками. В водных извлечениях исследуемого сырья определяли содержание дубильных веществ, органических кислот, сапонинов и полисахаридов. Дубильные вещества определяли по реакциям с железоаммонийными квасцами, 10% раствором ацетата свинца, с желатином и бромной водой; полисахариды – по осаждению спиртом; сапонины – по реакции пенообразования в щелочной и кислой среде, реакции Сальковского, 1% спиртовым раствором холестерина. Наличие органических кислот устанавливали хроматографированием в системе п-бутанол – муравьиная кислота – вода (250:25:297) в присутствии достоверных образцов свидетелей. Хроматограммы проявляли, обрабатывая раствором бромфенолового синего (pH=6,7). Определение аскорбиновой кислоты проводили на пластинках с закреплённым слоем силикагеля Silufol UV 254 (Чехия) в системе растворителей: этилацетат – ледяная уксусная кислота (80:20), проявляя раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия ( $R_f$  0,42). Содержание полисахаридов находили по методике Кочеткова Н.К. и М. Sinner [3]. При анализе полисахаридов выделяли фракции: водорастворимые полисахариды (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозу (ГЦ). В результате определения полисахаридов было содержание ВРПС – 6,5%, ПВ – 0,3%, ГЦ – 4,5%. Исследование фракционного состава полисахаридов показывает преобладание водорастворимой фракции. Методом одновременного многоэлементного анализа – эмиссионной спектроскопии был установлен минеральный состав исследуемого сырья *Spiraea Wangouttei* Zbl. [4]. Качественный состав и количественное содержание элементов устанавливали с помощью приборов СТЭ-1, ИПС-30, ДФС-8-1, ДФС-452. Определение каждого образца проводили в пяти повторностях. Исследовали также почву, на которой были собраны образцы растительного сырья. Содержание определяли на спектрограммах с погрешностью не более 2% в пересчете на золу. Изучение минерального состава показало, что листья *Spiraea Wangouttei* Zbl. содержат в достаточном количестве почти все незаменимые макро- и микроэлементы и накапливают К, Р, Ва, Fe, Al, Si, Mn. Качественным анализом в листьях *Spiraea Wangouttei* Zbl. установлены и идентифицированы флавоноиды: рутин (кверцетин-7-о-β-D-глюкопиранозид), кверцетин (5,7,3\*,4\*-тетраоксифлавонол); лютеолин, апигенин; оксикоричные кислоты: кофейная (3,4-диоксикоричная), хлорогеновая (5-о-кофеил-D-хинная); органические кислоты: яблочная, лимонная, янтарная, аскорбиновая; дубильные вещества конденсированной группы, тритерпеновые сапонины, хлорофилл. В уксуснокислых извлечениях с помощью общеалкалоидных реактивов обнаружены следы алкалоидов.

Количественное определение суммы флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии, основанном на реакции комплексообразования с раствором алюминия хлорида [2]. В ходе разработки методики были определены оптимальные условия: степень измельченности сырья – 2 мм, навеска сырья – 1 г, время экстракции – 1 час (дробно: 30,30), экстрагент – 70% спирт этиловый, соотношение сырья к экстрагенту – 1:100, стандарт – рутин. Регистрацию спектров проводили на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 410 нм. Устойчивое окрашивание извлечений из исследуемого сырья с алюминия хлоридом наступает через 40 минут и сохраняется в течение 2 часов. Ошибка метода не превышает 3,4%. Используя методику ГФ XI количественно определяли дубильные вещества. Содержание органических кислот находили титриметрическим методом. Определение хлорофилла проводили по методике А.И. Ермаковой [5]. Содержание тритерпеновых сапонинов устанавливали спектрофотометрическим методом на основе реакции с ванилином и кислотой серной. В качестве стандарта использовали кислоту урсоловую. Для количественного определения суммы алкалоидов применяли гравиметрический метод. Результаты количественного определения выявленных БАВ в листьях *Spiraea Wangouttei* Zbl. представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание некоторых групп БАВ в листьях *Spiraea Wangouttei* Zbl.

Биологически активные вещества	Метод анализа	Среднее содержание, %
Сумма флавоноидов в пересчёте на рутин	Дифференциальная спектрофотометрия	3,83±0,13
Дубильные и легкоокисляемые вещества	Перманганатометрия (ГФ XI)	8,66±0,08
Полисахариды	Гравиметрия, после осаждения спиртом (ГФ XI)	10,16±0,1
Аскорбиновая кислота	Титриметрия (ГФ XI)	0,073±0,05
Свободные органические кислоты в пересчёте на яблочную кислоту	Алкалиметрия (ГФ XI)	2,1±0,06
Хлорофилл	Спектрофотометрия	4,18 ±0,21
Алкалоиды	Гравиметрия	0,042±0,003
Сапонины	Спектрофотометрия	6,3±0,24

Таким образом, в исследуемых листьях *Spiraea Wangouttei* Zbl. доминирующими являются дубильные вещества и полисахариды (8,66±0,08 и 10,16±0,1%); содержание флавоноидов (3,83±0,13%) и свободных органических кислот (2,1±0,06%).

ческих кислот ( $2,1 \pm 0,06\%$ ) несколько меньше, значительно меньше содержание хлорофилла ( $4,18 \pm 0,21\text{мг}\%$ ); и следы алкалоидов ( $0,042 \pm 0,003\%$ ).

#### Библиографический список

1. Тахтаджян, А.Л. Жизнь растений / А.Л. Тахтаджян. – М.: Просвещение, 1981. – Т. 5. – Ч. 2. – 508 с.
2. Беликов, В.В. Избирательный метод анализа флавоноидов в фитохимических препаратах / В.В. Беликов, Т.В. Точкова, Л.Г. Колесник // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: Материалы докл. всесоюз. конф. – М., 1991. – Т. 2. – Ч. 2. – С. 142.
3. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных природных соединений / Кочетков Н.К. – М., 1970. – 486 с.
4. Исследование микроэлементного состава объектов растительного происхождения / Д.А. Муравьёва, О.И. Попова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова и др. // Достижения современной фармацевтической науки и образования – практическому здравоохранению: Материалы юбилейной науч.-практ. конф. – Пермь, 1997. – С. 224.
5. Ермакова, А.И. Методы биохимического исследования растений / А.И. Ермакова. – Л., 1972. – 364 с.

УДК 615.32:582.998.2

Л.А. Водорезова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Фитохимическое изучение полыни сантониковой

Полынь сантониковая – *Artemisia santonica* Waldst. et Kit. – является характерным представителем рода *Artemisia* L. (Asteraceae). Это космополитный вид, широко распространенный в европейской части России и особенно на Кавказе. Произрастает на остепнённых, солонцеватых лугах и солончаках, не представляющих интереса для сельского хозяйства. В народной медицине эта полынь известна как ценное сантонинсодержащее сырьё, извлечения из которого обладают фитонцидной, антибактериальной, фунгицидной и антигельминтной активностью. Согласно литературным источникам, трава полыни сантониковой содержит значительное количество эфирного масла (до 1,8%) и сесквитерпеноиды:  $\alpha$ - и  $\beta$ -сантонин, артемизин [1]. Сведений о применении п. сантониковой в научной медицине на территории России в доступной нам литературе не оказалось. Известно только то, что сантонин, содержащийся в п. сантониковой, входит в состав антигельминтного препарата – сантомон, известного в Болгарии [2]. Сантонин в виде субстанции включён в реестр гомеопатических лекарственных средств, разрешенных для применения в гомеопатии на территории России.

Целью нашего исследования являлось более полное фармакогностическое изучение полыни сантониковой. Образцы надземной части были собраны в фазу бутонизации п. сантониковой, произрастающей в окрестностях г. Мин-Воды. Эфирное масло из образцов получали методом ГФ XI, вып. 1 [3]. Вещество представляло собой легкоподвижную жидкость жёлтого цвета, плохо растворимую в воде, с характерным запахом. Его содержание в образцах составило 1,6–1,8% в пересчёте на воздушно-сухое сырьё. Изучение динамики накопления эфирного масла показало, что наибольшее количество его в сырьё приходится на фазу бутонизации (1,8%).

Для идентификации сантонина в надземной части п. сантониковой использовали хроматографию в тонком слое сорбента на пластинках «Силуфол». С этой целью были опробованы системы растворителей различной полярности: хлороформ – бензол, гексан – диэтиловый эфир, гексан – этилацетат – в различных соотношениях. Лучшие результаты получены в системе петролейный эфир – этилацетат (1:1). Проявляли хроматограммы с помощью 50%-ного раствора кислоты серной и 1%-ного раствора анисового альдегида в 50%-ном растворе кислоты серной. Зона сканирования, соответствовавшая сантонину, в сравнении с хлороформным раствором известного образца свидетеля, имела  $R_f=0,36$  и окрашивалась при проявлении 50%-ным раствором кислоты серной в оранжево-красный цвет. Содержание сантонина составило 0,8% в пересчёте на воздушно-сухое сырьё. Выделение сантонина из растительного сырья может идти по двум направлениям: извлечение сантонина органическим растворителем и извлечение водой или слабым спиртом кальциевых солей сантонина, полученных предварительной обработкой растительного материала известковым молоком [4].

Для извлечения сантонина из сырья использовали различные растворители: хлороформ, смесь спирта с эфиром, 90% спирт этиловый на холоду, спиртоводные смеси при нагревании.

Экспериментальными данными было установлено, что наибольшее количество сантонина извлекается при обработке полученных водных экстрактов хлороформом. Это объясняется повышенной растворимостью сантонина в хлороформе в присутствии других сопутствующих экстрактивных веществ.

Из надземной части п. сантониковой выделили сантонин. 200 г сухого измельченного сырья настаивали с 10-кратным количеством дистиллированной воды, подогретой до  $80^\circ\text{C}$ , в течение 30 мин. Экстракцию повторяли в тех же условиях еще 2 раза, уже в соотношении 1:5 и настаивали по 1 ч. Водные извлечения обрабатывали 3 раза хлороформом в соотношении 20:1, 30:1, 30:1. Хлороформный экстракт упаривали под вакуумом до 20–30 мл. К полученной густой смолке прибавляли небольшими порциями этиловый эфир в соотношении 1:3 до появления кристаллического осадка. Полученный осадок отделяли путем фильтрации.

Изучение изменчивости накопления суммы сесквитерпеновых лактонов и сантонина по органам растения показало, что наибольшее количество сантонина и суммы лактонов содержится в цветках в фазу бутонизации, а наименьшее – в стеблях в фазу плодоношения.

Поскольку к моменту максимального накопления в надземной части эфирного масла и сантонина большая часть стеблевых листочков растения отмирает, в качестве сырья для получения основных БАВ п. сантониковой мы рекомендуем использовать верхние 15-20 см надземной части, собранные в фазу бутонизации. Высушенное сырьё представляет собой кусочки стеблей, листьев и соцветий, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Основные товароведческие показатели сырья: влажность сырья – 12,5%, содержание экстрактивных веществ – 13,1%, общая зола – 8,4%. В результате фитохимического анализа было также установлено наличие в сырье флавоноидов, азотистых оснований, дубильных веществ конденсируемой группы, водорастворимых полисахаридов. Содержание макро- и микроэлементов в золе п. сантониковой проводили методом испарения на приборе ДФС-8-1 в ЦИЛ ФГУП «Кавказгеолсъемка». Анализ сырья показал количественное содержание 27 элементов. Кроме натрия, кальция, калия, магния, алюминия, кремния, фосфора, которые в больших количествах накапливают почти все растения, трава п. сантониковой содержала значительные концентрации марганца, железа, бора, цинка, бария, меди, титана, то есть все незаменимые макро- и микроэлементы.

Учитывая достаточно широкий ареал распространения п. сантониковой и содержание в ней значительного количества биологически активных веществ, данный вид сырья может представлять интерес и перспективу для внедрения в официальную и гомеопатическую медицину.

#### Библиографический список

1. Серкерев, С.В. Сесквитерпеновые лактоны *Artemisia santonica* / С.В. Серкерев, А.Н. Алескерова // *Химия природных соединений*. – 1984. – № 3. – С. 391-392.
2. *Современная фитотерапия*. – София, 1982. – С. 517.
3. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР*. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
4. Розенблюм, Ю.Н. Получение галенового препарата из цитварной полыни / Ю.Н. Розенблюм, А.С. Стернзат // *Медицинская промышленность*. – 1951. – № 2. – С. 29-30.

УДК 581.44'45:582.949.22

М.А. Галкин, Л.В. Балабан, А.В. Алешин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Микроструктура стебля и эпидермиса листа видов рода живучка (*Ajuga*) семейства губоцветные (*Lamiaceae*) флоры Предкавказья

На территории Предкавказья произрастают 5 видов рода [1].

Данные об анатомическом строении рода *Ajuga* (живучка) весьма фрагментарны [2,3,4].

Микроструктура стебля изучалась на поперечных срезах, выполненных в нижней трети второго от корневой шейки междоузлия. При изучении микроструктуры эпидермиса исследовались фрагменты нижнего и верхнего эпидермиса листьев. Материал для исследования был собран на Северном Кавказе в 1976-2002 годах.

Выявлены характерные особенности микроструктуры стебля и эпидермиса листа изученных видов.

#### 1. Живучка хиосская (*A. chia* Schreb.)

**Стебель.** Стебель ребристый, покровная ткань представлена однослойным эпидермисом. Клетки эпидермиса на поперечном сечении округлые. Кора состоит из колленхимы и основной ткани. Колленхима расположена под эпидермисом, в рёбрах стебля образуя тяжи. Проводящая система непучкового типа имеет округлую форму. Флоэмная часть проводящего кольца сопровождается сплошным слоем склеренхимы. Сердцевина представлена основной паренхимой. В центре стебля расположена воздушная полость.

**Лист.** Лист амфистоматический. Верхний эпидермис листа состоит из основных клеток вытянутой формы с прямыми антиклинальными стенками и устьиц диацитного типа.

Нижний эпидермис состоит из основных клеток с извилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномотного типа с 2-4 соседними клетками и диацитного типа.

#### 2. Живучка Лаксмана (*A. laxmannii* (L.) Benth.)

**Стебель** (рис. 1). Стебель ребристый, покровная ткань представлена однослойным эпидермисом. Клетки эпидермиса на поперечном сечении округлые. Кора состоит из колленхимы и основной ткани. Колленхима расположена под эпидермисом, в рёбрах стебля образуя тяжи. Проводящая система непучкового типа имеет округлую форму. Флоэмная часть проводящей системы сопровождается тяжами склеренхимы, клетки которой расположены в 1-3 слоя. Сердцевина представлена крупноклеточной основной паренхимой. В центре стебля расположена воздушная полость.

**Лист.** Лист амфистоматический. Верхний эпидермис листа состоит из основных клеток со слабоизвилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2-5 соседними клетками (рис. 2).

Нижний эпидермис состоит из основных клеток с сильноизвилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2-5 соседними клетками (рис. 3).

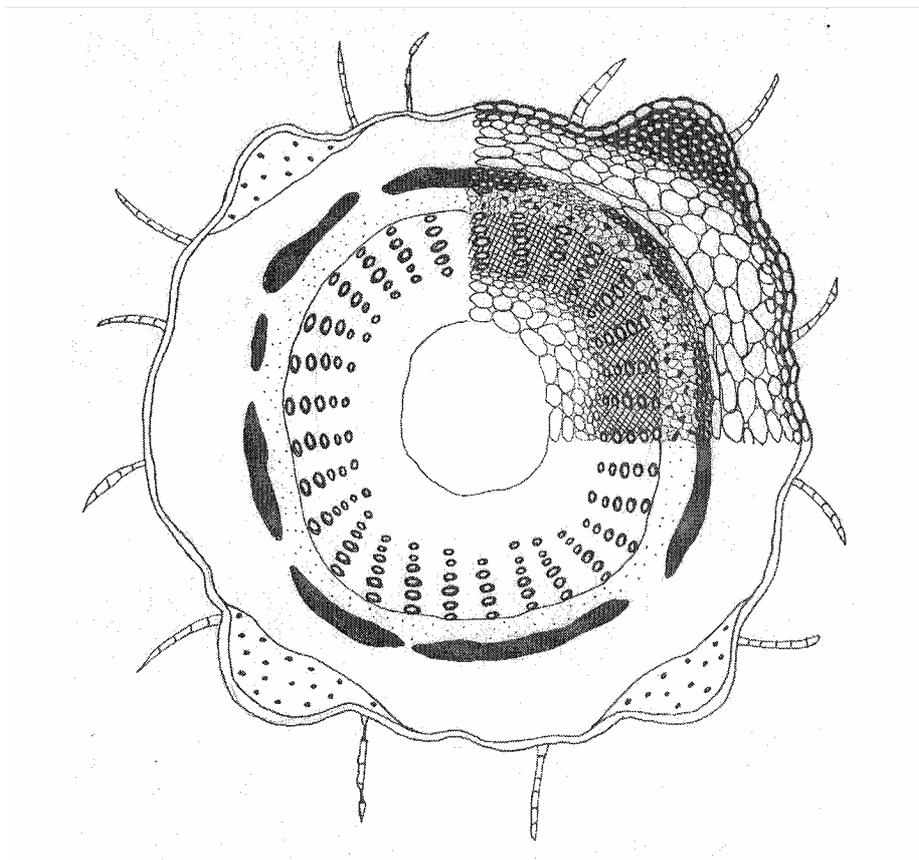


Рисунок 1 – Поперечный срез стебля *Ajuga laxmannii*

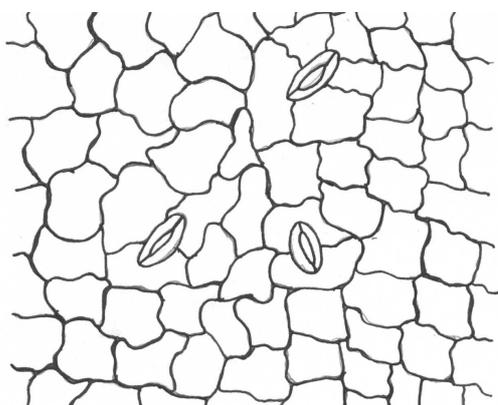


Рисунок 2 – Фрагмент верхнего эпидермиса листа *Ajuga laxmannii*

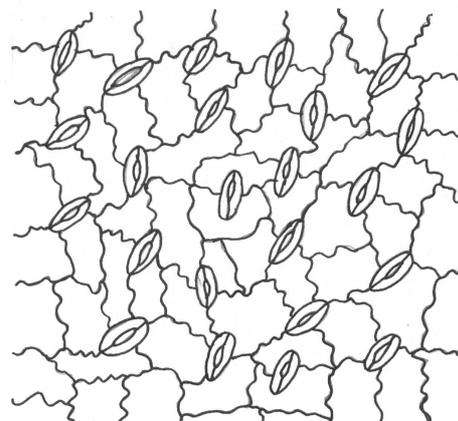


Рисунок 3 – Фрагмент нижнего эпидермиса листа *Ajuga laxmannii*

### 3. Живучка ползучая (*A. reptans* L.)

**Стебель.** Стебель четырехгранный, покровная ткань представлена однослойным эпидермисом. Клетки эпидермиса на поперечном сечении округлые. Кора состоит из колленхимы и основной ткани. Колленхима расположена под эпидермисом. В рёбрах стебля колленхима образует тяжи, по граням – прерывистые пластинки. Проводящая система пучкового типа имеет форму четырёхугольника. Крупные проводящие пучки приурочены к рёбрам, между рёбрами расположены менее крупные проводящие пучки. Проводящие пучки связаны между собой в ксилемной части 2-4 слойной склеренхимой. Флоэмную часть проводящего пучка сопровождают тяжи слабовыраженной склеренхимы. У крупных пучков он 2-5-слойный, у мелких проводящих пучков – 1-2-слойный. Сердцевина представлена крупноклеточной основной паренхимой. В центре стебля расположена воздушная полость.

**Лист.** Лист амфистоматический. Верхний эпидермис листа состоит из основных клеток с почти прямыми или слабоизвилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2-5 соседними клетками.

Нижний эпидермис состоит из основных клеток с извилистыми или сильноизвилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2-5 соседними клетками.

### 4. Живучка женеvская (*A. genevensis* L.)

**Стебель.** Стебель четырехгранный, покровная ткань представлена однослойным эпидермисом. Клетки эпидермиса на поперечном сечении округлые. Кора состоит из колленхимы и основной ткани. Колленхима расположена под эпидермисом, в рёбрах стебля образуя тяжи. Проводящая система пучкового типа имеет форму четырехугольника. Крупные проводящие пучки приурочены к рёбрам, между рёбрами расположены менее крупные проводящие пучки. Проводящие пучки связаны между собой в ксилемной части 2-4-слойной склеренхимой. Флоэмную часть проводящего пучка сопровождают тяжи склеренхимы. У крупных пучков он 4-5-слойный, у мелких проводящих пучков – 1-3-слойный. Сердцевина представлена крупноклеточной основной паренхимой. В центре расположена воздушная полость.

**Лист.** Лист амфистоматический. Верхний эпидермис листа состоит из основных клеток с почти прямыми или слабоизвилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2-3 соседними клетками.

Нижний эпидермис состоит из основных клеток с извилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2 соседними клетками, причем одна из них обычно в 2-3 раза крупнее другой.

### 5. Живучка восточная (*A. orientalis* L.)

**Стебель.** Стебель четырехгранный, покровная ткань представлена однослойным эпидермисом. Клетки эпидермиса на поперечном сечении округлые. Кора состоит из колленхимы и основной ткани. Колленхима расположена под эпидермисом, в рёбрах стебля образуя тяжи. Проводящая система пучкового типа имеет четырехгранную форму.

Крупные проводящие пучки приурочены к углам, в районе граней расположены менее крупные проводящие пучки. Проводящие пучки связаны между собой в ксилемной части 2-4-слойной склеренхимой. Флоэмную часть проводящего пучка сопровождают тяжи склеренхимы. У крупных пучков он 2-3-слойный, у мелких проводящих пучков однослойный. Сердцевина представлена крупноклеточной основной паренхимой. В центре стебля расположена воздушная полость.

**Лист.** Лист амфистоматический. Верхний эпидермис листа состоит из основных клеток с почти прямыми или слабоизвилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2-5 соседними клетками.

Нижний эпидермис состоит из основных клеток с извилистыми антиклинальными стенками и устьиц аномоцитного типа с 2-5 соседними клетками. Если клеток две, то одна из них обычно в 2-3 раза крупнее другой.

На основании детального морфологического исследования северокавказских видов рода *Ajuga* L. выявлены дополнительные признаки, не использовавшиеся ранее в сравнительных описаниях.

В процессе изучения микроструктуры стебля и эпидермиса листа 5 видов рода *Ajuga* L. было установлено, что анатомическое строение в целом характерное для видов семейства губоцветных. Вместе с тем выявлены особенности строения, имеющие систематическое значение: проводящая система стеблей *A. genevensis*, *A. reptans*, *A. orientalis* (секция *Ajuga*) имеет пучковое строение, а проводящая система стеблей *A. chia*, *A. laxmannii* (секция *Chamaerutis*) – непучковое строение.

Листья амфистоматические. Верхний эпидермис листа *A. genevensis*, *A. reptans*, *A. orientalis*, *A. laxmannii* имеет устьица аномоцитного типа. Верхний эпидермис листа *A. chia* Schreb. имеет устьица диацитного типа, а нижний эпидермис – устьица диацитного и аномоцитного типа. Клетки верхнего эпидермиса листа *A. chia* имеют вытянутую форму, а *A. genevensis*, *A. reptans*, *A. orientalis* и *A. laxmannii* – многоугольную с почти прямыми или слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Нижний эпидермис имеет извилистые или сильноизвилистые антиклинальные стенки.

### Библиографический список

1. Меницкий, Ю.Л. Конспект видов семейства *Lamiaceae* (*Labiatae*) флоры Кавказа/ Ю.Л. Меницкий // Бот. журнал. – 1992. – Т. 77, № 6. – С. 63-72.

2. Тимонин, А.К. О развитии диацитных устьичных аппаратов на листьях *Ajuga reptans* L. Роль размера клеток / А.К. Тимонин, Т.Н. Барсукова, А.В. Пчелкин // Онтогенез. – 1992. – Т. 23, № 6. – С. 664-761.
3. Инина, И.Н. Анатомо-морфологические особенности рода *Ajuga* L. / И.Н. Инина // Тр. дагестанск. гос. пед. ин-та. – 1969. – Вып. 4. – С. 20-24.
4. Metcalfe, C.R. Anatomy of the Dicotyledons / C.R. Metcalfe, L. Chalk. – London: Oxford University Press, 1957. – 724 p.

УДК 582.734:581.8].001

М.А. Галкин, Л.М. Елисеева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Итоги микроморфологического исследования нодальной системы и эпидермы листа некоторых представителей семейства сложноцветные (*Asteraceae*)

В данной работе приведены результаты микроморфологического исследования черешка и эпидермы листа 7 видов семейства астровых флоры Северного Кавказа. Микроструктура черешка изучалась на поперечных срезах, выполненных в нижней его трети у средних листьев. При исследовании эпидермы изучались фрагменты нижнего и верхнего эпидермиса листовых пластинок.

Календула лекарственная (*Calendula officinalis* L.): черешок ладьевидной формы, нижняя сторона ребристая, проводящая система пучкового типа; проводящие пучки открытые коллатеральные, округлой формы в количестве трех; в основании и в средней части черешка пучки армированы склеренхимой; колленхима слабо развита. Клетки верхней эпидермы удлинённые, с прямыми или слабо извилистыми антиклинальными стенками; клетки нижней эпидермы изодиаметрические, с извилистыми стенками; устьица есть в верхней и нижней эпидерме, устьичный аппарат аномоцитного типа, к некоторым устьицам прилегает одна маленькая клетка.

Чертополох рассечённый (*Carduus laciniatus* Ledeb.): черешок трехгранной формы, верхняя сторона слабо выпуклая; за эпидермой двумя – тремя слоями клеток располагается колленхима; проводящая система пучкового типа, пучков 9, из них 3 большие, со стороны ксилемы и флоэмы располагается одревесневшая склеренхима.

Клетки верхней эпидермы с прямыми антиклинальными стенками; клетки нижней эпидермы – с извилистыми стенками; устьица овальной формы, устьичный аппарат аномоцитного типа, волоски простые, многочисленные, однорядные.

Подсолнечник клубненосный (*Helianthus tuberosus* L.): черешок на поперечном разрезе трапециевидной формы, колленхима располагается по всему периметру в 5-8 слоев клеток; проводящие пучки разных размеров, коллатерального типа, в основании черешка располагаются в один ряд, а в средней и верхней части черешка – двумя рядами, обращены ксилемой друг к другу; пучки армированы неодревесневшей склеренхимой.

Эпидерма верхняя не имеет устьиц, её клетки многогранной формы, с прямыми антиклинальными стенками; клетки нижней эпидермы продолговатые с извилистыми стенками, устьица овальной формы, устьичный аппарат аномоцитного типа, волоски простые, многочисленные, однорядные.

Девясил шероховатый (*Inula aspera* Poir.): лист сидячий, срез выполняли по средней жилке в основании листовой пластинки; колленхима располагается за эпидермой по средней жилке 2-6 рядами клеток; проводящих пучков 3, они коллатеральные, округлой формы, склеренхимы больше со стороны флоэмы.

Клетки верхней эпидермы изодиаметрической формы со слабо извилистыми антиклинальными стенками, устьиц нет; клетки нижней эпидермы продолговатые, с извилистыми стенками, устьица овальной формы, устьичный аппарат аномоцитного типа.

Кульбаба щетинистая (*Leontodon hispidus* L.): черешок на поперечном разрезе ладьевидной формы, есть колленхима; проводящие пучки разного размера коллатерального типа, армированы неодревесневшей склеренхимой.

Клетки верхней и нижней эпидермы с извилистыми антиклинальными стенками, устьица овальной формы, располагаются на верхней и нижней эпидерме; устьичный аппарат аномоцитного типа; волоски простые, многоклеточные, многорядные, на верхушке трехлучевые.

Козлобородник злаколистный (*Tragopogon graminifolius* DC.): черешок в основании разросшийся в листовое влагалище, на поперечном сечении имеет форму подковы с большим количеством коллатеральных проводящих пучков разных по размеру, одревесневшая склеренхима прилегает только со стороны ксилемы, колленхима располагается за нижней эпидермой в 1-2 слоя клеток. В средней части черешок ладьевидной формы, колленхима есть за верхней эпидермой и по ребрам на нижней стороне. Проводящих пучков 9, они коллатерального типа, одревесневшая склеренхима располагается только со стороны ксилемы. В верхней части черешок имеет форму узкой подковы. Количество проводящих пучков – 9.

Клетки верхней эпидермы с прямыми антиклинальными стенками, нижней – с извилистыми; устьица есть в верхней и нижней эпидерме; устьичный аппарат аномоцитного типа.

Бородавник обыкновенный (*Lapsana communis* L.): черешок на поперечном сечении ладьевидной формы, нижняя сторона ребристая, колленхима располагается тяжами; проводящие пучки коллатерального типа, рас-

полагаются по одной линии, в основании черешка пучков 9, в средней части черешка количество пучков – 7, в верхней части – 5. Пучки армированы одревесневшей склеренхимой, в нижней и средней части черешка она полностью окружает проводящие пучки, в верхней части прилегает со стороны флоэмы. В центральной части черешка есть полость.

Клетки верхней эпидермы многогранной формы с прямыми антиклинальными стенками, устьица в верхней эпидерме отсутствуют. Клетки нижней эпидермы изодиаметрической формы с извилистыми стенками, в нижней эпидерме есть устьица, устьичный аппарат аномоцитного типа. В состав эпидермы входят простые многоклеточные волоски.

#### Выводы

Установлено, что у исследованных видов пучковый тип строения проводящей системы, пучки коллатеральные, армированные одревесневшей или недревесневшей склеренхимой, есть колленхима; клетки эпидермы с прямыми или извилистыми антиклинальными стенками; устьичные аппараты аномоцитного типа.

#### Библиографический список

1. Галкин, М.А. Дикорастущие полезные растения Северного Кавказа / Галкин М.А., Казаков А.А. – 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 581.43'44'45:582.992.6

С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Диагностическое значение микроморфологических признаков листа некоторых видов рода колокольчик – *Campanula* L. (сем. Campanulaceae Juss.)

Ранее нашими исследованиями петиолярной анатомии видов рода *Campanula* L. была показана изменчивость структуры черешков и, прежде всего, в строении листового узла его представителей. Данная работа является продолжением предыдущих исследований анатомического строения вегетативных органов семейства Campanulaceae Juss. [1]. Задачами исследования стало сравнительное изучение кауфолиарной системы колокольчиков с целью выявления структурных признаков листа и стебля, определение их степени вариабельности и возможной значимости в таксономии семейства Campanulaceae Juss. Для изучения были выбраны 16 видов рода *Campanula* L., собранных нами во время полевых экспедиций (Кавказ, Средняя Азия), относящихся к девяти разным секциям. В анализе строения листовых пластинок структуры черешков, листовых узлов принимались во внимание следующие признаки: 1. количество и форма проводящих пучков листового следа и характер их расположения; 2. наличие внутренней флоэмы, амфифлойность; 3. наличие, форма и характер полости лакуны листа; 4. особенности основной паренхимы черешка листа; 5. состав, форма и количество тяжей колленхимы.

**Подрод *Campanula* Секция *Campanula* (*C. latifolia* L., *C. rapunculoides* L.).** Форма черешка овально ребристая. Узел однолакунный, однопучковый. Наблюдаются включения 2-3 латеральных пучков листового следа и их слияния с медианным пучком, проводящий цилиндр которого характеризуется отсутствием внутренней флоэмы. Тяжи колленхимы, не ясно отграниченные от гиподермы, полностью сомкнуты.

**Секция *Cordifoliae* (*C. dolomitica* E. Busch., *C. sarmatica* Ker.-Gawl.).** Форма черешка заметно ребристая, с кроющими трихомами. Узел однолакунный, однопучковый. Листовой след из крупного медианного пучка изогнутой формы и двух округлых латеральных пучков по обеим сторонам листовой пластинки с постепенным срастанием их с медианным пучком. Проводящий цилиндр медианного пучка, ниже по черешку, полностью смыкается в цилиндре и заключает в себе внутреннюю флоэму. Тяжи колленхимы сплошные и кольцеобразно смыкаются.

**Секция *Symphyandra* (A.DC.) *Dzhumyrko* (*C. raddeana* Trautv., *C. daralaghezica* (Grossh.) Kolak. et *Serdjukowa*).** Форма черешка округло ребристая, с кроющими трихомами. Узел однолакунный, однопучковый. Листовой след представлен одним кольцеобразным, с небольшим разрывом с адаксиальной стороны, медианным проводящим пучком, который вниз по черешку полностью смыкается и заключает в себе внутреннюю флоэму; периферические пучки отсутствуют. Слой колленхимы под эпидермой непрерывный (*C. raddeana* Trautv.) либо представлен небольшим тяжем снизу черешка (*C. daralaghezica* (Grossh.) Kolak. et *Serdjukowa*).

**Секция *Parageranion* (Fed.) *Dzhumyrko* (*C. choziatowskyi* Fomin., *C. bavariana* Rupr., *C. zangezura* (Lipsky) Kolak. et *Serdjukowa*).** Форма черешка на всем протяжении резко меняется. Узел однолакунный, однопучковый. Листовой след представлен седловидно изогнутым медианным проводящим пучком и далее кольцеобразно смыкается к листовой подушечке. Флоэма амфифлойная. Как и у предыдущих видов, проводящий пучок окру-

жают толстостенная неодревесневшая паренхима. Колленхима располагается сразу под гиподермой сплошным непрерывным слоем.

**Подрод *Medium* (DC.) *Dzhumyrko* Секция *Quinqueloculares* (Boiss.) *Phitos. ex Damb. (C. medium L.)*.** Форма черешка округло седловидная, крылатая, ребристая. Узел однолакунный, однопучковый. Листовой след представлен одним слабо изогнутым проводящим пучком, образованным путем срастания нескольких (3-4) округлых латеральных пучков с медианным. Проводящий цилиндр пучка лишен внутренней флоэмы. Тяжи колленхимы полностью отсутствуют.

**Секция *Spinulosae* (Fomin.) *Charadze (C. mirabilis Albov.)*.** Узел однолакунный, однопучковый. Листовой след представлен одним почти плоским медианным проводящим пучком, в который с адаксиальной стороны агрегируются несколько мелких латеральных пучков, образуя тем самым внутрь изогнутые окончания. Как и в предыдущем случае, колленхима не обнаружена. Лакуна заполнена толстостенной паренхимой.

**Секция *Triloculares* (Boiss.) *Dzhumyrko (C. elatior (Fomin.) Grossh., C. taurica Juz., C. hohenackeri Fisch. et Mey.)*.** Узел либо однолакунный и однопучковый, либо трехпучковый. Медианные пучки крупные, слабо изогнутые, с короткими веточками с адаксиальной стороны (образующимися в результате внедрения внутрь нескольких латеральных пучков), но никогда не смыкаются и лишены внутренней флоэмы. Колленхима в виде изолированных тяжей.

**Секция *Scapiflorae* (Boiss.) *Charadze (C. saxifraga Bieb.)*.** Узел однолакунный, однопучковый. Листовой след представлен одним крупным, слабо изогнутым медианным проводящим пучком и двумя мелкими, приближающимися с адаксиальной стороны, латеральными пучками с постепенным их внедрением в единый комплекс, обращенный внутрь лакуны. Колленхима развита вокруг проводящих пучков отдельными тяжами, сосредоточенными преимущественно с абаксиальной стороны.

**Секция *Oreocodon* (Fed.) *Oganesian (C. kahetica Kantsch.)*.** Форма черешка на всем его протяжении меняется от треугольно седловидного до округло уплощенно седловидного. Листовой узел как у предыдущего вида. Тяжи колленхимы у листового следа – в виде изолированных тяжей и смыкаются вниз по черешку в сплошной слой.

Строение листового узла, количество проводящих пучков черешка листа, их характер изменчивости, развитие тяжей колленхимы, наличие или отсутствие внутренней флоэмы в основном подтверждает предложенное нами систематическое подразделение рода на два подрода *Campanula* и *Medium* и соответствует современному представлению о системе рода колокольчик.

#### Библиографический список

1. Джумырко, С.Ф. Микроморфологическое исследование листа растений семейства колокольчиковые (*Campanulaceae* Juss.) / С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции (59; 2004; Пятигорск): Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – С. 18-19.

УДК 615.322(9571.1)

**В.Н. Дмитрук, Л.Г. Бабешина, С.Е. Дмитрук, В.А. Куркин, А.Е. Корж**

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

#### Элементный состав растений рода сфагнум

В народной медицине с давних времен широко применяется мох сфагнум (*Sphagnum*). Данный род включает в себя десятки видов, только на территории Томской области он представлен 30 видами, отличающимися друг от друга как по морфологическим и анатомическим признакам, так и по ресурсному фактору. Ранее на кафедре фармакогнозии СибГМУ [1,2] было установлено выраженное антигрибковое действие водных экстрактов, полученных из сырья сфагнума бурого и сфагнума магеланского. В результате фитохимического изучения в указанных видах было доказано присутствие таких групп БАВ, как полисахариды, фенольные соединения (флавоноиды, кислоты фенолокарбоновые, кумарины), аминокислоты.

Естественно, что определённый интерес, как с точки зрения биологической активности, так и с точки зрения экологического загрязнения сфагнового мха, представляет элементный состав растений рода сфагнум. И это неслучайно, так как данному вопросу было посвящено много исследований, выполненных во второй половине XX века. В указанный период было доказано, что многие из макро- и микроэлементов способны предупредить развитие некоторых болезней, а многие тяжелые металлы и радионуклиды проявляют токсические и канцерогенные свойства. Дефицит макро- и микроэлементов способен вызвать развитие патологического процесса в организме человека. Анализируя данные литературы по конкретным примерам, следует отметить, что натрий – один из основных катионов, участвующих в поддержании кислотно-щелочного равновесия и осмотического давления внеклеточных жидкостей [3]. Ионы кальция активируют действие многих ферментов, способствуют свертыванию крови, регулируют проницаемость клеточных мембран. Ионы железа входят в лекарственные препараты для лечения анемии. Магний снимает усталость, нервное напряжение, способствует лучшему

усвоению кальция. Он усиливает иммунитет, сопротивляемость и устойчивость нормальных клеток к канцерогенным факторам, способствует предупреждению атеросклероза и инфаркта. К краткой характеристике некоторых макроэлементов следует добавить также, что такие микроэлементы как кобальт, цинк и марганец входят в состав многих металлоферментов, участвующих в процессах кроветворения. Кроме того, кобальт является составной частью витамина В<sub>12</sub>. Определение редких, тяжелых и токсических элементов (свинца, кадмия, рубидия, скандия, цинка, мышьяка, сурьмы, хрома) в лекарственном растительном сырье имеет важное практическое значение, так мы получили ответ на вопрос об экологической безопасности заготовленного для медицинских целей сырья.

Цель данной работы заключалась в изучении накопления жизненно важных и других химических элементов в видах растений рода сфагнум, наиболее распространенных в Томской области.

Объектами наших исследований служили 5 видов сфагнома (*S. papillosum*, *S. angustifolium*, *S. magellanicum*, *S. rubellum*, *S. fuscum*, *S. balticum*). Для исследования мы брали верхнюю (1-5 см) фотосинтезирующую часть растения. Интересно отметить, что местообитание и видовой состав указанных растений накладывают заметный отпечаток на содержание общей золы в растениях, количество которой колебалось в пределах от 1,27 до 2,87%.

Для определения элементного состава сырья сфагнома предварительно озоляли в фарфоровых тиглях при температуре 300-350°C до постоянного веса. Затем навеску золы (не менее 100 мг) упаковывали в алюминиевую фольгу и анализировали на содержание элементов нейтронно-активационным методом (НАА); работу проводили на ядерном реакторе «Спутник» (Томск). Пробу облучали потоком нейтронов при плотности  $2 \times 10^{13}$  нейтр/см<sup>2</sup> с в течение 8 часов. Наведенный t-спектр исследовали дважды: среднеживущие изотопом определяли через 7-9 суток, долгоживущие – через 26 суток. Выбор анализируемых элементов, прежде всего, определялся возможностью метода НАА.

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2 (от массы сухого сырья). Данные получены усреднением 4-5 параллельных определений и обработаны методом математической статистики [4].

Сравнивая содержание конкретных элементов зависимости от видовой принадлежности сырья сфагнома, следует отметить, что их накопление колеблется в достаточно заметных пределах. Так, например, содержание серебра отмечено в следовых количествах для *S. papillosum*, постепенно нарастает в сырье *S. angustifolium*, *S. fuscum* и *S. magellanicum*, затем в десятки раз увеличиваются в живой части *S. Rubellum*, достигая максимума в указанном сырье *S. balticum*.

Как видно из приведенных примеров, повышенное содержание серебра характерно для топяных видов. Для других элементов данная закономерность, т.е. зависимость их количеств от местообитания, не характерна. Значительно меньше разброс в количественном содержании был отмечен для золота, сурьмы, натрия, цинка, железа и других элементов. Трудно объяснить полученную закономерность в накоплении разными видами сфагнома брома. Так, например, если в 5 исследованных видах его количество отмечено в следовых количествах, то в фотосинтезирующей части *S. papillosum* оно зафиксировано на уровне  $114,1\% \times 10^{-4}$  (табл. 1).

Таблица 1 – Содержание макро- и микроэлементов в фотосинтезирующей части сфагнома в зависимости от его видовой принадлежности, %

Элемент	Образец					
	<i>S. papillosum</i>	<i>S. angustifolium</i>	<i>S. magellanicum</i>	<i>S. rubellum</i>	<i>S. fuscum</i>	<i>S. balticum</i>
Na, 1	3,3	5,2	4,1	4,8	5,1	3,7
Ca, 1	3,5	16,1	11,2	6,4	22,2	4,2
Fe, 1	2,4	1,7	2,2	3,1	2,3	3,2
Zn, 10 <sup>-4</sup>	660,0	603,0	610,0	650,0	770,0	340,0
Ca, 10 <sup>-4</sup>	36	10,8	10,7	15,1	16	13,5
Ba, 10 <sup>-4</sup>	400	950	1060	600	960	750
Sr, 10 <sup>-4</sup>	370,0	1070,0	220,0	600,0	1080,0	200,0
Br, 10 <sup>-4</sup>	114,1	<1	<1	<1	<1	<1
Cr, 10 <sup>-4</sup>	100,1	55,9	103,4	80,6	106,8	114,6
As, 10 <sup>-4</sup>	<2	<2	28,9	41,8	35,2	27,1
Sb, 10 <sup>-4</sup>	10,2	3,8	8,4	7	8,9	5,6
Au, 10 <sup>-4</sup>	0,38	0,06	0,24	0,35	0,15	0,53
Ag, 10 <sup>-4</sup>	<0,5	0,8	6,7	94,2	2,8	281,1

Таблица 2 – Содержание редких элементов в фотосинтезирующей части сфагнома в зависимости от его видовой принадлежности

Элемент, 10 <sup>-6</sup> мг/г	Образец					
	<i>S. papillosum</i>	<i>S. angustifolium</i>	<i>S. magellanicum</i>	<i>S. rubellum</i>	<i>S. fuscum</i>	<i>S. balticum</i>
Rb	554,0	66,0	162,0	139,0	72,0	334,0
Cs	19,3	<0,8	2,0	1,7	1,5	4,0
Hf	2,3	1,5	3,1	1,9	3,3	2,7
Ta	<0,3	0,56	0,8	<0,3	1,0	<0,3
Sc	5,8	3,7	7,0	7,9	7,9	6,0
La	12,1	10,5	17,6	15,3	15,8	15,7
Ce	15,5	14,7	20,5	21,4	25,2	23,4
Sm	0,9	1,5	2,6	2,4	2,6	2
Eu	0,59	0,49	0,43	0,55	0,62	0,37
Tb	0,23	0,07	0,34	1,6	0,31	0,29
Yb	1,3	1,0	1,5	1,1	1,9	1,4
Lu	0,28	0,19	0,35	0,19	0,31	0,32
Th	3,3	1,8	3,3	3,3	3,8	2,7
U	4,6	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5

Аналогичные колебания в содержании были установлены и для редких элементов фотосинтезирующей части 6 видов сфагнома, хотя разброс в полученных результатах выражен значительно меньше (табл. 2). Представленные в указанной таблице данные свидетельствуют, что редкие элементы избирательно накапливаются в зависимости от вида растения, т.е. если для одного вида конкретный элемент является доминирующим (рубий, цезий), то ряд элементов в преобладающих количествах накапливаются в других видах (тантал, самарий, тербий).

#### Выводы

1. В образцах 6 видов сфагнома (*S. papillosum*, *S. angustifolium*, *S. magellanicum*, *S. rubellum*, *S. fuscum*, *S. balticum*), собранных в районах Томской области, методом НАА обнаружено 3 макро и 24 микроэлемента.
2. Концентрация исследованных элементов значительно меняется в зависимости от видовой принадлежности сырья и в большинстве случаев не зависит от места обитания. Исключение составляет серебро, повышенное содержание которого было отмечено для видов, собранных в топянном сообществе (*S. papillosum*, *S. rubellum*, *S. balticum*).

#### Библиографический список

1. Грибковые заболевания и альтернативные возможности фитотерапии / С.Е. Дмитрук, Н.Э. Коломиец, В.С. Дмитрук, О.А. Мальцева // Бюллетень СО РАМН. – 2001. – № 3. – С. 9.
2. Биологически активные вещества и антигрибковые свойства сфагновых мхов, торфа и сапротелей / С.Е. Дмитрук, А.В. Карбышев, Л.Г. Бабешина, Р.Р. Исмазова // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений: Сб. материалов Междунар. совещания. – М., 1998. – С. 2.
3. Ковальский, В.В. Геохимическая среда, здоровье, болезни / В.В. Ковальский // Физиологическая роль микроэлементов. – 1976. – С. 74-81.
4. Элементный состав багульника болотного / М.В. Белоусов, Т.Н. Цыбукова, Т.П. Березовская и др. // Химия растительного сырья. – 2002. – № 4. – С. 35-38.

УДК 615.322:581.41:581.82

**Д.С. Круглов, М.А. Ханина, О.В. Чанкина, Т.И. Савченко**

Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск

Институт химической кинетики и горения СО РАН, г. Новосибирск

### Морфо-анатомическая диагностика и некоторые результаты исследования химического состава медуницы мягчайшей (*Pulmonaria mollissima*)

В настоящее время существенно возрос интерес к фитотерапевтическим методам лечения различных заболеваний, что обусловлено общеизвестными преимуществами фитопрепаратов. Значительно расширился ассортимент биологически-активных добавок на основе растений народной медицины. В то же время, примене-

ние растительных препаратов для лечения заболеваний крови весьма ограничено и в этой связи представляет интерес изучение растений, используемых в народной медицине для лечения таких патологий.

В народной медицине для лечения малокровия, анемий различного генеза и в качестве антикоагулянта применяются различные виды медуниц семейства бурачниковых (*Boraginaceae*). За эффективность медуницы при лечении наружных ран за ней закрепилось народное название «йод-трава».

Один из видов медуниц - медуница лекарственная (*Pulmonaria officinalis* L.) включена в Британскую травяную фармакопею [1] в качестве смягчающего и отхаркивающего средства, а также как вяжущее и антигеморрагическое средство. Однако рекомендуемое терапевтическое применение ограничивается заболеваниями верхних дыхательных путей. Установленное фармакологическое действие медуницы при заболеваниях дыхательных путей обусловлено большим содержанием в траве медуницы слизистых веществ и растворимых силикатов.

Помимо указанных веществ в составе медуниц отмечено содержание микроэлементов кроветворного комплекса, а также кумаринов. Наличием подобного комплекса биологически-активных веществ может быть объяснена эффективность применения препаратов медуницы в народной медицине при лечении заболеваний крови.

Целью настоящей работы явилось фармакогностическое исследование медуницы мягчайшей как перспективного лекарственного растения для разработки средств фитотерапии железодефицитных анемий.

*P. officinalis* на территории России не произрастает – она распространена в Западной и Центральной Европе, встречается на Украине, в Молдавии и Прибалтике. В России произрастают три близких к *P. officinalis* вида – медуница длинолистная, неясная и мягчайшая (*P. angustifolia*, *P. obscura* et *P. mollissima*). Из них наиболее распространена медуница мягчайшая или дакийская (*P. mollissima* A. Kern. seu *P. dacica* Simonk.) – ее ареал простирается от Урала до Хабаровского края.

Медуница относится к первоцветам, и как типичный мезофит, произрастает под пологом леса и на опушках, в основном на песчаных, черноземных и серых лесных почвах по всей лесной и лесостепной зоне.

В качестве объекта исследования была выбрана трава медуницы мягчайшей, собранная в различных фазах вегетации в 2004 году на территории Алтайского края, Республики Горный Алтай, Новосибирской, Томской и Кемеровской областей.

При исследовании морфологических признаков медуницы было установлено, что розеточные листья простые, цельнокрайние, от ланцетной до широколанцетной формы с заостренной верхушкой и имеют длину в фазе цветения до 21 см и ширину до 5,5 см, а к концу вегетационного периода до 70 см в длину и до 18 см в ширину. (На черноземной увлажненной почве встречаются образцы розеточных листьев медуницы до 150 см в длину и до 35 см в ширину.) Основание листа сужено в крылатый черешок длиной, равной длине листовой пластины. Листья густо опушены длинными и короткими мягкими прижатыми волосками. Жилкование листа перистопетлевидное. Стебель прямостоячий, округлый, полый, с 5 продольными ребрами, высотой до 60 см, опушенный. Стеблевые листья простые, сидячие, продолговатой формы, длиной до 15 см и шириной до 3-4 см. Чашечка сростнолистная, длиной до 10 мм и диаметром около 5 мм, на 1/4 длины надрезанная на 5 треугольно-ланцетных зубцов.

Цветки актиноморфные с воронковидным венчиком длиной до 15 мм и диаметром до 10 мм, собраны в соцветие – завиток. Цвет лепестков венчика меняется от розово-красного при распускании бутонов до синевато-фиолетового в конце цветения. Тычинки числом 5, сросшиеся с лепестками венчика. Пестик одиночный гетеростильный – в одних цветках достигающий до середины чашечки, а в других – превышающий на 2-3 мм длину чашечки; рыльце головчатое или слегка раздвоенное. Завязь верхняя 4-х гнездная. Семена – черные блестящие орешки до 5 мм в длину, с карункулой на нижнем конце.

Подземные органы представлены горизонтально расположенным в почве на глубине до 5 см корневищем с отходящими от него многочисленными шнуровидными корнями длиной до 20 см.

Микроскопическое исследование проводилось на микроскопах «Микмед» с увеличением от 40× до 600×, а также с использованием цифровой фотографии на микроскопе «Axioskop 2 Plus» на увеличениях до 1000× в проходящем свете. При приготовлении препаратов применялось осветление в 5% растворе натрия гидроксида, с последующей заливкой хлоралгидратом. Для подкрашивания препаратов использовались растворы Судана III и паранитроанилина. На основании результатов микроскопического исследования можно выделить ряд анатомических особенностей медуницы мягчайшей:

- клетки нижней эпидермы листа извилистостенные, а верхней стороны – слабоизвилистостенные, почти прямостенные;
- устьица погруженные аномоцитные;
- мезофилл листа представлен аэренхимой и губчатой паренхимой;
- для розеточного листа характерно наличие мощного слоя складчатой кутикулы на поверхности эпидермы и большая, чем на стеблевых листьях, толщина клеточной стенки эпидермальных клеток;

- покровная ткань стебля – эпидерма. Клетки эпидермы прозенхимные и вытянуты вдоль оси органа, округлой формы на поперечном срезе. Устьица не погруженные, тетрацитные. Под эпидермой залегает мощный слой уголковой колленхимы. Стебель имеет непучковый тип строения с полой центральной частью;
- эпидермальные клетки чашечки и венчика двух типов: одни с сильноизвилистыми стенками, другие – со слабоизвилистыми стенками. К числу особенностей анатомической структуры лепестка следует отнести наличие на эпидерме простых тонкостенных и железистых толстостенных одноклеточных волосков. Наличие многообразных и многочисленных волосков характерно для всего растения в целом. Были выявлены волоски следующих типов:

1. Простые одноклеточные волоски конической формы до 50  $\mu\text{m}$  в ширину в основании и до 450  $\mu\text{m}$  в длину.
2. Простые железистые одно-двухклеточные волоски длиной до 600  $\mu\text{m}$  с приподнятым над поверхностью эпидермы куполообразным основанием 100-200  $\mu\text{m}$  в ширину, 30-40  $\mu\text{m}$  в высоту.
3. Головчатые железистые волоски с многоклеточной однорядной ножкой и сфероидальной одноклеточной головкой до 50  $\mu\text{m}$  в ширину в основании и до 550  $\mu\text{m}$  в длину.
4. Головчатые железистые волоски с одноклеточной ножкой и сфероидальной одноклеточной головкой 10  $\mu\text{m}$  в ширину в основании и до 160  $\mu\text{m}$  в длину.

Товароведческий анализ сырья травы медуницы проводился общеизвестными фармакопейными методами по показателям: влажность, общая зола и зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной. Полученные результаты представлены в табл. 1 в сравнении с аналогичными нормами на *P. officinalis* по данным Британской травяной фармакопеи (ВНР) и Немецкой фармакопеи (DAB10) [2].

Таблица 1 – Результаты товароведческого анализа

Объект \ Параметры	Влажность, %	Общая зола, %	Зола нерастворимая в кислоте хлороводородной, %
<i>P. mollissima</i>	7 $\pm$ 1	16 $\pm$ 2	1,0 $\pm$ 0,2
<i>P. officinalis</i> ВНР	-	<15	-
<i>P. officinalis</i> DAB10	<10	<20	<2

Общий фитохимический анализ сырья проводился по общепринятым методикам [3], с использованием качественных химических реакций и тонкослойной хроматографии на пластинах “Silufol”. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты общего фитохимического анализа сырья *P. mollissima*

Алкалоиды	Сапонины	Дубильные	Антраценпроизводные	Кумарины
-	-	+++	-	+++

Определение полисахаридов проводили методом последовательной экстракции кипящей водой, водой, подкисленной кислотой хлороводородной и 10% водным раствором натрия гидроксида с последующим осаждением полисахаридных фракций (водорастворимые полисахариды, пектины и гемицеллюлоза соответственно) спиртом [4]. После осаждения осадки отфильтровывались, промывались и высушивались до постоянной массы. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3 – Содержание полисахаридов в сырье *P. mollissima*, %

Водорастворимые полисахариды	Пектины	Гемицеллюлоза
9,7 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,7

Содержание микроэлементов кроветворного комплекса (железа, меди, кобальта, марганца) и токсикантов (свинца, ртути, мышьяка) определялось методом рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) в Сибирском центре синхротронного излучения института ядерной физики СО РАН [5]. Образцы сырья для анализа предварительно высушивались и измельчались до частиц с размером менее 1 мм. Для анализа брали усредненную пробу из пяти образцов. Определение концентрации элементов проводилось методом внешнего стандарта. В качестве внешнего стандарта использован российский стандарт злаковой травосмеси СБМТ-02 № 3170-85. Измеренные значения концентраций элементов лежат выше предела обнаружения. Результаты микроэлементного анализа приведены в табл. 4.

Таблица 4 – Результаты микроэлементного анализа сырья *P. mollissima*, мг%

Сырьё	Fe	Mn	Cu	Co	Pb	As	Hg
Трава (фаза бутонизации)	22,9±0,8	12,2±0,6	2,0±0,1	0,01±0,001	0,13±0,03	0,019±0,004	не обнаружено
Трава (фаза цветения) в т.ч.:	31,1±1,0	20,5±0,9	2,6±0,1	0,01±0,001	0,12±0,03	0,019±0,004	0,003±0,001
- соцветия	43,9±1,6	27,7±1,2	2,0±0,1	0,011±0,002	0,14±0,04	0,023±0,005	0,002±0,0007
- стеблевые листья	31,8±1,1	23,3±1,2	1,6±0,06	0,013±0,002	0,11±0,02	0,015±0,003	не обнаружено
- стебли	14,1±0,4	11,1±0,09	0,9±0,04	0,009±0,001	0,07±0,003	0,012±0,0032	0,004±0,001

Из полученных данных следует, что в медунице мягчайшей содержится существенное количество микроэлементов кроветворного комплекса, причем содержание их увеличивается к фазе цветения и концентрируется в соцветиях. В то же время, концентрация микроэлементов-токсикантов не зависит от фазы вегетации и не превышает допустимых по санитарным нормам величин.

#### Выводы

1. В качестве диагностических критериев подлинности медуницы мягчайшей могут быть приняты установленные основные морфо-анатомические показатели.

2. Данные товароведческого анализа и результаты исследований химического состава подтверждают фитохимическую близость *P. mollissima* и *P. officinalis*, что в совокупности с наличием в составе БАВ значимого количества микроэлементов кроветворного комплекса позволяет рассматривать медуницу мягчайшую как перспективное растение для фитотерапии патологий крови.

3. Отсутствие в составе медуницы мягчайшей сильнодействующих веществ (алкалоидов), гемолитических ядов (сапонинов) и фоновое количество микроэлементов-токсикантов позволяют, с большой вероятностью, предполагать низкую токсичность препаратов медуницы мягчайшей и соответственно широкий интервал терапевтических доз.

#### Библиографический список

1. *British Herbal Pharmacopoeia – Bournemouth, BHMA, 1983. – 212 p.*
2. *Deutsches Arzneibuch 10<sup>te</sup> Auflage (DAB10) – Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1991. – 635 s.*
3. *Химический анализ лекарственных растений / Под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – М.: Высш. школа, 1983. – 176 с.*
4. *Кочетков, Н.К. Химия биологически активных природных соединений / Кочетков Н.К. – М.: Химия, 1970. – 387 с.*
5. *Review of X-ray fluorescent analysis using synchrotron radiation / V.B. Baryshev, G.N. Kulipanov, A.N. Skrinisky // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. – 1986. – V. 246. – P. 739-750.*

УДК 581.45:582.737'8'9

Т.П. Куликова, М.А. Галкин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Микроморфологическое исследование черешка и эпидермы листа избранных родов семейства бобовые (Fabaceae)

В данной работе приведены результаты микроморфологического исследования черешка и эпидермы листа избранных видов семейства Fabaceae с их возможным использованием для изучения структурной эволюции таксонов покрытосеменных растений. Исследованы поперечные срезы черешков и эпидермы листа 92 образцов, относящихся к 9 видам, произрастающих на КМВ.

Козлятник восточный (*Galega orientalis Lam.*). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Форма черешка меняется от основания к верхушке. Проводящая система пучкового радиального типа. Проводящих коллатеральных пучков в основании черешка 19-20, в средней части – 12-13, в верхней – 7-8. Проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы со стороны флоэмы. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней эпидермы прямые, нижней эпидермы – крупноволнистые. Устьица на верхней и нижней эпидерме, anomocyticного типа. На верхней и нижней эпидерме присутствуют одноклеточные простые волоски.

Вика тонколистая (*Vicia tenuifolia Roth.*). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Проводящая система пучкового радиального типа. В основании черешка коллатеральных проводящих пучков 7, в средней части – 5, в верхней – 3. Проводящие пучки армированы тяжом склерифицированной паренхимы, располагающей-

ся под флоэмой. Форма черешка сохраняется по всей длине. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней эпидермы прямые, нижней эпидермы – слабо волнистые. Устьица аномоцитного типа, расположены на верхней и нижней эпидерме, присутствуют одноклеточные кроющие и железистые волоски по всей длине черешка и на эпидерме.

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Форма черешка сохраняется по всей длине. Проводящая система пучкового радиального типа. Проводящих коллатеральных пучков в основании черешка – 8, в средней части – 11, в верхней – 5. Проводящие пучки армированы тяжом склерифицированной паренхимы, расположенной над флоэмной частью пучка. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней эпидермы прямые, нижней эпидермы – крупноволнистые. Устьица аномоцитного типа, расположены на верхней и нижней эпидерме, присутствуют одноклеточные кроющие волоски.

Лядвенец кавказский (*Lotus caucasicus* Rupr. ex Juz.). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Форма черешка сохраняется по всей длине. Проводящая система пучкового радиального типа. Проводящих коллатеральных пучков на протяжении всего черешка – 3. Проводящие пучки армированы тяжом склерифицированной паренхимы, расположенной над флоэмой. В паренхимной ткани черешка расположены идиобласты. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней и нижней эпидермы крупнородчатые. Устьица аномоцитного типа, расположены на верхней и нижней эпидерме, присутствуют одноклеточные кроющие волоски.

Карагана кустарник (*Caragana frutex* (L.) С. Koch.). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Форма черешка сохраняется по всей длине. Проводящая система пучкового радиального типа. Проводящий коллатеральный пучок 1 на протяжении всего черешка. Проводящий пучок армирован тяжом склеренхимы над флоэмой. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней эпидермы прямые, нижней эпидермы – крупноволнистые. Устьица аномоцитного типа, расположены на нижней эпидерме, присутствуют одноклеточные волоски.

Люцерна серповидная (*Medicago falcata* L.). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Форма черешка меняется от основания к верхушке. Проводящая система пучкового радиального типа. Проводящих коллатеральных пучков 3 на протяжении всего черешка. Проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы, сменяющейся паренхимой, примыкающей к флоэмной части проводящего пучка. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней и нижней эпидермы волнистые. Устьица аномоцитного типа, расположены на верхней и нижней эпидерме, присутствуют одноклеточные кроющие волоски.

Вязель пестрый (*Coronilla varia* L.). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Форма черешка сохраняется по всей длине. Проводящая система пучкового радиального типа. Проводящих коллатеральных пучков в нижней и средней частях черешка – 7, в верхней – 5. Проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы со стороны флоэмы, в верхней части черешка склеренхимы над флоэмой нет. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней и нижней эпидермы прямые. Устьица аномоцитного типа, расположены на верхней и нижней эпидерме, одноклеточных кроющих волосков нет.

Донник лекарственный (*Melilotus officinalis* L.). Черешок желобчатый, на верхушке с выемкой. Форма черешка меняется от основания к верхушке. Проводящая система пучкового радиального типа. Проводящих коллатеральных пучков на протяжении всего черешка 3. Проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы, расположенной над флоэмной частью пучка. Антиклинальные стенки эпидермальных клеток листа верхней и нижней эпидермы угловато-извилистые. Устьица расположены на верхней и нижней эпидерме, одноклеточных кроющих волосков нет.

**Выводы.** В результате исследования установлено, что черешки всех 9 видов на поперечном сечении имеют желобчатую форму [1]. Проводящая система черешка у всех видов пучкового радиального типа, но количество проводящих пучков разное, наибольшее количество (19-20) – у *Galega orientalis* Lam. и наименьшее (3) – *Medicago falcata* L., *Lotus caucasicus* Rupr. ex Juz., *Melilotus officinalis* L.(Pall.). У всех видов устьичный аппарат аномоцитного типа. Устьица расположены на верхней и нижней эпидерме у 8 видов, а у *Caragana frutex* (L.) С. Koch. – только на нижней стороне. Простые кроющие волоски – у 6 видов, простые кроющие и железистые – у 1 вида, и у двух видов волосков нет.

#### Библиографический список

1. Галкин, М.А. Сравнительно-анатомическое исследование листа древесных бобовых в связи с их филогенией / М.А. Галкин, Л.М. Елисеева, Т.П. Куликова // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (55; 2000; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск: ПятГФА, 2000. – С. 18-20.

УДК 615.32.074.03:616.379-008.64 (470.62/67)

Е.Ф. Лозовицкая-Щербинина, И.В. Пшукова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Результаты фитохимического изучения растений флоры Северного Кавказа, обладающих гипогликемической активностью**

Одной из наиболее важных проблем современной фармацевтической науки является научно-обоснованный, целенаправленный поиск высокоэффективных экологически чистых лекарственных средств природного происхождения. Особую актуальность решение этой задачи приобретает в группе лекарственных средств, использующихся в профилактике и терапии хронических заболеваний, к которым относится сахарный диабет.

Целью нашей работы являлось проведение фитохимических исследований лекарственных растений гипогликемического действия, произрастающих на Северном Кавказе.

Объектами исследований служили листья шелковицы белой, листья малины, корни лопуха, листья грецкого ореха.

Были установлены товароведческие показатели сырья, результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения числовых показателей сырья

Название сырья	Влажность	Зола общая	Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной	Экстрактные вещества
1. Шелковицы белой лист	11,25	10,92	1,15	30,76
2. Малины лист	10,20	9,65	0,90	34,16
3. Ореха лист	10,53	10,41	0,89	32,45
4. Лопуха корень	6,80	8,61	4,18	29,57

Для изучения качественного состава БАВ были приготовлены водные и водно-спиртовые извлечения из исследуемых видов лекарственного растительного сырья. Подтверждение основных групп биологически активных веществ в сырье осуществляли с использованием цветных и осадительных химических реакций. Сумму фруктозидов и фруктозанов – инулин и сумму моно- и олигосахаридов определяли в водном извлечении реакцией с резорцином в кислой среде по образованию красно-коричневого окрашивания. Присутствие инулина обнаруживали также при нанесении 2-3 капель 20% спиртового раствора тимола и 1 капли концентрированной кислоты серной, наблюдали красно-фиолетовое или оранжево-красное окрашивание [1]. Качественное обнаружение органических кислот проводили хроматографированием водного извлечения в тонком слое сорбента на пластинках «Силуфол» в системе растворителей: спирт этиловый 95% – концентрированный раствор аммиака (16:4,5), проявитель – раствор бромкрезолового зелёного [2]. Идентификацию органических кислот проводили с достоверными образцами. Органические кислоты проявлялись в виде жёлтых пятен на синем фоне. Кислоту аскорбиновую обнаруживали реакцией с натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолятом натрия. Присутствие флавоноидных соединений устанавливали с помощью хромогенных реакций, бумажной и тонкослойной хроматографии. Для определения сапонинов в сырье использовали реакции пенообразования, реакцию осаждения основным свинца ацетатом, реакцию Сальковского, а также бумажную и тонкослойную хроматографию.

Количественное определение кислоты аскорбиновой, суммы органических кислот (в пересчёте на кислоту яблочную) проводили в соответствии с ГФ XI. Сумму полисахаридов и тритерпеноидов определяли гравиметрически. Содержание суммы флавоноидов (в пересчёте на рутин) устанавливали спектрофотометрически по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом. Результаты определения основных групп биологически активных веществ представлены в табл. 2 [3].

Таблица 2 – Содержание основных групп биологически активных веществ в сырье

Название лекарственного растительного сырья	Сапонины	Полисахариды	Органические кислоты	Аскорбиновая кислота	Флавоноиды
1. Шелковицы белой лист	6,30	2,85	1,45	0,50	2,32
2. Малины лист	5,48	2,90	2,15	0,45	1,38
3. Ореха лист	4,69	1,67	3,44	0,33	1,73
4. Лопуха корень	—	10,92	1,87	—	—

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что в листьях шелковицы белой, листьях малины, листьях ореха, корне лопуха присутствуют основные группы биологически активных веществ – сапонины, флавоноиды, полисахариды, органические кислоты в достаточных количествах.

**Библиографический список**

1. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. В.С. Сироткина. – Томск: Изд-во Томского университета, 1987. – 184 с.
2. Горбунова, Т.А. Стандартизация сухого сока коланхоэ / Т.А. Горбунова, Г.Д. Даргаева // Ресурсоведческое и фитохимическое изучение лекарственной флоры СССР. – М., 1991. – Т. 29. – С. 190-195.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.32:582.675.34:581.6(470.6)

**С.П. Лукашук, Л.Н. Меликова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Определение урожайности подофилла шеститычинкового, интродуцируемого в условиях Кавказских Минеральных Вод**

В странах Западной Европы и США корневища с корнями подофилла используются как противоопухолевые и гомеопатические средства [6].

Лекарственную ценность представляет *Podophyllum hexandrum* Royle – родом из горных районов Индии и Пакистана [1,7].

Корневище с корнями подофилла являются источником подофиллина, обладающего цитостатической активностью и применяемого для синтеза препарата «Венезид» [3,5].

Попытки интродукции видов подофилла осуществлялись в Санкт-Петербурге, Москве, в Украине, на Кавказе [2,4,6].

Целью нашего исследования являлось определение сырьевой массы (урожайности) подземных и надземных органов *Podophyllum hexandrum* Royle (var. *Emodi* Wall.) в условиях культуры региона Кавказских Минеральных Вод.

Работа выполнялась на эколого-ботанической станции БИН РАН (ЭБС) в городе Пятигорске. Станция расположена на северном склоне горы Машук. Биологические наблюдения и обработка результатов проводились по общепринятым методикам.

Определение средней ориентировочной урожайности травы и корневища с корнями проводили на интродуцированных растениях 6- и 9-летнего возраста. Урожайность определяли на 2 делянках площадью по 9 м<sup>2</sup>. Количество растений на первой делянке составляет 59, на второй 60.

**Таблица 1 – Средняя урожайность подофилла шеститычинкового в интродукции на КМВ**

№ делянки	Возраст растений	Дата сбора	Масса 1 растения, г			Урожайность, г/м <sup>2</sup>		
			Трава	Корнев. с корнями	Плоды	Трава	Корнев. с корнями	Плоды и семена
1	3-летнее	10.06.04	7,4	—	—	47,1	—	—
	6-летнее	10.07.04	25,2	46,7	23,0	168,0	311,3	153,0
	9-летнее	10.08.04	58,5	53,0	38,0	390,0	353,3	253,1
2	3-летнее	10.06.04	8,5	—	—	56,6	—	—
	6-летнее	10.07.04	32,0	43,5	29,8	213,3	290,0	198,6
	9-летнее	10.08.04	59,6	50,3	38,4	397,3	335,3	256,0

Среднее количество семян в плодах 35-100 штук. Масса 1000 семян составляет 233-280 г. Вес надземной части растений в зависимости от возраста колеблется от 15,0 до 59,5 г. Масса корневищ с корнями одного растения 6-летнего возраста составляет 45,0-52,0 г. Урожайность подземных и надземных частей растений возрастает в течение вегетационного периода и зависит от возраста, достигая у 6-летних и 9-летних растений подземных 430-500 г/м<sup>2</sup>; надземных 170-250 г/м<sup>2</sup>; плодов 200-270 г/м<sup>2</sup> соответственно.

В течение двух лет нами проводилось определение суммы лигнанов – подофиллина в образцах сырья, а также выход с единицы площади. Содержание подофиллина определяли гравиметрическим методом [6].

Проведённые исследования показали перспективность выращивания *Podophyllum hexandrum* Royle в климатических условиях Кавказских Минеральных Вод.

## Библиографический список

1. Жизнь растений. Цветковые растения: В 6-ти т. / Под ред. Тахтаджяна А.Л. – М.: Просвещение, 1980. – Т. 5. – Ч. 1. – С. 207-208.
2. Интродукция лекарственных ароматических растений. Итоги работ интродукционного питомника БИН АН СССР за 25 лет / Под ред. Г.М. Балабас. – М. – Л.: Наука, 1965. – С. 29-30.
3. Киселёв, В.В. Синтезы противоопухолевых веществ на основе подофиллотоксина / В.В. Киселев // Химия природных соединений. – 1987. – № 5. – С. 638-652.
4. Селиванова-Городкова, Е.А. К введению в культуру подофиллов *Podophyllum peltatum* L. и *Podophyllum emodi* Wall. / Е.А. Селиванова-Городкова // Сб. науч. тр. БИН. – Л., 1959. – Вып. 7. – Сер. 6. – С. 314-318.
5. Семёнова, А.А. Суперцитостатики и суперцитотоксины / А.А. Семёнова // Химия природных соединений. – 1982. – № 4. – С. 409-422.
6. Сравнительная оценка методик определения содержания подофиллина и подофиллотоксина в корневищах с корнями *Podophyllum peltatum* L. и *Podophyllum hexandrum* Royle / Н.А. Громов, Б.К. Котовский, И.Ф. Сацперова, Р.П. Богданова // Раст. ресурсы. – 1988. – Т. 24. – Вып. 2. – С. 277-280.
7. Тахтаджян, А.Л. Система и филогения цветковых растений / А.Л. Тахтаджян. – М. – Л.: Наука, 1966. – 611 с.

УДК 615.322:547.918:582.739].074:543.062

**З.С. Магомедова, В.А. Челомбитько, Т.В. Орловская**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Определение диосгенина в пажитнике сенном (*Trigonella foenum-graecum*), культивируемом на Кавказских Минеральных Водах (КМВ)

Пажитник сенной (*Trigonella foenum-graecum*) привлекает внимание как возможный источник диосгенина. Все изученные ранее образцы семян этого растения содержат диосгенин (до 2%), но различаются по составу сопутствующих генинов: ямогенин, тигогенин, гитогенин, неогитогенин, неотигогенин. Диосгенин является одним из важнейших исходных продуктов синтеза кортизона и его аналогов. Количество растительных источников диосгенина ограничено (растения рода *Dioscorea* и *Trillium*, *Costus speciosus*, *Kallstroemia pubescens*). Пажитник сенной культивируется во всем мире, так как его семена служат не только источником диосгенина, но и содержат ценный комплекс биологически активных веществ, на основе которых получены препараты и биологически активные добавки, оказывающие диуретическое, слабительное, противовоспалительное, анаболическое действия [2].

Сырье для изучения получено в результате культивирования семян пажитника сенного на опытных участках эколого-ботанической станции БИН РАН и на участке ботанического сада Пятигорской государственной фармацевтической академии (ПятГФА). Пажитник сенной является однолетним растением, и способен давать урожай 2 раза в год. При этом урожайность семян пажитника сенного в условиях КМВ достигает 15,4 ц/га, а урожай семян и травы – до 75,7 ц/га, при норме высева (22 кг/га).

Большинство известных методов определения диосгенина являются гравиметрическими, они основаны на гидролизе сапонинов как после выделения их, так и непосредственно в растительном сырье. При этом диосгенин обычно содержит примеси.

Задачей наших исследований явилось определение содержания диосгенина в семенах пажитника сенного и в траве, оставшейся после сбора семян колориметрическим методом.

Для количественного определения диосгенина нами был использован фотоколориметрический метод, разработанный на корневища с корнями диоскореи, с предварительным обезжириванием семян в аппарате Сокслета петролевым эфиром [1]. Делая пробу на диосгенин в эфирном экстракте, мы убедились в его отсутствии. Проба проводилась хроматографическим методом на бумаге в системе изооктан – уксусная кислота – хлороформ (100:1:4), проявление проводили реактивом Санье – 1% спиртовой раствор ванилина – с последующей обработкой хроматограммы смесью уксусного ангидрида с кислотой серной (9:12:1). Пятна окрашивались в желтый цвет, величина  $R_f$  диосгенина составляла 0,63.

10 г обезжиренного сырья помещают в колбу емкостью 250 мл, заливают 50 мл 2,4 н. раствором кислоты соляной и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 часов (диосгенин находится в растении в виде гликозидов). Затем охлаждают, фильтруют через бумажный фильтр на воронке Бюхнера, осадок на фильтре промывают водой до нейтральной реакции, затем 20 мл 5% раствора карбоната натрия и вновь водой до нейтральной реакции (по универсальному индикатору). Осадок количественно переносят в фарфоровую чашку, сушат до постоянного веса при 57°C, вновь количественно переносят в аппарат Сокслета и исчерпывающе экстрагируют петролевым эфиром (температура кипения 40-70°C), делая пробу на отсутствие диосгенина. Эфирный экстракт отгоняют досуха, сухой остаток растворяют в 100 мл 96% спирта при кипячении с обратным холодильником, раствор количественно переносят в мерную колбу емкостью 200 мл и его объем доводят до метки спиртом (исходный раствор).

5 мл исходного раствора переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и объем доводят до метки спиртом этиловым (рабочий раствор). К 2 мл рабочего раствора в конической колбе емкостью 50 мл добавляют 10 мл 60% раствора кислоты серной, перемешивают, точно через 5 минут добавляют 0,5 мл 0,5% раствора формальдегида в 60% растворе кислоты серной, вновь перемешивают и через 80 минут колориметрируют на ФЭК-М в кюветах с толщиной слоя 20 мм с зеленым светофильтром. Раствор сравнения – 2 мл спирта, 10 мл 60% раствора серной кислоты и 0,5 мл 0,5% раствора формальдегида в 60% растворе серной кислоты. Содержание диосгенина в 1 мл испытуемого раствора находят по калибровочной кривой и вычисляют по формуле:

$$X = \frac{a \times 2}{5 \times d \times (100 - c)}$$

где  $X$  – содержание диосгенина в процентах;  $a$  – количество диосгенина в 1 мл;  $d$  – навеска;  $c$  – влажность навески.

Для построения калибровочной кривой 50 мг диосгенина (стандарт), помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 96% спирте этиловом при подогревании, охлаждают до комнатной температуры и объем раствора доводят до метки спиртом этиловым (стандартный раствор). При помощи бюретки поочередно отмеривают в пронумерованные мерные колбы объемом 100 мл стандартный раствор в количестве 2, 4, 6, 8, 12 и 16 мл и объем доводят до метки спиртом этиловым; получают растворы, в 1 мл которых соответственно содержится 10, 20, 30, 40, 60 и 80 мкг диосгенина. В ряд пронумерованных конических колб объемом 50 мл помещают по 2 мл соответствующего раствора и добавляют к каждому реактиву как указано выше, колориметрируют и строят калибровочную кривую, откладывая на оси абсцисс показания прибора, а на оси ординат – количество микрограмм диосгенина в 1 мл раствора.

В результате проведенных исследований установлено количественное содержание диосгенина в семенах пажитника сенного –  $1,24 \pm 0,08\%$ , в траве –  $0,36 \pm 0,05\%$ , что может служить основанием для дальнейшего использования всей надземной части, после созревания семян, в качестве источника диосгенина.

#### Библиографический список

1. Панина, В.В. Колориметрический метод определения диосгенина в диоскорее / В.В. Панина, П.М. Лошкарев // Мед. пром - сть СССР. – 1963. – № 6. – С. 45-48.
2. Физер, Л. Стероиды: Пер. с англ. / Л. Физер, М. Физер. – М.: Мир, 1964. – 983 с.

УДК 615.23'32.012:547.943

**В.В. Мелик-Гусейнов, В.Б. Ушаков, О.Н. Денисенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Утилизация отходов фармацевтического производства при получении глауцина из мачка жёлтого (*Glaucium flavum Crantz.*)

Сырьевая база мачка желтого в нашей стране ограничена, так как в природных условиях это растение не образует значительных зарослей, встречается по песчаным и каменистым склонам на Северном Кавказе и в Крыму [1].

Ввиду отсутствия крупных промысловых зарослей мачка желтого на территории Российской Федерации, растение введено в культуру и выращивается в Краснодарском крае (зональная станция ВИЛАР, ст. Васюринская) [2].

Мачок желтый содержит свыше 20 алкалоидов изохинолиновой группы, главным, из которых является глауцин, нашедший свое применение в медицинской практике [3,4].

Глауцин гидрохлорид показан при заболеваниях легких, верхних дыхательных путей (бронхите, пневмонии), при сопутствующей гипертензии I или II стадии и эндартериите [5].

В ходе исследования нами отработана методика извлечения сумм фенольных и нефенольных изохинолиновых оснований, их разделение на индивидуальные алкалоиды как в шроте, так и в бензиновом отходе, полученных от Шимкентского химико-фармацевтического завода.

Из шрота мачка желтого после бензиновой экстракции идентифицированы алкалоиды: протопин,  $\alpha$ -аллокриптопин, изокоридин, глауцин. В бензиновом отходе производства глауцина гидрохлорида определены те же алкалоиды.

Выделение алкалоидов-оснований из кубового бензинового остатка проводили шестикратно. Полученные результаты обработаны статистически и представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание глауцина (г) и сопутствующих алкалоидов в кубовом бензиновом остатке; метрологические характеристики\*

Опыт №	Глауцин	$\alpha$ -аллокриптопин	Протопин	Изокоридин
1	2,0	0,29	0,34	0,20
2	2,1	0,26	0,31	0,21
3	2,4	0,27	0,31	0,19
4	2,0	0,30	0,33	0,20
5	2,7	0,27	0,32	0,21
6	2,6	0,29	0,31	0,19
M $\pm$ m	2,3 $\pm$ 0,0347	0,28 $\pm$ 0,0116	0,32 $\pm$ 0,0149	0,20 $\pm$ 0,0095
m <sub>1%</sub>	1,5	4,14	4,66	4,75

Примечание: M – среднее арифметическое значение; m – ошибка (абсолютная) среднего арифметического; m<sub>1%</sub> – относительная ошибка, %.

Таким образом, из кубового бензинового остатка производства препарата глауцина выделен мажорный алкалоид глауцин-основание, его процентное содержание по отношению к сгущенному кубовому остатку составляет 11,5%, сопутствующие выделенные алкалоиды имели содержание (%):  $\alpha$ -аллокриптопин – 1,4; протопин – 1,6; изокоридин – 1,0.

**Методика выделения.** К высушенному бензиновому кубовому остатку добавляли кислоты хлороводородной 5% раствор, затем прибавляли аммиака 10% раствор до pH 8-9 и хлороформа раствор. Хлороформный раствор сгущали под вакуумом, добавляли ацетон и отделяли кристаллы глауцина (2,3 г) при охлаждении. Маточник обрабатывали кислоты серной 20% раствором, добавляли эфир и аммиака 25% раствор. А затем дробной кристаллизацией изолировали  $\alpha$ -аллокриптопин (0,28 г), протопин (0,32 г) и прокоридин (0,2 г).

Идентификацию выделенных алкалоидов проводили по их физико-химическим параметрам (ИК, УФ спектроскопии и тонкослойной хроматографии).

Предложенная нами схема получения глауцина из отходов производства препарата «Глауцин гидрохлорид» позволит дополнительно выделять алкалоид-основание глауцин, процентное содержание которого по отношению к сгущенному кубовому остатку составляет 11,5%.

Учитывая ограниченную сырьевую базу *Glaucium flavum* Crantz. и значительное количество промышленных отходов (35-40 кг сгущенных отходов при наработке 50 кг субстанции глауцина), нами предложен метод получения глауцина из сгущенного бензинового остатка (отхода фармацевтического производства).

Таким образом, при получении 50 кг препарата, из отходов его производства можно дополнительно получить ещё 4,31 кг глауцина-основания.

#### Библиографический список

1. Попов, М.Г. Флора СССР: Сем. Papaveraceae В. Juss. / М.Г. Попов. – М. – Л., 1937. – Т. 7. – С. 585; 600-604.
2. Шретер, Г.К. Анатомическое строение *Glaucium flavum* Crantz. и локализация в нем алкалоидов / Г.К. Шретер, Т.А. Маслова // Растительные ресурсы. – 1971. – Т. 7. – Вып. 2. – С. 353-362.
3. Яхонтова, Л.Д. Изучение алкалоидов *Glaucium flavum* Crantz. / Л.Д. Яхонтова, В.И. Шейченко, О.Н. Толкачев // Химия природных соединений. – 1972. – № 2. – С. 214.
4. Ribas I., Suciras J., Castedo L. Cataline, a new aporphine alkaloid from *Glaucium flavum* Crantz. Ver. Vestitum // Tetrahedron Letters. – 1978. – Vol. 20. – P. 2035-2037.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М.Д. Машковский. – М., 2000. – Т. 1. – 539 с.; Т. 2. – 608 с.

УДК 615.322

В.М. Минович, Г.М. Федосеева, А.П. Федосеев

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### Динамика накопления фенольных соединений в надземных органах рододендрона Адамса

Рододендрон Адамса (*Rhododendron adamsii* Rheder.) – низкорослый вечнозеленый кустарник, молодые побеги густо-железисточешуйчатые и волосистые, старые веточки покрыты морщинистой, пластинчато лупящейся корой. Листья на коротких черешках сверху морщинистые, оливково-зеленые, снизу густо покрыты рыжеватыми чешуевидными железками. Листья издают своеобразный запах. Цветки собраны в щитки или полусонтики, плод – коробочка. Цветёт в июне, июле, редко повторное цветение в августе.

У жителей Прибайкалья это растение называют душистый багульник, душистый пруток, у жителей Восточного и Центрального Саяна – белогорский чай. Бурятское название «саган-да-ли» в переводе означает «белое крыло». Рододендрон Адамса встречается в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке и на Сахалине. В естественных местообитаниях образует заросли по каменистым склонам в альпийском и субальпийском поясах и у верхней границы леса на высоте 1200-2500 м над уровнем моря. На севере Восточной Сибири растет в различных типах тундр, лесотундре и редколесье.

Растение применяется в народной медицине при длительных, тяжёлых заболеваниях как противовоспалительное, тонизирующее.

Фармакологическими исследованиями установлено, что рододендрона Адамса экстракт обладает противовоспалительным, антимикробным действием, а тонизирующее действие превосходит препараты элеутерококка колючего в 2,25 раза. Биологически активные вещества рододендрона Адамса обладают антиоксидантным действием, особенно в период цветения, завязывания плодов и во время плодоношения [1,2].

В составе биологически активных веществ этого растения обнаружены дубильные вещества, эфирное масло, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины. По данным УФ и ИК спектрального анализа идентифицированы кверцетин, мирицетин, азалеатин, авикулярин, гиперозид [3]. Методом ВЭЖХ в спиртовых извлечениях обнаружены олеаноловая, урсоловая кислоты,  $\beta$ -ситостерин, арбутин, 3,4-дигидроксибензойный альдегид. Количественное содержание дубильных веществ определяли перманганатометрическим, арбутина йодометрическим методами [4], флавоноидов спектрофотометрическим методом с использованием кислотного гидролиза и реакции комплексообразования с алюминия хлоридом.

При анализе надземных органов рододендрона Адамса в листьях было найдено дубильных веществ 4,99%, флавоноидов 2,46%; в стеблях текущего года – дубильных веществ 3,93%, флавоноидов 1,41%; в одревесневших стеблях – дубильных веществ 2,26%, флавоноидов 0,85%. В качестве лекарственного сырья у рододендрона Адамса можно рекомендовать недревесневшие побеги текущего года.

Для изучения влияния фазы вегетации на содержание фенольных соединений заготавливали побеги рододендрона Адамса в различные календарные сроки в окрестностях п. Аршан Слюдянского района Республики Бурятия. Из табл. 1 видно, что максимальное содержание дубильных веществ отмечается в фазы начала вегетации, бутонизации и плодоношения, содержание флавоноидов наибольшее в фазу начала вегетации, цветения и плодоношения.

Таблица 1 – Динамика накопления фенольных соединений в побегах рододендрона Адамса

Фазы вегетации	Содержание, %		
	Дубильные вещества	Флавоноиды	Простые фенолы в пересчете на арбутин
Начало вегетации	6,69	2,12	3,59
Бутонизация	6,21	1,81	4,16
Цветение	5,76	2,10	3,60
Завязывание плодов	5,12	1,90	3,65
Созревание плодов	6,08	1,70	4,18
Плодоношение	6,40	2,28	3,29

Изменение содержания простых фенольных соединений несколько другое, а именно, максимумы отмечаются в период бутонизации и созревания плодов. Нами установлено, что тонизирующие свойства побегов рододендрона Адамса обусловлены фракцией, в основном содержащей флавоноиды, поэтому рекомендуется проводить заготовку сырья в период цветения и плодоношения.

Таким образом, у рододендрона Адамса в качестве лекарственного сырья можно использовать побеги текущего года, собранные в период цветения (июль) и плодоношения (конец августа).

#### Библиографический список

1. К сравнительной оценке тонизирующего и стимулирующего действия рододендрона Адамса / Л.А. Усов, В.М. Минович, А.И. Левента, Е.Л. Кичигина // Сибирский медицинский журнал. – 1995. – № 3. – С. 37-40.
2. К противовоспалительному действию рододендронов Прибайкалья / Л.А. Усов, В.М. Минович, Е.Л. Кичигина, А.И. Левента // Сибирский медицинский журнал. – 1997. – № 3. – С. 31-32.
3. Минович, В.М. Изучение фенольных соединений рододендрона Адамса / В.М. Минович, С.П. Макаренко, А.И. Левента // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений: Материалы Международного совещания, посвященного памяти В.Г. Минаевой. – Новосибирск, 1998. – С. 40.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.322:547.458 (470.638)

Д.А. Муравьева, С.Н. Пушкарский, А.А. Круглая, И.С. Войтенко, А.А. Пашаева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение растений ботанического сада Пятигорской государственной фармацевтической академии на накопление полисахаридов

Среди биологически активных веществ немалое значение имеют полисахариды. Значение полисахаридов для растительных и животных организмов исключительно велико. Они являются основным питательным и главным опорным материалом растительных клеток и тканей. Полисахариды обладают широким спектром фармакологического действия, обладая противоопухолевым, иммуностимулирующим, желчегонным, отхаркивающим, противовоспалительным действием.

В качестве объектов нами были выбраны растения из коллекции ботанического сада Пятигорской ГФА: ваточник (ластовень) сирийский (*Asclepias syriaca L.*), зопник колючий (*Phlomis pungens Willd.*) и бархат амурский (*Pellodendron amurense Rupr.*).

Ваточник (ластовень) сирийский (*Asclepias syriaca L.*), сем. Ваточниковые – *f. Asclepiadaceae* – многолетнее травянистое растение высотой до 160 см, с крупными и толстыми, продолговатоэллиптическими, снизу войлочными листьями. Цветки светло-красные, доли венчика отогнуты вниз. Ваточник сирийский – североамериканское растение [1].

Зопник колючий (*Phlomis pungens Willd.*), сем. Губоцветные – *f. Lamiaceae* – многолетнее травянистое растение. Растет в степных и лесостепных районах Европейской части России, на Кавказе и Центральной Азии. Зопник колючий является издавна и широко применяемым растением в народной медицине. Трава зопника колючего применяется в народной медицине при лечении туберкулеза. Трава зопника колючего входит в состав прописи М.Н. Здренко [3].

Бархат амурский (амурское пробковое дерево) (*Pellodendron amurense Rupr.*), сем. Рутовые – *f. Rutaceae* – двудомное листопадное дерево, достигающее до 30 м высоты и 100 см в диаметре. Кора светло-серая, морщинистая, бархатистая, с толстым пробковым слоем. Листья в нижней части ветвей – очередные, в верхней – супротивные, черешковые, непарноперистые. Растёт на Дальнем Востоке, на Северном Кавказе изредка встречается как декоративное растение [1].

Целью работы явилось количественное определение биологически активных веществ – полисахаридов по фракциям в изучаемых объектах, произрастающих в ботаническом саду. Для исследований мы брали листья ваточника сирийского, траву зопника колючего и листья бархата амурского.

Первым этапом наших исследований явилось определение товароведческих показателей согласно методикам, изложенным в ГФ XI [2]. Данные приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Товароведческие показатели изучаемых видов растений

Показатель	Ваточник сирийский	Зопник колючий	Бархат амурский
Влажность	10,7%	9,27%	9,26%
Общая зола	7,56%	4,25%	13,9%
Экстрактивные вещества	35,4% (экстрагент – вода)	29,89% (70% спирт этиловый)	33,87% (экстрагент – вода)

Определение количественного содержания полисахаридов, а также их разделение по фракциям проводили по методу Н.К. Кочеткова и М. Sinner [4,5]. Для этого брали сырье, заливали водой очищенной и экстрагировали при перемешивании магнитной мешалкой. Экстракцию проводили дважды, оставляли сырье с экстрагентом на 12 часов. Далее профильтрованное извлечение подвергали диализу в течение 36 часов. Полисахариды выделяли четырьмя фракциями: I фракция – водорастворимый комплекс (ВРПС), II фракция – пектиновые вещества (ПВ), III фракция – гемицеллюлоза А (ГЦ А), IV фракция – гемицеллюлоза В (ГЦВ). Выделение водорастворимого комплекса (ВРПС) проводили из водного экстракта после диализа двукратным осаждением спирта. Пектиновые вещества (ПВ) после подкисления водного раствора осаждали также двукратным объемом спирта этилового. Гемицеллюлозу А (ГЦ А) извлекали гидроксидом натрия, а осаждали раствором уксусной кислоты. Гемицеллюлозу В (ГЦ В) в фильтрате, после осаждения гемицеллюлозы А, осаждали двукратным объемом спирта этилового. В табл. 2 представлены результаты проведенных определений.

Таблица 2 – Результаты количественного содержания полисахаридов изучаемых растений

Показатели	Ваточник сирийский	Зопник колючий	Бархат амурский
I фракция (ВРПС)	6,43%	5,43%	8,63%
II фракция (ПВ)	1,47%	0,42%	1,72%
III фракция (ГЦ А)	1,56%	1,65%	4,14%
IV фракция (ГЦ В)	1,28%	2,35%	0,57%

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований по изучению биологически активных веществ в выбранных объектах исследования.

#### Библиографический список

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / Под ред. П.С. Чикова. – М.: ГУГК, 1983. – 340 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия: Учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. / Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
4. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных природных соединений / Н.К. Кочетков. – М.: Медгиз, 1958. – 700 с.
5. Sinner, M. The chromatographic behavior of polysaccharides / M. Sinner, J.J. Puls. // J. Chromatogr. – 1978. – Vol. 156. – № 1. – P. 194-204.

УДК 615.32:543

**М.В. Павлова**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### Анализ химического состава извлечений из листьев и боковых побегов *Callisia fragrans*

В России широкое распространение среди комнатных растений получила *Callisia fragrans* (золотой ус, Венерин волос, живой волос). Это растение используется у нас в народной медицине при лечении ряда заболеваний органов пищеварения, дыхательных путей, кожи, оно обладает бактерицидным, ранозаживляющим и обезболивающим действием. Однако химический состав этого растения практически не изучен.

Целью нашей работы явилось предварительное изучение химического состава листьев разного периода вегетации и побегов *C. fragrans*, выращиваемого в условиях комнатной культуры.

Для проведения исследований собирали зелёные и жёлтые (увядающие) листья и боковые побеги. Для анализа дубильных веществ, флавоноидов и суммы восстанавливающих веществ из свежесобранного сырья готовили настой, отвар и извлечения 30%-ным и 70%-ным спиртом этиловым; соотношение сырья и экстрагента 1:5. Для анализа антоцианов получали извлечения 1%-ным раствором кислоты хлороводородной с инкубацией на кипящей водяной бане 5 мин (сырьё / экстрагент 1:4) по [1] и 1%-ным раствором кислоты хлороводородной в метаноле при комнатной температуре (сырьё / экстрагент 1:1) по [2]. Для анализа алкалоидов готовили извлечения 2%-ной кислотой уксусной на кипящей водяной бане 5-10 мин и 16%-ной кислотой серной (сырьё / экстрагент 1:5 в обоих случаях).

Содержание дубильных веществ определяли по образованию лилово-фиолетового комплекса с солями железа (II) [3] с некоторыми изменениями. К 0,4 мл образца добавляли 0,9 мл 0,68 М аммония ацетата и 2,55 мМ раствора железа аммония сульфата гексагидрата в 17,7 мМ растворе натрия-калия тартрата, инкубировали 15 мин при комнатной температуре и немедленно фотометрировали при длине волны 540 нм. Стандартный образец – танин.

Для обнаружения флавоноидов использовали качественные пробы (Синода, с солями железа (III), с 1%-ным раствором ацетата свинца основного, с 10%-ным спиртовым раствором натрия гидроксида, с борноцитратным реактивом Вильсона), а также метод количественного определения по образованию окрашенных комплексов с солями алюминия [3]. В последнем случае смесь 0,1 мл образца и 1 мл 2%-ного раствора алюминия хлорида фотометрировали при длине волны 415 нм (стандартный образец – кверцетин).

Содержание суммы восстанавливающих веществ определяли по восстановлению фосфорномолибденовой кислоты до молибденовой сини на основе метода [4] с некоторыми изменениями. К 0,1 мл пробы добавляли 1 мл 4 мМ раствора кислоты фосфорномолибденовой в 0,6 М растворе кислоты серной, инкубировали смесь 1,5 ч при 37°C и фотометрировали при длине волны 695 нм. Стандартный образец – кислота аскорбиновая.

Для обнаружения антоцианов использовали качественные реакции с 10%-ным раствором ацетата свинца основного и 10%-ным раствором натрия гидроксида [1] и сравнительный анализ спектров поглощения извлечений в кислой и нейтральной среде.

Обнаружение алкалоидов проводили с использованием общепринятых цветных и осадительных проб с концентрированными кислотой азотной и кислотой серной, 1%-ным раствором пикриновой кислоты, 5%-ным раствором танина, реактивами Зонненштейна, Фреде, Шейблера и Эрдмана [5].

**Результаты и выводы.** Полученные результаты показали, что в листьях и побегах *Callisia fragrans* содержатся дубильные вещества и вещества, обладающие восстанавливающей активностью. В извлечениях из листьев наибольшее содержание восстанавливающих веществ обнаружено в 70%-ном экстракте (1,5 и 3,0 мМ в зелёных и жёлтых листьях соответственно), а наименьшее – в настое (0,7 и 0,2 мМ). Анализ результатов на дубильные вещества показал, что наибольшая концентрация их присутствует также в 70%-ном экстракте (1,5 мг/мл в зелёных листьях и 0,25 мг/мл – в жёлтых). Обнаружено, что в жёлтых листьях концентрация дубильных веществ существенно уменьшается.

Качественный и количественный анализ извлечений на флавоноиды позволил сделать вывод об их отсутствии в значимых количествах в исследуемых частях растения. Положительный результат дали качественные реакции на антоцианы. Дальнейший анализ данных извлечений показал наличие максимума поглощения на длине волны 524 нм в 1%-ном метанольном растворе кислоты хлороводородной. Из литературных данных известно, что при этих условиях только для антоцианов характерно наличие максимума поглощения в видимой области при 500-550 нм. Это позволяет с высокой долей вероятности полагать, что данный максимум поглощения соответствует именно антоцианам. Причём в боковых побегах содержание антоцианов значительно выше, чем в листьях.

С помощью общих осадительных реакций обнаружили в извлечениях кислотой серной разведенной из зелёных и жёлтых листьев наличие алкалоидов. Положительную реакцию дали реактив Фреде, реактив Шейблера и раствор кислоты пикриновой 1%-ый. Анализ экстрактов из побегов на алкалоиды не позволил обнаружить их наличия в данных частях растения.

Таким образом, полученные результаты показали, что в листьях и боковых побегах *Callisia fragrans* содержится комплекс веществ, обладающих восстанавливающей активностью, дубильные вещества и антоцианы. В листьях также были обнаружены алкалоиды. Флавоноиды в значимых количествах отсутствуют.

#### Библиографический список

1. Антоцианы травы фиалки / О.А. Блинова, А.Г. Печерская, М.М. Смирнова и др. // Фармация. – 2002. – № 4. – С. 16-18.
2. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М. Хайс, К. Мацек. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1962.
3. Коренман, И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1975.
4. P. Prieto, M. Pineda, M. Aguilar. Anal. Biochem., 269(2), 337-341 (1999).
5. Полюдек-Фабини, Р. Органический анализ / Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. – Л.: Химия, 1981.

УДК 615.322:546].074:543.42

**И.Б. Петросян, О.Н. Денисенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Микроэлементный состав травы солянки древовидной (*Salsola dendroides* Pall.)

Представители рода *Salsola* широко распространены на территории Российской Федерации. Из них наиболее полно изучена солянка холмовая, произрастающая в Сибири [4]. Биологически активные добавки к пище (БАД) из солянки холмовой предлагаются в качестве гепатопротекторных и противодиабетических средств. Солянка древовидная широко произрастает на территории Северного Кавказа, и, в частности, в Республике Дагестан. Поэтому представляет интерес изучение возможности использования этого вида в качестве дополнительного источника сырья ценного лекарственного растения солянки холмовой, применение которой в качестве БАД в официальной медицине, пищевой промышленности обусловлено разнообразием биологически активных веществ, содержащихся в этом растении.

В надземной части солянки древовидной нами обнаружены дубильные вещества, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, сапонины, дубильные вещества, кумарины, органические кислоты, каротиноиды, азотистые основания.

Как известно, в растениях содержатся минеральные вещества, которые, как правило, также обладают биологической активностью. Сведений по их содержанию в солянке древовидной нами обнаружено недостаточно. В связи с этим представляло несомненный интерес изучение микроэлементного состава растения.

Известно, что микроэлементы могут быть активаторами или ингибиторами процессов роста, развития растений и регуляции их продуктивности; выступать как компоненты ферментных систем или их кофакторов; недостаток или избыток микроэлементов приводит к ряду эндемий [2].

Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека, при этом 15 из них (железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий) признаны эссенциальными, т.е. жизненно необходимыми.

Растения также служат лучшими накопителями макро- и микроэлементов, которые оказывают несомненный терапевтический эффект в лечении человека и животных. Это связано в первую очередь с тем, что минеральные вещества находятся в них в наиболее доступной и усвояемой форме и в наборе, свойственном живой природе в целом [3].

Для исследования траву солянки древовидной заготавливали в фазу созревания плодов в конце ноября 2003 г. в местах естественного обитания в Прикаспийской низменности (Республика Дагестан).

Определение проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии на приборе СТЭ-1 с использованием ГСО горных пород и руд в качестве образцов сравнения. Прибор состоит из двух частей – испарителя и атомизатора, которые представляют собой графитовые трубки, нагреваемые электрическим током. В испарителе производится испарение помещенной в него пробы. Пары пробы, содержащие в том числе анализируемый элемент, потоком аргона, продувающего печь, переносятся в атомизатор. Через атомизатор пропускается пучок света, и по поглощению на определенной длине волны определяется содержание элемента [1].

Результаты определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Элементный состав травы солянки древовидной

Элемент	Содержание, мг/кг	Элемент	Содержание, мг/кг
Никель	<2,5	Ниобий	—
Кобальт	<0,75	Тантал	—
Ванадий	<2,5	Серебро	—
Молибден	<0,75	Титан	<7,5
Медь	7,5	Марганец	17,5
Свинец	<2,5	Хром	<7,5
Цинк	—	Барий	<25
Олово	<0,75	Лантан	<25
Стронций	—	Цирконий	<7,5
Галлий	<0,75	Скандий	<0,75
Мышьяк	—	Иттрий	<2,5
Сурьма	—	Иттербий	<0,75
Висмут	<0,75	Кадмий	5
Таллий	—	Бериллий	<0,75
Германий	—	Литий	10,25
Гафний	—	Фосфор	500

Как следует из представленных результатов, из 32 элементов в исследуемом образце нами обнаружены 22.

Следует отметить высокое содержание хрома, меди, марганца, лития и фосфора, относящихся к жизненно необходимым элементам.

Известно, что фосфор входит в состав аденозинтрифосфорной кислоты, таким образом, занимает центральное место в процессах обмена веществ и энергетическом обмене. Биологическая роль хрома связана с его участием в регуляции углеводного и липидного обменов. Он также является активатором фосфоглюкомутазы, трипсина и других ферментов. Марганец является активатором окислительно-восстановительных процессов. Медь является компонентом многих ферментов и белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах [2].

Таким образом, трава солянки древовидной несомненно является ценным источником эссенциальных микроэлементов.

#### Библиографический список

1. Пиа L. Grinshtein, Yuri A. Vilpan, *Spectrochimica Acta.* – Part B56, 261-274 (2001).
2. Алексеевко, В.А. *Химические элементы в окружающей среде и развитие организмов / В.А. Алексеевко // Геохимия биосферы: 2-е Междунар. совещ. – Новороссийск, 1999. – С. 106-111.*
3. Кабата-Пендиас А. *Микроэлементы в почвах и растениях / Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. – М., 1989. – 350 с.*
4. Семенов, А.А. *Химический состав и биологическое действие солянки холмовой / А.А. Семенов, Э.Э. Кузнецова // Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. – Новосибирск, 1983. – С. 120-121.*

УДК 615.322

Л.Г. Печерская, Н.Л. Rogozкина

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

**Количественное определение флавоноидов в цветках ромашки**

Ромашка аптечная – *Matricaria recutita* L., сем. астровых – Asteraceae – относится к числу лекарственных растений с недостаточной сырьевой базой, поэтому актуальной является проблема рационального использования сырья. В цветках ромашки содержатся: эфирное масло – 0,24-1,9% (основной компонент – хамазулен), горечи; фенольные соединения – флавоноиды (производные флавона и флавонола), кумарины, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества; полисахариды (слизи) и др. соединения [2]. Оценка качества сырья проводится по содержанию эфирного масла: для цельных цветков ромашки, фильтр-пакетов и брикетов для внутреннего применения – не менее 0,3% [1,3]; для наружного применения – не менее 0,2% [4,5]. Срок хранения лекарственного растительного сырья – 1 год, брикетов и фильтр-пакетов – 2 года [1,3,4,5]. Непродолжительный срок годности обусловлен тем, что эфирное масло теряется как во время сушки, особенно при несоблюдении температурного режима, так и во время хранения сырья. Сырье, не использованное в течение срока годности, не применяется. Однако фармакологическое действие сырья и препаратов ромашки обусловлено не только содержанием эфирного масла. Так, флавоноиды – апигенин и его гликозиды (космосин, апиин), лютеолин и его гликозиды (цинарозид и др.), кверцетин и его гликозиды (рутин, гиперозид и др.), содержащиеся в цветках ромашки, обладают противовоспалительными, спазмолитическими, капилляроукрепляющими, антивирусными и др. свойствами. Оценка качества по содержанию флавоноидов может расширить возможности использования цветков ромашки.

Цель исследования – разработать рациональную методику количественного определения суммы флавоноидов в цветках ромашки. Исследования проводили на 15 образцах цветков ромашки аптечной, из них – 9 образцов (цельное и измельченное сырье в пачках, а также брикеты, фильтр-пакеты) промышленных серий, 6 – индивидуального сбора (табл. 3). Образцы 4, 7, 9, 12-15 соответствовали сроку годности, образцы 1-3, 5, 6, 8, 10, 11 – с просроченным сроком годности.

Для разработки методики количественного определения суммы флавоноидов применили метод дифференциальной спектрофотометрии с использованием комплексообразующего реактива – алюминия хлорида. Наличие в цветках ромашки рутина, государственный стандартный образец (ГСО) которого выпускается в нашей стране, послужило основанием для использования его при разработке методики. Проведено сравнительное изучение спектров поглощения спиртовых извлечений цветков ромашки и спиртового раствора ГСО рутина в УФ и видимой областях с добавками алюминия хлорида. При измерении оптической плотности комплекса суммы флавоноидов цветков ромашки с 2%-ным раствором алюминия хлорида обнаружен максимум поглощения при  $415 \pm 2$  нм. Такой же максимум характерен для комплекса рутина с 2%-ным раствором алюминия хлорида, поэтому расчёт содержания суммы флавоноидов проводили в пересчёте на рутин.

При выборе экстрагента использовали спирт этиловый высоких концентраций (70, 90, 95%) для осаждения полисахаридов, мешающих спектрофотометрическому определению. Результаты зависимости содержания суммы флавоноидов от концентрации экстрагента и кратности экстракции приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Зависимость содержания суммы флавоноидов в цветках ромашки от концентрации экстрагента и режима экстракции\***

Концентрация спирта этилового, %	Время экстракции, мин.	Кратность экстракции	Оптическая плотность	Содержание суммы флавоноидов, %
70	30	1	0,390	1,90
70	60	1	0,396	2,00
70	90	1	0,390	1,95
70	30	3	0,385	1,95
90	30	1	0,355	1,87
90	60	1	0,369	1,87
90	90	1	0,395	1,90
90	30	3	0,366	1,88
95	30	1	0,325	1,67
95	60	1	0,354	1,78
95	90	1	0,352	1,83
95	30	3	0,383	1,93

\* В таблице приведены средние значения трёх определений

Из табл. 1 видно, что концентрация экстрагента незначительно влияет на выход суммы флавоноидов, поэтому в целях рационального расходования выбран спирт этиловый 70%-ный. Установлены оптимальные условия экстрагирования: степень измельченности сырья – 1 мм, масса навески – 0,5 г, соотношение сырья и экстрагента – 1:100, однократное настаивание на кипящей водяной бане в течение 60 мин (табл. 1) и реакции комплексообразования (соотношение раствора А и раствора алюминия хлорида 2%-ного 2:2, время образования стабильного комплекса – 40 мин).

Метрологическая характеристика методики рассчитана по результатам анализа промышленного образца № 9 (табл. 2). Относительная ошибка единичного определения с вероятностью 95% составила ±2,18. Разработанная методика воспроизводима и проста в исполнении.

**Таблица 2 – Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в цветках ромашки**

n	f	$\bar{x}$	S	P, %	$\bar{\Delta x}$	E, %
8	7	1,92	0,042	95	0,0158	±2,18

Используя разработанную методику, определили содержание суммы флавоноидов в исследуемых образцах цветков ромашки (табл. 3).

**Таблица 3 – Содержание суммы флавоноидов в цветках ромашки\***

Образец	Вид сырья	Поставщик	Серия (год заготовки)	Срок годности	Флавоноидов, %
1	Ромашки цветки (брикет круглый)	ЗАО «Эвалар», г. Бийск	13.08.2000	09.2002	1,92
2	Ромашки цветки (брикет)	ОАО «Красногорсклек-средства»	3.09.2000	10.2002	1,59
3	Ромашки цветки (брикет)	ОАО «Красногорсклек-средства»	2.02.2002	03.2004	1,68
4	Ромашки цветки (брикет)	ОАО «Красногорсклек-средства»	3.04.2002	05.2004	1,48
5	Ромашки цветки цельные (пачки)	ЗАО «Ст-медифарм»	5.12.2000	01.2002	1,51
6	Ромашки цветки измельченные (пачки)	ООО «Аура-фарм»	11.01.2002	02.2003	1,91
7	Ромашки цветки цельные (пачки)	ЗАО «Сервисмед»	0100.03.02	04.2003	1,61
8	Ромашки цветки (фильтр-пакеты)	УГМПБП МЗРФ «Российские фитопрепараты»	0112002	01.2004	1,73
9	Ромашки цветки (фильтр-пакеты)	ОАО «Красногорсклек-средства»	141203	01.2005	1,96
10	Ромашки цветки цельные	Питомник ПГФА	22.07.2001	2002	2,03
11	Ромашки цветки цельные	Питомник ПГФА	2001	2002	2,33
12	Ромашки цветки цельные	Ростовская обл.	2003	2004	2,21
13	Ромашки цветки цельные	Ростовская обл., Цимлянский р-н	21.07.2003	21.07.2004	1,95
14	Ромашки цветки цельные	Пермская обл., пос. Ильинский (в культуре)	10.07.2003	10.07.2004	2,76
15	Ромашки цветки цельные	Питомник ПГФА	4.07.2003	4.07.2004	2,09

\* Все анализы проведены в марте 2004 года

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в цветках ромашки культивируемой и дикорастущей из различных регионов значительное – от 1,48 до 2,76%, среднее значение 1,97±0,19%. Существенных различий в содержании суммы флавоноидов в промышленных образцах и образцах индивидуального сбора в зависимости от года заготовки и срока хранения сырья не выявлено. В промышленных образцах, соответствующих срокам годности, содержание суммы флавоноидов было в пределах 1,48-1,96%, с просроченным сроком годности – 1,51-1,92%; в образцах индивидуального сбора – 1,95-2,76% и 2,03-2,33% соответственно.

Таким образом, разработана методика дифференциального спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в цветках ромашки в пересчете на рутин. Результаты количественного определения позволяют го-

ворить о возможности использования цветков ромашки как источника флавоноидов и могут быть использованы для стандартизации сырья по содержанию суммы флавоноидов.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 239-241.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae. – СПб.: Наука, 1993. – С. 145-200.
3. ФС 42-2822-91. Брикет цветков ромашки для внутреннего применения.
4. ФС 42-1473-91. Брикет цветков ромашки круглый для наружного употребления.
5. ФС 42Б-68-97. Цветки ромашки обмолоченные (для наружного применения).

УДК 165.322:582.477.6].074

Д.И. Писарев, О.Н. Денисенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Состав фенольных соединений шишкоягод можжевельника длиннохвойного – *Juniperus oblonga* Vieb.

На территории России произрастает 14 видов можжевельников, большинство которых (8 видов) приходится на Кавказ, где они выступают как важные компоненты горных лесов и нередко имеют ландшафтное значение. Самым распространённым видом на Северном Кавказе является можжевельник длиннохвойный – *Juniperus oblonga* Vieb. типичный представитель секции *Oxycedrus* (*Rigioides*) – игольчатые можжевельники. Это невысокое дерево до 10 м высотой, имеет длинные игольчатые листья (16–20 мм), собранные в мутовках по три, с одной белой устьичной полосой, шишкоягоды – чёрные, шаровидной или эллиптической формы, с сизым налётом [3].

Данная работа продолжает начатое нами ранее изучение химического состава шишкоягод можжевельника длиннохвойного, предлагаемого нами в качестве дополнительного сырьевого источника к фармакопейному виду – можжевельнику обыкновенному, и посвящена изучению состава фенольных соединений растения: флавоноидов, в том числе катехинов, кумаринов и дубильных веществ.

Присутствие флавоноидов в сырье подтверждалось соответствующими качественными реакциями в спиртовом извлечении из сырья. Дальнейшую идентификацию проводили после выделения суммы флавоноидов, для чего сырьё предварительно очищали хлороформом в аппарате Сокслета в течение 48 часов, высушивали и экстрагировали пятикратно 70% этанолом при кипячении. Извлечение сгущали под вакуумом до густой консистенции и разбавляли 4-х кратным количеством горячей воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтрат в дальнейшем обрабатывали последовательно диэтиловым эфиром и этилацетатом. Полученные фракции сгущали и подвергали разделению на колонке с полиамидным сорбентом, элюируя водными растворами этанола в соотношениях 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 и чистым 96% этанолом. Элюат собирали фракциями по 10–15 мл, выход веществ контролировали с помощью БХ в системе бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:2). Фракции, содержащие одинаковые компоненты, объединяли и сгущали под вакуумом. Индивидуальные вещества идентифицировали, устанавливая температуры плавления, снимали УФ спектры с диагностирующими добавками, хроматографировали на бумаге в различных системах растворителей с достоверными образцами свидетелей. Для анализа гликозидов использовали кислотный гидролиз, сахарный компонент обнаруживали анилин-фталатным реактивом. В результате идентифицированы 4 флавоноида: апигенин, апигенин-7-глюкозид (космозин), кверцетин-3-глюкозид (изокверцетрин), кверцетин-3-рутинозид (рутин) [4].

Катехины определяли по методике М.Н. Запромётова. Сырьё в количестве 200,0 г экстрагировали 3-хкратно горячей водой очищенной, с добавлением кислоты аскорбиновой, к объединённому извлечению добавляли горячий 40% водный раствор среднего свинца ацетата (40 г свинца ацетата в 100 мл воды очищенной) и оставляли до полного осаждения свинца таната на сутки. Осадок отфильтровывали под вакуумом и обрабатывали 5%-ным раствором кислоты серной, образовавшийся осадок свинца сульфата отфильтровывали и фильтрат промывали этилацетатом. Этилацетатное извлечение высушивали безводным натрия сульфатом и сгущали под вакуумом. Полученную фракцию хроматографировали на бумаге Filtrack, производства Германии со свидетелями катехинов чая в системах: н-бутанол – кислота уксусная – вода (40:12:28) и 2%-ный раствор кислоты уксусной. Проявляли 1% раствором ванилина в кислоте хлороводородной концентрированной. В результате обнаружено 2 вещества катехиновой природы, по значениям  $R_f$  соответствующие (+) катехину и (-) эпикатехину [2].

Общепринятыми качественными реакциями в плодах обнаружены дубильные вещества конденсированной группы. Титриметрически по методу Левенталея (ГФ XI, Т. 1) установлено их количественное содержание в сырье, составившее  $6,3 \pm 0,1\%$  [1].

С помощью качественных реакций в плодах можжевельника длиннохвойного обнаружены кумарины, для выделения которых сырьё экстрагировали 96%-ным этанолом, растворитель удаляли, сумму разбавляли водой очищенной и извлекали хлороформом. Полученное извлечение сушили безводным кальцием хлоридом и сгущали под вакуумом. Остаток омыляли в течение 1 часа 5%-ным водным раствором калия гидроксида. Щелочную сумму фильтровали и многократно очищали диэтиловым эфиром. Щелочной остаток подкисляли 5%-ным раствором кислоты хлороводородной до кислой реакции по универсальному индикатору и кумарины извлекали диэтиловым эфиром. После удаления диэтилового эфира образовывались ромбические кристаллы. Физико-химические свойства, величины  $R_f$  в различных системах растворителей, а также УФ спектры позволили идентифицировать вещество как 7-оксикумарин или умбеллиферон [5].

Результаты проведённого изучения фенольных соединений м. длиннохвойного позволяют детально сравнить химический состав изучаемого вида с м. обыкновенным для расширения сырьевой базы последнего.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Запромёттов, М.Н. Биохимия катехинов (биосинтез, превращения и практическое использование) / М.Н. Запромёттов. – М.: Наука. 1964. – 295 с.
3. Исмаилов, М.И. Ботанико-географический обзор можжевельников в связи с их происхождением и развитием / М.И. Исмаилов / Вопросы экологии и географии растений. – Душанбе, 1974. – С. 3-80.
4. Клышев, Л.К. Флавоноиды растений (распространение, физико-химические свойства, методы исследования) / Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. – Алма-Ата: «Наука» КазССР, 1978. – 220 с.
5. Кузнецова, Г.А. Природные кумарины и фурукумарины. – Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1967. – 248 с.

УДК 615.322:582.949.27:633.81

**О.И. Попова, М.В. Гаврилин, Л.С. Ушакова, А.С. Никитина, В.В. Чумакова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ГНУ Ставропольский НИИ сельского хозяйства РАСХН, г. Ставрополь

### Зависимость содержания эфирного масла в траве иссопа лекарственного от фазы вегетации и морфологических признаков

Известно, что на содержание действующих биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье влияет множество факторов, которые учитываются при анализе и использовании лекарственного растительного сырья. Среди таких факторов можно назвать место произрастания, сроки сбора, фазу вегетации растения и др. На исходное содержание летучих компонентов в сырье различных видов влияют следующие условия: сумма положительных температур сезона вегетации, место произрастания и его освещённость (солнечная инсоляция), фаза вегетации, возраст растения, применение удобрений [4].

Поэтому цель работы заключалась в установлении зависимости содержания эфирного масла в сырье иссопа лекарственного от фазы вегетации и морфологических признаков.

Иссоп лекарственный представляет собой растение с прямыми стеблями, высотой 20-50 см, высота одревесневшей части стебля 10-15 см, стебель ветвится. Характерное четырёхгранное строение имеют стебли второго порядка. Высота цветущей части стебля 5-10 см. Листья черешковые, собраны по 3-5 штук в противоположно расположенные на стебле мутовки, продолговато-яйцевидной формы с ровным краем, длиной 0,8-1,5 см, шириной до 0,5 см. Невооружённым глазом видно наличие железок на листовых пластинках с обеих сторон. Цветки в колосовидном соцветии, состоящем из собранных по одну сторону стебля мутовок из 5-6 цветков, чашечка двугубая, длиной 5-7 мм, венчик в зависимости от морфологической формы сине-фиолетовый или розовый, длиной 5-8 мм [5].

Количественное определение эфирного масла проводили в лабораторных условиях традиционным методом I, описанным в ГФ XI, вып. 1 [1] (гидродистилляция в аппарате А.С. Гинзберга). В ходе экспериментальной работы было установлено, что содержание эфирного масла в образцах сырья иссопа лекарственного (травы, листья, цветки, стебли) варьирует в зависимости от фазы вегетации [2]. Так, сырьё, заготовленное в фазу полного цветения, характеризуется большим показателем выхода эфирного масла, чем сырьё собранное вторично после первого сбора (укося), т.е. в фазу отрастания (табл. 1). На содержание эфирного масла оказывают влияние морфологические параметры, что подтвердилось в ходе эксперимента. Оказалось, что растения с сине-фиолетовой окраской венчика содержат большее количество эфирного масла, чем сырьё с венчиками розового цвета. Проводилось сравнение выхода эфирного масла в зависимости от морфологической группы сырья. Определили, что содержание эфирного масла в образцах сырья, представляющего собой смесь цветков и листьев, превышает таковой в эксперименте со стеблями и травой иссопа лекарственного (табл. 1).

Таблица 1 – Выход эфирного масла из сырья иссопа лекарственного различных морфологических групп и фаз вегетации при стандартной гидродистилляции и при использовании насыщенных растворов натрия хлорида, % от массы воздушно-сухого сырья

Вид сырья	Фаза вегетации			
	Полного цветения		Отрастания	
	Вода	Раствор натрия хлорида	Вода	Раствор натрия хлорида
Стебли	следы	следы	—	—
Соцветия с розовыми цветками и листья	0,37	0,40-0,50	0,10	0,20-0,28
Соцветия с сине-фиолетовыми цветками и листья	0,40-0,50	0,60-0,87	0,25-0,30	0,35-0,50
Трава (надземная часть)	0,30-0,38	0,31-0,40	следы	0,25

Основываясь на имеющихся в литературе данных [3], а также в ходе собственных экспериментов, при получении эфирного масла из сырья для увеличения выхода продукта воду заменяли в части опытов раствором натрия хлорида, который добавляли в количестве 100,0 г на 300 мл воды (~34%). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об увеличении выхода эфирного масла из сырья при использовании натрия хлорида (табл. 1).

Таким образом, можно говорить о зависимости содержания эфирного масла в траве иссопа лекарственного от фазы вегетации и морфологических признаков.

Масло представляет собой бесцветную, прозрачную, иногда с желтоватым оттенком, легкоподвижную жидкость со специфическим запахом и вкусом. Анализ эфирного масла проводили согласно требованиям ГФ XI, Т. 1 [1]. Отмечали растворимость эфирного масла в спирте, эфире, хлороформе, ацетоне. Для масла были определены следующие константы: к.ч. 8,3-12,5, показатель преломления 1,4760-1,4870, угол вращения от 0 до 4,05. Изучение состава эфирного масла проводили методом ГЖХ на газовом хроматографе «Цвет 500» с пламенно-ионизационным детектором. 1 мкл раствора эфирного масла иссопа в этиловом спирте с помощью микрошприца вводили в испаритель хроматографа и хроматографировали при следующих условиях: колонка – длиной 2,4 м с внутренним диаметром 0,3 см, заполненная сорбентом 10% Реоплекс 400 на инертоне NAW, температура колонки – 120°C, температура испарителя – 200°C, температура детектора – 200°C. Скорость газоносителя (азота) – 40 мл/мин. Газохроматографический анализ масла иссопа показал, что в состав входит не менее 15 компонентов [5]. Результаты исследований представлены на рис. 1.

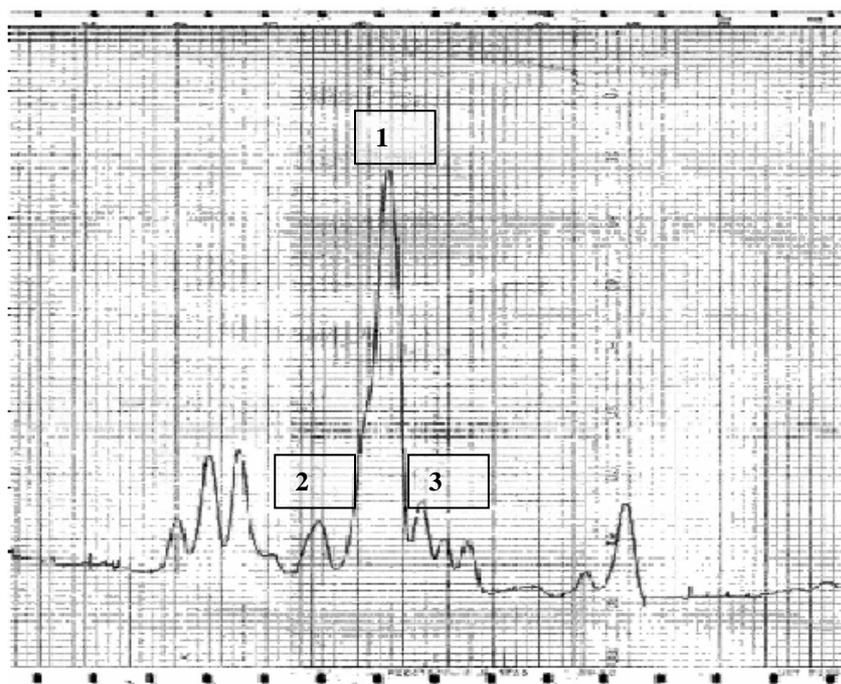


Рисунок 1 – Хроматограмма эфирного масла иссопа лекарственного:  
1 – терпинеол, 2 – борнилацетат, 3 – линалоол

Таким образом, основными компонентами масла являются терпинеол, борнилацетат и линалоол.

## Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Джужаев, Х.К. Эфирное масло листьев *Hyssopus seravschanicus* из Южного Узбекистана / Х.К. Джужаев, И.Г. Зенкевич, К.К. Ткаченко // Химия природных соединений. – 1990. – № 1. – С. 123-125.
3. Зенкевич, И.Г. Использование растворов неорганических солей для увеличения выхода эфирных масел методом гидродистилляции / И.Г. Зенкевич, К.Г. Ткаченко, М.М. Коробова // Раст. ресурсы. – 1998. – Т. 34. – Вып. 3. – С. 107-111.
4. Косман, В.М. Идентификация и количественное определение эвгенола в подземных органах *Geum urbanum* L. / В.М. Косман, К.Ф. Блинова, И.Г. Зенкевич // Раст. ресурсы. – 1995. – Т. 31. – Вып. 3. – С. 93-97.
5. Хаджиматов, К.Х. Некоторые биологические особенности, динамика содержания и состав эфирного масла иссопа лекарственного, выращенного в Ташкентской области / К.Х. Хаджиматов, Н. Рамазанова // Раст. ресурсы. – 1975. – Т. 11. – Вып. 2. – С. 238-242.

УДК 615.32:582.942.2:547.913:543

О.И. Попова, А.С. Никитина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Определение эфирного масла в образцах сырья змееголовника молдавского (*Dracoscephalum moldavica* L., сем. Lamiaceae)**

В научной медицине различных стран мира находит применение множество полезных лекарственных растений. Практически все они достаточно полно изучены в наши дни. Известно, что большинство из них пришли в научную медицину благодаря обращению к опыту народной. К таким лекарственным растениям, находящим широкое применение в национальной медицине многих стран мира, можно отнести и змееголовник молдавский (*Dracoscephalum moldavica* L.).

Ботаническое название происходит от греческих слов *drakon* – змея и *kephalos* – голова, поэтому иначе его называют драконоголовник. Это однолетнее травянистое растение из семейства губоцветных, высотой 15-50 см. Стебель прямой, четырёхгранный. Листья супротивные, продолговато-яйцевидные, короткочерешковые, длиной до 3 см и шириной 1,8 см, листовая пластинка тупозубчатая по краям. Цветки на коротких цветоножках, голубовато-фиолетового цвета, длиной 20-25 мм, собраны в шестичетковые ложные мутовки в длинных кистях; чашечка длиной 9-11 мм. Прицветные листья продолговато-клиновидные, с 5 шиловидно заострёнными зубцами [3].

Растение встречается в различных частях света. Так, в диком виде оно распространено в Европе, Монголии, Гималаях, где поднимается на высоту 2700-3000 м над уровнем моря; в европейской части России, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, в Приморье, на Кавказе, в Крыму, Средней Азии и Белоруссии. Во многих странах культивируется как хороший мёдонос, а также в качестве источника для получения эфирного масла, основным компонентом которого является цитраль [4].

Настои из травы змееголовника традиционно применяются в качестве обезболивающего, противовоспалительного, спазмолитического и вяжущего средства, при головных болях, учащенном сердцебиении, простуде, желудочных и кишечных заболеваниях. Наружно его используют для полоскания при зубной боли. Травяные припарки и компрессы рекомендуют при ушибах и ревматизме суставов, а свежие измельченные листья прикладывают к гноящимся ранам и язвам [3].

Ввиду того, что химический состав и фармакологическая активность сырья змееголовника молдавского изучены недостаточно, имеются только разрозненные данные о качественном содержании некоторых биологически активных веществ, исследование комплекса действующих соединений и возможности использования их в научной медицине представляет большой интерес.

В литературе имеются противоречивые данные о количественном содержании эфирного масла в надземной части змееголовника молдавского, которые варьируют в широких пределах от 0,01 до 1,25% [1]. Поэтому целью наших исследований было определение содержания эфирного масла в образцах растительного сырья, предоставленных для исследований зав. лабораторией лек. растений, канд. сельскохозяйственных наук В.В. Чумаковой (Государственное научное учреждение Ставропольский научно-исследовательский институт сельского хозяйства Российской академия сельскохозяйственных наук).

Количественное определение эфирного масла проводили в лабораторных условиях традиционным методом I, описанным в ГФ XI, Т. 2 (гидродистилляция в аппарате А.С. Гинзберга) [2]. В результате экспериментальных исследований было установлено, что содержание эфирного масла в надземной части змееголовника молдавского составляет 0,25-0,40%. Наблюдения за процессом получения эфирного масла позволили сделать вывод о том, что основная доля его (до 80%) отгоняется на протяжении 4-6 часов, первые порции масла получали только после 1,5 часов кипения. Поэтому можно предполагать присутствие в эфирном масле компонентов со специфическими свойствами (высокие температуры кипения).

Эфирное масло представляло собой прозрачную, слегка вязкую жидкость с желтовато-зеленоватым оттенком, имеющую приятный мятно-лимонный аромат; растворимо в спирте, ацетоне, хлороформе, эфире.

Изучение состава эфирного масла проведено методом ГЖХ на газовом хроматографе «Хром 5» с пламенно-ионизационным детектором. 1 мкл раствора эфирного масла змееголовника в этиловом спирте с помощью микрошприца вводили в испаритель хроматографа и хроматографировали при следующих условиях: колонка – длиной 2,4 м с внутренним диаметром 0,3 см, заполненная сорбентом 10% Реоплекс 400 на инертоне NAW, температура колонки – 120°C, температура испарителя – 200°C, температура детектора – 200°C. Скорость газ-носителя (азота) – 40 мл/мин. Газохроматографический анализ масла змееголовника позволил установить в качестве основных компонентов цитраль, цитронеллол и геранилацетат. Количество компонентов в различных пробах составляло от 5 до 10.

Экспериментальные данные, полученные в ходе исследований сырья змееголовника молдавского и эфирного масла, подтверждают имеющиеся в литературе данные о составе и содержании компонентов масла и дополняют их. Змееголовник молдавский можно считать перспективным эфирномасличным лекарственным растением, требующим более подробного и глубокого изучения.

#### Библиографический список

1. Буданцев, А.В. Химический состав и полезные свойства видов *Dracosephalum L.* флоры СССР / А.В. Буданцев, А.Л. Шаварда // Растительные ресурсы. – 1987. – № 2. – С. 287-295.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб.: Спец. лит., 1999. – С. 134-135.
4. Kubiak M. *Dszczelnik moldawski (D. moldavica) jako zoslina cytralowa/Acta Polon. Pharmac.* – 1959. – Т. 16. – № 2. – S. 141-151.

УДК 574/578:633.88

О.Е. Самсонова, В.Н. Белоус

Ставропольский государственный университет, г. Ставрополь

Московский государственный открытый педагогический университет им. М.А. Шолохова, филиал, г. Ставрополь

### Кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematitis L.*) во флоре Ставропольского края и особенности его химического состава

Прогноз развития отечественной фармацевтической промышленности позволяет предположить, что в ближайшее время российским производителям лекарственных средств и БАД природного происхождения предстоит решать вопрос поиска дешевых источников сырья для уже известных препаратов и перспективных видов сырья для разработки на его основе новых лекарственных средств (ЛС).

Семейство кирказоновые *Aristolochiaceae* широко представлено в фармакопее Китая [4], данные о биологической активности его видов и применения содержатся также в болгарской медицине [1]. На территории бывшего СССР насчитывается 7 видов этого семейства [2]. В России наиболее распространен кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematitis L.*).

Сырьем являются высушенные зрелые плоды, надземная цветущая часть, корни.

Анатомическое строение стебля кирказона представлено на рис. 1. Проводящие пучки расположены в один ряд по кругу [3]. Сердцевина представляет собой рыхло сложенную паренхимную ткань. В некоторых её клетках также есть друзы.

Химический состав кирказона ломоносовидного изучен фрагментарно [1,2,4]. Известно, что все органы растения содержат аристаролоховые кислоты А (корни), В, С, 7-гидроксиаристаролоховую кислоту А; алкалоиды (аристаролохин и магнофлорин), сесквитерпены, эфирное масло, органические и фенолкарбоновые кислоты, сапонины и флавоноиды. Плоды богаты каротином.

В народной медицине растение применяется при болях в суставах, при карбункулах, абсцессах, укусах ядовитых змей и насекомых [1,2,4]. Очищенные экстракты, отвары и настои кирказона обладают мочегонным, противовоспалительным, адаптогенным, обезболивающим и снижающим кровяное давление действием. На основе экстрактов данного растения выпускается БАД “Aller Relief” (производитель ВМК International) [5].

Аристаролохин мало токсичен, увеличивает силу сердечных сокращений, расширяет периферические кровеносные сосуды, несколько возбуждает дыхание, снижает артериальное давление. Магнофлорин оказывает гипотензивное и диуретическое действие.

Нами установлено, что кирказон ломоносовидный – обычный вид для Ставрополья (см. карту-схему). Встречается на опушках леса. Возможно культивирование в Краснодарском и Ставропольском краях.

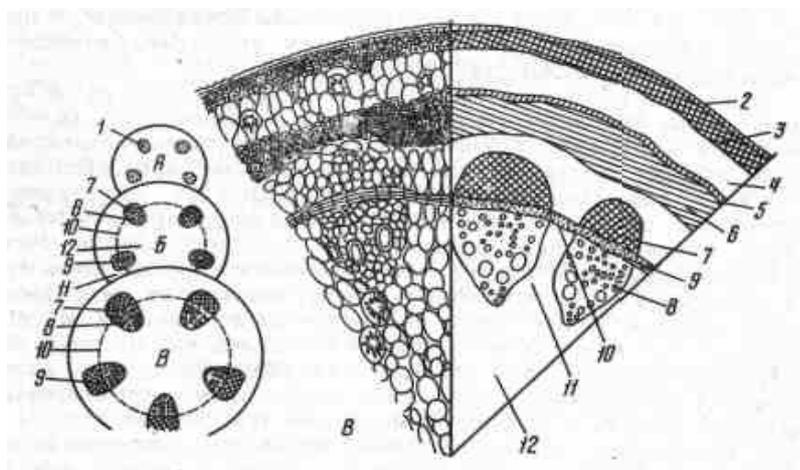


Рисунок 1 – Схемы строения стебля кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitidis*) на разных уровнях развития и поперечный разрез стебля на уровне сформированной структуры: А – срез на уровне появления прокамбия; Б – срез на уровне появления камбия; В – срез на уровне сформированной структуры: 1 – прокамбий, 2 – эпидерма, 3 – колленхима, 4 – паренхима коры, 5 – эндодерма (3-5 – первичная кора), 6 – склеренхима перикарды, 7 – флоэма, 8 – ксилема, 9 – пучковый камбий (7-9 – открытый коллатеральный пучок), 10 – межпучковый камбий, 11 – сердцевинный луч, 12 – паренхима сердцевины (6-12 – центральный цилиндр)

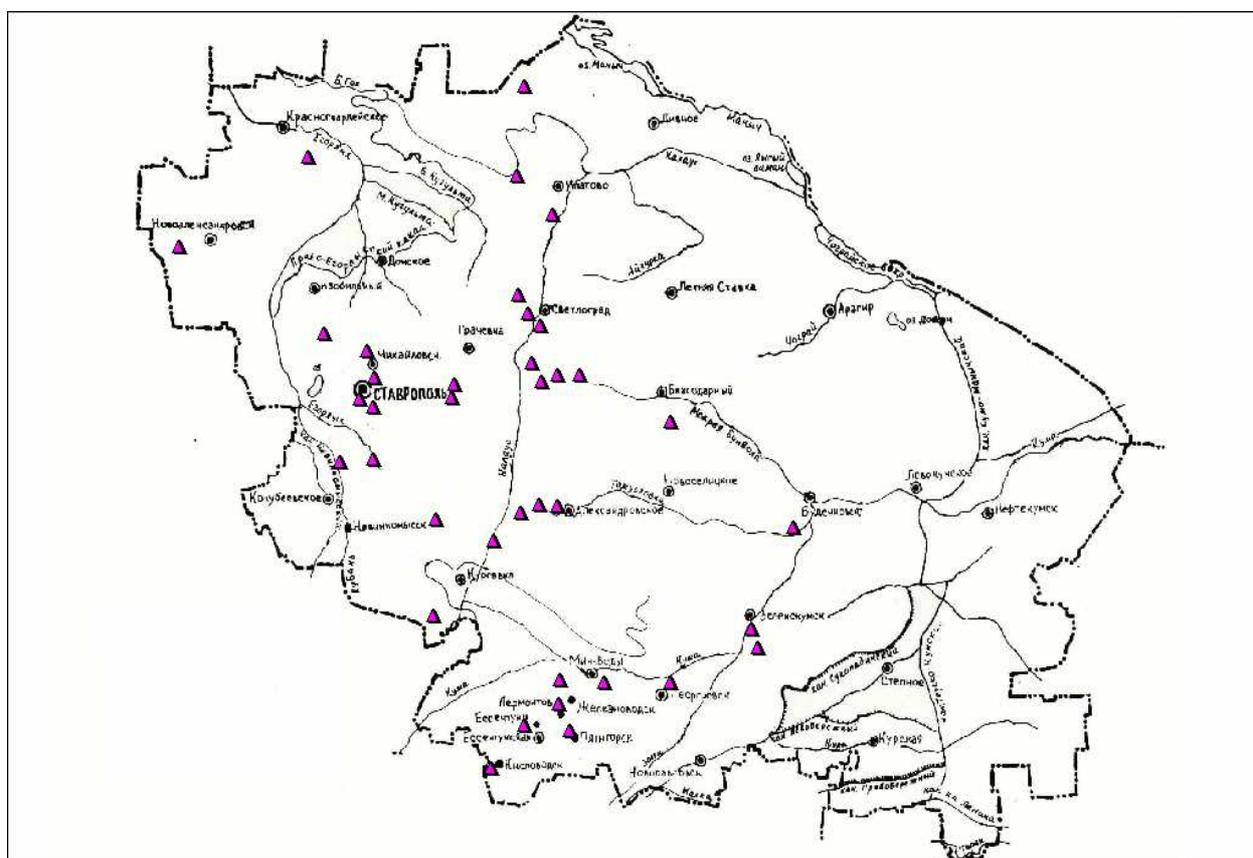


Рисунок 2 – Карта-схема распространения кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitidis*) во флоре Ставропольского края

В результате изучения химического состава надземной части и корней с корневищем кирказона на территории края, нами установлено наличие аминокислот (аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая кислота, глицин, аланин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин), липидов и алкалоидов.

Элементный состав характеризуется высоким содержанием токсичных (Al, Cd, Pb, Be, Hg) и «условно-эссенциальных» элементов – As, Li, Ni, Si, V. Установлена следующая закономерность накопления элементов:

Корневище с корнями – K > Ca > P > Mg > Al > Fe > Na > Si >> Mn > Zn > Cu > Ni > Cr > V > Li > As > Pb > Co > J > Se > Cd > Hg > Be > Sn > Ti

Надземная часть – K > Ca > P > Mg > Na > Si > Fe > Zn > Mn > Al > Cu > Ni > J > Cr > Pb > Se > Cd > Li > Hg > As > V > Co > Sn > Be > Ti

Содержание Al, V и As в корневой системе превышает таковое в надземной части (в 34,3; 31,9 и 17,6 раз соответственно).

Аминокислотный и элементный состав корней и травы кирказона качественно постоянен. Количественные изменения незначительны. Алкалоидный и липидный состав исследованного сырья разных мест произрастания подвержен колебаниям.

Дальнейшее детальное изучение химического состава кирказона ломоносовидного на территории края представляется актуальным в связи с поиском новых перспективных видов сырья для разработки на его основе новых ЛС.

#### Библиографический список

1. Йорданов, Д. Фитотерапия / Д. Йорданов. – София: Медицина и физкультура, 1976. – 342 с.
2. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Семейства Lycopodiaceae – Euphorbiaceae. – СПб.: Мир и семья-95, 1996. – Ч. 1. – 571 с.
3. Хржановский, В.Г. Практикум по курсу общей ботаники / Хржановский В.Г., Пономаренко С.Ф. – М.: Агропромиздат, 1989. – 416 с.
4. Шретер, А.И. Природное сырье китайской медицины: Справочник. – В 3 т. / Шретер А.И., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М. – М., 2004. – Т. 1. – 506 с.
5. *Oncology Week in Review*. – 2000. – Vol. 1, № 15 (June 5).

УДК 582.682.6:581.43'81 (470.6)

**Ф.К. Серебряная, О.Н. Денисенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Микроструктура подземных органов некоторых представителей рода *Corydalis* (секция *Dactylotuber* Rupr.)

Продолжая анатомо-морфологические исследования клубней растений рода *Corydalis* DC., относящихся к подроду *Carnites* DC., заметим, что ранее нами были изучены представители секций *Pes-gallinaceus* Irmisch. и *Radix-cava* Irmisch. [1].

Мы изучили особенности анатомо-морфологического строения представителей секции *Dactylotuber* Rupr. – *Corydalis alpestris* С.А. Меу., произрастающую в альпийском поясе на высоте 2400-3000 м над уровнем моря на Балканах, в Малой Азии и на Кавказе, и *Corydalis emanueli* С.А. Меу., растение, являющееся эндемиком и произрастающее на Большом Кавказе (г. Казбек, г. Эльбрус, Теберда, Домбай) [2].

Объектами исследования стали подземные органы *C. emanueli* С.А. Меу. и *C. alpestris* С.А. Меу. Для проведения исследований нами использовался гербарный материал, находящийся на кафедрах ботаники и фармации ФПО Пятигорской ГФА.

Микроструктура клубней изучалась на поперечных срезах, выполненных в нижнем, верхнем и среднем сегментах. Окрашивание анатомических срезов проводилось при помощи известных реактивов (реактива Драгендорфа, спиртового раствора флороглюцина, раствора кислоты серной 50%, реактива Люголя).

Изучаемые объекты являются многолетними травянистыми растениями, имеющими крупные, удлиненные, цилиндрические клубни. В нижней части клубни делятся на 2-3 сегмента. По всей поверхности клубня находятся тонкие придаточные корни светло-коричневого цвета.

Можно предположить, что способность клубней разветвляться в нижней части связана с приспособительными функциями к условиям окружающей среды, так как основная масса растений обитает на каменистых осыпях.

В нижней части стебля находятся 3 чешуевидных пленчатых листа, прижатых к стеблю и расположенных поочередно, что является диагностическим признаком секции *Dactylotuber* Rupr.

На поперечном сечении клубни имеют цилиндрическую форму. Снаружи клубень покрыт пробкой. Основную часть среза на поперечном сечении занимает кора, она представлена паренхимными клетками, в некоторых из них находятся простые крахмальные зерна цилиндрической формы.

В коре концентрическими кругами залегают идиобласты с содержимым светло-бурого цвета. При окрашивании реактивом Драгендорфа после предварительного кипячения, необходимого для удаления избытка крахмала, идиобласты приобретают оранжевое окрашивание. Количество идиобластов увеличивается центростремительно (рис. 1).

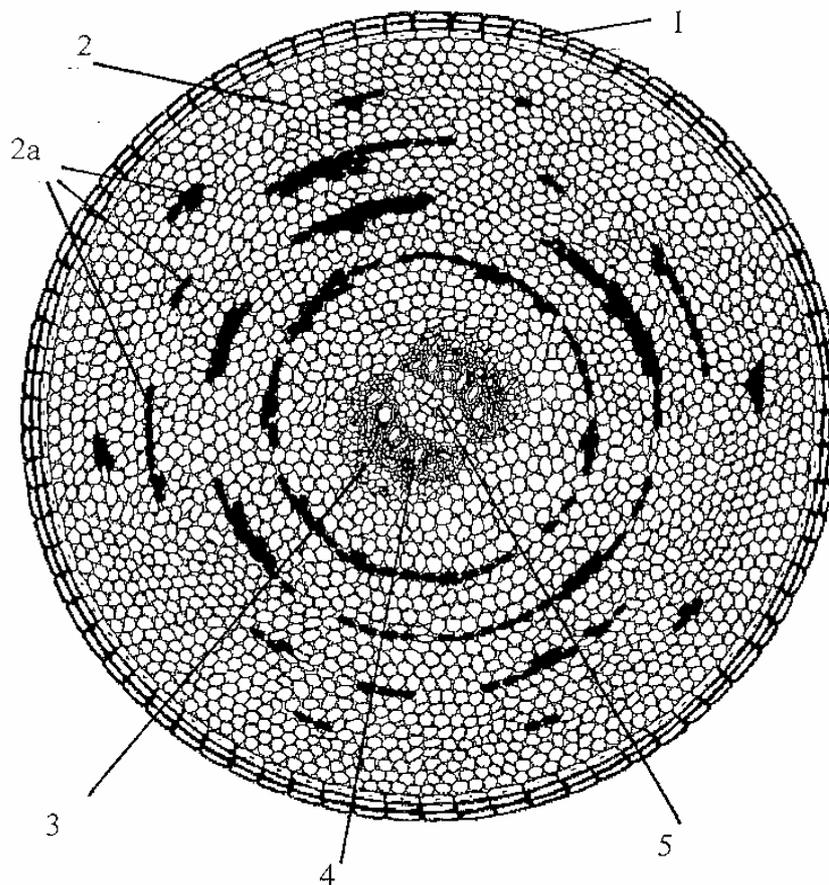


Рисунок 1 – Анатомическое строение клубня: 1 – перидерма; 2 – кора; 2а – идиобласты; 3 – флоэма; 4 – ксилема; 5 – паренхима

Проводящая система центрального цилиндра представлена двумя сближенными коллатеральными проводящими пучками. В центральной части расположена паренхима сердцевинки.

Клубни исследуемых представителей секции *Dactylotuber* Rupr. в нижней части разветвляются на 2-3 сегмента, проводящая система каждого сегмента представлена двумя сближенными проводящими пучками.

#### Библиографический список

1. Серебряная, Ф.К. Микроморфологическое исследование подземных органов видов рода *Corydalis* DC. (секции *Radix-sava* Irtisch. и *Pes-gallinaceus* Irtisch.) флоры Северного Кавказа / Ф.К. Серебряная, О.Н. Денисенко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции (59; 2004; Пятигорск): Сборн. науч. труд. – Пятигорск: ПятГФА, 2004. – С. 49-50.
2. Гроссгейм, А.А. Флора Кавказа / А.А. Гроссгейм. – М. – Л.: Издательство академии наук СССР, 1950. – Т. IV. – С. 104.

УДК 577.15:581.19

**А.И. Спасенков, М.А. Стрелкова, О.М. Спасенкова, Н.В. Кириллова**

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

#### **Изучение продуктивности и стабильности культуры ткани полисциас – *Polyscias filicifolia* (Moore ex Fournter) Bailey (сем. Araliaceae)**

В арсенале современной медицины имеется широкий ассортимент синтетических лекарственных средств, однако значимость лекарственных форм на основе растительного сырья не снижается. Продуктивность расти-

тельных тканей зависит от многих внутренних и внешних факторов. Современные интенсивные сорта и гибриды промышленных культур обладают высоким потенциалом продуктивности, но многие из них недостаточно устойчивы к болезням и неблагоприятным факторам среды. В свете последних событий в мире нельзя исключить возможность терроризма, связанного с использованием ряда физических факторов, таких, как влияние радиации, загрязнение воды и ряд других. Поэтому использование культивируемых органов и тканей растений как объектов промышленной биотехнологии для получения биологически активных соединений для медицины, косметики и пищевой промышленности становится всё более актуальным. В настоящее время развитие биотехнологии культивируемых растительных клеток тормозится из-за недостатка фундаментальных знаний – биологии и биохимии [1]. В связи с выше изложенным, более глубокое изучение биохимии культивируемых клеток растений *in vitro* является чрезвычайно важным и необходимым условием для разработки новых перспективных для промышленности биотехнологий.

Целью настоящей работы являлось изучение динамики основных биохимических показателей стабильности культивируемых растительных клеток культуры ткани полисциас.

Работу проводили на модели культуры ткани *Polyscias filicifolia* (Moore ex Fournter) Bailey (сем. Araliaceae) в процессе её длительного культивирования. В культуре различного возраста определяли содержание внутриклеточного белка, а также проводили количественное определение нуклеиновых кислот. Активность каталазы определяли перманганатометрическим методом, супероксиддисмутазы (СОД) – люминесцентным методом, с использованием в качестве субстрата о-дианизидина и рибофлавина, пероксидазу – спектрофотометрическим методом, субстратом служили перекись водорода и о-фенилендиамин. Представленные в данной работе результаты обрабатывали статистически, с использованием критерия Стьюдента.

Влияние длительности культивирования тканей растений может вызывать заметные изменения как в росте и морфологии клеток, так и их биохимических показателей. Как показано в нашем исследовании, рост культуры ткани полисциас после многократных пересевов (пассажей) идет по обычной S-образной кривой с 5 дневной «лаг»-фазой (рис. 1). Известно, что белоксинтезирующая способность клеток опосредованно влияет на все стороны обмена веществ. Содержание белка в исследуемой каллусной культуре менялось на протяжении роста ткани незначительно (рис. 2). Ранее другие авторы также отмечали достаточно стабильный уровень концентрации внутриклеточного белка в процессе культивирования растительных тканей [2]. Учитывая ведущую роль нуклеиновых кислот в жизнедеятельности культивируемых клеток, была произведена сравнительная оценка содержания ДНК и суммарного пула РНК в сухой биомассе культуры полисциас (рис. 2). Оценивая содержание нуклеиновых кислот в культивируемых растительных тканях, можно косвенно судить о митотической активности культивируемых клеток. По-видимому, высокий уровень ДНК, выявленный после 20-х суток роста ткани, связан с повышением митотической активности клеток культуры, находящихся в экспоненциальной фазе роста и характеризующейся ростом с ускорением.

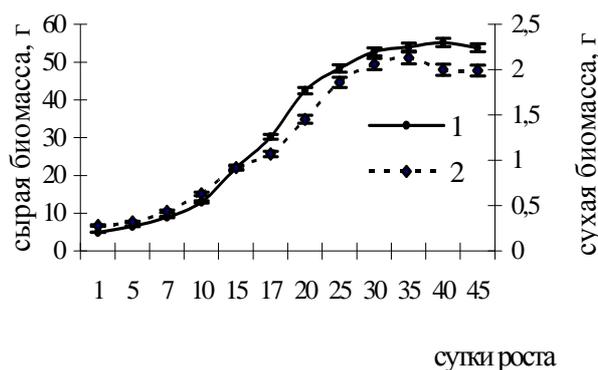


Рисунок 1 – Прирост сырой (1) и суховоздушной (2) биомассы ткани *Polyscias filicifolia* Bailey

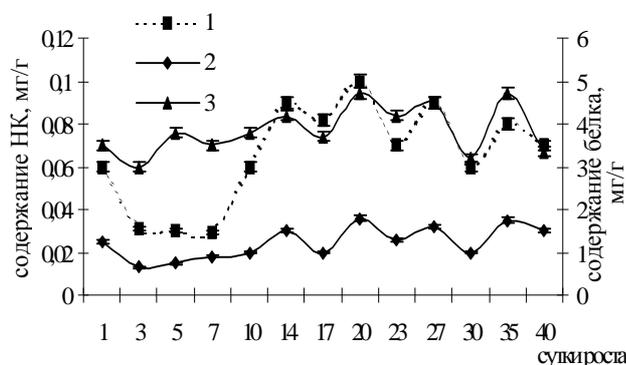


Рисунок 2 – Содержание РНК (1), ДНК (2) и внутриклеточного белка (3) в процессе роста клеток *Polyscias filicifolia* Bailey

Анализируя полученные данные, можно провести определённую корреляцию между фазными изменениями в содержании белка и РНК в культуре клеток, а именно, на 14-15, 20, 27 и 35 сутки роста культуры ткани. Вполне закономерно, что усиление синтеза всех трех типов РНК и является причиной количественных изменений в биосинтезе белка на эти сроки роста культивируемых клеток.

Известно, что для существования живых организмов в присутствии кислорода, они должны быть обеспечены надежной системой антиоксидантной защиты, так как в процессе метаболизма кислорода происходит генерирование свободных радикалов кислорода. Последние обладают высокой реакционной способностью и инициируют образование разнообразных токсичных для клеток продуктов. Главную роль в защите клетки от свободных радикалов кислорода играет специализированная ферментативная система, основными компонентами которой являются СОД, каталаза и пероксидаза. Исходя из литературных данных, мы полагаем, что изучение состояния ферментов специализированной антиоксидантной системы в таких длительно культивируемых в СПХФА (20-30 лет) каллусных культурах растительных клеток является чрезвычайно важным как в теоретическом, так и практическом плане.

Установлено фазное изменение уровня активности исследуемых ферментов в процессе роста культивируемых клеток полипсиас. Так, кривые уровней активности СОД, каталазы и пероксидазы имели максимумы на 4-6, 14-15, 20 и 35 сутки роста изучаемой культуры ткани.

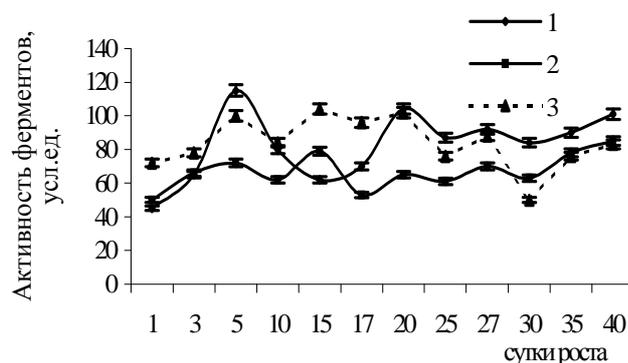


Рисунок 3 – Активность каталазы (1), СОД (2) и пероксидазы в процессе роста ткани полипсиас

Известно, что при делении клеток затрачивается огромное количество энергии для синтеза ДНК и РНК. Поэтому увеличение скорости процессов митотического деления связано с дополнительной затратой энергии, а расходование энергии АТФ служит сигналом для интенсификации процессов его синтеза для поддержания необходимого уровня этого макроэрга в клетке. Вследствие усиления потребления АТФ при ростовых процессах происходит более интенсивное снабжение митохондрий АДФ, что, как полагают, и является причиной стимуляции дыхания в клетке. Митохондрии, как известно, являются основными поставщиками активных форм ки-

слорода и, в первую очередь, супероксидных радикалов. Эти органеллы утилизируют до 90% поглощаемого организмом кислорода и около 2% от потребляемого кислорода восстанавливается до супероксидного радикала. В связи с этим, усиление дыхания клеток и повышение активности ферментов дыхательной цепи будет приводить к еще большему накоплению активных форм кислорода в клетках. Изучаемые нами растительные СОД, каталаза и пероксидаза являются индуцибельными ферментами, поэтому можно полагать, что повышение активности ферментов происходит за счет индукции их биосинтеза и определяется интенсификацией окислительно-восстановительных процессов, которые сопровождают активно протекающие митотические циклы.

Увеличение активности исследуемых ферментов-антиоксидантов наблюдали и непосредственно после пересадки инокулюма на новую питательную среду. Некоторые авторы полагают, что активация ферментов в растительных клетках, пересаженных на новую питательную среду, связана с реакцией этих клеток на механическое повреждение при их пересадке, а также с адаптацией ткани к свежей питательной среде. Уровень активности СОД, каталазы и пероксидазы остаётся достаточно высоким и на последних этапах культивирования исследуемых культур, что, по-видимому, может быть связано с накоплением активных форм кислорода в стареющей ткани каллуса. Кроме того, известно, что активация обмена веществ в клетках культуры ткани в период роста за счет растяжения может быть вызвана и рядом других равновероятных причин, в том числе и активацией уже имеющихся латентных молекул ферментов, увеличением доступности субстратов вследствие изменения клеточной и внутриклеточной проницаемости [3].

Таким образом, в процессе роста клеток полисциас *Polyscias filicifolia* (Moore ex Fournter) Bailey (сем. Araliaceae) можно отметить колебательный характер изменения каталитической активности трех основных ферментов антиоксидантной системы. Характер этих изменений коррелировал с ростовым процессом (накопление биомассы и внутриклеточного белка) и с изменением митотической активности (по содержанию ДНК).

В настоящее время известно, что активно пролиферирующие *in vitro* клетки содержат высокий уровень активности антиоксидантных ферментов. Многими авторами установлена четкая и прямая корреляция между максимальной видовой продолжительностью жизни и отношением удельной активности ферментов – антиоксидантов в важнейших органах и тканях к интенсивности основного обмена [4,5].

В связи с выше изложенным, уровень активности ферментов антиоксидантной системы, по нашему мнению, может быть хорошим маркерным показателем физиологического состояния клеток.

#### Библиографический список

1. Бутенко, Р.Г. Биология культивируемых клеток и биотехнология растений / Бутенко Р.Г. – М.: Наука, 1991. – 280 с.
2. Писецкая, Н.Ф. Особенности роста тканей корня женьшеня настоящего (*P. ginseng* C.A. Mey) / Н.Ф. Писецкая, Р.Г. Бутенко // Вирусные болезни сельскохозяйственных растений Дальнего Востока: Сб науч. тр. – Владивосток, 1971. – Вып. 2. – С. 93-101.
3. Реймерс, Ф.Э. Новообразование белков в растущей клетке / Ф.Э. Реймерс, Э.Е. Хавкин // Физиология растений. – 1970. – Т. 17. – Вып. 2. – С. 337-347.
4. Tolmasoff J.M., Ono T., Cutler R.G. Superoxide dismutase: correlation with life-span and specific metabolic rate in primate species // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1980. – V. 77, № 5. – P. 2777-2781.
5. Гусев, В.А. Супероксидный радикал и супероксиддисмутаза в свободнорадикальной теории старения / В.А. Гусев, Л.Ф. Панченко // Вопросы медицинской химии. – 1982. – Т. 28, № 4. – С. 8-24.

УДК 616-002:615.322

**Н.Т. Сурнина, Г.А. Чальый, В.Я. Яцюк, П.Н. Корнеев**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Изучение аминокислотного состава корней тысячелистника благородного

Лекарственные растения являются источниками биологически активных веществ, среди которых значительное место принадлежит аминокислотам. Аминокислоты служат источниками синтеза многих физиологически активных веществ [1,2].

Целью нашего исследования явилось изучение качественного и количественного аминокислотного состава корней тысячелистника благородного.

Аминокислоты в растениях содержатся как в свободном, так и в связанном состоянии, в виде полипептидов. Качественное обнаружение свободных аминокислот проводили с помощью нингидриновой реакции, а также хроматографически [3,4]. К 1 мл очищенного водного извлечения из корней тысячелистника благородного прибавляли равное количество свежеприготовленного 0,25% этанольного раствора нингидрина и осторожно нагревали в течение 5 минут. В результате реакции появлялось постепенно усиливающееся красно-фиолетовое окрашивание. Хроматографический анализ осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol» в системах растворителей н-бутанол – уксусная кислота – вода (12:3:5) и н-бутанол – пиридин – вода (1:1:1) с достоверными образцами аминокислот. Хроматограммы высушивали на воздухе, обрабатывали 0,25%

этанольным раствором нингидрина и инкубировали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 5 минут. Аминокислоты проявлялись в виде красно-фиолетовых пятен. По результатам хроматографического анализа установлено, что свободные аминокислоты корней тысячелистника благородного представлены заменимыми (валин, фенилаланин, лизин) и незаменимыми (аспарагиновая, глутаминовая кислоты, аланин, глицин, тирозин, гистидин, аргинин) аминокислотами.

Для подтверждения хроматографического анализа проведено качественное и количественное определение аминокислот на аминокислотном анализаторе ААА-339. Для проведения анализа 10,0 г (точная навеска) измельченных корней (проходящих сквозь сито с диаметром 5 мм), помещали в круглодонную колбу на 250 мл, прибавляли 100 мл очищенной воды и экстрагировали на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 0,5 часа. Экстракцию проводили 4 раза (до полного истощения сырья). Извлечения объединяли. Для очистки от полифенольных соединений упаривали в вакууме до сухого остатка, который фильтровали через колонку с оксидом алюминия. Точную навеску растворяли в 5 мл натриево-цитратного буфера (рН=2,2), объем раствора доводили тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор использовали для анализа.

Количество аминокислот определяли по площади пиков идентифицируемых аминокислот.

Связанные аминокислоты определяли после кислотного гидролиза, в условиях, используемых для разделения белковых гидролизатов. Содержание аминокислот рассчитывали в мг%. Результаты определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Количественное содержание аминокислот в корнях тысячелистника благородного, мг%

Аминокислоты	Свободные	Связанные
аспарагиновая кислота	0,48	2,06
глутаминовая кислота	0,40	1,84
треонин+серин	0,39	1,10
глицин	—	0,33
аланин	0,65	0,76
валин	0,03	0,52
лейцин	0,16	1,09
тирозин	0,10	0,79
фенилаланин	0,33	1,08
лизин	0,59	3,01
гистидин	0,44	2,67
аргинин	0,36	2,98
Сумма:	3,96	18,29

В результате проведенных исследований в корнях тысячелистника благородного идентифицировано 12 свободных и 13 связанных аминокислот. Содержание свободных аминокислот варьирует от 0,03 (валин) до 0,59 мг% (лизин), а количество связанных аминокислот от 0,33 (глицин) до 3,01 мг% (лизин).

Полученные результаты предполагают использование этого вида сырья в качестве источника легкоусвояемых форм аминокислот.

#### Библиографический список

1. Западнюк, В.И. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк. – Киев, 1982. – С. 58-151.
2. Изучение и применение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ / Под ред. В.Г. Беспалова, В.В. Некрасовой. – СПб.: Эскулап, 2000. – 468 с.
3. Кнорре, Д.Г. Биологическая химия. – 3-е изд., испр. / Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. – М.: Высш. школа, 2002.
4. Сергунов, Е.В. Изучение аминокислотного состава плодов и экстракта шиповника / Е.В. Сергунов, И.А. Самылина, А.А. Сорокина // Фармация. – 2003. – № 3. – С. 13-15.

УДК 615.32:582.949.27].074:543.42

Т.В. Тамкович

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Минеральный состав надземной части чистеца крупноцветкового (*Stachys macrantha*)

Проблема изучения минерального состава лекарственных растений является актуальной. Макро- и микроэлементы растений, как правило, связаны с биологически активными веществами. Поэтому они лучше усваиваются организмом человека, чем различные неорганические препараты.

Формирование химического состава растений, произрастающих в естественных условиях, происходит при одновременном воздействии большого количества факторов. Поэтому изучение закономерностей поглощения химических элементов растениями представляет определенную трудность [1].

Многие виды растений используются в медицине не только благодаря содержанию основных биологически активных веществ, но и из-за их элементного состава. В последнее время сведения о содержании элементов в растительном сырье стали более востребованы, что связано с резко обострившейся экологической обстановкой во многих регионах России и загрязненностью лекарственного сырья.

Задачей нашего исследования было изучение минерального состава чистеца крупноцветкового (*S. macrantha*) сем. Lamiaceae с разных мест произрастания ввиду отсутствия таких сведений в литературе.

*Stachys macrantha* – многолетнее травянистое растение с толстым корневищем, с большим количеством придаточных корней. Имеет многолетние укороченные побеги. Растение в высоту достигает 40-60 см. Листья на длинных черешках, нижние листья яйцевидно-сердцевидные, верхние – яйцевидные, темно-зеленые, городчатые по краю. Крупные розовые цветки собраны в короткие соцветия.

Для более полной характеристики химического состава был изучен минеральный комплекс надземной части ч. крупноцветкового. Объектом исследования являлась воздушно-сухая измельченная надземная часть ч. крупноцветкового. Сырье было заготовлено в июле 2004 года в период массового цветения. Образцы надземной части собирали в Даутском ущелье Карачаево-Черкесии, а также в окрестностях г. Кисловодска (р-н Малого и Большого Седла). Для анализа был использован метод испарения, основанный на полном выгорании аналитической навески из кратера угольного электрода в плазме электрической дуги переменного тока. Условия фотографирования (форма электрода, сила тока) позволяют создать оптимальные условия испарения элементов высокой, умеренной и особенно трудной летучести, обеспечивая при этом высокую чувствительность и воспроизводимость определения элементов. Содержание макро- и микроэлементов в золе ч. крупноцветкового проводили на приборе ДФС-8-1 в ЦИЛ ФГУП «Кавказгеолсъемка» и рассчитывали на соответствующую навеску.

Использованная методика позволила определить в исследованных образцах сырья 24 элемента.

Для нас представляло интерес сравнить элементный состав растения, собранного в природной популяции из различных мест произрастания. Содержание основных элементов в исследуемых образцах представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Элементный состав надземной части *S. macrantha*

Элементы	Содержание в сырье, собранном в Даутском ущелье, % на золу ( $\times 10^{-3}$ )	Содержание в сырье, собранном в окрестностях г. Кисловодска, % на золу ( $\times 10^{-3}$ )	Предел обнаружения, % ( $\times 10^{-3}$ )
<b>1. Макроэлементы</b>			
калий	1500	30000	600
натрий	60	600	10
кальций	1000	20000	10
магний	500	5000	1
фосфор	200	2000	30
<b>2. Микроэлементы</b>			
медь	0,5	6	0,03
цинк	2	5	2
молибден	0,05	1	0,1
галлий	0,1	0,1	0,1
барий	20	100	20
стронций	10	50	10
марганец	30	100	0,3
никель	0,1	1	0,1
титан	20	30	1
ванадий	0,1	0,6	0,1
хром	0,6	0,5	0,2
железо	50	1000	1
бор	—	30	3
алюминий	100	1000	1
кремний	300	3000	1
цирконий	—	1	0,5
кобальт	—	0,3	0,1
<b>3. Ультрамикроэлементы</b>			
свинец	5	0,6	0,6
серебро	0,02	0,01	0,01

Из табл. 1 видно, что количественное содержание многих элементов в сырье, собранном в окрестностях г. Кисловодска, значительно выше, чем в сырье, заготовленном в Даутском ущелье.

Высокое содержание некоторых элементов (марганца, стронция, бария, титана, кремния) в сырье объясняется антропогенной нагрузкой на фитоценоз (кислотность атмосферных осадков, загазованность и запыленность воздушной среды, загрязнённость водного бассейна), типом взаимоотношений в системе растение – почва, особенностями распределения техногенных элементов по органам растения, кроме того, играет роль и анатомическое строение растения, опушенность, строение и количество устьичных клеток [2].

Нами установлено, что изучаемый вид растительного сырья, кроме известных элементов (магния, кальция, кремния, фосфора, алюминия, железа, бария, цинка), которые накапливают практически все растения в разных количествах и соотношениях, отличается содержанием следующих элементов, которые можно разделить на четыре группы:

1. Важнейшие: Cu, Zn, Mn, Fe, Co, Mo, P, Cr, Mg, Ca.
2. Условно важнейшие: Ba, Ni, Si, B, V.
3. Токсичные: Ba, Pb, Al.
4. Потенциально токсичные: Sr, Ti, Ga, Ag, Zr [3].

В надземной части ч. крупноцветкового отмечено высокое содержание фосфора и марганца, что согласуется с их важной ролью в процессе биосинтеза продуктов первичного и вторичного метаболизма. Железо, входящее в состав гемоглобина эритроцитов (55%), миоглобина мышц (24%), находится в достаточном количестве. Так, в растительных объектах, в отличие от животных, калия во много раз больше, чем натрия. Известно, что достаточное количество цинка активизирует Т-клеточный иммунитет, а медь участвует в окислительном фосфорилировании и обуславливает антиоксидантное действие [4].

Минеральные компоненты растения подчеркивают его терапевтическую значимость и позволяют использовать данный вид в дальнейшем для комплексного создания лекарственных средств.

#### Библиографический список

1. Ноздрюхина, Л.Р. Нарушение микроэлементного обмена и пути его корреляции / Ноздрюхина, Л.Р., Гринкевич, Н.И. – М.: Наука, 1980. – 120 с.
2. Бакланова, Т.А. Исследование влияния экологических факторов на элементный состав и накопление фармакологически активных веществ растений рода валериана и пустырник: Автореф. дис. ...канд. фармац. наук / Т.А. Бакланова. – М., 1997. – 20 с.
3. Танцерева, И.Г. Эколого-фармакогностическое исследование некоторых лекарственных растений Кемеровской области: Автореф. дис. ...канд. фармац. наук / И.Г. Танцерева. – Томск, 2004. – 23 с.
4. Макаров, В.А. Здоровье. Защитные системы и силы организма / В.А. Макаров. – Пятигорск: ООО «Рекламно-информационное агентство на КМВ», 1999. – 125 с.

УДК 615.32:581.45

### 3.3. Таубулатова, В.И. Погорелов, М.А. Галкин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Морфолого-анатомическое изучение листьев гинкго билоба

Листья гинкго билоба содержат большое количество флавоноидов, тритерпеноидов и могут служить сырьем для получения лекарственных средств. В отечественной литературе сведений об анатомическом строении листьев этого растения мало. Так как сырьём могут быть как зелёные, так и жёлтые листья, мы поставили перед собой задачу изучить морфолого-анатомическое строение этих и других листьев. При этом обращали внимание на те характерные особенности строения, которые могут иметь значение в качестве диагностических признаков, необходимых для определения сырья. Исследования проводились на объектах, собранных в г. Нальчике.

Производящее растение – гинкго двулопастный – *Ginkgo biloba* L., семейство гинкговые (*Ginrgoaceae*).

**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) [1].

Лист веерообразной формы, клиновидно суженный в основании в длинный черешок. Листовая пластинка неравномерно глубоко изрезана на две симметричные доли – двулопастные; эта особенность отражена в видовом эпитете (от лат. *biloba* – двулопастный); часто встречаются листья с большей степенью изрезанности и дольчатости, бывают 4-8 лопастными. Край у основания листовой пластинки цельный, в верхней части лопастной и редкозубчатый. Лист кожистый, с чётко видимыми жилками [2].

Цвет свежего листа – тёмно-зелёный с верхней стороны и светло-зелёный с нижней стороны; у высушенных листьев – оливково-зелёный с верхней стороны и сизовато-зелёный с нижней стороны; у сухих листьев – жёлто-коричневый.

Лист длиной 2-9 см и шириной 2-12 см; запах слабый, вкус горьковатый. Черешок листа тонкий, упругий, длиной до 10 см.

**Микроскопия. Препарат листа с поверхности.** Верхняя эпидерма состоит только из основных клеток. Основные клетки продолговатой формы, со слабо извилистыми антиклинальными стенками. Нижняя эпидерма состоит из основных клеток и устьиц. Основные клетки нижней эпидермы разной формы, с извилистыми антиклинальными стенками. Околоустьичные клетки в количестве 3-6 более мелкие и с более прямыми антиклинальными стенками, чем у основных клеток. Замыкающие клетки устьица бобовидной формы, погружённые в эпидерму. Тип устьичного аппарата аномоцитный. Клетки верхней и нижней эпидермы над и под жилками более удлинённые, с прямыми антиклинальными стенками.

**Поперечный срез листа.** Верхняя эпидерма состоит из клеток прямоугольной формы, наружная стенка слегка выпуклая и утолщённая.

Нижняя эпидерма состоит из клеток, разных по размерам, форма их прямоугольная или квадратная. Наружная стенка выпуклая и утолщённая. Лист с обеих сторон покрыт ровной кутикулой. У пожелтевших листьев слой кутикулы более толстый, чем у зелёных. Листовая пластинка на поперечном сечении имеет неодинаковую толщину. Утолщение пластинки происходит за счёт проводящих пучков и смоляных ходов. Проводящие пучки расположены по всей листовой пластинке. Ксилема представлена спиральными, кольчатыми и пористыми трахеидами, которые на поперечном срезе имеют округлую, овальную или многогранную форму. Флоэма состоит из мелких ситовидных клеток многогранной формы. Объём флоэмы примерно в 2 раза меньше объёма ксилемы.

В мезофилле, ближе к проводящим пучкам, расположены крупные смоляные ходы, на поперечном сечении овальной формы. Полость их ограничена живыми клетками, которые не отличаются от клеток мезофилла.

Лист имеет дорсовентральное строение (палисадная ткань расположена под верхней эпидермой). Клетки палисадной ткани прямоугольной, квадратной или многогранной формы; расположены в 2-3 слоя.

Губчатый мезофилл находится между палисадным мезофиллом и нижней эпидермой. Клетки его овальной или многогранной формы, образуют 5-6 слоев, имеются воздухоносные полости. На границе с палисадным мезофиллом его клетки более округлые. В отдельных клетках мезофилла расположены кристаллы оксалата кальция в виде призм и друз. В молодых зелёных листьях друз мало, чаще встречаются одиночные призматические кристаллы. В жёлтых листьях наблюдается большое количество друз, в клетках, расположенных вокруг жилок.

**Измельченное сырьё.** Кусочки листьев различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями 3 мм. Цвет измельчённых высушенных зелёных листьев от буро-зелёного до серовато-зелёного; цвет порошка жёлтых листьев – жёлтый. Запах слегка ароматный, усиливающийся при растирании. Вкус горьковатый.

При увеличении (+240) видны обрывки верхней эпидермы со слабо извилистыми и слабо утолщёнными стенками; обрывки нижней эпидермы с устьичным комплексом аномоцитного типа; друзы оксалата кальция отдельно и в клетках мезофилла; элементы ксилемы; обрывки кольчатых, спиральных, пористых трахеид.

**Выводы.** Характерными диагностическими признаками листа гинкго билоба могут служить:

- веерообразная форма листовой пластинки;
- характерная дольчатость листа;
- устьица, расположенные на нижней стороне листа;
- устьичный аппарат аномоцитного типа;
- наличие смоляных ходов;
- наличие призматических кристаллов и друз оксалата кальция в мезофилле листа;
- наличие палисадной ткани только под верхней эпидермой.

#### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 252-255.
2. Жизнь растений. – М.: Просвещение, 1978. – Т. 4. – С. 309-315.

УДК 615.322

**А.И. Тулайкин, А.Б. Вожева**

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

### **Динамика накопления и распределение бета-ситостерина в надземной части стальника полевого (*Ononis arvensis* L.)**

Стальник полевой (*Ononis arvensis* L.) широко применяется в народной и научной медицине. Корни этого растения являются фармакопейным сырьём. В народной медицине используются все части растения.

Надземная часть стальника полевого содержит флавоноиды (в том числе – изофлавоноиды и птерокарпаны), сапонины, кумарины, эфиры фенольных соединений, углеводы и аминокислоты [1,2,3].

Нами были продолжены фитохимические исследования надземной части *O. arvensis*. В частности, проводились испытания на наличие бета-ситостерина, изучение динамики его накопления в надземной части растения в зависимости от фазы вегетации, а также – распределение данного соединения в различных органах растения.

**Методы исследования.** Материал для исследований, надземная часть стальника полевого, был собран в фазы бутонизации, цветения, конца цветения – начала плодоношения и полного созревания плодов в период с июня по сентябрь 2003 г. в Псковской области, в окрестностях г. Остров. Сухое сырьё измельчали до размера частиц, проходящих через сито с диаметром пор 1 мм.

Качественное обнаружение наличия в сырье бета-ситостерина осуществляли методом тонкослойной хроматографии. Измельченное сырье извлекали хлороформом на водяной бане. Хлороформные экстракты концентрировали, наносили на линию старта хроматографической пластины Sorbfil, хроматографирование проводили в системах растворителей 1) циклогексан – этилацетат (4:1) и 2) толуол – этилацетат – ацетон (60:20:8) [4]. В качестве свидетеля наносили раствор достоверного стандартного образца свидетеля бета-ситостерина. Проявляли путем обработки хроматографической пластинки 50% раствором серной кислоты с последующим выдерживанием при температуре 105°C. Бета-ситостерин проявлялся в виде пятен бурого цвета.

Количественное содержание данного соединения в образцах сырья определяли по методике, разработанной в лаборатории аналитических методов НИУ СПХФА. 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья четырехкратно извлекали хлороформом на водяной бане; соотношение сырья и экстрагента – 1:40. Полученные извлечения объединяли, упаривали и доводили до 5 мл (точный объём), наносили на линию старта хроматографической пластины Sorbfil-ТСХ-АФ-В по 4 и 10 мкл. В качестве калибровочных пятен сравнения наносили стандартный раствор бета-ситостерина (0,001025 г/мл) в количестве 0,5; 0,8; 1,0 мкл. Элюирование проводилось в насыщенной парами хлороформа хроматографической камере при постоянной температуре +20°C. В качестве элюента использовали хлороформ.

Детектирование осуществлялось путем погружения хроматограммы в концентрированную серную кислоту с последующим её промыванием большим количеством воды и нагреванием при температуре +100°C. Бета-ситостерин при этом проявлялся вначале в виде ярко-желтых пятен, которые постепенно бледнели, переходили сначала в фиолетовую, а затем – в бурю окраску. Количественное определение содержания вещества в образцах проводилось на видеоденситометре «ДенСкан» («ЛенХром», Санкт-Петербург).

**Результаты и выводы.** Качественные хроматографические испытания показали наличие в сырье, собранном в разные фазы вегетации растения, бета-ситостерина. Причём наибольшая интенсивность окраски пятна отмечалась в экстракте, полученном из сырья, собранного в фазу конца цветения – начала плодоношения.

При количественном определении содержания бета-ситостерина в надземной части стальника полевого были получены следующие результаты:

- фаза бутонизации – 0,071±0,001%;
- фаза цветения – 0,089±0,005%;
- фаза конца цветения – начала плодоношения – 0,110±0,005%;
- фаза плодоношения – 0,092±0,007%.

Из полученных данных следует, что содержание бета-ситостерина увеличивается по мере развития растения, достигая максимума в фазу конца цветения – начала плодоношения – 0,110%.

Также было установлено количественное содержание соединения в различных частях растения, собранного в фазу конца цветения – начала плодоношения; отдельно были заготовлены зрелые плоды:

- стебли – 0,065±0,007%;
- листья – 0,150±0,011%;
- плоды – 0,117±0,015%;
- корни – 0,039±0,001%.

Как видно из полученных значений, сравнительно большое содержание бета-ситостерина отмечено в листьях и плодах, что, в свою очередь, не вызывает противоречий с вышеприведенными исследованиями количественного содержания вещества в различные фазы вегетации, так как в фазу конца цветения – начала плодоношения растение содержит оба вышеуказанных компонента (листья и плоды) в достаточном количестве. При сравнении с подземной частью растения, стоит отметить, что последняя содержит минимальное количество бета-ситостерина.

#### Библиографический список

1. Дикорастущие полезные растения России. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001.
2. Ковалев, В.Н. Фенольные соединения *Ononis arvensis* L. / В.Н. Ковалев, М.И. Борисов, В.Н. Спиридонов // Химия природных соединений. – 1974. – № 6. – С. 795-796.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства *Hydrangeaceae-Haloragaceae*. – СПб.: РАН, 1991.

4. *Bladt, S. Wagner, H. Woo. W.S. DC- und HPLC-Analyse von Elentherococcus-bzw. Acanthopanax-Extrakten und diese enthaltenden Phytopreparaten // Deutsche Apotheker Zeitung. – 1990. – № 130. – S. 1499-1508.*

УДК 615.322

**Л.М. Федосеева, М.В. Бабаева**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### **Фармакогностическое изучение сборов на основе листьев бадана толстолистного**

На кафедре фармацевтической химии с курсами токсикологической и органической химии разработаны три состава сборов на основе листьев бадана толстолистного с использованием лекарственных растений, собранных на территории Горного Алтая. Предварительные исследования показали возможность применения данных сборов в акушерской практике.

Стандартизация лекарственного растительного сырья и совершенствование методов контроля качества лекарственных средств растительного происхождения является одной из актуальных задач.

Лекарственные растения способны накапливать микроэлементы, в том числе различного рода токсиканты. И все же среди всех вредных веществ имеет смысл выделить тяжелые металлы, которые встречаются в нашей жизни ежедневно и в достаточно большом количестве. Тяжелые металлы в концентрациях выше физиологической потребности могут оказывать токсическое или канцерогенное воздействие на организм человека. Основную массу загрязняющих веществ составляют свинец, кадмий, ртуть, мышьяк, медь, цинк и железо. Не все из перечисленных элементов являются только токсичными, некоторые из них в малых дозах необходимы для нормальной жизнедеятельности живого организма.

Целью работы явилось фармакогностическое изучение и установление показателей качества сборов на основе листьев бадана толстолистного для разработки проекта нормативной документации.

Определяли подлинность, доброкачественность и содержание некоторых тяжелых металлов, в том числе особо токсичных.

Сборы готовили из цельных или измельченных трав, листьев, плодов, цветков, соцветий, корней и корневищ.

Для проведения макроскопического анализа небольшое количество сбора раскладывали на глянецовую бумагу (размером 40×50 см) и внимательно рассматривали невооруженным глазом и под лупой с десятикратным увеличением [1].

В результате макроскопического анализа установлены основные диагностические признаки сборов:

Сбор № 1. Внешний вид: смесь цельных или измельченных трав, листьев, плодов, цветков зеленого цвета с бурыми, красными и оранжевыми вкраплениями, состоящая из: ромашки аптечной корзинок – желтые трубчатые, белые язычковые цветки и кусочки обертки цветоложа зеленого цвета; кусочков календулы цветков – желтые трубчатые и оранжево-желтые язычковые цветки; кусочков бадана листьев темно-бурого цвета; кусочков стеблей, листьев серовато-зеленого цвета мелиссы травы; желтовато-зеленых, буровато-желтых кусочков хмеля соплодий; кусочков околоплодника оранжево-красного, буровато-красного и цельных орешков желтоватого цвета шиповника плодов. Запах – ароматный. Вкус – приятный, кисловатый.

Сбор № 2. Внешний вид: смесь цельных или измельченных цветков, листьев, трав, плодов желто-зеленого цвета с оранжевыми и темно-коричневыми вкраплениями, состоящая из: корзинок ромашки аптечной – желтые трубчатые, белые язычковые цветки и кусочки обертки цветоложа зеленого цвета; кусочков календулы цветков – желтые трубчатые и оранжево-желтые язычковые цветки; цельных рябины обыкновенной плодов; кусочков бадана листьев темно-бурого цвета; желтовато-бурых кусочков семян с красными вкраплениями мякоти лимонника плодов; кусочков околоплодника оранжево-красного, буровато-красного и цельных орешков желтоватого цвета шиповника плодов. Запах – ароматный. Вкус – приятный, кисловатый.

Сбор № 3. Внешний вид: смесь цельных или измельченных корней и корневищ, трав, листьев, плодов зеленого цвета с коричневато-бурыми вкраплениями, состоящая из: корзинок ромашки аптечной – желтые трубчатые, белые язычковые цветки и кусочки обертки цветоложа зеленого цвета; цельных желтовато-белых соцветий, цветков и отдельных частей лабазника цветков; кусочков листьев, стеблей, веточек зонтика зеленого цвета и лепестков желтого цвета володушки травы; кусочков бадана листьев темно-бурого цвета; цельных плоских укропа плодов, зеленовато-бурого цвета с желтовато-бурой каймой; кусочков валерианы корней и корневищ светло-коричневого цвета; желтовато-зеленых, буровато-желтых кусочков хмеля соплодий; кусочков светло-зеленого цвета смородины черной листьев. Запах – ароматный. Вкус – приятный, ароматно-пряный.

Микроскопическое исследование лекарственного растительного сырья, входящего в сборы, проводили по общепринятым методикам [2].

В результате микроскопического анализа были установлены основные диагностические признаки лекарственного растительного сырья, входящего в сборы на основе листьев бадана толстолистного.

Сбор № 1 – фрагменты эпидермиса листочков обертки и цельных трубчатых цветков с железками из 8-ми выделительных клеток, расположенных двумя рядами в 4 яруса (ромашки аптечной цветки):

- обрывки эпидермиса язычковых цветков, состоящего из удлиненных клеток с округлыми хлоропластами оранжевого цвета (календулы лекарственной цветки);
- обрывки эпидермиса листа с крупными многоугольными клетками, устьица овальной формы с 4-мя околоустьичными клетками, друзы оксалата кальция (бадана листья);
- обрывки эпидермиса, состоящего из клеток с извилистыми стенками; устьица с двумя околоустьичными клетками, расположенными перпендикулярно продольной оси устьица; волоски двух типов: простые одно- двухклеточные и головчатые с крупной круглой головкой и одноклеточной ножкой; эфиромасличные железки округлой формы с просвечивающейся ножкой и радиально расходящимися 8-ю выделительными клетками (мелиссы трава);
- фрагменты эпидермиса чешуек, состоящего из клеток с сильно извилистыми стенками; простые одноклеточные волоски; встречаются щитковидные железки с эфирным маслом (хмеля соплодия);
- обрывки околоплодника с друзами оксалата кальция и с красно-оранжевым пигментом в форме глыбок (каротиноиды); многочисленные одноклеточные волоски с толстыми стенками (шиповника плоды).

Сбор № 2 – фрагменты эпидермиса листочков обертки и цельных трубчатых цветков с железками из 8-ми выделительных клеток, расположенных двумя рядами в 4 яруса (ромашки аптечной цветки):

- обрывки эпидермиса язычковых цветков, состоящего из удлиненных клеток с округлыми хлоропластами оранжевого цвета (календулы лекарственной цветки);
- обрывки мякоти из клеток округлой или овальной формы, с оранжево-красным содержимым (каротиноиды), мелкие друзы и призматические кристаллы (рябины плоды);
- обрывки эпидермиса листа с крупными многоугольными клетками, устьица овальной формы с 4-мя околоустьичными клетками, друзы оксалата кальция (бадана листья);
- обрывки мякоти из клеток округлой или овальной формы, с оранжево-красным содержимым (каротиноиды), обрывки семенной кожуры с крупными вытянутыми клетками, с утолщенными одревесневшими темно-желтыми оболочками, попадают одревесневшие каменистые клетки, толстостенные 4-угольные клетки, содержащие маслянистые включения в виде капель лимонно-желтого цвета, многоугольные клетки эндосперма семени, содержащие капли жирного масла и мелкие алейроновые зерна (лимонника плоды и семена);
- обрывки околоплодника с друзами оксалата кальция и с красно-оранжевым пигментом в форме глыбок (каротиноиды); многочисленные одноклеточные волоски с толстыми стенками (шиповника плоды).

Сбор № 3 – фрагменты эпидермиса листочков обертки и цельных трубчатых цветков с железками из 8-ми выделительных клеток, расположенных двумя рядами в 4 яруса (ромашки аптечной цветки):

- обрывки эпидермиса листа и желтых лепестков венчика, вдоль жилок – секреторные ходы с желтым содержимым (володушки трава);
- обрывки эпидермиса листа с крупными многоугольными клетками, устьица овальной формы с 4-мя околоустьичными клетками, друзы оксалата кальция (бадана листья);
- обрывки эпидермиса с вытянутыми клетками, обрывки гиподермы, состоящей из крупных клеток с каплями эфирного масла, обрывки коры с однородными округлыми клетками, заполненными крахмальными зернами, изредка видны каменистые клетки (валерианы корневища с корнями);
- фрагменты эпидермиса чешуек, состоящего из клеток с сильно извилистыми стенками; простые одноклеточные волоски; встречаются щитковидные железки с эфирным маслом (хмеля соплодия);
- обрывки эпидермиса листа, состоящего из клеток с извилистыми стенками, на нижней стороне листа – многочисленные устьица аномоцитного типа, одно- двухклеточные простые волоски по жилкам, друзы оксалата кальция, встречаются крупные щитковидные железки (смородины черной лист).

Для проведения качественного анализа из сборов готовили настой 1:10, по технологии согласно ГФ X.

В результате проведенных цветных и осадительных реакций обнаружен комплекс БАВ, состоящий из флавоноидов, дубильных веществ, фенологликозидов, флороглюцидов и сапонинов. Не обнаружены: алкалоиды, антраценпроизводные и сердечные гликозиды.

Числовые показатели сборов определяли по методике ГФ XI [2]. Влажность составила: 7,83-9,01%; зола общая: 6,66-7,62%; зола, нерастворимая в растворе кислоты хлороводородной 10%: 0,60-0,64%; примеси – органические: не более 3%, минеральные: не более 1%; экстрактивные вещества: 25,47-31,95%; измельченность частиц, не проходящих сквозь сито с размером отверстий 3 мм – не более 15%, частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,16 мм – не более 8%; содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин – 1,22-3,13% (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты определения числовых показателей сборов

Наименование сбора	Влажность, %	Зола общая, %	Зола, нерастворимая в 10% HCl, %	Примеси, не более, %		Экстрактивные вещества (экстрагент – вода), %	Измельченность, не более, %		Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин, и на абс. сухое сырьё, %
				органические	минеральные		частиц, не проходящих сквозь сито с размером отверстий 3 мм	частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,16 мм	
№ 1	8,01±0,27	7,62±0,19	0,63±0,007	3	1	28,65±0,19	15	8	1,35±0,05
№ 2	7,83±0,03	6,66±0,06	0,60±0,003	3	1	31,95±0,18	15	8	1,22±0,04
№ 3	9,01±0,27	7,42±0,19	0,64±0,008	3	1	25,47±0,16	15	8	3,13±0,08

С целью экологической оценки сборов определяли содержание таких элементов, как свинец, кадмий, ртуть, мышьяк, медь, цинк и железо.

Содержание свинца, кадмия, меди, железа, ртути проводили атомно-адсорбционным методом определения токсичных элементов в соответствии с ГОСТ 26929-94, ГОСТ 30178-96 [3]. Измерения проводили на атомно-адсорбционном спектрофотометре КВАНТ-АФА в пламени пропан-воздух по калибровочным графикам по ГОСТ 30178-96 [3].

Определение содержания ртути проводили на атомно-адсорбционном спектрофотометре КВАНТ-АФА, методом холодного пара, с использованием приставки ГРГ-103, по калибровочному графику, в соответствии с МУ МЗ СССР 5178-90 [3].

Определение содержания мышьяка в сборах проводили колориметрическим методом, согласно ГОСТ 26930-86 [3]. Метод основан на измерении интенсивности окраски раствора комплексного соединения мышьяка с серебра диэтилдитиокарбаматом в хлороформе (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты определения тяжелых и особо токсичных металлов в сборах, мг/кг

Объект \ Металл	Pb	Cd	Cu	Zn	Fe	Hg	As
сбор № 1	1,21	0,023	4,1	37,2	10,0	0,019	<0,25
сбор № 2	0,53	0,030	3,8	17,1	2,1	0,014	<0,25
сбор № 3	0,74	0,035	4,1	27,1	—	0,015	0,28

Как следует из полученных результатов, сбор № 1 содержит свинца – 1,21 мг/кг, кадмия – 0,023 мг/кг, меди – 4,1 мг/кг, цинка – 37,2 мг/кг, железа – 10,0 мг/кг, ртути – 0,019 мг/кг, мышьяка – ниже предела обнаружения данным методом. Сбор № 2 содержит свинца – 0,53 мг/кг, кадмия – 0,03 мг/кг, меди – 3,8 мг/кг, цинка – 17,1 мг/кг, железа – 2,1 мг/кг, ртути – 0,019 мг/кг, мышьяка – ниже предела обнаружения данным методом. Сбор № 3 – свинца – 0,74 мг/кг, кадмия – 0,035 мг/кг, меди – 4,1 мг/кг, цинка – 27,1 мг/кг, ртути и железа – ниже предела обнаружения данным методом, мышьяка – 0,28 мг/кг.

Санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами регламентируются допустимые уровни токсичных элементов в БАД на растительной основе (чай). Допустимые уровни токсичных элементов в БАД на растительной основе (чай) не более: свинца – 6,0 мг/кг, мышьяка – 0,5 мг/кг, кадмия – 1,0 мг/кг, ртути – 0,1 мг/кг [3].

Анализируя результаты исследования, представленные в табл. 2, необходимо отметить, что в сборах № 1, 2 и 3 содержание токсичных элементов (Pb, As, Cd, Hg), не превышает допустимых уровней, регламентируемых СанПиН 2.3.2.1078-01 для БАД на растительной основе (чай) [3].

### Выводы

1. Установлены макроскопические и микроскопические диагностические признаки сборов № 1, 2, 3 на основе листьев бадана толстолистного.

2. Комплекс БАВ сборов составляет – флавоноиды, дубильные вещества, фенологликозиды, флороглюциды и сапонины.

3. Определены числовые показатели сборов. Влажность составила 7,83-9,01%; зола общая – 6,66-7,62%; зола, нерастворимая в растворе кислоты хлороводородной 10% – 0,60-0,64%; примеси: органические – не более 3%, минеральные – не более 1%; экстрактивные вещества – 25,47-31,95%; измельченность частиц, не проходящих сквозь сито с размером отверстий 3 мм – не более 15%, частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,16 мм – не более 8%; содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин – 1,22-3,13%.

4. Содержание особо токсичных тяжелых металлов, таких, как свинец, кадмий, ртуть и мышьяк, в сборах не превышает допустимых уровней (мг/кг), регламентируемых СанПиН 2.3.2.1078-01 для БАД на растительной основе (чай) [3].

### Библиографический список

1. Долгова, А.А. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии / А.А. Долгова, Е.Я. Ладыгина. – М.: Медицина, 1977. – С. 15-16.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. СанПиН 2.3.2.1078-01. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. – М.: Минздрав России, 2002.

УДК 615.322

**Л.М. Федосеева, Н.Н. Кнауб, В.А. Кнауб**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### Экологическая оценка сухого экстракта и лопуха большого листьев (*Arctium lappa* L.), произрастающего на территории Алтайского края

В настоящее время особую актуальность приобретает проблема экологической чистоты лекарственных растений. Химическое загрязнение окружающей среды характеризуется тем, что многие растения аккумулируют токсические соединения и активно включают их в обмен веществ. Одними из наиболее опасных загрязнителей являются тяжелые металлы.

Лопуха большого листа (*Arctium lappa* L), семейство сложноцветных – Compositae) широко применяются в народной медицине при мочекаменной болезни, ревматизме, подагре, сахарном диабете, гастритах и язве желудка, радикулитах и невралгиях, при злокачественных новообразованиях и т.д. Расположенная вблизи поверхности земли листовая пластинка лопуха, а также её значительная опушенность, создают предпосылки для загрязнения частицами почвы и атмосферными осадками. Кроме того, лопух большой является типично сорным растением, произрастающим на пустырях, у дорог, вблизи мусорных свалок и т.д., что может способствовать накоплению в нём токсичных соединений.

Целью настоящего исследования явилось определение тяжелых металлов и мышьяка в лопуха большого листьях и в сухом экстракте.

Объектами исследования являлись воздушно-сухое сырьё (листья) лопуха большого, собранного в окрестностях городов Белокуриха и Барнаула за период 2003-2004 гг., и лопуха большого листьев экстракт сухой. Пробоподготовку осуществляли в соответствии с ГОСТ 26929-94 [2]. Атомно-абсорбционное определение свинца, кадмия, железа, цинка, кобальта, никеля проводилось на приборе КВАНТ-АФА, С-115-М-1 с атомизацией в пламени ацетилен-воздух, пропан-воздух [1].

Определение мышьяка проводилось колориметрическим методом, согласно ГОСТу 26930-86 [3].

Содержание ртути определялось методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе КВАНТ-АФА методом холодного пара с использованием приставки ГРГ-103 в соответствии с МУ МЗ СССР 5178-90.

В результате проведенных исследований были определены концентрации железа, меди, цинка, никеля, кобальта, ртути, мышьяка, свинца, кадмия в изучаемых образцах (табл. 1).

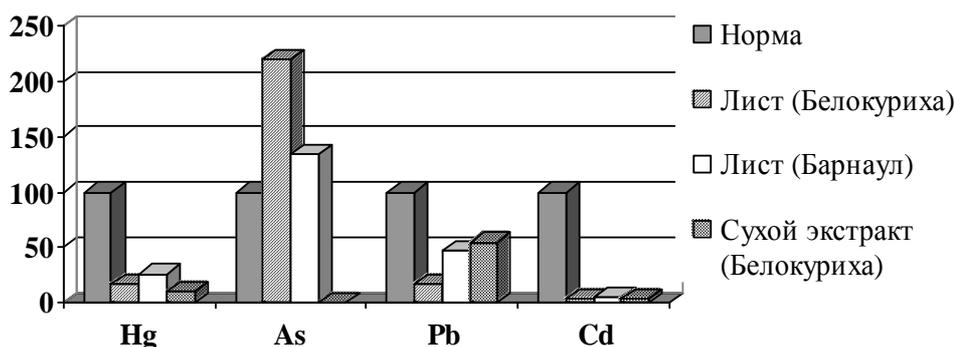
Из представленных в табл. 1 данных видно, что в изученных образцах превалирует содержание железа, цинка, меди. Так, количество железа в образцах, собранных в окрестностях г. Белокурихи и г. Барнаула, составило 128,40-128,63 мг/кг, цинка – 9,28-9,39 мг/кг, меди – 11,08-11,99 мг/кг соответственно. Концентрации особо токсичных элементов в образцах, собранных в г. Барнауле, выше, чем в образцах, собранных в окрестностях г. Белокуриха. Содержание кадмия в листьях составило 0,054-0,028 мг/кг, свинца – 2,81-0,99 мг/кг, ртути – 0,026-0,017 мг/кг соответственно.

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам, допустимые уровни токсических соединений в БАД на растительной основе составляют для свинца – 6,0 мг/кг, мышьяка – 0,5 мг/кг, кадмия – 1,0 мг/кг и ртути – 0,1 мг/кг [4].

Таблица 1 – Результаты количественного определения некоторых тяжелых металлов и мышьяка в лопуха большого листьях, мг/кг

Наименование объекта	Fe	Zn	Ni	Co	Cu	Hg	As	Pb	Cd
Лопуха большого листья (Белокуриха)	128,40	9,28	1,33	2,59	11,08	0,017	1,10	0,99	0,028
Лопуха большого листья (г. Барнаул)	128,63	9,39	1,56	0,87	11,99	0,026	0,67	2,81	0,054

Из полученных данных следует, что концентрации особо токсичных элементов (кадмия, свинца, ртути и мышьяка) в экстракте сухом не превышают норм, установленных СанПиНом (см рис). Также соответствуют нормам по содержанию кадмия, свинца, ртути лопуха большого листья. Концентрация мышьяка в сырье (листья), собранном в окрестностях г. Белокуриха и г. Барнаула превышает нормы, что требует дополнительного изучения.



Содержание особо опасных токсичных тяжелых металлов и мышьяка в сухом экстракте и лопуха большого листьях (в % к норме по СанПиН 2.3.2.1078-01)

Определены концентрации 9 металлов в лопуха большого листьях, произрастающего в Алтайском крае. Содержание железа в образцах, собранных в окрестностях г. Белокурихи и г. Барнаула, составило 128,40-128,63 мг/кг, цинка – 9,28-9,39 мг/кг, меди – 11,08-11,99 мг/кг, никеля – 1,33-1,56 мг/кг, кобальта – 2,59-0,87 мг/кг, ртути – 0,017-0,026 мг/кг, мышьяка – 1,10-0,67 мг/кг, свинца – 0,99-2,81 мг/кг, кадмия – 0,028-0,054 мг/кг соответственно. Установлено соответствие сухого экстракта по содержанию особо токсичных тяжелых металлов нормам СанПиНа 2.3.2.1078-01.

#### Библиографический список

1. ГОСТ 30178-96. Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов. – М.: Издательство стандартов, 1997. – 13 с.
2. ГОСТ 26929-94. Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов. – М.: Издательство стандартов, 1995. – 16 с.
3. ГОСТ 26930-86. Сырье и продукты пищевые. Метод определения мышьяка. – М.: Издательство стандартов, 1987.
4. СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. – М.: Минздрав России, 2002.

УДК 582.824:581.4'8

Е.Н. Хромцова, И.В. Жемчугова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анатомическое исследование некоторых видов магнолиописид (Magnoliopsid)

С целью выявления новых диагностических признаков проведено анатомическое исследование строения черешка и эпидермы листа четырех видов цветковых растений.

*Зопник клубненосный (Phlomis tuberosa L.)* [1,2].

Основные клетки верхней эпидермы (рис. 1А) многоугольные, со слабо извилистыми антиклинальными стенками. Устьичный энцикл аномоцитного типа с 4 соседними клетками. Устьица в очертании округлые. Трихомы железистые и кроющие. Железистые волоски состоят из короткой одноклеточной ножки и двуклеточной головки. В основании волоска располагается 7 радиально расходящихся клеток. Кроющие волоски двуклеточные, очень мелкие. В основании волоска располагается 6 радиально расходящихся клеток.

Основные клетки нижней эпидермы (рис. 1Б) с сильно извилистыми антиклинальными стенками. Устьица многочисленные, устьичный энцикл аномоцитного типа с 2, 3, 4, 6 соседними клетками. Устьица в очертании округлые. Трихомы кроющие ветвистые, состоят из одной базальной клетки, несущей 6 апикальных клеток, лучисто расходящихся. В основании волоска располагается 7 радиально расходящихся клеток.

Черешок сплюснутый. Проводящая система черешка пучкового дорсивентрального типа, проводящих пучков 15. Проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы, который примыкает к флоэмной части пучка.

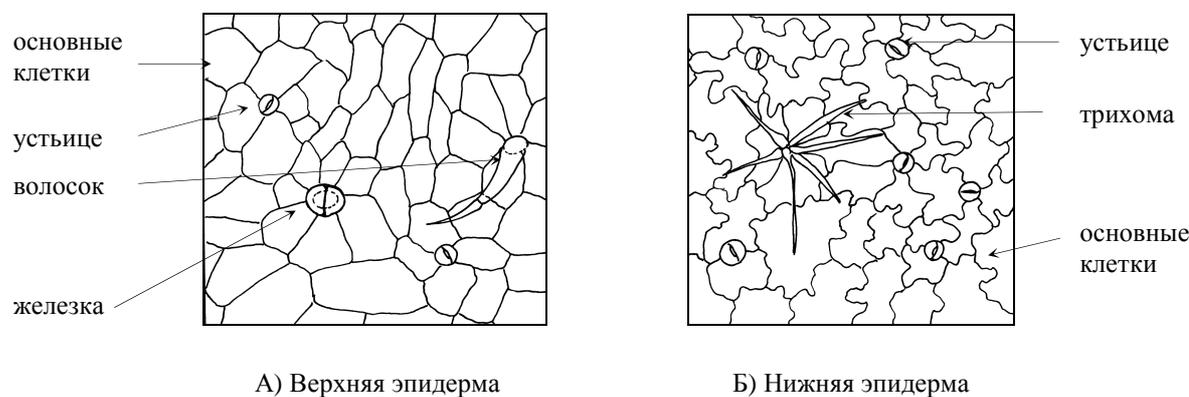


Рисунок 1 – Эпидерма *Phlomis tuberosa L.*

*Зопник колючий (Phlomis pungens Willd.)* [1,2].

Основные клетки верхней эпидермы (рис. 2А) с извилистыми антиклинальными стенками. Устьиц нет. Трихомы железистые и кроющие. Железистые волоски состоят из короткой одноклеточной ножки и двуклеточной головки. В основании волоска располагается 5-7 радиально расходящихся клеток.

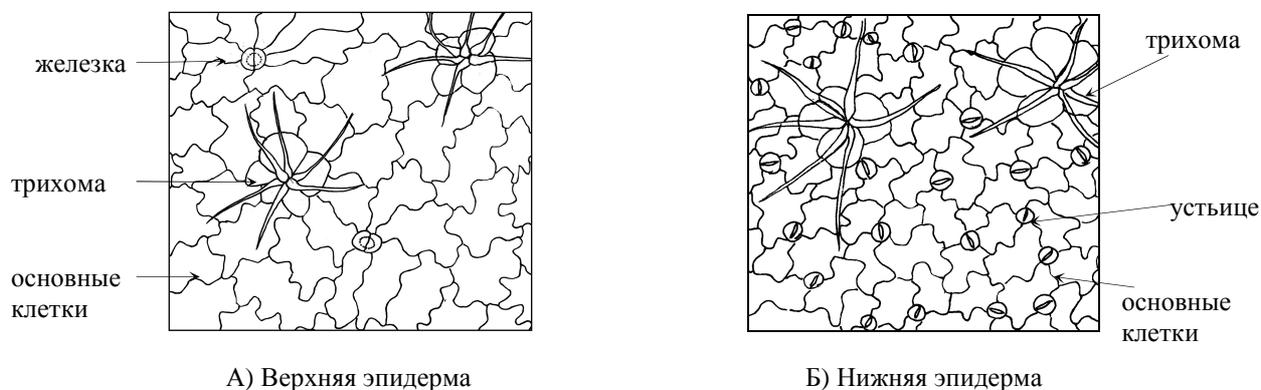


Рисунок 2 – Эпидерма *Phlomis pungens Willd.*

Кроющие трихомы ветвистые, состоят из одной базальной клетки, несущей 6 апикальных, лучисто расходящихся. В основании волоска располагается 4-6 радиально расходящихся клеток.

Основные клетки нижней эпидермы (рис. 2Б) с сильно извилистыми антиклинальными стенками. Устьица многочисленные, устьичный энцикл аномоцитного типа с 3-4 соседними клетками. Устьица в очертании округлые. Трихомы кроющие ветвистые, состоят из одной базальной клетки, несущей 6 апикальных клеток, лучисто расходящихся клеток. В основании волоска располагается 4-5 радиально расходящихся клеток.

Черешок ладьевидный [3]. Проводящая система черешка пучкового дорсивентрального типа, проводящих пучков 4. Проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы, который примыкает к флоэмной части пучка.

*Горец птичий (Polygonum aviculare L.)* [1,2].

Структурный состав эпидермы включает основные и побочные клетки, замыкающие клетки устьиц. Форма антиклинальных стенок крупных прямоугольных основных клеток верхней эпидермы (рис. 3А) прямая или слабоизвилистая. Устьичный энцикл анизокитного типа [3], с контрастно меньшей побочной клеткой в группе трех, встречается рассеянно.

Антиклинальные стенки трапециевидных основных клеток нижней эпидермы (рис. 3Б) слабоизвилистые. Анизокитный тип устьиц характеризуется отсутствием определенной тенденции в контрастности побочных клеток. Устьица встречаются значительно чаще.

Форма черешка близка к ладьевидной [3]. Проводящая система черешка пучкового дорсивентрального типа представлена одним крупным пучком в центре и двумя боковыми, симметрично расположенными. Пучки окружены однорядной склеренхимой.

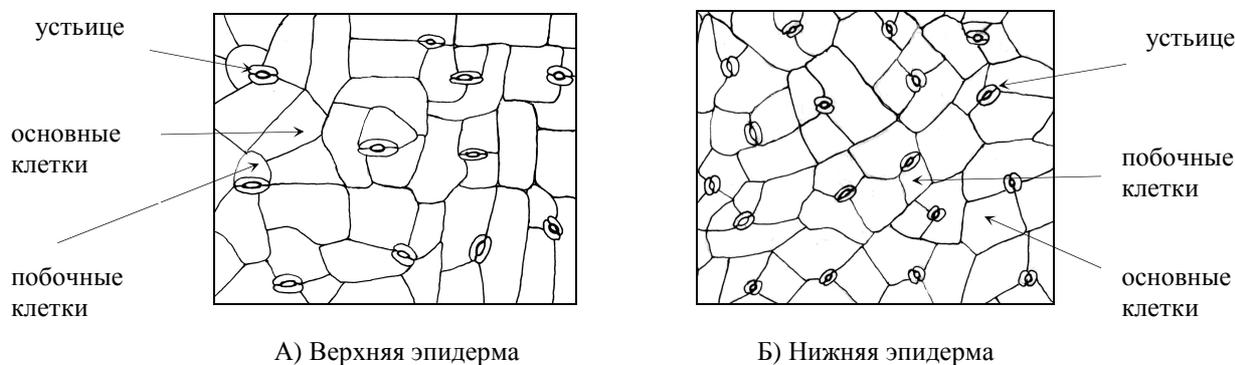


Рисунок 3 – Эпидерма *Polygonum aviculare L.*

*Мыльнянка обыкновенная (Saponaria officinalis L.)* [1,2].

Основные клетки верхней эпидермы (рис. 4А) крупные, с извилисто-складчатými антиклинальными стенками. Устьичный энцикл аномоцитного типа. Бобовидной формы устьица окружают 2, 4 соседние клетки. Кроющие трихомы длинные, состоят из 5 вытянутых гантелевидных клеток, базальная клетка округлая.

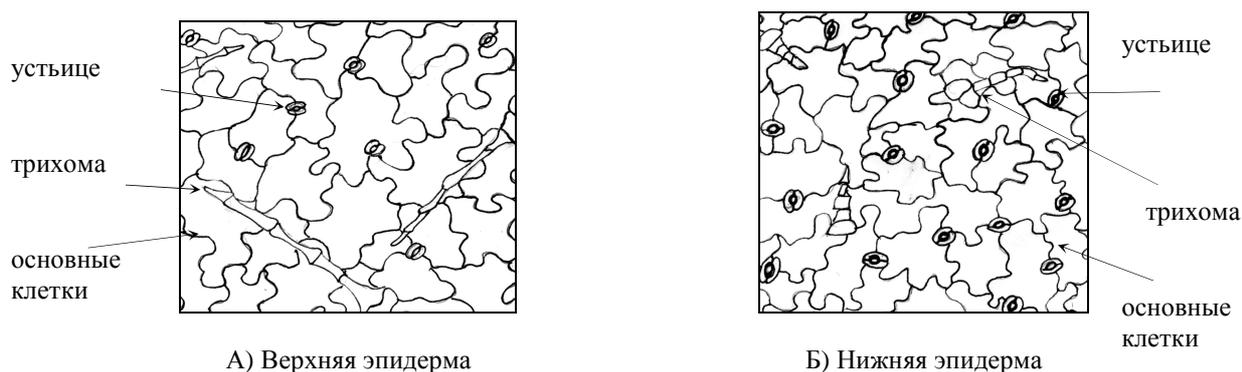


Рисунок 4 – Эпидерма *Saponaria officinalis L.*

Основные клетки нижней эпидермы (рис. 4Б) более мелкие, с крупными складчатостями антиклинальных стенок. Устьица аномоцитного типа многочисленные, мелкие, с сильно утолщёнными брюшными стенками. Основные клетки, в количестве 2, 4, окружают устьица, располагаясь строго перпендикулярно относительно замыкающих клеток. Кроющие трихомы небольшого размера, состоят из 5 прямоугольных клеток. В основании трихом лежат 1-2 базальные клетки.

Черешок широко желобчатой формы. Проводящая система черешка пучкового дорсивентрального типа, проводящих пучков – 3. Механическая ткань в виде 1-2 рядов колленхимы, обрамляет пучки со стороны флоремы.

#### Библиографический список

1. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа. Определитель: В 3 т. / А.И. Галушко. – Ростов н/Д: Изд-во Ростовского ун-та, 1980. – Т. 1; 2. – 330 с.; 349 с.
2. Комаров, В.Л. Флора СССР / В.Л. Комаров. – М. – Л., 1962. – Т. 27. – 550 с.
3. Эсау, К. Анатомия семенных растений: В 2 кн. / К. Эсау: Пер. с англ. – М., 1980. – 250 с.

УДК 615.322:547.655.6:582.948.2:581.6 (048.85)

**В.А. Челомбитко, Ж.В. Дайронас**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Нафтохиноны: распространение, их роль в организмах и перспективы их использования в медицинской практике

Во многих странах мира, наряду с широким изучением различных природных биологически активных веществ (БАВ), возрос интерес к хиноидным пигментам. К этой группе соединений относятся нафтохиноны (около 150 веществ). Сырьё, содержащее их, издавна является источником красной краски для косметических изделий (помада, румяна); окрашивает шерсть и шёлк в пурпуровый, красный, синий, фиолетовый цвета [1,4,5]. Нафтохиноны вырабатываются лишайниками, бактериями, грибами, морскими иглокожими, высшими растениями. Они обнаружены только в 20 семействах цветковых растений, в том числе Juglandaceae, Plumbaginaceae, Boraginaceae, Ebenaceae, Droseraceae, Lythraceae, Rubiaceae, Balsaminaceae, Steraliaceae и Ulmaceae [6]. Из корней дальневосточного вида *Lithospermum erythrorhizon* Siebold et Zucc. сем. Boraginaceae был выделен нафтохинон шиконин, который также получают из культуры клеток корня ВК-39F. На основе его эфиров создан лекарственный препарат «Масло шикониновое» [3]. В пищевой промышленности шиконин используется для окрашивания масла и ликеров [12]. После того, как шиконин проявил себя как сильный природный антибиотик, оказывающий противоопухолевое антибактериальное, амёбцидное, антигонадотропное и противовоспалительное действие, регенерирующий кожу и эпителий после тяжёлых механических, термических и химических поражений, ингибирующий вирус иммунодефицита человека типа I [5,10,11], возрос интерес исследователей к другим представителям сем. Boraginaceae.

Семейство Boraginaceae на территории России и сопредельных государств (в пределах территории бывшего СССР) представлено 442 видами из 62 родов. Из них 149 видов из 38 родов произрастает на Кавказе. Эндемичными для данного региона являются 57 видов из 16 родов. Например, *Cynoglossum montanum* L., *Echium amoneum* Fisch.&Mey., *Eritrichium caucasicum* (Albov) Grossh., *Onosma araratica* H. Riedl, *O. bourgaei* Boiss., *O. caucasica* Levin ex M. Pop., [9]. Во флоре Ставропольского края произрастает 49 видов из 20 родов представителей этого семейства [2]. Химический состав растений сем. Boraginaceae довольно разнообразен и представлен различными классами БАВ. Одними из важнейших БАВ, содержащихся в видах этого семейства и обуславливающих фармакологическую активность, являются нафтохиноны. Из исследованных 24 видов (из 13 родов) бурчанниковых флоры Дальнего Востока производные нафтохинонов обнаружены в корнях 21 вида из 12 родов [7]. Нафтохиноны (шиконин и его эфиры) содержатся в видах 11 родов, произрастающих на Северном Кавказе: *Aegonichon*, *Argusia*, *Arnebia* [5], *Cynoglossum*, *Echium*, *Lappula*, *Lithospermum* [7,8], *Eritrichium*, *Nonea* [7], *Macrotomia* [8], *Onosma* [10].

Представители сем. Boraginaceae широко используются в народной медицине по самым разнообразным показаниям: наружно при ушибах, порезах, дерматомикозах, обморожениях, ожогах, язвах. В качестве противоопухолевых лекарственных средств наружно используют *Cerintho minor* L. (на Кавказе), *Echium biebersteinii* Lacaita, *Symphytum asperum* Lepech., *S. officinale* L., *Lappula squarosa* (Retz.) Dumort (в Тибете), *Cynoglossum officinale* L., *Myosotis arvensis* (L.) Hill, *Lycopsis arvensis* L. [1,5]. Нафтохиноны *Echium biebersteinii* Lacaita, *E. russicum* J.F. Gmel., *E. vulgare* L. проявляют антибактериальную и антимикотическую активность, *E. biebersteinii* Lacaita, *E. russicum* J.F. Gmel. – антипротозойную. *Lappula redowskii* оказывает антиаритмическое, антигипоксическое, гонадотропное и ранозаживляющее действие [1].

Таким образом, хиноидные пигменты, выделенные из сырья сем. Boraginaceae, обладают широким спектром биологической активности, представляют интерес для их дальнейшего изучения и использования в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Актуален поиск шиконинсодержащих видов сем. Boraginaceae среди флоры Северного Кавказа с целью расширения сырьевой базы.

#### Библиографический список

1. Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб.: Издательство СПХФА, 2001. – 663 с.

2. Иванов, А.Л. Конспект флоры Ставрополя / А.Л. Иванов. – Ставрополь: Издательство СГУ, 2001. – 94 с.
3. Исследование химического состава и биологической активности хиноидных пигментов клеточной культуры ВК-39F *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. Et Zucc. / В.П. Булгаков, С.А. Федорев, Н.П. Мищенко, Ю.Н. Журавлёв // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VII Междунар. съезда. – СПб. – Пушкин, 2003. – С. 20-24.
4. Козыренко, М.М. Биосинтез производных шиконина в каллусной культуре *Lithospermum erythrorhizon* / М.М. Козыренко, В.П. Булгаков, Ю.Н. Журавлев // Растительные ресурсы. – 1991. – № 4. – С. 78-81.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Carifoliaceae-Plantaginaceae. – Л: Наука, 1990. – 328 с.
6. Романова, А.С. Хиноны высших растений как возможные лечебные средства / А.С. Романова, А.В. Патудин, А.И. Баньковский // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – № 7. – С. 53-65.
7. Старченко, В.М. О содержании нафтохинонов у дальневосточных представителей сем. Boraginaceae / В.М. Старченко, О.Е. Кривощёкова // Растительные ресурсы. – 1978. – № 3. – С. 393-396.
8. Хиноидные пигменты дальневосточных представителей сем. Boraginaceae / С.А. Федорев, О.Е. Кривощёкова, В.А. Денисенко и др. // Химия природных соединений. – 1979. – № 5. – С. 625-630.
9. Черепанов, С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР) / С.К. Черепанов. – СПб.: Мир и семья, 1995. – 992 с.
10. Щербанівський, Л.Р. Наявність шиконіну в деяких видах родини шорстколистих і його вплив на молочнокислі бактерії / Л. Р. Щербанівський // Український ботанічний журнал. – 1971. – № 4. – С. 504-508.
11. Shikonin, a Component of Chinese Herbal Medicine, Inhibits Chemokine Receptor Function and Suppresses Human Immunodeficiency Virus Type 1 / Xin Chen, Lu Yang, Ning Zhang et al. // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2003. – № 9. – P. 2810-2816.
12. Volak J. *Plantae medicinales* / Volak J., Stodola J. – Paris: Grund, 1995. – 317 p.

УДК 615.322:582.734:547.814.5:543.062

**В.А. Челомбитько, А.Ю. Айрапетова, И.А. Нерсесян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Количественное определение флавоноидов в надземной части манжетки тринадцатиллопастной (*Alchemilla tredecimloba* Buser.)**

Манжетка тринадцатиллопастная – *Alchemilla tredecimloba* Buser. из сем. розоцветные (Rosaceae) – многолетнее травянистое корневищное растение с высотой стебля 10-30 см, с прямостоячим или слегка изогнутым опушенным стеблем. Во время цветения дугообразно изгибается.

В настоящее время находит широкое применение в народной медицине под названием камчужная трава, золотой корешок, росничка, применяется в качестве противовоспалительного, вяжущего, мочегонного и противодиабетического средства. Существуют сведения об использовании экстракта надземной части манжетки тринадцатиллопастной в качестве средства, улучшающего реологические свойства крови, что выражается в снижении остроты проявления синдрома повышенной вязкости крови при ишемии мозга. Таким образом, могут быть найдены перспективные источники гемореологических средств, используемых в комплексном лечении различных заболеваний, сопровождаемых развитием синдрома повышенной вязкости крови [2,4].

Цель настоящего исследования – идентификация и количественное определение флавоноидов манжетки тринадцатиллопастной, произрастающей в Даутском ущелье Карачаево-Черкесской Республики. Сырьё было собрано в июле 2004 года в период цветения.

Обнаружение флавоноидов проводили с помощью пробы Chinoda, с растворами аммиака и алюминия хлорида.

Методом бумажной хроматографии в очищенном от хлорофилла извлечении, полученном с использованием 70% спирта в сравнении со стандартными образцами в системе растворителей н-бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:2) обнаружены рутин и кверцетин, коричные кислоты [1].

При разработке метода количественного определения флавоноидов в траве манжетки тринадцатиллопастной предварительно был изучен УФ спектр спиртового извлечения, который показал наличие плеча в области от 240 до 245 нм, то есть УФ спектр не выявил полосу поглощения флавоноидов, поэтому нами был использован метод дифференциальной спектрофотометрии, на основе реакции комплексообразования с алюминия хлоридом [3].

Извлечение флавоноидов проводили исчерпывающей экстракцией с использованием спирта этилового 70%, степень измельчения сырья – 3 мм, время дробной экстракции – 3 часа (1,5+1,5).

Максимум поглощения дифференциального спектра находился в области 405±2 нм, что близко к положению максимума дифференциального спектра рутина (407±2 нм). Это дало возможность проводить количественное определение флавоноидов в траве манжетки тринадцатиллопастной в пересчете на рутин.

Содержание флавоноидов в исследуемом образце составило 3,015% в пересчете на рутин.

Метрологические характеристики методики количественного определения флавоноидов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Метрологические характеристики методики

f	X	S	P, %	t(p,f)	Δx	ε, %
5	3015	0,1053	95	2,57	0,1105	±3,66

Для доказательства объективности выбранной методики использовали метод стандартной добавки РСО рутин. Отсутствие систематической ошибки позволило считать полученные результаты достоверными (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты количественного определения флавоноидов в траве манжетки обыкновенной (метод стандартной добавки)

Найдено флавоноидов, мг/100 г	Введено рутин, мг	Должно быть флавоноидов и рутин, мг/100 г	Найдено флавоноидов и рутин, мг	Ошибка определения, %
3015	1000	4015	4161,9	+3,66
3015	1500	4515	4393,1	-2,70
3015	2000	4900	4726,1	-3,55

Таким образом, в траве манжетки тринадцатиллопастной нами идентифицированы флавоноиды и коричневые кислоты.

Установлено количественное содержание суммы флавоноидов (3,015) в пересчете на рутин. Относительная ошибка при доверительной вероятности 0,95 не превышает ±3,66%.

**Библиографический список**

1. Беликов, В.В. Избирательный метод анализа флавоноидов в фитохимических препаратах / В.В. Беликов, Т.В. Точкова, Н.Т. Колесник // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: Тез. докл. науч. конф. – М., 1991. – С. 15-16.
2. Действие экстракта манжетки обыкновенной на реологические свойства крови при экспериментальной гипертензии / М.Б. Плотноков, А.А. Колтунов, О.И. Алиев и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. 4 Рос. нац. конгр. – М., 1997. – С. 101.
3. Клышев, Л.К. Флавоноиды растений / Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. – Алма-Ата: Наука Каз. ССР, 1978. – 220 с.
4. Middleton, E. Biological properties of plant flavonoids: an overview / E. Middleton // Inf. J. Pharmacognosy. – 1996. – V. 34, № 5. – P. 344-348.

УДК 615.322:547.96:582.734.4].074:543(470.6)

**А.А. Шамилов, В.А. Челомбитько**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Белковый и аминокислотный состав волжанки обыкновенной (Aruncus vulgaris Rafin.), произрастающей на Северном Кавказе**

Поиск дополнительных источников белоксодержащего сырья при производстве лекарственных средств и пищевых добавок и в настоящее время является вполне актуальным [1,3,4].

Нами проводилось исследование качественного и количественного состава белка, содержащегося в надземной части волжанки обыкновенной (Aruncus vulgaris) – типичного представителя буковых лесов Северного Кавказа из семейства розоцветные (Rosaceae). Надземная часть волжанки обыкновенной (высота до 2 метров) составляет 85% от всей массы растения. Заготовка сырья производилась нами в период с 2002 по 2004 гг. (в фазу полного цветения) на территории двух регионов (Карачаево-Черкесской и Кабардино-Балкарской Республик). Содержание белка определяли по методу Лоури в модификации Миллера [2].

В ходе эксперимента было установлено количественное содержание белка в надземной части волжанки обыкновенной – 9,13±0,36% (в пересчете на альбумин) в абсолютно сухом сырье.

Аминокислотный состав белка определяли на аминокислотном анализаторе Biotronic LC 5001 с использованием внутреннего стандарта. При работе с автоматизированным аминокислотным анализатором смесь аминокислот, получаемых после полного кислотного гидролиза в 6 М кислоте хлороводородной при 105°C в течение 24 часов, вносились в верхнюю часть колонки, заполненной ионообменником. После введения смеси происходила элюация аминокислот при постоянном изменении величины рН и ионной силы буферных растворов. Индивидуальные аминокислоты, элюируемые из колонки, собирались автоматически коллектором фракции.

Концентрацию аминокислот определяли путем измерения интенсивности окраски при добавлении к испытуемому образцу раствора нингидрина. Расчёты проводили по величине площади каждого пика.

Содержание аминокислот в надземной части волжанки обыкновенной представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Аминокислотный состав надземной части волжанки обыкновенной

№ п/п	Название аминокислоты	Содержание аминокислоты в сухом сырье (г/кг)	Незаменимые (+) заменимые (—)
1	Аспарагиновая кислота	12,9	—
2	Треонин	4,4	+
3	Серин	3,1	—
4	Глутаминовая кислота	11,8	—
5	Глицин	5,3	—
6	Аланин	3,5	—
7	Валин	6,7	+
8	Метионин	0,5	+
9	Изолейцин	4,4	+
10	Лейцин	8,3	+
11	Тирозин	3,1	-
12	Фенилаланин	5,0	+
13	Гистидин	2,4	—
14	Лизин	0,2	+
15	Аргинин	8,7	—

В результате установлено наличие в траве волжанки обыкновенной 15 аминокислот, 7 из которых являются незаменимыми и их содержание составляет 35,7% от всей суммы аминокислот.

Известно, что лейцин, метионин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [5]. Аспарагиновая и глутаминовая кислоты применяются в медицинской практике при аритмиях, гипоксиях, а также заболеваниях центральной нервной систем [1].

На основании проведённых исследований установлено, что в надземной части волжанки обыкновенной содержится  $9,13 \pm 0,36\%$  белка. Выявленное содержание заменимых и незаменимых аминокислот, даёт возможность предложить нам надземную часть волжанки обыкновенной в качестве сырья, богатого белком.

#### Библиографический список

1. Белковый, аминокислотный и минеральный состав отдельных представителей рода чина / В.С. Никитина, Г.В. Шендель, А.Я. Герчиков и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – № 6. – С. 51-53.
2. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышиников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
3. Мироненко, Л.В. Белки культурных и дикорастущих кормовых растений / Мироненко Л.В., Домаш В.Н., Рогольченко И.В. – Минск: Наука и техника, 1990. – 296 с.
4. Популярная медицинская энциклопедия / Под ред. В.И. Покровского. – М.: Советская энциклопедия, 1991. – 687 с.
5. Трескунов, К. Лечение растениями заболеваний сердечно-сосудистой системы / К. Трескунов // ВИТА. – 1999. – Вып. 5. – С. 22-24.

УДК 582.973.-073

**П.Ю. Шкроботько, Т.А. Демянчук, А.А. Парфенов, С.Н. Соленникова, Т.А. Горохова, Н.С. Фурса**

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Государственный медицинский университет, г. Запорожье

#### Рентгенофлуоресцентный анализ элементного состава надземных и подземных органов валерианы липолистной и валерианы чесночиколистной

Валериана липолистная (*Valeriana tiliifolia* Troitzky) и в. чесночиколистная (*V. alliariifolia* Adams) – близкородственные виды флоры Кавказа, что в известной мере подтверждено изучением флавоноидов надземных и иридоидов подземных органов [3,5]. По фармакологическому действию валериана липолистная не отличается от валерианы лекарственной [1]. Подземные органы обоих видов – источник препарата валирацила, обладающего депримирующим действием [3].

Цель работы – сравнительное изучение элементного состава надземных и подземных органов упомянутых валериан.

Количественное определение макро- и микроэлементов проводили рентгенофлуоресцентным методом [2]. При этом нами использована нижеприведённая методика. Подготовленный образец анализируемого органа по-

мешали в активационную установку, представляющую собой блок детектирования рентгеновского излучения полупроводниковой БДРК-25 и дозиметр рентгеновского излучения ДРГЗ-01. В этой установке проводили облучение рентгеновским излучением (источник излучения – тип ИРИК-АТ (ТУ-95.858-81) на основе радионуклида кадмия-109 с активностью 1-3×10 Бк и тип ИГИА-12 на основе радионуклида америция-241 с активностью 4,3×10 Бк). При определении концентрации легких элементов (от хлора до магния) использовали закрытые источники на основе радионуклида железа-55 (с энергией фотонов 5,9 кэВ), при определении элементов от калия до молибдена – кадмия-109 (с энергией 22,5 кэВ) и при определении концентрации элементов от молибдена до ванадия – америция-241 (с энергией 59,5 кэВ). Из активационной установки вторичное излучение поступало на амплитудный анализ в полупроводниковый детектор на основе кремний-литиевых и германиевых кристаллов. Детектор охлаждался жидким азотом при температуре 195°С, в результате чего осуществлялось преобразование поглощенной энергии рентгеновских квантов в электрические импульсы, амплитуда которых пропорциональна энергии квантов (при использовании усилителя импульсов спектрометрического УИ-35-01, входного устройства спектрического ВУС-2, многоканального анализатора амплитуд импульсов АИ-1024).

Результаты анализа отражены в табл. 1 и 2, из данных которых следует, что в анализируемых образцах выявлено 27 элементов. Принципиальных различий между образцами не обнаружили. Больше всего в них накапливалось Fe, Mn, Ba, Sr, Zn, Rb, Mo, Cu, Ni. Довольно высокое содержание таких жизненно важных элементов как Br, I, Se. Максимальные концентрации Fe, Co, Mn, Ni, Zr обнаружены в подземных органах; I, Cr – в стеблях; Br – в листьях; Cd, Se – в соцветиях.

Таблица 1 – Элементный состав различных органов валерианы липолистной\*

Элемент		Орган			
		Стебли	Листья	Соцветия	Корневища
<i>Макроэлементы, %</i>					
Калий	K	0,596	2,210	1,150	1,800
Кальций	Ca	0,156	1,250	0,150	0,800
Сера	S	0,064	0,197	0,138	0,164
Фосфор	P	0,151	0,160	0,543	0,123
Хлор	Cl	0,134	0,132	0,130	0,131
<i>Микроэлементы, мг/кг</i>					
Барий	Ba	61,500	9,890	11,500	41,500
Бром	Br	1,640	3,650	1,320	3,460
Ванадий	V	1,730	0,600	0,840	0,840
Железо	Fe	190,000	190,000	324,000	896,000
Йод	I	0,181	0,084	0,140	0,125
Кадмий	Cd	0,360	0,261	0,450	0,020
Кобальт	Co	0,048	0,102	0,085	0,219
Марганец	Mn	96,000	168,000	96,000	264,000
Медь	Cu	4,940	8,240	3,290	1,640
Молибден	Mo	2,100	2,450	1,750	3,220
Мышьяк	As	0,250	—	0,686	0,219
Никель	Ni	1,160	0,560	0,934	1,400
Олово	Sn	0,307	0,046	—	—
Рубидий	Rb	4,480	4,440	11,400	6,150
Селен	Se	0,055	0,082	0,164	0,115
Свинец	Pb	0,197	2,620	1,960	3,920
Сурьма	Sr	0,228	0,100	0,054	0,047
Стронций	Sb	51,400	40,000	11,400	68,500
Титан	Ti	3,480	3,070	2,250	3,340
Хром	Cr	0,800	0,800	0,400	1,160
Цинк	Zn	9,890	46,900	24,700	51,900
Цирконий	Zr	0,749	1,690	1,980	2,660

\* Примечание: место сбора – Республика Грузия, Казбегский район, с. Казбегу

Таблица 2 – Элементный состав различных органов валерианы чесночникомлистной\*

Элемент		Орган			
		Стебли	Листья	Соцветия	Корневища
<i>Макроэлементы, %</i>					
Калий	K	1,150	4,350	4,930	0,840
Кальций	Ca	0,439	1,400	1,490	0,917
Сера	S	0,178	0,285	0,292	0,082
Фосфор	P	0,144	0,285	0,576	0,125
Хлор	Cl	0,146	0,204	0,360	0,225
<i>Микроэлементы, мг/кг</i>					
Барий	Ba	88,800	49,400	18,100	111,000
Бром	Br	5,250	6,920	0,880	4,780
Ванадий	V	0,242	0,330	1,900	0,240
Железо	Fe	26,800	148,000	257,000	796,000
Йод	I	0,840	0,247	0,108	0,132
Кадмий	Cd	0,055	0,380	0,380	0,018
Кобальт	Co	0,015	0,038	-	0,049
Марганец	Mn	39,200	108,000	46,200	290,000
Медь	Cu	5,540	2,110	1,150	3,940
Молибден	Mo	0,961	2,190	1,410	3,200
Мышьяк	As	0,020	0,453	0,050	0,075
Никель	Ni	1,210	0,070	0,703	1,430
Олово	Sn	0,059	0,373	0,298	0,153
Рубидий	Rb	26,300	21,900	11,600	5,970
Селен	Se	0,082	0,315	0,568	0,109
Свинец	Pb	2,820	1,970	0,070	1,730
Стронций	Sr	65,900	79,100	13,600	51,400
Сурьма	Sb	0,065	0,120	0,066	0,022
Титан	Ti	2,370	1,310	4,390	1,230
Хром	Cr	0,483	0,453	0,290	0,263
Цинк	Zn	21,600	27,000	55,300	33,200
Цирконий	Zr	4,400	4,700	1,670	6,310

\* Примечание: место сбора – Республика Грузия, Боржомский район, п. Бакуриани

Для определения экологической чистоты образцов использовали предельно допустимые концентрации тяжелых металлов для овощей и фруктов. При этом отметили, что подземные органы менее загрязнены, чем надземные. Так, в них содержание кадмия, меди, мышьяка ниже ПДУ, а свинца и цинка завышено более чем в 3 раза. Листья загрязнены солями кадмия, мышьяка, свинца и цинка; соцветия – соединениями кадмия и цинка; стебли – солями кадмия.

Таким образом, впервые проведен рентгенофлуоресцентный анализ надземных и подземных органов валерианы липолистной (*Valeriana tiliaefolia* Troitzky) и валерианы чесночникомлистной (*V. alliarifolia* Adams), собранных на Кавказе, в результате которого определено содержание 5 макро- (K, Ca, S, P, Cl) и 22 микроэлементов (Ba, Br, V, Fe, I, Cd, Co, Mn, Cu, Mo, As, Ni, Sn, Rb, Pb, Sb, Se, Sr, Ti, Cr, Zn, Zr).

#### Библиографический список

1. Гусейнов, Д.Я. Материалы к фармако-химической и фармакологической оценке валерианы липолистной, произрастающей в Азербайджанской ССР: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Я. Гусейнов. – Баку, 1951. – 11 с.
2. Степанок, В.В. Рентгенофлуоресцентный метод в сельском хозяйстве / В.В. Степанок. – Калинин, 1988. – 8 с.
3. Тржецинский, С.Д. Валепотриаты отечественных видов рода валериана и их фармакологическая активность: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / С.Д. Тржецинский. – М., 1988. – 24 с.
4. Флора СССР: Семейство Валериановые / Под ред. Б.К. Шшикина. – М. – Л.: АН СССР. – Т. 23. – С. 594-640.
5. Фурса, Н.С. Хемосистематическое изучение видов рода *Valeriana* L. флоры Кавказа / Фурса Н.С., Горбунов Ю.Н. // Раст. ресурсы. – 1979. – Т. 15. – Вып. 4. – С. 500-506.

УДК 616-002:615.322

*В.Я. Яцюк, О.В. Сошникова, Г.А. Чалый, О.А. Елецкая*  
Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Исследования аминокислотного состава растений рода крапива

Данная работа является продолжением ранее начатых исследований качественного и количественного аминокислотного состава растений рода крапива [2,3,4]. Анализу подвергали образцы различных видов сырья крапивы двудомной: лист, подземные органы (корневище и корни), семена и сырье крапивы жгучей (траву).

Для качественного обнаружения аминокислот использовали водные извлечения, приготовленные как фармакопейные настои и отвары при соотношении сырье – экстрагент 10:100 и 10:200. Наличие аминокислот определяли нингидриновой пробой, по появлению красно-фиолетового окрашивания, усиливающегося при охлаждении [1].

Хроматографическое определение аминокислот в очищенных водных извлечениях проводили на пластинках “Silufol” в системах растворителей н-бутанол – уксусная кислота ледяная – вода (4:1:2), (12:3:5), н-бутанол – диэтиловый эфир – уксусная кислота ледяная – вода (9:6:3:1), н-бутанол – пиридин – вода (6:4:3). Хроматографические пластинки обрабатывали 0,2% раствором нингидрина в ацетоне, нагревали в сушильном шкафу при температуре 105°C в течение 2-3 минут. Аминокислоты в видимом свете визуализировались в виде розово-пурпурных пятен. В образцах были идентифицированы: гистидин, лизин, аргинин, серин, глицин, аспарагиновая кислота, треонин, глутаминовая кислота, аланин, тирозин, валин, фенилаланин, лейцин.

Количественное содержание аминокислот в исследуемых образцах крапивы двудомной и крапивы жгучей проводили на аминокислотном анализаторе ААА-339, в стандартных условиях, используемых обычно для разделения белковых гидролизатов [5]. В качестве внутреннего стабилизатора использовали смесь, состоящую из 12 аминокислот. Для количественной оценки определяли автоматически площади пиков удержания идентифицированных аминокислот.

В результате анализа образцов сырья крапивы, заготовленных с 2000 по 2004 годы было установлено, что качественный аминокислотный состав надземных вегетативных органов крапивы двудомной разнообразнее, чем подземных органов, в которых не обнаружено глутаминовой кислоты, и также семян, в которых не обнаружено глутаминовой кислоты, тирозина и фенилаланина.

В аминокислотном составе листа крапивы двудомной преобладали треонин+серин (от 29 до 34%), аланин (от 8 до 22%), аспарагиновая кислота (от 12 до 16%), валин (от 3 до 14%), лейцин+изолейцин (от 6 до 8%), аргинин (от 6 до 14%), глутаминовая кислота (от 2 до 9%). Суммарное содержание свободных аминокислот в листе крапивы двудомной составляло от 25 до 50 мг% (мкг в 1 мг), содержание связанных аминокислот от 85 до 110 мг%.

В аминокислотном составе подземных органов крапивы двудомной преобладали треонин+серин (от 12 до 32%), аланин (от 18 до 36%), аспарагиновая кислота (от 10 до 35%). Суммарное содержание свободных аминокислот в подземных органах крапивы двудомной составляло от 11 до 15 мг%, содержание связанных аминокислот от 29 до 103 мг%.

Установлено, что в семенах крапивы двудомной преобладали треонин+серин (от 51 до 62%), аланин (от 13 до 15%). Суммарное содержание свободных аминокислот в семенах крапивы двудомной составляло от 22 до 35 мг%, содержание связанных аминокислот – от 15 до 19 мг%.

В аминокислотном составе травы крапивы жгучей преобладали треонин+серин (от 35 до 49%), аспарагиновая кислота (от 14 до 16%), аланин (от 7 до 12%). Суммарное содержание свободных аминокислот в траве крапивы жгучей составляло от 49 до 68 мг%, содержание связанных – от 15 до 22 мг%.

В результате проведенных исследований установлено, что качественный состав аминокислот в листе, семенах, подземных органах крапивы двудомной, траве крапивы жгучей не изменялся, а их количественное соотношение варьирует в довольно широких пределах, в зависимости от фазы и срока заготовки сырья, возраста и световой экспозиции заросли.

Интерес представляет высокое содержание глутаминовой и аспарагиновой кислот, оказывающих положительное фармакологическое действие на сердечно-сосудистую систему, являющихся участниками процесса трансаминирования, а также наличие в сырье гистидина и треонина, выполняющих в организме человека роль транспорта для ионов меди. Различные виды сырья растений рода крапивы: лист, семена, корневище и корни крапивы двудомной, а также трава крапивы жгучей представляют собой источники легкоусвояемой формы аминокислот, которые в сочетании с микроэлементами и другими группами биологически активных веществ могут быть использованы в комплексном лечении ряда патологий.

#### **Библиографический список**

1. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Е.А. Краснов, Т.П. Березовская, Л.А. Демиденко и др. – Томск, 1987. – 184 с.

2. Елецкая, О.А. Аминокислотный состав сбора лекарственного мочегонного и противовоспалительного действия / О.А. Елецкая, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый // *Человек и его здоровье: Сб. науч. работ Петровской акад. наук и искусств.* – Курск, 2000. – Вып. 3. – С. 326–328.
3. Аминокислотный состав подземных органов крапивы двудомной / О.А. Елецкая, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый, О.В. Чертова // *Достижения, проблемы, перспективы фармацевтической науки и практики: Материалы науч. конф., посвящ. 35-летию фармац. ф-та КГМУ.* – Курск: КГМУ, 2001. – С. 206-207.
4. Сошникова, О.В. Изучение аминокислотного состава крапивы двудомной / О.В. Сошникова, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр.* – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 216-217.
5. Benson, Y.R. *Some recent advances in amino acid sequence analysis*/ Y.R. Benson // *Instrumentation in amino acid sequence analysis.* – London – New-York – San-Francisco., 1975. – P. 1-40.

# **Технология лекарственных препаратов и БАД: поиски и решения**

УДК 615.453.014.47.015.4

*И.В. Алексеева, Т.Е. Рюмина, В.И. Панцуркин*

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

**Биофармацевтические исследования лекарственных плёнок с анилокаином**

Важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает удобство применения и целенаправленное действие содержащегося в ней фармакологически активного препарата. С этой точки зрения использование лекарственных форм полифункционального действия – биорастворимых лекарственных плёнок (БЛП) открыло новые возможности для лечения заболеваний в челюстно-лицевой области. БЛП обладают выраженной биологической доступностью и пролонгирующим эффектом, заметно сокращают сроки лечения, лучше переносятся больными, обеспечивают точность дозирования, что сводит к минимуму возможность возникновения побочных реакций.

Целью настоящей работы являлась разработка состава и технологии биорастворимых лекарственных плёнок анестезирующего действия и изучение кинетических закономерностей высвобождения из них лекарственных веществ.

В качестве основного действующего компонента выбран новый отечественный местный анестетик анилокаин, проявляющий выраженное поверхностноанестезирующее действие [1]. Кроме того, препарат проявляет противовоспалительную и умеренную антимикробную активность [2].

Выбор оптимального состава БЛП, обеспечивающего необходимые технологические и потребительские свойства, осуществляли в три этапа.

На первом этапе проводился отсеивающий эксперимент, целью которого являлся отбор плёнокообразователей и пластификаторов, способных сформировать плёнку матрицу для последующего введения в нее лекарственных веществ. В ходе эксперимента изучены плёнокообразующие свойства растворов полимеров природного и синтетического происхождения как отечественного, так и импортного производства в различных концентрациях: производных целлюлозы (Na КМЦ, Бланозе 7MF и Бланозе 7M8SF, Натросол 250 НХ-Pharm и 250G-Pharm), Na альгинат, агар-агар, желатин, полимер биорастворимый. С целью придания плёнкам необходимой эластичности подбирались оптимальный пластификатор, способный в малой концентрации обеспечить плёнкам достаточную пластичность, технологичность и хороший внешний вид. Изучались пластифицирующие свойства глицерина, лимонной кислоты, ПЭГ-400. Всего изучено 54 композиции.

Критерием отбора являлся удовлетворительный внешний вид (прозрачность, эластичность, однородность, отсутствие микротрещин и разрывов в плёнке). На основании предварительных исследований было выбрано 10 композиций.

Второй этап исследований заключался в выборе оптимальной композиции матрицы – основы БЛП методом математического планирования. Критериями отбора служили такие показатели качества плёнок, как pH водного раствора, толщина и влажность. Для статистической обработки результатов эксперимента использовался метод обобщенной функции желательности, предложенный Харрингтоном. По результатам исследования выбрано 5 композиций, у которых изучены функциональные свойства: внешний вид, толщина, время растворения, pH водного раствора, потеря в массе при высушивании, паропроницаемость, механическая прочность на разрыв.

Установленные экспериментальные значения свидетельствовали об удовлетворительном качестве матриц.

Окончательный выбор наиболее оптимальной композиции основы был сделан по результатам исследования кинетики высвобождения анилокаина из изученных плёнок. Для этих целей использовали физико-химический метод анализа – кондуктометрию.

Биологическая доступность лекарственных веществ определяется, прежде всего, скоростью высвобождения их из лекарственных форм. Поэтому с повышением концентрации продуктов реакции при растворении увеличивается электропроводность растворов. Этот показатель и был использован нами при изучении процесса растворения лекарственных плёнок. В условиях проводимого эксперимента сопротивление мембраны диффузионному потоку лекарственного вещества было равно нулю, её функцию выполняла вода, имитирующая кровеносную систему организма. Это обеспечивало полное высвобождение компонентов матрицы. Влияние диффузии на кинетику процесса стремились исключить благодаря перемешиванию среды, что приводило к уменьшению толщины диффузного слоя и возрастанию скорости константы диффузии. Критерием количественной оценки высвобождения лекарственных веществ являлась величина удельной электропроводности ( $\kappa$ ,  $\text{см} \times \text{м}^{-1}$ ), которую измеряли на кондуктометре HI 8733 через определённые промежутки времени. В дальнейшем, используя калибровочные графики, определяли концентрацию лекарственного вещества. По полученным экспериментальным данным установлена прямолинейная зависимость  $\ln \kappa = f(t)$ , что указывает на соответствие процесса высвобождения лекарственного вещества из полимерных матриц реакции первого порядка. Графически определены константы скорости растворения. Самое высокое значение константы растворения было у композиции на основе Натросол, оно составило  $6,27 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ . Значительно хуже растворялись плёнки на основе натрия аль-

гината, значение констант растворения примерно в 6 раз меньше, следовательно, БЛП на этой основе могут быть отнесены к пролонгированным лекарственным формам.

Так как оперативные вмешательства, проводимые в полости рта, характеризуются потенциально высоким риском инфекционно-воспалительных осложнений, в состав БЛП был введён антимикробный препарат широкого спектра действия – диоксидин.

Таким образом, на основании технологических и биофармацевтических исследований разработан состав биорастворимых лекарственных плёнок с анилокаином.

#### **Библиографический список**

1. Патент РФ № 1146989 от 10.08.93. Гидрохлорид орто-броманилида  $\beta$ -диэтиламинопропионовой кислоты, проявляющей анестезирующую активность / Хорошкова Н.В., Паниуркин В.И., Шкляев В.С., Горнова Н.А., Прянишникова Н.Т.
2. Патент РФ № 2139050 от 23.07.96. Гидрохлорид орто-броманилида  $\beta$ -диэтиламинопропионовой кислоты, проявляющий противовоспалительную и антимикробную активность, мазь, обладающая анестезирующей, противовоспалительной и антимикробной активностью на его основе / Паниуркин В.И., Колла В.Э., Одегова Т.Ф., Олешко Л.Н., Алексеева И.В., Малкова Т.Л., Чащина С.В., Сыропятов Б.Я.

УДК 615.31:664].014.015.4

**С.Н. Башкирова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Разработка состава и технологии комбинированной БАД к пище, обладающей иммуномодулирующим действием**

Биологически активные добавки к пище завоевали популярность во всем мире. В нашей стране рынок БАД стремительно развивается: ежегодно регистрируется свыше тысячи добавок к пище. Годовой оборот этой продукции превысил 1 млрд. рублей [2].

Одной из наиболее активно развивающихся групп лекарственных препаратов являются препараты иммуномодулирующего действия, что связано с ростом числа факторов окружающей среды, угнетающих иммунную систему. В свете этого перспективным является разработка иммуномодуляторов в виде БАД к пище.

Основываясь на этих фактах, нами предложена биологически активная добавка к пище иммуномодулирующего действия, которая содержит фитокомпоненты – траву эхинацеи и экстракт корня солодки, а также минеральные вещества и витамины, один из которых – аскорбиновая кислота. Для данной БАД была предложена капсулированная лекарственная форма, а для достижения пролонгированного эффекта витаминно-минеральный комплекс дополнительно заключался в микрокапсулы. Проведённые технологические исследования свидетельствовали о рациональности и технологичности предложенной нами производственной схемы [1].

Далее были проведены биофармацевтические исследования *in vitro* для разработанной композиции.

С целью выявления динамики высвобождения аскорбиновой кислоты и глицирризиновой кислоты использовался метод диализа через полупроницаемую полимерную мембрану. В качестве диализата применяли воду очищенную. Содержание вещества в пробах определяли химическими и физико-химическими методами. В ходе биофармацевтических исследований сравнивались различные варианты капсулированной БАД – твёрдая желатиновая капсула с микрокапсулами и порошком сухого экстракта солодки, а также порошком аскорбиновой кислоты и глицирама. В качестве стандартных моделей сравнения были использованы таблетка аскорбиновой кислоты и сухой экстракт солодки. Степень высвобождения одного из базовых компонентов предлагаемой БАД, введенного в капсулы в микрокапсулированной форме, изображена на рис. 1.

Что касается динамики высвобождения действующих веществ из растительных компонентов, то её изучали на модели высвобождения глицирризиновой кислоты из разработанной нами БАД, одним из компонентов которой являлся сухой экстракт солодки, и лекарственного препарата глицирама, который использовался в качестве препарата сравнения. Продолжительность эксперимента равнялась 4,5 часам.

В результате было установлено, что из глицирама, представляющего собой соль глицирризиновой кислоты, последняя переходила в приёмный раствор практически полностью уже на третий час и в дальнейшем ее концентрация увеличивалась незначительно, что можно объяснить постепенным выравниванием концентрации глицирризиновой кислоты по обе стороны мембраны.

Что касается высвобождения из капсул с экстрактом солодки сухим и капсул, содержащих сложную смесь измельчённой травы эхинацеи, экстракта солодки сухого и микрокапсул с аскорбиновой кислотой, то в этих случаях концентрация глицирризиновой кислоты нарастала медленнее и максимума достигала только к 4,5 часам. При этом величины максимальной концентрации в обоих случаях существенно не различались, из чего можно сделать вывод о том, что другие вводимые в сложную смесь компоненты не оказывают значимого влияния на высвобождение глицирризиновой кислоты из разработанной нами БАД к пище.

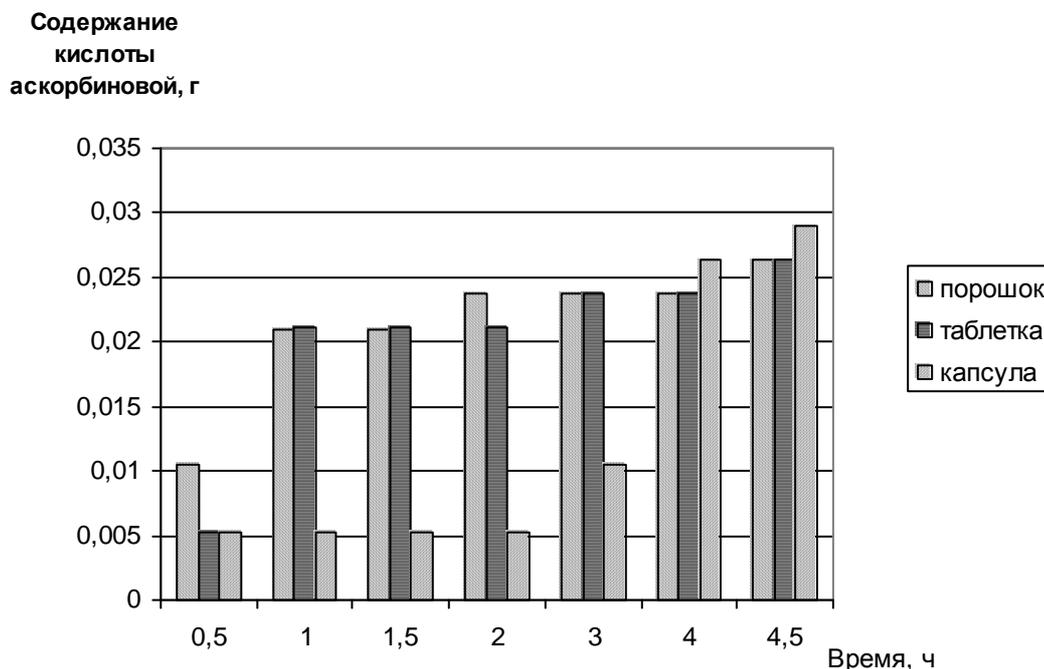


Рисунок 1 – Степень высвобождения аскорбиновой кислоты

Полученные результаты показали, что традиционные лекарственные формы (порошок сухого экстракта солодки и порошок и таблетка аскорбиновой кислоты, соответственно) обеспечивали постепенное и равномерное высвобождение, в то время как разработанная нами капсулированная форма БАД обеспечивала одномоментное высвобождение ударной дозы основных компонентов, выраженное через определённый промежуток времени (через 3 часа), что свидетельствует о возможности применения разработанной лекарственной формы в профилактике экстремальных состояний.

Таким образом, с помощью биофармацевтических исследований показана оптимальность выбранного состава и формы приёма для разработанной нами БАД к пище иммуномодулирующего действия.

#### Библиографический список

1. Безопасны ли лекарственные травы и биологически активные добавки / А.В. Астахова, В.К. Лопухин // Новая аптека. – 2000. – № 8. – С. 19-26.
2. Зуева, Е.А. Справочник по биодобавкам / Е.А. Зуева. – Ростов-н/Д: Феникс, 2003. – С. 288-290.

УДК 615.322.534-14

**Е.В. Бекетов, О.В. Нестерова, С.В. Кондрашев**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### Изучение влияния ультразвука на процесс извлечения суммы флавоноидов из черёмухи плодов

Процессы извлечения действующих веществ из растительного сырья в обычных условиях протекают довольно медленно. Ультразвуковые волны ускоряют проникновение экстрагента внутрь клеток, тем самым ускоряя растворение экстрактивных веществ. Переменное давление, кавитация и звуковой ветер приводят к возмущению слоя жидкости вокруг частицы растительного материала. Этот слой становится очень тонким, высоко подвижным и быстро сменяется другим количеством жидкости, которая ещё не вступала в контакт массообмена. Ультразвуковая экстракция приводит к разрыву клеток и клеточных структур с освобождением экстрагируемых соединений, которые сохраняют свою химическую структуру и биологическую функцию [1].

Под влиянием ультразвука (УЗ) не только интенсифицируется процесс экстракции, но и легко протекают процессы окисления, восстановления, гидролиза, полимеризации, деполимеризации и т.д. Учитывая это, нами проведено детальное изучение влияния ультразвука на выход суммы флавоноидов из черёмухи обыкновенной

плодов, представителя семейства розоцветных, которая является перспективным источником биологически активных веществ, таких как флавоноиды, эфирные масла, дубильные, красящие вещества, липиды, и др. [2].

Для определения допустимых временных интервалов ультразвукового воздействия, при которых не наступает разрушение интересующей группы биологически активных веществ (флавоноидов), нами была проведено исследование влияния продолжительности действия ультразвука на стабильность растворов рутина.

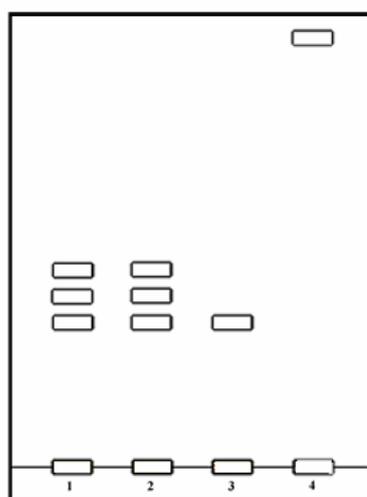
Для оценки влияния ультразвука на раствор рутина были выбраны 2 временных интервала 45 и 60 минут. Колбы с раствором рутина помещали в рабочую зону ультразвуковой ванны ПСБ-Галс 1341-02 и обрабатывали ультразвуком частотой 42 кГц (фазовая модуляция 50 Hz) в течение 45 и 60 минут соответственно при комнатной температуре. Затем доводили объём колб до первоначального 96% этанолом и проводили измерение оптической плотности растворов спектрофотометрическим методом после реакции комплексообразования с 2% раствором алюминия хлорида при длине волны 415 нм (табл. 1).

**Таблица 1 – Зависимость изменения оптической плотности РСО рутина от продолжительности обработки ультразвуком**

Продолжительность обработки ультразвуком, мин	Оптическая плотность
0	0,535
45	0,508
60	0,475

Отмечено снижение оптической плотности после 45 минут обработки ультразвуком на 5%, а при дальнейшем увеличении продолжительности обработки ультразвуком с заданными параметрами значение оптической плотности снижается на 12% по сравнению с первоначальным.

Идентификация исследуемых растворов на присутствие рутина проводилась методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Merck» в системе н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5). Результат представлен на рис. 1.



Система: бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5)  
 Детектирование: УФ свет  
 Сорбент: пластинка «Merck»  
 1 – РСО рутина после обработки 45 минут УЗ интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup>  
 2 – РСО рутина после обработки 60 минут УЗ интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup>  
 3 – РСО рутин без обработки УЗ ( $R_f=0,47$ )  
 4 – РСО кверцетин без обработки УЗ ( $R_f=0,88$ )

**Рисунок 1 – Сравнительная хроматограмма РСО рутина после обработки ультразвуком**

После проявления пластинки в УФ свете, обнаружили 3 зоны адсорбции, что свидетельствует о разрушительном эффекте длительного воздействия ультразвука на флавоноиды. Исходя из полученных данных, во избежание деструкции флавоноидов, извлекаемых из сырья, продолжительность ультразвукового воздействия не должна превышать 30 минут.

В исследовании использованы черёмухи обыкновенной плоды (*Radus avium* Mill.). Для изучения перехода суммы флавоноидных соединений из растительного сырья в извлечение, брали навеску сырья массой 1,0 г (точная навеска), измельчённого до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, помещали в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 50% спирт этиловый в соотношении 1:30. Колбу нагревали на ультразвуковой ванне ПСБ-ГАЛС 1,3 литра при температуре 60°C, параллельно обрабатывая ульт-

развуком частотой 42 кГц (фазовая модуляция 50 Hz). Через заданный промежуток времени проводили количественное определение суммы флавоноидов по известной методике [2].

Для установления оптимальной продолжительности экстракции с использованием УЗ нами были апробированы временные интервалы 5, 10, 15 и 20 минут. Результаты представлены на рис. 2.

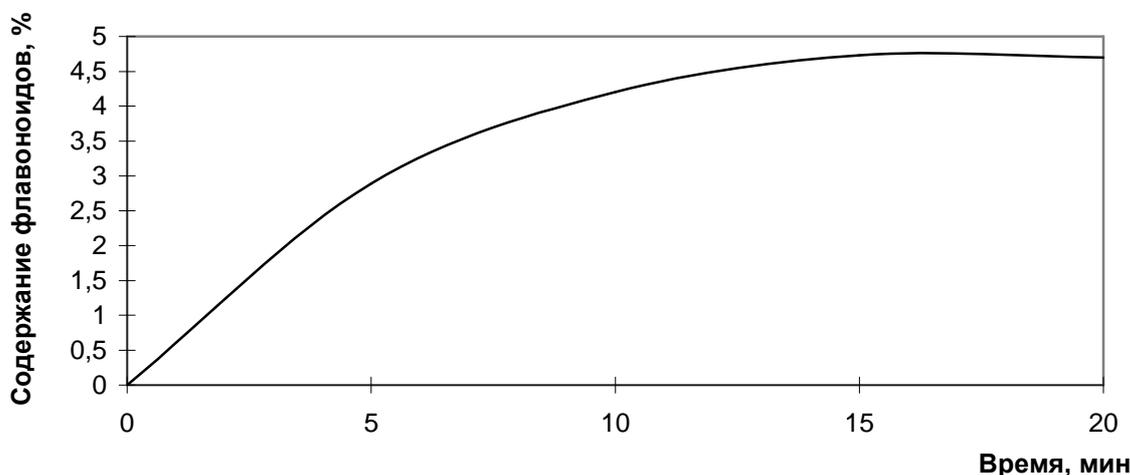


Рисунок 2 – Изменение содержания флавоноидов в зависимости от продолжительности воздействия ультразвука

Установлено, что оптимальным временем экстракции суммы флавоноидов из плодов черёмухи обыкновенной с использованием ультразвука с заданными частотными параметрами является 15 минут. Дальнейшее увеличение времени экстракции нецелесообразно, т.к. не приводит к увеличению выхода суммы флавоноидов.

Накопленные данные позволили определить оптимальные условия экстракции суммы флавоноидов из плодов черёмухи обыкновенной с использованием ультразвука (табл. 2).

Таблица 2 – Оптимальные условия экстракции черёмухи плодов

Параметр экстракции	Значение параметра
1. Измельчённость сырья, мм	2
2. Температура экстракции, °С	60
3. Концентрация спирта этилового, об%	50
4. Гидромодуль	1:30
5. Параметры ультразвука	
5.1. Частота, кГц	42
5.2. Интенсивность, Вт/см <sup>2</sup>	2
6. Продолжительность экстракции, мин	15

#### Выводы

1. Определено оптимальное время экстракции суммы флавоноидов из черёмухи плодов с использованием ультразвука.
2. Установлено, что использование ультразвука во время экстракции позволяет увеличить выход суммы флавоноидов на 48%, а время экстрагирования сократить в 3 раза по сравнению с описанной ранее методикой [2].

#### Библиографический список

1. Хмелев, В.Н. Многофункциональные ультразвуковые аппараты и их применение в условиях малых производств, сельском и домашнем хозяйстве: Монография / Хмелев В.Н., Попова О.В. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1997. – 160 с.
2. Идентификация и количественное определение флавоноидов в плодах черёмухи обыкновенной / Е.В. Бекетов, А.А. Абрамов, О.В. Нестерова, С.В. Кондрашев // Вестн. Московского университета. – 2004. – Сер. 2. Химия.

УДК 615.45.23:615.262

А.В. Белякова, В.А. Вайнштейн, А.Б. Апполонова, Н.С. Петрусенко, В.В. Фурашева

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

### Исследование консистентных свойств эмульсионных основ, предназначенных для фотозащитных средств

В настоящее время к косметическим средствам предъявляется требование не только эффективно воздействовать на кожу потребителя, но и обладать текстурой, соответствующей назначению данного средства, а также приятными сенсорными характеристиками. Удобство и легкость нанесения любого косметического средства ассоциируется у человека с теми усилиями, которые он прилагает для распределения некоторого количества этого средства по поверхности кожи. В свою очередь усилия во многом определяются такими реологическими свойствами эмульсии, как предел текучести, вязкость и тиксотропность.

Целью данной работы было изучить консистентные свойства эмульсионных основ и обосновать возможность включения природных БАВ и химических фильтров в эмульсионные основы.

Эмульсии получали двумя способами: эмульгированием при  $t=55^{\circ}\text{C}$  и эмульгированием методом инверсии фаз ( $t=85^{\circ}\text{C}$ ), при этом варьировали последовательность смешения водной и масляной фаз. В качестве перемешивающего устройства использовали мешалку ПЭ-8310, скорость вращения – 220-250 об/мин.

Эмульсии оценивали по следующим показателям: дисперсность, вязкость, предел текучести, кинетика структурообразования, коллоидная и термическая стабильность, pH.

Изучение реологических свойств проводили при температуре  $20^{\circ}\text{C}$  на программируемом вискозиметре Brookfield DV-II+, ротационном вискозиметре «Реотест-2» типа RV и коническом пластометре.

Дисперсность определяли микроскопированием при 630-кратном увеличении. С помощью линейки, установленной в объективе микроскопа, определяли размеры капель в мкм.

Коллоидную и термическую стабильность определяли в соответствии с требованиями ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий».

Определение pH проводили в соответствии с ГОСТ 29188.2-91 «Изделия косметические. Метод определения водородного показателя pH». Для измерений использовали pH-метр pH-150 МА.

Изучение влияния технологии эмульгирования на зависимость напряжения сдвига ( $\tau$ ) от скорости сдвига ( $D\dot{\gamma}$ ) и на предел текучести ( $\tau_{\text{тек}}$ ) осуществляли, сравнивая эмульсии, полученные разными способами. Из литературных данных известно, что метод обращения фаз, заключающийся в эмульгировании при температуре помутнения оксипропилированных ПАВ, входящих в состав эмульсии, позволяет получать тонкодисперсные системы без применения специальных гомогенизирующих устройств [1]. Также известно, что в некоторых случаях порядок смешения водной и масляной фаз может оказывать влияние на реологические свойства получаемых эмульсий [2]. В связи с тем, что не существует единых закономерностей, описывающих влияние технологии эмульгирования на структурно-механические свойства, было решено изучить это влияние на примере эмульсий м/в разной консистенции. В зависимости от количественного соотношения компонентов получали два вида эмульсий: жидкие и густые (табл. 1). Жидкие эмульсии представляли собой дисперсные системы, способные к течению без предварительного разрушения. Такие эмульсии используют, например, для создания косметических сливок и молочка. Густые эмульсии характеризовались более плотной консистенцией. Область применения этих эмульсий - в основном кремы и маски.

Таблица 1

Компонент основы	Жидкая эмульсия	Густая эмульсия
	содержание, %	
масло соевое	6,4	12,0
воск эмульсионный	7,7	—
пропиленгликоль	4,5	4,8
моноглицериды дистиллированные	2,4	8,0
оксипропилированные спирты	2,4	1,2
оксипропилированное гидрогенизированное касторовое масло	1,6	—
диметикон	1,1	1,0
спирты высшие жирные C <sub>16</sub> -C <sub>20</sub>	—	1,0
консерванты	0,26	0,4
вода	до 100	до 100

Показано, что эмульгирование при температуре обращения фаз позволяет получать более тонкодисперсные эмульсии (рис. 1, 2) по сравнению с эмульгированием при 50°C. Средний размер капель диспергируемой фазы при этом составляет 1 и 2,5 мкм соответственно.

Установлено, что порядок смешения фаз не оказывает заметного влияния на зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига как в случае эмульсий, полученных эмульгированием при 50°C, так и эмульгированием при температуре обращения фаз (рис. 3, 4).

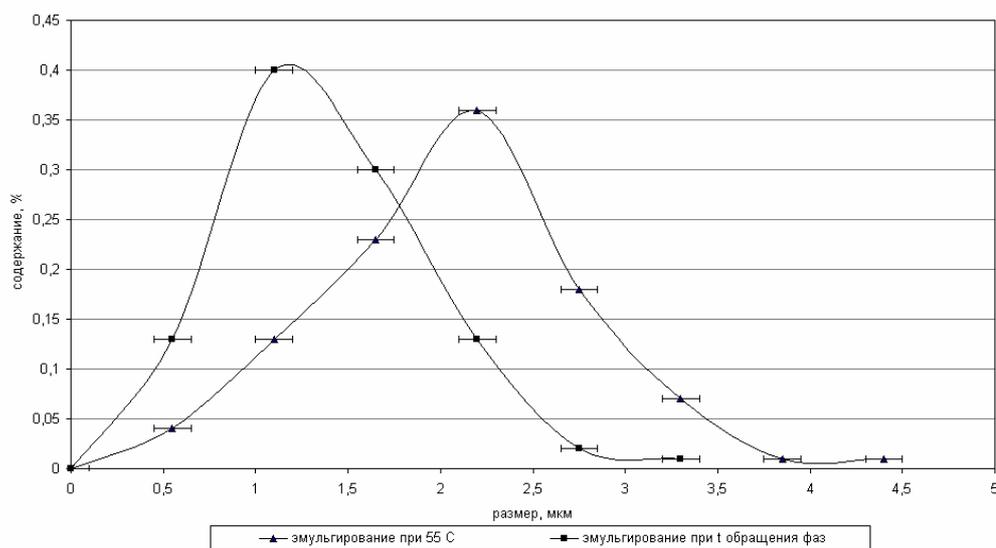


Рисунок 1 – Распределение частиц по размеру (жидкая эмульсия)

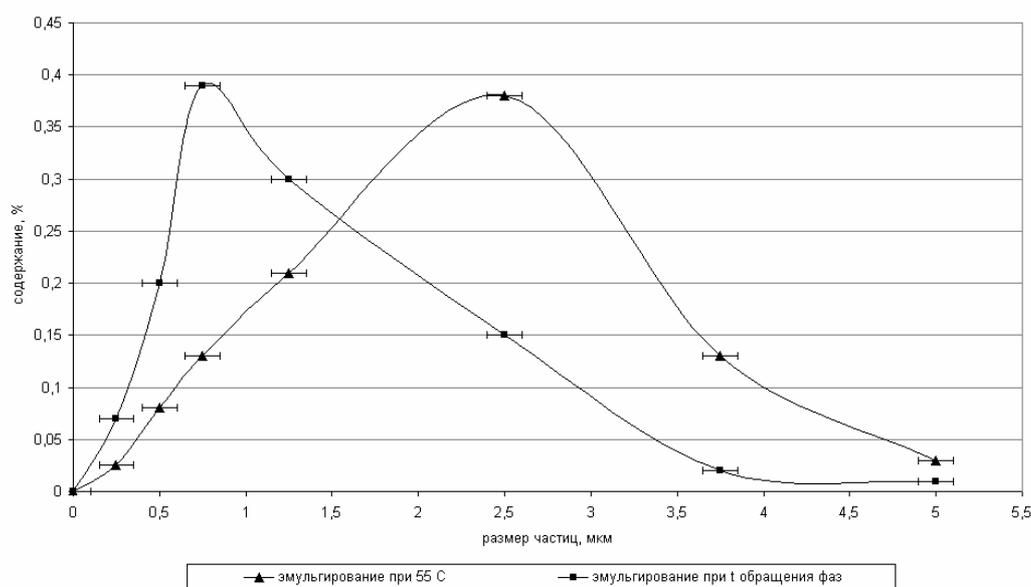


Рисунок 2 – Распределение частиц по размеру (густая эмульсия)

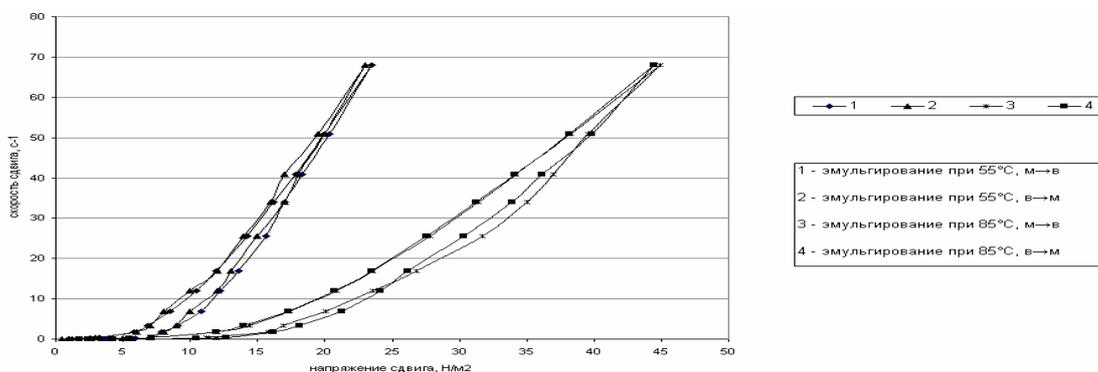


Рисунок 3 – Влияние порядка смешения фаз на реологические свойства эмульсий (жидкая эмульсия)

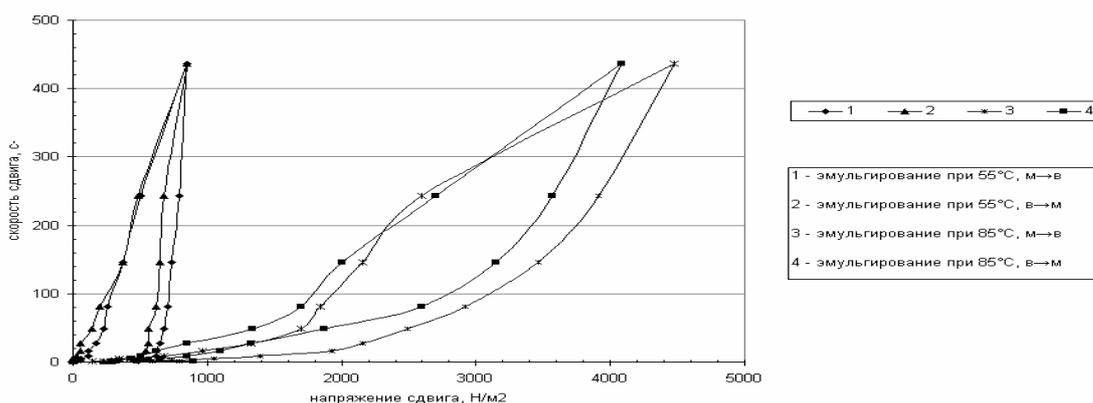


Рисунок 4 – Влияние порядка смешения фаз на реологические свойства эмульсий (густая эмульсия)

При этом в процессе эмульгирования при температуре обращения фаз получают эмульсии, ширина петли гистерезиса которых значительно превышает таковую для эмульсий, полученных при 50°C. Считается, что ширина петли гистерезиса характеризует степень структурированности системы. Следовательно, метод обращения фаз позволяет получить более структурированные эмульсии, характеризующиеся большей устойчивостью к внешним воздействиям. Однако тест на термическую и коллоидную стабильность не показал видимых различий между эмульсиями, полученными разными способами. Все эмульсии оказались стабильными.

Определение влияния технологии эмульгирования на предел текучести доказало, что эмульсии, полученные при температуре обращения фаз, обладают большей механической прочностью, чем при эмульгировании при 50°C. При этом в случае густых эмульсий отмечается увеличение предела текучести на 600 Н/м<sup>2</sup>, тогда как прочность жидких эмульсий возрастает лишь на 40 Н/м<sup>2</sup> (рис. 5).

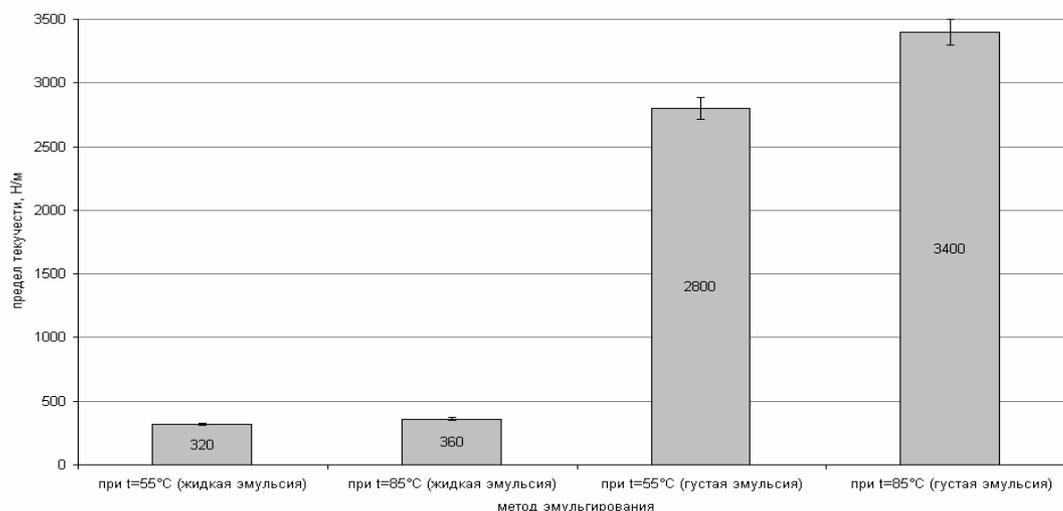


Рисунок 5 – Влияние температуры эмульгирования на предел текучести эмульсий

Изучение кинетики структурообразования эмульсий выявило сходный характер упрочнения структуры как в случае эмульгирования при 50°C, так и при температуре обращения фаз (рис. 6).

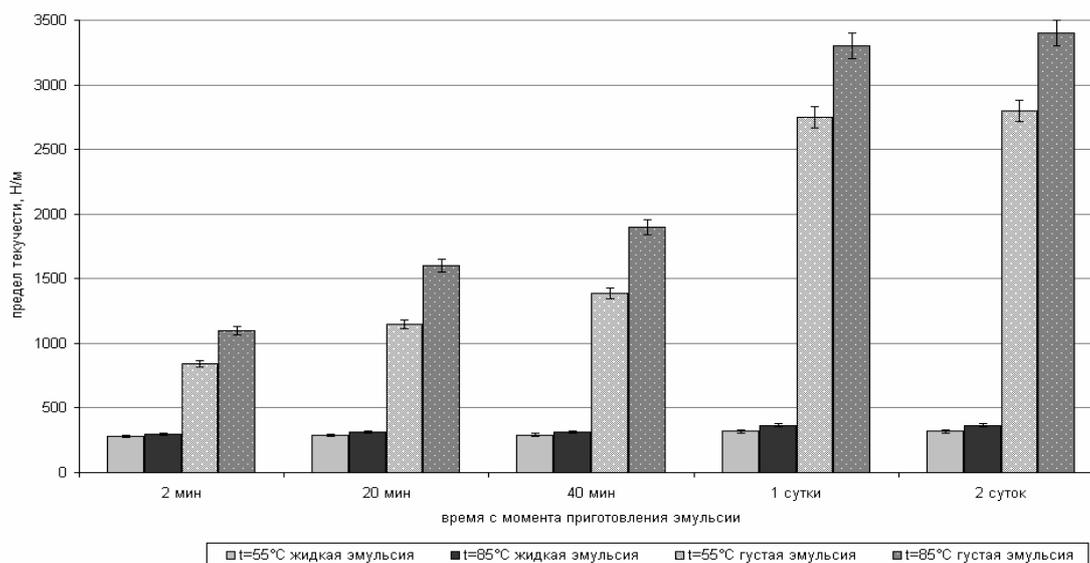


Рисунок 6 – Кинетика структурообразования эмульсий

Необходимо отметить, что густые эмульсии, полученные методом обращения фаз, со временем теряли однородность в результате происходивших в них процессов. При этом в некоторых экспериментах, при микроскопировании, наблюдали звездчатые кристаллы, характерные для кристаллизации стеаратов и МГД в эмульсионной среде. Возможно, вследствие увеличения удельной поверхности частиц и площади контакта между ними, некоторые ПАВ (МГД), входящие в эмульсию, оказались исключенными из структурно-механического барьера в процессе образования эмульсии и выкристаллизовывались в дисперсионной среде. Установлено, что независимо от технологии эмульгирования наиболее интенсивно процесс структурообразования протекает в первые сутки после приготовления эмульсии.

Структурирование густых эмульсий, полученных при температуре обращения фаз, сопровождалось образованием чрезмерно жестких и вязких систем с неприемлемыми потребительскими характеристиками. При уменьшении количества используемых для получения эмульсий ПАВ, в частности МГД, отмечено, что эмульсия, содержащая вдвое меньшее их количество и полученная эмульгированием при температуре обращения

фаз, обладает механической прочностью и дисперсностью, сопоставимыми с показателями эмульсий, полученных эмульгированием при 50°C, концентрация ПАВ в которых не была изменена.

Основными активными компонентами фотозащитных средств являются УФ-А и УФ-В фильтры различной природы, антиоксиданты, например флавоноиды, витамин С, а также другие БАВ способные нейтрализовать негативное влияние избытка УФ света. Представляло интерес изучить введение бетулина, который обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антимикробным и, что особенно важно, антимеланомным действием в состав фотозащитных средств [3]. Нами было исследовано, как изменяется предел текучести эмульсий при введении в основу сухого экстракта бересты (СЭБ), химических фильтров – бутилметоксидибензоилметана (УФ-А) и изоамилпараметоксициннамата (УФ-В) и кверцетина. Так, добавление к основе 2% СЭБ не изменяет её консистентных свойств, однако 4% СЭБ увеличивает предел текучести почти в полтора раза. Введение химических фильтров и кверцетина также приводит к повышению предела текучести основы в полтора раза (рис. 7).

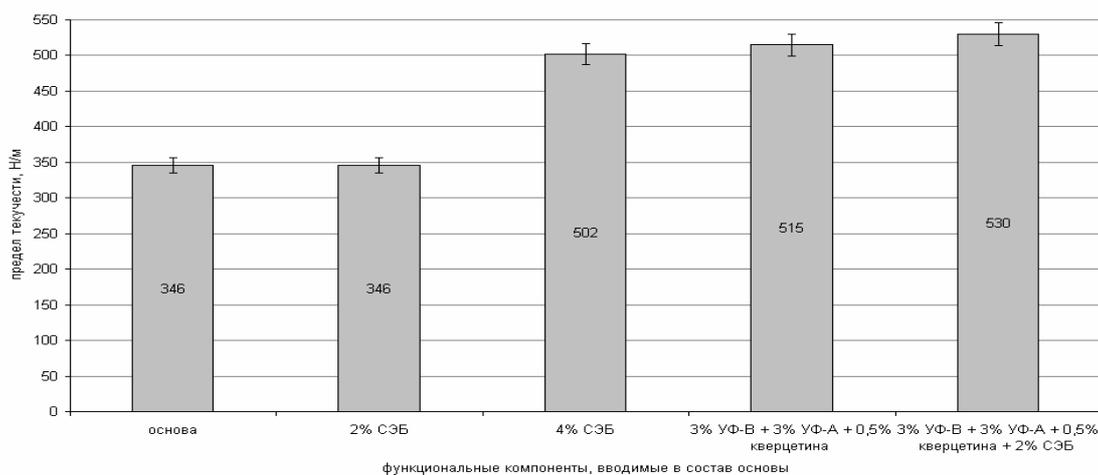


Рисунок 7 – Влияние введения функциональных компонентов на предел текучести эмульсионных основ

Таким образом, при разработке фотозащитного средства следует учитывать влияние функциональных компонентов на консистентные свойства основы.

#### Выводы

1. Показано, что технология эмульгирования при температуре обращения фаз позволяет получить эмульсии более высокой степени дисперсности и обладающие большей механической прочностью.
2. Определено, что технология эмульгирования влияет на зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига и на предел текучести густых эмульсий в значительно большей степени, чем на такие же характеристики жидких эмульсий.
3. Установлено, что, применяя метод эмульгирования при температуре обращения фаз, в некоторых случаях возможно снижать концентрацию ПАВ, необходимых для получения прочной эмульсии заданной вязкости.
4. Показано, что введение в основу БАВ может изменять её консистентные свойства – увеличивать вязкость и предел текучести.

#### Библиографический список

1. Дитц, Т. Приготовление эмульсий «неправильным» способом: параметры, влияющие на приготовление эмульсий методом объединения обращенных фаз / Т. Дитц, П. Хамайер // *SOFW-Journal (русская версия)*. – 2001. – № 4. – С. 52-57.
2. Об использовании бетулинола в дерматокосметологии / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун, А.Н. Чистяков, Г.А. Преснова // *Фитотерапия и новые технологии: Материалы 5-й Междунар. конф. 22-23 января 2004 г.* – М., 2004.

УДК 615.451:582.883].014

О.В. Бобылёв, Н.И. Богаевская, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Разработка технологии сухого экстракта из надземной части хамериона колхидского**

Хамерион колхидский – *Chamerion colchicum* (Albove) Holub. Относится к семейству кипрейные (Qnagraceae Juss). Места произрастания – в альпийской и субальпийской зонах Кавказа и Закавказья на каменистых местах, осыпях, по речным долинам до 3000 м над уровнем моря (ущелья рек Адыр-су, Даут, склоны гор комплекса Архыз, Домбай, Приэльбрусье, район селения Казбеги, Северная и Южная Осетия, район перевала Гум-Баши). Цветёт в июле-сентябре.

Хамерион колхидский является прекрасным медоносным растением. Издавна используется в народной медицине как суррогат чая, обладает противовоспалительным, противомикробным и ранозаживляющим действием [2,3,5].

В качестве сырья используют надземную часть. Траву собирают в период цветения в солнечные дни.

Предварительные скрининговые исследования показали наличие противомикробного, антиоксидантного, противовоспалительного, гепатопротекторного, радиопротекторного, а также кардиотропного действия у данного растения [1,4].

В связи с этим поставлена цель разработки технологии получения суммарного полиэкстракта.

Первым этапом наших исследований для определения максимального выхода экстрактивных и биологически активных веществ стало определение оптимальных параметров, влияющих на процесс экстракции, таких как выбор экстрагента, степень мелкости сырья, кратность экстракции, температурный режим.

Выбор оптимального экстрагента. Для этого измельченную надземную часть растения (степень измельченности по ГФ XI) экстрагировали водой очищенной, ацетоном и спиртом этиловым различных концентраций (50, 70, 96%). При этом липофильные вещества загрязняли ацетоновую и спиртовые фракции, которые требовали потом очистки. Кроме этого спиртовая и ацетоновая фракции давали меньший выход веществ. Полученные нами результаты представлены в табл. 1. В качестве растворителя была выбрана вода очищенная, а наибольший выход БАВ и экстрактивных веществ происходил при 80-90°C (табл. 2). При этом в течение 120 мин наблюдался довольно полный выход веществ (табл. 3).

**Таблица 1 – Влияние экстрагента на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов**

Экстрагент	Выход экстрактивных веществ, %	Выход суммы флавоноидов, %
Ацетон	16,3	0,7
Этанол 50%	21,8	1,4
Этанол 70%	19,7	1,1
Этанол 96%	13,9	0,9
Вода очищенная	25,2	1,7

**Таблица 2 – Влияние температурного режима экстракции на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов**

Температура, °С	Выход экстрактивных веществ, %	Выход суммы флавоноидов, %
20-23	11,9	0,5
40-60	15,7	0,8
60-80	19,8	1,3
80-90	25,2	1,6
кипение	25,5	1,1

**Таблица 3 – Выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов в зависимости от времени экстрагирования**

Время экстрагирования, мин	Выход экстрактивных веществ, %	Выход суммы флавоноидов, %
30	11,9	0,8
60	23,7	1,5
90	23,9	1,6
120	24,0	1,7
180	24,1	1,6

Определение степени мелкости сырья. Для этого измельчали сырьё от 1-го до 7 мм, брали пробы по 10,0 г каждой фракции, экстрагировали их водой очищенной при температуре 80-90°C при оптимальном соотноше-

нии сырья – экстрагент 1:10. Данные представлены в табл. 4. На основании полученных данных и с учётом того, что слишком мелкое измельчение растительного материала ведёт к ухудшению дренажирующей способности слоя, загрязнению извлечений труднофильтруемыми высокомолекулярными соединениями, нами была выбрана степень измельчения сырья 3-5 мм. Сумму флавоноидов определяли спектрофотометрически в пересчёте на рутин.

**Таблица 4 – Влияние степени измельчения сырья на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов**

Степень измельчения сырья, мм	Выход экстрактивных веществ, %	Выход суммы флавоноидов, %
< 1,0	18,7	1,1
1,0-3,0	21,3	1,3
3,0-5,0	23,3	1,7
5,0-7,0	13,9	0,9

Для получения экстракта наиболее оптимальными параметрами экстракции являются: экстрагент – вода очищенная, температура экстракции 80-90°C, степень мелкости сырья 3-5 мм, время полной экстракции 120 мин (первый контакт фаз – 60 мин, второй контакт фаз – 30 мин и третий – 30 мин).

Вторым этапом наших исследований явилась разработка технологической схемы получения сухого экстракта из травы хамериона колхидского, который может быть использован для получения на его основе лекарственных форм для внутреннего и наружного применения. Получение сухого экстракта состоит из следующих стадий:

- **ВР-1. Подготовка исходных материалов**
- ВР-1.1. Измельчение травы хамериона
- ВР-1.2. Получение воды очищенной
- **ТП-2. Получение экстракта**
- ТП-2.1. Получение извлечения
- ТП-2.2. Отстаивание извлечения
- ТП-2.3. Фильтрация извлечения
- ТП-2.4. Сгущение извлечения
- ТП-2.5. Сушка извлечения
- **УМО-3. Фасовка и упаковка**
- УМО-3.1. Подготовка тары
- УМО-3.2. Фасовка, упаковка, маркировка продукта

*Подготовка исходных материалов.* Стадия включает две технологические операции:

1) измельчение и просеивание,

В результате измельчения травы хамериона колхидского были получены частицы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 3-5 мм. Взята навеска 100 г.

2) получение воды очищенной

*Получение экстракта.* Стадия включает пять технологических операций:

1) получение извлечения

Извлечение получали в экстракторе при температуре 80-90°C, трехкратным контактом фаз. Общее время экстракции 120 мин.

2) отстаивание извлечения

3) фильтрация извлечения

4) сгущение извлечений

Сгущение извлечений проводилось выпариванием при температуре 40-50°C в вакууме при разрежении 650-700 мм рт. ст. до получения густой массы.

5) сушка извлечения

Высушивание производили в вакуум сушильном шкафу при температуре 40-50°C при разрежении 200-300 мм рт. ст. Полученную массу измельчали и просеивали через сито № 20.

Для полученной суммарной субстанции будут определены нормы качества.

#### **Библиографический список**

1. Антибактериальная активность извлечений из некоторых видов цветковых растений / В.А. Бандюкова, О.А. Андреева, Н.И. Богаевская и др. // Растительные ресурсы. – 1990. – Вып. 2. – С. 169-178.
2. Гаммерман, А.Ф. Лекарственные растения / Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яценко-Хмелевский А.Д. – М.: Высшая школа, 1990. – 544 с.

3. Ладынина, Е.Е. Лекарственные растения в медицине и в быту / Ладынина Е.Е., Морозова Р.С. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1989. – 352 с.
4. Радиозащитные свойства растения Хамерион колхидский / В.А. Бандюкова, Н.И. Богаевская, Е.Г. Доркина и др. // Третья украинская конференция по медицинской ботанике: Тез. докл. – Киев, 1992. – С. 16.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Нудрагевые-Haloragaceae. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.

УДК 582.232:547.962:542.61

**А.В. Воронин, С.В. Первушкин, И.Ф. Шаталаев**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

### Сравнительная характеристика экстрагентов при выделении белка из биомассы спирулины

Применение биомассы спирулины в качестве биологически активной добавки является одной из основных предпосылок для глубокого исследования данной фитосубстанции с целью её дальнейшего использования как лекарственного средства и разработки технологии получения и стандартизации суммарных и индивидуальных препаратов отдельных групп биологически активных соединений [1].

Белки являются значимой группой биологически активных соединений биомассы спирулины благодаря высокому количественному содержанию и сбалансированности аминокислотного состава. Одной из актуальных проблем является разработка основных технологических подходов к выделению белка из биомассы спирулины, обеспечивающих наиболее полное извлечение, а также стабильность полученного продукта.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение экстракции белка из биомассы спирулины с использованием различных экстрагентов.

Объектом исследования являлась биомасса сине-зеленой микроводоросли *Spirulina platensis* сем. осцилляторные (Oscillatoriaceae).

Культивирование биомассы спирулины осуществляли в непрерывном режиме на среде Заррука до достижения плотности 1,5-1,6 г/л. Условия культивирования: при постоянном освещении 9-15 тыс. эрг/см<sup>2</sup> С, температура 35±2°C и pH 9,0-9,5 в закрытых фотобиореакторах. Биомассу отделяли фильтрованием, промывали, сушили.

Для экстракции белка использовали следующие способы: биомассу спирулины экстрагировали ацетоном в замкнутом цикле с целью удаления липофильной фракции, проводили экстракцию водой очищенной, доведенной до pH 7,4; биомассу спирулины подвергали механической дезинтеграции, проводили экстракцию 0,4 и 0,8% растворами натрия гидроксида и 1,6% раствором натрия гидрокарбоната. Экстракцию проводили при температуре 20°C, соотношение биомассы спирулины и экстрагента 1:2,5.

Количественное определение содержания белка проводили биуретовым методом; фракционный состав белков – методом электрофореза в 7,5% полиакриламидном геле [2].

Экспериментальные данные по выходу белка из биомассы спирулины при использовании различных экстрагентов представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Выход белка из биомассы спирулины при экстракции различными экстрагентами**

Экстрагент	Выход белка в извлечение, %		
	Время экстракции, мин		
	15	30	60
Вода очищенная	28,0±1,4	37,2±1,8	42,0±2,1
1,6% р-р NaHCO <sub>3</sub>	40,1±2,0	51,0±2,5	53,3±2,5
0,4% р-р NaOH	52,2±2,5	57,1±2,7	64,0±3,0
0,8% р-р NaOH	31,1±1,5	47,2±2,2	49,4±2,4

При использовании в качестве экстрагента воды очищенной в извлечение переходило не более 42% белка. Экстракция белка 1,6% раствором натрия гидрокарбоната имеет некоторое преимущество по сравнению с водой. За 15 мин содержание белка в извлечении составляло 40%, дальнейшее увеличение времени экстракции до 60 мин незначительно сказывалось на переходе белка в экстрагент.

При экстракции белка 0,4% раствором натрия гидроксида количество растворимого белка достигало 64% от количества биомассы: выход белка в 1,5 раза выше, чем при использовании воды очищенной. Дальнейшее увеличение концентрации натрия гидроксида до 0,8% вызывало уменьшение количества растворимого белка.

Был исследован фракционный состав полученных экстрактов (табл. 2).

Таблица 2 – Фракционный состав белковых экстрактов из биомассы спирулины

Относительная электрофоретическая подвижность	Содержание фракции, %			
	Экстрагент			
	Вода очищенная	Раствор натрия гидрокарбоната 1,6%	Раствор натрия гидроксида 0,4%	Раствор натрия гидроксида 0,8%
0,89	16,6±0,8	10,6±0,5	9,0±0,4	6,7±0,3
0,83	—	5,2±0,3	3,3±0,2	2,4±0,1
0,69	20,1±1,0	21,4±1,1	18,3±0,9	20,6±1,0
0,55	17,2±0,9	18,3±0,9	12,4±0,6	15,3±0,7
0,48	11,9±0,5	18,5±0,9	10,8±0,5	11,5±0,5
0,40	21,5±1,1	14,1±0,7	19,6±0,9	13,6±0,7
0,35	12,7±0,6	10,2±0,5	11,4±0,6	9,5±0,4
0,23	—	1,7±0,1	15,1±0,8	20,4±1,0

В результате проведенных исследований установлено, что более «мягкие» экстрагенты переводят в раствор меньше белка, чем 0,4% раствор натрия гидроксида: вода очищенная – в 1,5 раза, раствор натрия гидрокарбоната – в 1,2 раза, кроме того, экстракт, полученный с использованием воды очищенной, отличается от щелочных экстрактов по фракционному составу.

#### Библиографический список

1. Первушкин, С.В. *Spirulina platensis* – субстанция для создания новых лекарственных препаратов / С.В. Первушкин // Человек и лекарство: Тез. докл. V Рос. нац. конгр. – М., 1998. – С. 394.
2. *Практическая химия белка* / Под ред. А. Дарбре: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 623 с.

УДК 615.326:454.2

Л.М. Ганичева, Е.Г. Карева

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### Влияние некоторых фармацевтических факторов на технологические и биофармацевтические характеристики суппозиториев бишофита

Бишофит – природный полиминеральный комплекс, основу которого составляет неорганическое соединение магния. Биологическое значение этого микроэлемента трудно переоценить, т.к. магний входит в состав более трехсот ферментов организма [1]. В настоящее время разработаны лекарственные формы бишофита в виде растворов, мазей, гелей для парэнтерального (местного) применения, которые обладают противовоспалительным, регенерирующим, а также противомикробным действием [2]. Положительные стороны энтерального и парэнтерального способов применения сочетают в себе суппозитории, которые в настоящее время являются одной из перспективных лекарственных форм и находят широкое применение в качестве лекарственной формы как локального, так и резорбтивного действия [3]. При разработке ректальных суппозиториев бишофита нами подготовлены основы различных составов липо-, гидро- и дифильного характера. Для изготовления суппозиториев нами использованы различные технологии, отличающиеся последовательностью и способом введения вспомогательных веществ основы и бишофита в состав лекарственной формы.

Целью настоящего исследования является изучение влияния фармацевтических факторов: вспомогательных веществ и способа изготовления на технологические и биофармацевтические показатели качества суппозиториев бишофита.

Суппозитории на различных основах (4 состава) получали методом выливания, используя при этом разные способы введения лекарственного вещества в основу (2 способа). Полученные суппозитории оценивали по основным критериям качества в соответствии с требованиями ОСТа и общей фармакопейной статьи: однородность, средняя масса, время растворения, количественное содержание и однородность дозирования [4,5], а также скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

На первом этапе исследования оценивали качество полученных суппозиториев бишофита по однородности, средней массе, времени растворения. Все суппозитории, изготовленные на основах различных составов и по разным технологиям, имели однородную консистенцию и были достаточно твердыми. Средняя масса суппозиториев, полученных по первому способу составляла от 2,43±0,02 до 2,50±0,01 г. Суппозитории, полученные по второму способу, имели среднюю массу от 2,12±0,01 до 2,19±0,01. Так как объем форм для выливания был стандартным для всех суппозиториев, некоторые отличия в массе свидетельствуют о различной плотности суппозиторных масс, что, по-видимому, обусловлено структурными взаимодействиями композиции основы и бишофита при различных способах их введения.

При оценке по тесту «Растворение» суппозитории 3 состава и 4 состава, полученные по второму способу изготовления, не отвечали требованиям фармакопеи: время их растворения составило более 60 минут.

Количественное содержание бишофита в суппозиториях определяли методом комплексонометрии по разработанной нами методике. Для суппозиторий различных составов, изготовленных по разным технологиям, содержание действующего вещества составляло от  $2,11 \pm 0,04$  до  $2,30 \pm 0,01\%$  (в пересчете на ионы магния), распределение бишофита в основе и дозирование было равномерным.

На основании изученных технологических показателей качества для биофармацевтических исследований в опытах “in vitro” были отобраны суппозитории составов 1 и 2, а также состава 4, полученные по первому способу изготовления.

При проведении биофармацевтических исследований в опытах “in vitro” методом диализа через полупроницаемую мембрану установлено, что из лекарственной формы происходит практически полное высвобождение бишофита и составляет от  $95,0 \pm 1,9$  до  $99,1 \pm 2,5\%$ , однако кинетика высвобождения для различных составов и способов изготовления была различной. Полное высвобождение бишофита из суппозиторий, полученных по первому способу, достигалось за 30-45 минут; при получении суппозиторий по второму способу скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы несколько снижалась и время полного высвобождения бишофита увеличивалось до 60 минут.

**Выводы.** Изучено влияние вспомогательных веществ и способа изготовления на технологические и биофармацевтические характеристики суппозиторий бишофита. На основании данных, полученных в результате проведенных исследований, для дальнейшего изучения в опытах “in vivo” отобраны суппозитории бишофита, имеющие оптимальный состав [2] и изготовленные по оптимальной технологии (способ 1).

#### Библиографический список

1. Громова, О.А. Физиологическая роль и значение магния в организме / О.А. Громова // *Терапевтический архив.* – 2004. – № 10. – С. 58-62.
2. Местная терапия бишофитом: Монография / Под ред. А.А. Спасова. – Волгоград: ФГУП «ИПК Царицын», 2003. – 160 с.
3. Козлова, Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиторий: Обзор / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник // *Фармация.* – 1992. – № 6. – С. 80-83.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 151-153.
5. Приказ МЗ РФ от 01.11.2001 № 388 об утверждении ОСТ 91.500.05.001–00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения.

УДК 615.4:54+615.43

**Е.А. Гармаева, Г.Г. Николаева, Т.Д. Даргаева, С.М. Николаев, А.А. Маркарян**

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ

#### Разработка способа получения сухого экстракта «Фитопрост»

В последнее время все большее внимание уделяется разработке экстракционных препаратов из растительного сырья вместо отваров и настоев. В экстракционных препаратах обеспечивается максимальный выход биологически активных веществ, повышается терапевтический эффект за счет точности дозирования, обеспечивается рациональность использования за счет удобства в применении, срока и условий хранения.

При получении фитоэкстрактов учитываются многие факторы, которые влияют на процесс экстрагирования и соответственно на качество самого экстракта: степень измельчения сырья, состав и природа экстрагента, соотношение сырья и экстрагента, продолжительность и кратность экстракции [3].

Исходным сырьем для получения суммарного сухого экстракта была исходная композиция, включающая следующие растения: толокнянки обыкновенной листья, почечного чая листья, горца птичьего трава, календулы обыкновенной цветки и солодки голой корни.

Получение сухого экстракта из сбора проводилось на оборудовании экспериментального завода НПО «ВИЛАР»: экстрактор из нержавеющей стали вместимостью 5 л, с мешалкой лопастного типа при 60 оборотах в минуту, с подогревом и охлаждением, вакуум-выпарной аппарат (ЧССР), производительностью 20 л/ч, сепаратор, шкаф вакуум-сушильный (Польша) с рабочим давлением –  $1,0-1,5 \text{ кгс/см}^2$ .

В связи с тем, что растительная композиция содержит комплекс биологически активных веществ (флавоноиды, витамины, фенологликозиды, дубильные вещества, тритерпены и др.) предстояло разработать рациональную технологию получения сухого экстракта, которая обеспечивала бы полноценный перевод действующих веществ из растительного сырья.

Выбор оптимальных параметров экстрагирования сырья контролировали по выходу экстрактивных веществ и сумме флавоноидов в них в пересчете на рутин – стандарт.

Одним из главных факторов, который определяет эффективность процесса, является подбор оптимального экстрагента. Для подбора оптимальной концентрации экстрагента и сырья экстрагировали водой и спиртом этиловым различной концентрации. При подборе экстрагента использовали сырье, измельченное в соответствии с ГФ XI. Из результатов исследования можно заключить, что оптимальным экстрагентом является спирт этиловый 40% и вода горячая, которые позволяют извлечь максимальное количество действующих веществ. Одновременно проведены фармакологические исследования, которые установили, что сухой экстракт, полученный горячей водой, обладает более выраженным действием. Результаты анализа приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Влияние концентрации экстрагента на выход суммы флавоноидов и экстрактивных веществ**

Экстрагент	Выход экстрактивных веществ, %	Сумма флавоноидов в пересчёте на рутин, %
вода 20°C	7,9	0,67
вода 80°C	27,3	1,97
спирт этиловый 20%	27,2	2,03
спирт этиловый 40%	28,01	2,06
спирт этиловый 60%	27,1	1,92
спирт этиловый 80%	26,9	1,11
спирт этиловый 95%	25,8	1,06

Общеизвестно влияние степени измельчения растительного материала, являющейся важным фактором повышения выхода действующих веществ и интенсификации процесса экстрагирования [1].

В связи с тем, что в растительную композицию входят растения различного морфолого-анатомического строения и размер частиц сырья играет важную роль для интенсификации процесса, нами проведено изучение степени измельчения каждого вида сырья. Для этого сырье подвергалось измельчению до размера частиц на фракции: 0,5-1,0, 2,0-3,0, 4,0-5,0 и 6,0-7,0 мм. В качестве экстрагента использовали горячую воду. Соотношение между сырьем и экстрагентом во всех опытах составляло 1:10. Оценку результатов проводили по экстрактивным веществам (ГФ XI). Результаты 5 параллельных опытов позволили установить среднее содержание экстрактивных веществ. Исследование кинетики извлечения действующих веществ от размера частиц начато нами с метода настаивания. Это дает возможность установить закономерность протекания процесса экстрагирования [2]. Данные исследования приведены в табл. 2.

**Таблица 2 – Выход суммы экстрактивных веществ в зависимости от размера частиц сырья\***

Диаметр частиц сырья, мм	Горца птичьего трава, %	Толокнянки обыкновенной листья, %	Почечного чая листья, %	Солодки голой корни, %	Календулы лекарственной цветки, %
0,5	15,60	25,90	23,17	18,73	24,16
1,0	15,59	27,02	29,10	20,52	26,08
2,0	16,15	27,61	25,60	22,16	27,11
3,0	16,65	26,20	24,86	23,05	27,54
5,0	16,20	25,73	28,80	25,40	28,15
7,0	15,60	23,18	18,80	14,80	26,78

\* Примечание: среднее значение из трех определений

Результаты влияния степени измельченности сбора на выход суммы флавоноидов и экстрактивных веществ представлены в табл. 3.

**Таблица 3 – Влияние степени измельченности сбора на выход суммы флавоноидов**

Степень измельчения в зависимости от размера частиц, мм	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин, %
0,5-1,0	27,8	2,19
2,0-3,0	27,3	2,20
4,0-5,0	21,7	2,15
6,0-7,0	15,6	2,12

Таким образом, одновременная экстракция разных растений, имеющих различное анатомо-морфологическое строение, предполагает различное измельчение сырья. Как видно из табл. 3, оптимальная степень из-

мельчения для толокнянки листьев и солодки корней – 0,5-1,0 мм, в то же время степень измельчения календулы цветков, горца птичьего травы и ортосифона травы – 4,0-5,0 мм.

Влияние на выход БАВ оказывает соотношение сырья и экстрагента [3]. Нами изучено влияние соотношений сырья и экстрагента на полноту извлечения БАВ. Результаты исследований отражены в табл. 4.

Таблица 4 – Влияние соотношения сырья – экстрагент на выход суммы флавоноидов

Соотношение сырьё – экстрагент	Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин, %
1:5	не смачивается
1:7	2,20
1:10	2,20
1:12	2,13
1:15	2,28
1:17	2,02
1:20	1,85
1:25	1,57

Как видно из табл. 4, оптимальное соотношение равно 1:(10-12), дальнейшее увеличение объема экстрагента нецелесообразно, поскольку содержание действующих веществ значительно не увеличивается. Существенную роль на процесс экстракции оказывает кратность экстракции (табл. 5).

Таблица 5 – Влияние кратности экстрагирования на выход суммы флавоноидов

Кратность экстракции	Условия экстрагирования		Выход суммы флавоноидов, % на абс. сухое сырьё
	Время экстракции	Количество экстрагента	
1-кратная	0	50	—
	30	100	1,87
	60	100	2,20
	90	100	2,20
	120	100	2,19
	180	100	2,19
	200	100	2,18
2-кратная	30	50	1,41
	60	50	1,41
3-кратная	30	50	0,47
	60	50	0,53

На основании проведённых экспериментов установлено, что равновесное состояние при 1 контакте фаз достигается за 60 минут, при 2 контакте фаз – за 30 минут. Двукратная экстракция обеспечивает истощение сырья в среднем на 85-90% от исходного содержания в сырье. Потеря биологически активных веществ составляет 10-15% от исходного содержания в сырье. Установленный оптимальный режим экстракции, условия очистки извлечений и сушки позволили в дальнейшем разработать способ получения биологически активной добавки к пище, защищенный авторским свидетельством. Все установленные параметры были положены в основу серии балансовых загрузок, на основании которой разработана технологическая схема получения сухого экстракта.

Экстракт представляет собой аморфный гигроскопичный порошок от коричневого до темно-коричневого цвета, со специфическим запахом. Растворим в горячей воде и в спире этиловом 20-40%. Потеря в массе при высушивании обычно не превышает 5,0%. Методом дериватографии установлено, что основное удаление влаги происходит при температуре от 40 до 56°C. При температуре 115°C происходит термическое разложение. Насыпная масса экстракта при свободной засыпке составляет 0,385 г/см<sup>3</sup>, при уплотнении – 0,65-0,69 г/см<sup>3</sup>. Угол естественного откоса – 35-45°, сыпучесть – 1,1-1,5 г/с.

#### Библиографический список

1. Кравченко, Н.В. Выбор оптимальных размеров частиц при совместном экстрагировании различных видов растительного сырья, входящего в состав сборов / Н.В. Кравченко, И.А. Муравьев, Ю.Г. Пиуков // Фармация. – 1976. – № 6. – С. 9-13.
2. Муравьев, И.А. Пути интенсификации процесса экстрагирования и совершенствование способа его расчета / И.А. Муравьев, Е.А. Кечатов, Н.А. Кечатова // Тез. докл. 2 Всесоюз. съезда фармацевтов. – Рига, 1974. – С. 88-89.

3. Прокопенко, А.П. Совершенствование технологии производства сухих экстрактов и новогаленовых препаратов / А.П. Прокопенко, Э.Г. Привалова, Т.С. Козлова // Тез. докл. 2 Всесоюз. съезда фармацевтов. – Кишинев, 1980. – С. 121-122.
4. Изучение процесса экстракции и количественное определение суммы биологически активных веществ в суммарном препарате желчегонного действия / Г.И. Российская, Т.Д. Даргаева, Л.И. Брутко, С.М. Николаев // Фармация. – 1985. – № 1. – С. 38-41.
5. Пат. 2064301 РФ. Способ получения средства, обладающего мочегонной и противовоспалительной активностью / Нагаслаева Л.А., Глызин В.И., Даргаева Т.Д. и др. (РФ). – Оубл. 27.06.97.

УДК 615.453.014.03:616.314-002

**А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова, Т.Ф. Одегова, Г.А. Павлова**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Пермская государственная медицинская академия, г. Пермь

### **Исследования по разработке состава, технологии и стандартизации плёнок для лечения глубокого кариеса**

Особенностью лечения глубокого кариеса является применение таких лечебных средств, которые бы оказывали длительное воздействие на ткани дентина и пульпы. Лечебные средства, применяемые с этой целью, должны обладать реминерализующим, обезболивающим, антимикробным, противовоспалительным и пластыкостимулирующим действием, должны хорошо растворяться в воде, иметь слабощелочную реакцию, быть пластичными, адгезивными и желателно рентгеноконтрастными. Ни один из предложенных и применяемых в настоящее время составов не обладает всеми перечисленными свойствами [2,3].

Новым этапом в реминерализующей терапии дентина и цемента корня при обнажении шейки зубов является использование пролонгированных лекарственных форм полифункционального действия – биорастворимых лекарственных плёнок (БЛП) на основе полимеров медицинского назначения с включенными в них субстанциями природного и синтетического происхождения.

Лекарственные формы, традиционно применяемые для реминерализации дентина при глубоком кариесе, такие как гели, пасты и др., имеют существенные недостатки. Они не обеспечивают точность дозирования лекарственного вещества, не позволяют сохранить постоянство его концентрации. Перспективными в данном отношении являются БЛП.

Целью исследования являлась разработка состава, технологии и стандартизация БЛП реминерализующего действия.

На первом этапе проводился выбор оптимального состава БЛП. Ионы кальция и фосфат-ионы, входящие в состав плёнок, повышают кислотоустойчивость эмали, способствуют отложению заместительного дентина и оказывают противовоспалительное действие. Фторид ион является катализатором процесса реминерализации и повышает неспецифическую резистентность организма. Таким образом, в разработанном составе плёнок решена проблема одновременного присутствия ионов кальция, фосфат-ионов и фторид-иона, образующих трудно-растворимые соли в водных растворах. Так как в полимерных матрицах создаются слабые связи ионов кальция с водной оболочкой, то предотвращается их взаимодействие с фосфат-ионами. Для воздействия на патогенную микрофлору в очаге поражения в состав плёнок введён хлоргексидина биглюконат (ХГБ). В качестве полимерной матрицы выбрана композиция – метилцеллюлоза (МЦ) и пластификатор глицерин.

Терапевтическая эффективность плёнок зависит во многом от рационально выбранной технологии и способа введения лекарственных веществ. На основе ранее проведенных исследований нами выбран метод полива. Сушку плёнок осуществляли в сушильном шкафу с принудительной вентиляцией воздуха при 45°C в течение 16-17 часов [1].

Важными технологическими параметрами плёнок являются толщина, время растворения, рН водного раствора, влажность.

Толщина плёнок определяет степень адгезии и равномерный контакт лекарственных средств с тканями зуба. Толщина исследуемых плёнок составляет 0,151-0,150±0,05 мм. Время растворения характеризует способность плёнок полностью рассасываться в биологических жидкостях организма и является сложным физическим процессом. Время растворения составило 14,2-20,2±2,4 мин. Значение рН водного раствора не должно изменять рН ротовой полости, так как изменение этого показателя нарушает баланс минерального равновесия в полости рта. Значение рН составило 6,58-7,24±0,02. Влажность является одним из критериев стабильности плёнок при хранении. Оптимальная величина влажности – 6-12%, меньшее значение приводит к хрупкости, большее – к липкости. Значение влажности плёнок составило 7,5-8,4±0,2 [1].

Для определения подлинности и количественного содержания действующих веществ модифицированы методики, представленные в ГФ XI и ФС.

Идентификацию катионов и анионов осуществляли фармакопейными методиками. Количественное содержание кальция хлорида определяли комплексонометрическим методом, двузамещенного фосфата калия – ацидиметрическим, натрия фторида – потенциометрическим с использованием ионного селективного электрода, хлоргексидина биглюконата – спектрофотометрическим методом. Содержание всех компонентов соответствует требованиям НД и укладывается в нормы допустимых отклонений.

Таким образом, разрабатываемые плёнки для реминерализации дентина и цемента корня при обнажении шейки зубов могут быть рекомендованы в качестве лечебной прокладки.

Испытание реминерализующего плёнок на микробиологическую чистоту включало количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов в 1 г образца (микробное число), а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных формах (энтеробактерий, некоторых видов грамотрицательных бактерий, *St. aureus*, *Ps. aerug.*). Испытание проводили двухслойным агаровым методом в соответствии со статьей ГФ XI, раздел «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI, вып. 2, с. 187) и Изменением к ней № 3 от 19.06.03. Исходя из классификации, плёнки относят к категории 2 и содержат не более  $10^2$  бактерий и грибов суммарно при отсутствии энтеробактерий, некоторых грамотрицательных бактерий, *St. aureus* и *Ps. aerug.*

#### **Библиографический список**

1. *Исследования по выбору состава стоматологических пленок анестезирующего действия / Л.Н. Олешко, А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова и др. // Фармация. – 1999. – № 6. – С. 30-32.*
2. *Лекарственные средства и пломбирочные материалы, применяемые для лечения кариеса зубов / Сохов С.Т., Аванесьянц Э.М., Алпатова В.Г., Сохова И.А. – М.: АНМИ, 2001. – С. 6-23; 124-139.*
3. *Павлова, Г.А. Сравнительная оценка методов лечения глубокого кариеса: Автореф. дис. ... канд.мед.наук / Г.А. Павлова. – Пермь, 1989. – 23 с.*

УДК 615.322.012.1:582.683.2

**Н.А. Давитаян, А.М. Сампиев**

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар

### **Исследования по выбору оптимального экстрагента для получения жидкого экстракта травы стальника полевого**

В настоящее время при переработке лекарственного растительного сырья и создании фитопрепаратов по-прежнему, и обоснованно, приветствуется малоотходная технология и использование всего растения. К таким растениям может быть отнесен стальник полевой. Это многолетнее травянистое растение, высотой до 80 см, широко распространенное во всех районах Кавказа, а также в степной зоне и в лесостепи Европейской части России [1]. Лекарственным сырьем данного растения служат корни. В настоящее время фармацевтической промышленностью России выпускается стальника настойка, которая вызывает кратковременное снижение артериального давления, суживает периферические сосуды, усиливает диурез, снижает хрупкость капилляров и способствует сокращению времени кровотечения, хотя и не оказывает влияния на скорость свертывания крови. Фармакологическое действие стальника корней объясняется наличием в них флавоноидов, в том числе ононина [5]. Наряду со стальника полевого корнем может выступить в качестве лекарственного средства и трава, которая применяется в народной медицине при заболеваниях почек и мочевыводящих путей, нервной системы, кожи, нарушениях обмена веществ, функций иммунной системы. Известно также, что стальника травы настоем обладает желчегонным, анестезирующим, противовоспалительным и гемостатическим действием [3]. В химическом отношении надземная часть данного растения более богата биологически активными веществами, чем подземная [4]. В связи с вышеизложенным объектом наших исследований стала стальника полевого трава, которая, наряду с корнем, может быть использована в медицинской практике.

На сегодняшний день наиболее популярной формой фитопрепаратов, выпускаемых отечественными фармацевтическими фабриками, являются жидкие экстракты. Как известно, первой стадией получения большинства лекарственных средств растительного происхождения, в том числе жидких экстрактов, является стадия экстрагирования, в которой ключевую роль играет подготовка сырья и природа экстрагента. Для получения извлечения из растительного сырья при производстве жидких экстрактов регламентируются Фармакопеей и используются водные растворы спирта этилового. Поэтому первым предварительным этапом исследований по возможности применения в медицине надземной части стальника полевого травы стал выбор оптимальной концентрации спирта этилового для получения жидкого экстракта.

Ранее была определена и подтверждена нами фаза вегетации рассматриваемого растения, в которой накапливается максимальное количество биологически активных веществ – фаза цветения [2]. Поэтому надземную часть стальника заготавливали во время его цветения и использовали в данной экспериментальной работе. Высушенную и измельченную стальника траву экстрагировали водой (для сравнения), 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% спиртами этиловыми и определяли содержание экстрактивных веществ в соответствии с методикой ГФ XI.

Для сравнительной оценки устанавливали также выход экстрактивных веществ из корней, используя 70% спирт этиловый – экстрагент для получения официальной настойки стальника.

Параллельно, для большей объективности получаемых результатов и снятия влияния параметра температурного воздействия, проводили экстракцию стальника травы методом классической мацерации в соотношении сырье – экстрагент 1:50 перечисленными водно-спиртовыми растворами в указанных выше концентрациях. Настаивание сырья проводили до равновесного состояния с последующим определением выхода экстрактивных веществ или, точнее для этого случая, «сухого остатка». Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты определения экстрактивных веществ в водно-спиртовых извлечениях стальника полевого травы\***

Способ определения	Выход (%) экстрактивных веществ, извлекаемых								
	Вода	Экстрагент							
		Спирт этиловый							
		30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	95%
По методике ГФ XI	28,46	31,27	31,71	33,48	34,21	30,23	23,75	20,65	18,18
Настаиванием	25,24	23,02	23,77	25,40	26,45	23,35	21,33	16,12	10,04

\* *Примечание: в подземной части стальника полевого содержание биологически активных веществ, извлекаемых 70% спиртом этиловым, составило 30,73%.*

Из полученных данных видно, что максимальное содержание экстрактивных веществ в вытяжках наблюдается при экстрагировании травы спиртом этиловым 50-60% концентрации. Следует отметить, что по содержанию биологически активных веществ надземная часть растения не уступает подземной, что лишний раз подтверждает потенциальную перспективность использования стальника полевого травы.

Таким образом, наиболее приемлемым экстрагентом для получения препарата из надземной части стальника является спирт этиловый 50-60% концентрации. Вместе с тем, для окончательного выбора оптимального экстрагента в производстве жидкого экстракта необходимо провести сравнительную оценку и дальнейшие исследования в отношении качественного и количественного состава основных групп биологически активных веществ, в частности, флавоноидов, извлекаемых водно-спиртовыми растворами.

#### **Библиографический список**

1. Гончарова, Т.А. Энциклопедия лекарственных растений. Лечение травами: В 2-х т. / Т.А. Гончарова. – М.: Изд. Дом МСП, 1997. – Т. 2. – С. 36-38.
2. Давитаян, Н.А. Целесообразность и возможность использования в медицине травы стальника полевого / Н.А. Давитаян, А.М. Сампиев // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 8-го Междунар. съезда 21-23 июня 2004 г., Миккели, Финляндия. – СПб.: ВВМ, 2004. – С. 424-426.
3. Дикорастущие полезные растения России / Под ред А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб.: СПХФА, 2001. – С. 283-284.
4. Ковалев, В.Н. Фармакогностическое изучение некоторых видов стальника: Автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / В.Н. Ковалев. – Харьков, 1979. – 25 с.
5. Лекарственные растения в гастроэнтерологии / Зинченко Т.В., Стахив И.В., Мякушко Т.Я. и др. – Киев: Наук. Думка, 1989. – С. 119-120.

УДК 615.456.3+615.454.2

**Ю.Т. Демченко, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова, Т.В. Афанасьева**

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

### **Разработка твёрдых эмульсионных композиций и суппозиториев на их основе**

Среди лекарственных форм, предназначенных для ректального применения, наиболее распространенными являются суппозитории. Лекарственные препараты в форме суппозиториев удобны для приёма, компактны, легко дозируются и, при правильном выборе вспомогательных веществ (основы), характеризуются высокой биодоступностью.

На сегодняшний день в промышленном производстве суппозиториев используют две основные группы суппозиторных основ. Липофильные основы (витепсол, Massa Estarinum, гидрогенизированные пальмоядровое, кокосовое и хлопковое масла, лазупол) обладают физиологической индифферентностью, хорошими структурно-механическими свойствами, оптимальным соотношением температур плавления и затвердевания. Однако основным недостатком этих основ является низкая растворяющая способность по отношению ко многим био-

логически активным соединениям, имеющим гидрофильную природу, тогда как растворимость лекарственных веществ в основе в значительной степени определяет их биодоступность [1].

Способностью растворять полярные вещества обладают гидрофильные полиэтиленгликолевые (полиэтиленоксидные) основы, отличающиеся также рядом других преимуществ. Но, вследствие высокой гигроскопичности, полиэтиленгликоли (ПЭГ) интенсивно поглощают влагу и оказывают обезвоживающее действие на слизистые оболочки, вызывая анафизиологический осмос. Кроме того, полиэтиленгликолевые основы не совместимы с некоторыми веществами из-за возможности химического взаимодействия [1,2]. Поэтому существует необходимость поиска новых суппозиторных основ, позволяющих вводить гидрофильные лекарственные вещества в состав суппозитория в растворенном состоянии.

Одним из направлений такого поиска является исследование новых вспомогательных веществ в качестве компонентов суппозиторных основ [2]. Иной подход реализуется путем введения водных растворов лекарственных веществ в суппозитории по типу эмульсии [3]. Использование суппозиторных основ дифильного типа (эмульсионных основ) позволяет также преодолеть трудности, связанные с сочетанием в одном препарате водорастворимых веществ.

Однако указанное направление в технологии суппозитория разработано недостаточно и в отечественной литературе практически не описано. Поэтому исследования в области создания дифильных (эмульсионных) суппозиторных основ являются актуальными.

#### **Экспериментальная часть**

Целью настоящей работы явилось создание дифильных суппозиторных основ, представляющих собой твердые эмульсии, а также разработка суппозитория на эмульсионной основе, содержащих жирорастворимые биологически активные вещества.

#### **Материалы и методы исследований**

Для получения эмульсий использовали витепсол Н15 и витепсол W35 (липофильный компонент); 50% водные растворы глицерина, пропиленгликоля (ПГ), ПЭГ-400 и ПЭГ--1500 (гидрофильный компонент); глицерина моностеарат (МГД), спирты высшие жирные оксиэтилированные (препарат ОС-20), ланолин, твин-80, масло касторовое оксиэтилированное (RO-40), масло касторовое гидрогенизированное оксиэтилированное (RH-410), эмульгатор Т2 и эмульгатор № 1.

В качестве водорастворимого лекарственного вещества в суппозитории на эмульсионной основе вводили метилурацил, а в качестве жирорастворимого биологически активного компонента – облепиховое масло.

Коллоидную устойчивость эмульсионных композиций в расплавленном состоянии оценивали по изменению внешнего вида при термостатировании ( $t=40\pm 2^\circ\text{C}$ ). Эмульсию считали стабильной, если после термостатирования в пробирках, заполненных на 2/3 объема испытуемой эмульсией, в течение 3-х часов не наблюдалось выделения водной фазы и образования слоя жировой фазы более 0,5 см.

Однородность, температуру плавления и температуру затвердевания суппозиторных основ и суппозитория определяли согласно ГФ IX [4].

Определение твердости суппозиторных основ и суппозитория проводили на приборе SBT фирмы «Erweka».

Реологические свойства расплавленных суппозиторных основ исследовали на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами марки «Реотест-2».

Высвобождение метилурацила из суппозитория изучали методом диализа через полупроницаемую мембрану. Содержание метилурацила в диализате определяли методом прямой спектрофотометрии при длине волны 260 нм и толщине поглощающего слоя 1 см.

#### **Результаты и их обсуждение**

Оптимальное сочетание растворяющей способности гидрофильных основ и физиологичности липофильных может быть достигнуто путем получения эмульсий типа «вода в масле», где в качестве дисперсионной и, в данном случае, формообразующей твердой среды выступает жировая основа, а в качестве дисперсной фазы – полярный растворитель.

Витепсол, использовавшийся как липофильная составляющая эмульсионной основы, является продуктом, наиболее широко применяемым для производства суппозитория, в том числе и в отечественной промышленности. В химическом отношении он представляет собой смесь моно-, ди- и триглицеридов насыщенных высших жирных кислот ( $C_{12}-C_{16}$ ), получаемых этерификацией растительных жирных кислот и глицерина или переэтерификацией природных жиров. Витепсол быстро затвердевает после расплавления, не подвергается полиморфным превращениям и хорошо эмульгирует водные растворы [1]. Выбор в качестве гидрофильного компонента водных растворов глицерина, пропиленгликоля и полиэтиленгликолей был обусловлен тем, что многие лекарственные вещества лучше растворяются в смесях воды с подобными полярными жидкостями. Кроме того, глицерин и пропиленгликоль оказывают увлажняющее действие на кожу и слизистые оболочки.

Суппозиторные основы должны обладать необходимой твердостью, обеспечивающей сохранность формы суппозитория при хранении и транспортировке и возможность введения в организм. Экспериментально было установлено, что твердость дифильной эмульсионной основы уменьшается с увеличением содержания полярной (жидкой) фазы. Наибольшее содержание полярной фазы, при котором полученная эмульсия сохраняет достаточную твердость, составляет 50% от массы жировой фазы.

Были исследованы композиции с различным сочетанием полярных фаз и эмульгаторов. В случае образования устойчивых эмульсий оценивали их внешний вид, однородность и твердость. Составы твердых эмульсий, обладающих оптимальным соотношением названных свойств, приведены в табл. 1. Устойчивые эмульсии были получены в диапазоне содержания эмульгаторов от 12,5 до 5%.

**Таблица 1 – Составы твердых эмульсий, полученных на основе витепсол**

№	Жировая фаза	Полярная фаза*	Эмульгаторы**
1	Витепсол Н15	50% р-р глицерина	Ланолин – твин-80 (60:40)
2	Витепсол Н15	50% р-р ПГ	Ланолин – твин-80 (60:40)
3	Витепсол Н15	50% р-р ПЭГ-400	МГД – ОС-20 (80:20)
4	Витепсол Н15	50% р-р ПЭГ-1500	МГД – ОС-20 (80:20)
5	Витепсол Н15	50% р-р глицерина	Ланолин – РО-40 (80:20)
6	Витепсол W35	50% р-р глицерина	Ланолин – RH 410 (80:20)

*Примечание:* \* – массовое соотношение жировая фаза – полярная фаза (1:0,5); \*\* – количество эмульгатора – от 5 до 12,5%.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что природа полярной фазы влияет на выбор вида эмульгаторов и их соотношения. Для систем, в состав которых входили ПЭГ-400 и ПЭГ-1500, наиболее устойчивые эмульсии, отвечающие требованиям, предъявляемым к суппозиторным основам, образовывались при использовании эмульгаторов МГД – ОС-20, для систем с ПГ: ланолин – твин-80. В случае систем, где полярным компонентом являлся раствор глицерина, было получено несколько устойчивых твердых эмульсионных композиций, стабилизированных смесями эмульгаторов: ланолин – твин-80, ланолин РО-40, ланолин – RH-410. Получить устойчивые твердые эмульсии с использованием широко применяемых в технологии суппозитория эмульгаторов Т-2 и № 1 не удалось.

Для разработки суппозитория на основе твердых эмульсий были выбраны композиции № 5 и № 6 (табл. 1), для которых были отмечены наилучшие показатели по критериям «однородность» и «внешний вид». Составы и свойства этих композиций представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Составы и свойства эмульсионных суппозиторных основ с витепсолом и глицерином**

Основа	Композиция №1	Композиция №2
<b>Состав эмульсионной основы</b>		
Витепсол, г	9	9
50% раствор глицерина, г	4,5	4,5
Ланолин, г	0,64	0,64
Масло касторовое гидрогенизированное оксиэтилированное (RH-410), г	—	0,16
Масло касторовое оксиэтилированное (RO-40), г	0,16	-
<b>Свойства полученных эмульсионных основ</b>		
Внешний вид	твёрдая при комнатной температуре, однородная масса бледно-желтого цвета	твёрдая при комнатной температуре, однородная масса бледно-желтого цвета
Устойчивость при 40°C	100%	100%
Твердость, кг	2,1±0,25	2,5±0,25
Температура плавления, °C	31,5-32,5	31-32
Температура застывания, °C	27,0	26,5

Характер реологических кривых, снятых при различных температурах (рис. 1), показывает, что при температуре проведения технологического процесса (50°C) эмульсионная суппозиторная основа характеризуется ньютоновским типом течения и не проявляет структурированности. Однако при этой температуре эмульсионная основа обладает более высоким значением вязкости, чем витепсол (рис. 2). Следовательно, её использова-

ние должно снизить скорость седиментации частиц суспендированных веществ и обеспечить более равномерное распределение лекарственного вещества в суппозиторной массе.

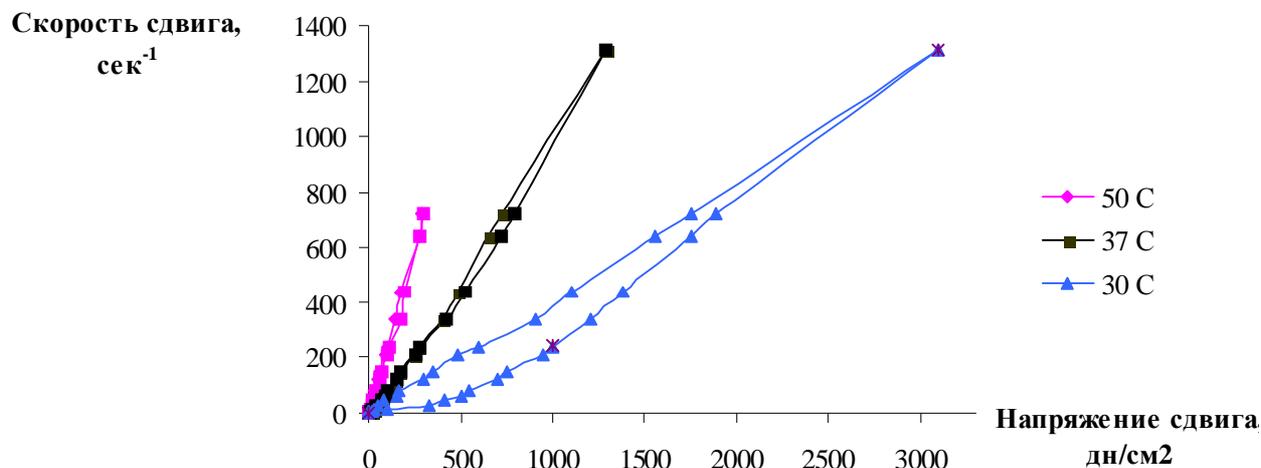


Рисунок 1 – Реограмма течения эмульсионной основы при различных температурах

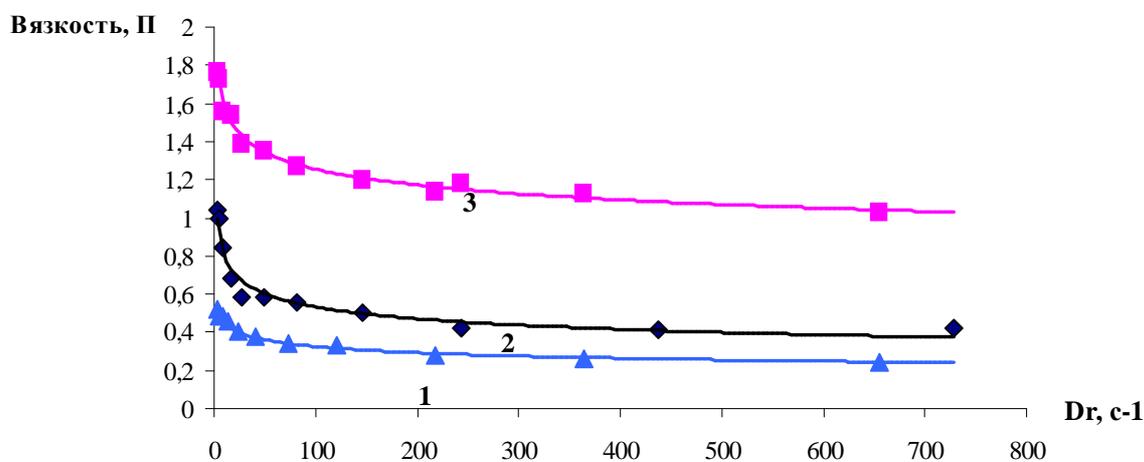


Рисунок 2 – Зависимость вязкости суппозиторных основ от скорости сдвига:  
1 – витепсол при  $t=50^{\circ}\text{C}$ ; 2 – эмульсионная основа при  $t=50^{\circ}\text{C}$ ; 3 – эмульсионная основа при  $t=37^{\circ}\text{C}$

При уменьшении температуры вязкость и структурированность системы увеличиваются. Для розлива суппозиторной массы может быть рекомендована температура  $35-37^{\circ}\text{C}$ , когда основа еще обладает достаточной для заполнения формы текучестью, а последующее охлаждение приводит к быстрому затвердеванию суппозитория.

Для разработки модельных суппозиториях на эмульсионной основе, содержащих одновременно водо- и жирорастворимые биологически активные вещества, были выбраны метилурацил и облепиховое масло. Метилурацил обладает анаболической и антикатаболической активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации, заживление ран, стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты, эритро- и лейкопоэз, оказывает противовоспалительное действие [5]. Метилурацил легко растворим в воде ( $0,9 \text{ г}/100 \text{ мл}$ ), поэтому в необходимой дозировке его приходится вводить в виде суспензии.

Облепиховое масло широко применяется в гастроэнтерологии как средство, обладающее регенеративной способностью, ускоряющее эпителизацию и стимулирующее рост грануляций при повреждениях слизистых

оболочек, оказывающее антибактериальное действие, защищающее биологические мембраны от повреждающего действия химических агентов [5].

Комплексные препараты метилурацила и облепихового масла используются в проктологической и гинекологической практике для лечения проктитов, ран прямой кишки после различных операций, вульвитов, кольпитов, эрозий шейки матки (пенный аэрозольный препарат – «Гипозоль»). По-видимому, эффективность этого сочетания обусловлена тем, что облепиховое масло обеспечивает общий регенеративный и антиоксидантный фон для усиления ранозаживляющего и репаративного действия метилурацила.

Состав и свойства полученных суппозиториев приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 4 – Состав на один суппозиторий массой 2 г

Метилурацил, г	0,50
Облепиховое масло, г	0,08
Витепсол W35, г	0,80
Глицерин, г	0,21
Вода очищенная, г	0,21
Ланолин, г	0,16
Масло касторовое гидрогенизированное оксиэтилированное (RH-410), г	0,04

Таблица 5 – Показатели качества суппозиториев с метилурацилом и облепиховым маслом

Внешний вид	Суппозитории оранжевого цвета торпедообразной формы
Однородность	Однородны
Твердость, кг	1,7±0,25
Отклонение от средней массы, %	±1,3
Температура плавления, °С	31-32,5
Температура застывания, °С	26
Время полной деформации, мин	5
Устойчивость при t=40°С, %	100

Исследование высвобождения метилурацила из полученных суппозиториев в сравнении с промышленно выпускаемыми суппозиториями на основе витепсола (производство ОАО «Биосинтез») и суппозиториями на основе сочетания витепсола и эмульгаторов (рис. 3) показало, что скорость высвобождения увеличивается при введении поверхностно активных веществ и становится наибольшей в случае эмульсионной основы.

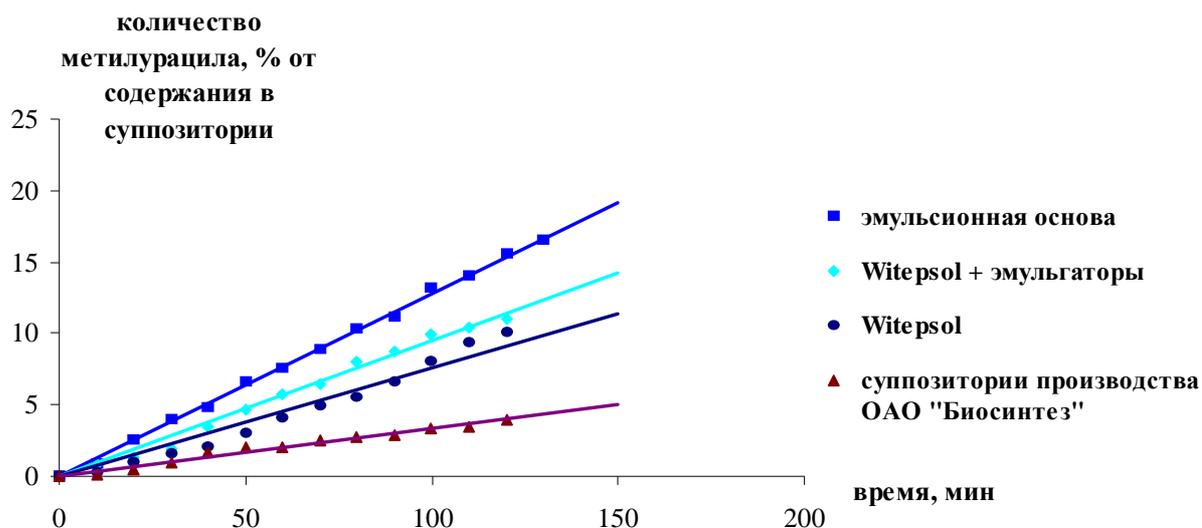


Рисунок 3 – Высвобождение метилурацила из суппозиториев на различных основах

Таким образом, на основании проведенных исследований, разработан способ получения устойчивой твердой эмульсии, которая по своим физико-химическим и структурно-механическим свойствам удовлетворяет

требованиям, предъявляемым к основам для суппозиториев. Определены оптимальные соотношения эмульгаторов, жировой и водной фаз, обеспечивающие необходимую устойчивость и твердость эмульсий.

Разработан способ введения метилурацила и облепихового масла в твердые эмульсионные системы. В опытах *in vitro* доказано, что скорость высвобождения метилурацила из суппозиториев на эмульсионной основе значительно превосходит скорость его высвобождения из суппозиториев на основе витепсола.

#### Библиографический список

1. Цагарейшвили, Г.В. *Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: ректальные препараты* / Г.В. Цагарейшвили. – Тбилиси: Мецниерба, 1987. – 264 с.
2. Столпер, Ю.М. *Разработка вагинальных суппозиториев антимикробного действия на новых гидрофильных основах* / Ю.М. Столпер // *Фармаком.* – 2001. – № 3. – С. 85-92.
3. *US Patent 4871777 Emulsifying composition for suppository bases and suppositories produced therefrom*, 1989.
4. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекар. раст. сырье / МЗ СССР.* – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
5. *РЛС-АПТЕКАРЬ.* – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: «РЛС-2001», 2001. – 1584 с.

УДК 615.281.012:615.322:582.998.2

М.М. Дзаурова, А.М. Сампиев, М.Р. Хочава

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар

### Сравнительная оценка традиционного и вакуум-фильтрационного способа получения календулы настойки

В настоящее время календулы настойку (1:10) на 70% спирте этиловом получают методом перколяции [1]. Сам процесс экстрагирования в технологии настойки занимает 48-56 часов, а истощение сырья по экстрактивным веществам едва достигает 70-75%. В сравнении с традиционно используемыми методами экстрагирования, вакуум-фильтрационный способ экстракции, основанный на принципах растворения и смыва веществ с высококоразвитой поверхности растительного материала в динамически неравновесных условиях, позволяет резко сократить время экстракции, повысить выход экстрактивных и действующих веществ до 90-95% от содержания в сырье [2,3]. Поэтому ускорение процесса получения 70% спиртового извлечения из цветков, повышение эффективности экстракции является рациональным подходом к использованию данного вида сырья ноготков.

Целью работы явилось сравнение двух методов экстрагирования сырья для получения календулы настойки. Для работы использовали измельченные ноготков цветки на бичевой мельнице и двухвалковой дробилке до размера частиц 3,0 и 1,0 мм соответственно. Вальцованное сырье использовали для вакуум-фильтрационного способа экстрагирования, а измельченное – для получения настойки методом перколяции (подготовка сырья в последнем случае была приближена к промышленному варианту). Результаты сравнительного исследования технологических свойств ноготков цветков, измельченных различными способами, представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты сравнительного определения технологических показателей ноготков цветков, измельченных двумя способами

Технологические показатели	Значения показателей для ноготков, измельченных	
	На двухвалковой дробилке	На бичевой мельнице
Средний диаметр частиц	0,03	0,15
Удельная плотность	0,840	0,845
Объемная масса	0,41	0,28
Насыпная масса	0,61	0,39
Количество частиц в 100 г сырья	44,09-105	0,35-105
Суммарная поверхность частиц (100 г)	23809,52	4733,73
Удельная поверхность материала	238,10	47,34
Пористость	0,51	0,67
Порозность	0,33	0,28
Свободный объем слоя	0,28	0,54
Сыпучесть	1,76	0,13
Угол естественного откоса	42	16
Коэффициент поглощения	1,25	1,80
Коэффициент вымывания	0,59	0,27

Из приведенных данных видны значительные технологические преимущества вальцованного сырья. Так, суммарная поверхность частиц тонкоизмельченных ноготков цветков почти в 5 раз превышает традиционно

подготовленные, т.е. вальцованное сырье гораздо доступнее для более быстрого и полного контакта с экстрагентом.

Для сравнения двух методов экстрагирования по 100 г сырья соответствующей подготовки равномерным слоем укладывали в перколятор и фильтрационный экстрактор. Далее собирали в отдельности по 100 мл извлечений 10 сливов: в течение 48 часов – в случае перколяции и 5 часов – вакуум-фильтрационным методом. По содержанию экстрактивных веществ в каждом сливе устанавливали эффективность экстракции. Результаты исследования представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Сравнительная характеристика эффективности экстракции при получении календулы настойки традиционным и вакуум-фильтрационным способами**

№ сливов	Эффективность по экстрактивным веществам, %	
	Перколяционный способ	Вакуум-фильтрационный способ
1	31,44	50,18
2	17,11	20,48
3	12,77	10,27
4	5,93	5,13
5	2,08	2,96
6	1,93	1,03
7	0,79	0,87
8	0,51	0,75
9	0,40	0,55
10	0,35	0,42
1-10	73,31	92,64

Как следует из приведённых данных, вакуум-фильтрационный способ на 15-18% больше истощает сырье, чем перколяционный. Кроме того, использование фильтрационного метода позволяет получить календулы настойку в 10 раз быстрее. При условии применения вакуум-фильтрации в вышеописанных условиях, содержание экстрактивных веществ в календулы настойке можно нормировать не ниже 3,15%, а в случае традиционной технологии этот показатель уменьшится до 2,4% соответственно. Таким образом, предлагаемый вариант получения 70% спиртового извлечения ноготков вакуум-фильтрацией предполагает не только увеличение скорости получения продукта, но и улучшение качества настойки.

#### **Библиографический список**

1. *Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация* / Под ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб.: Спе. Лит, 2001. – 223 с.
2. *Прокопенко, А.П. Современное состояние и пути повышения уровня фитохимических производств. Сообщение 2. Технология и технологическая документация* / А.П. Прокопенко, П.П. Ветров, Г.А. Жуков // *Фармаком.* – 1993. – № 6-7. – С. 16-25.
3. *Фильтраційна екстракція та її апаратурне оснащення. Повідомлення IV* / Попова Т.П., Аммосов О.С., Литвиненко В.І., Мишев В.М // *Фармац. журн.* – 1999. – № 6. – С. 91-95.

УДК 615.451.1:582.675.1].014

**Е.Е. Елисеенко, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Усовершенствование технологического процесса производства экстракта пиона уклоняющегося**

Пион уклоняющийся (*Paeonia anomala*) относится к семейству пионовых (*Paeoniaceae*). В природе он произрастает преимущественно в Сибири, очень редко на севере европейской части России. Встречается в пойменных и разреженных лиственных и смешанных лесах, по опушкам, на таежных лугах, среди древесной растительности в горах, как одиночно, так и группами [2].

В корнях растения найдено до 1,6% эфирного масла, в состав которого входят пеонол, растворимый в спирте, эфире и хлороформе, метилсалицилат, бензойная и салициловая кислоты. В корнях содержится также крахмал до 78,5%, гликозид салицин, сахар – до 10%, танин и следы алкалоидов. В листьях содержится аскорбиновая кислота – до 0,3%, в цветках – до 1%. В семенах найдено до 27% жирного масла. Также в траве, корнях и корневищах содержатся иридоиды до 3,5% [2].

Настойку пиона уклоняющегося применяют в качестве седативного средства при неврастенических состояниях с явлениями повышенной возбудимости (инволюционные неврозы, остаточные явления травматиче-

ской энцефалопатии, невротические состояния при гипертиреозе), при бессоннице, фобических и ипохондрических состояниях и вегетативно-сосудистых нарушениях различной этиологии. Настойка из травы пиона менее активна, чем настойка из его корней [1,2].

Из травы, корневищ и корней пиона уклоняющегося промышленностью выпускается 10% настойка на 40% спирте этиловом (в соотношении 1:10) [1]. Однако существующая технология получения настойки имеет ряд существенных недостатков, одним из которых является появление труднорастворимого осадка при хранении.

Согласно литературным данным, основными действующими веществами пиона уклоняющегося являются иридоиды, содержание которых определяют по методике, описанной в ВФС 42-588-98 в пересчёте на пеониифлорин [1].

Целью наших исследований явилось изучение оптимальных условий экстракции травы, корневищ и корней пиона уклоняющегося при получении настойки.

В качестве способа экстракции был выбран метод дробной мацерации [3], используемый согласно регламента Краснодарской фармацевтической фабрикой при получении указанной настойки, который включает следующие стадии технологического процесса:

- подготовка исходных материалов;
- получение извлечения;
- очистка извлечения от балластных веществ;
- рекуперация этанола;
- фасовка и упаковка.

Метод дробной мацерации заключается в следующем: общее количество экстрагента делят на 3-4 части и последовательно настаивают сырье с первой частью экстрагента 24 часа, затем через 1,5 часа со второй, третьей и четвертой, каждый раз сливая извлечения. Такое проведение процесса экстрагирования позволяет при меньших затратах времени полнее истощить сырье, так как постоянно поддерживается высокая разность концентраций в сырье и экстрагенте [3,4,5].

Было изучено влияние степени измельчения сырья и концентрации спирта этилового на выход иридоидов в пересчёте на пеониифлорин. Соотношение сырья и экстрагента оставалось при этом постоянным 1:10. Результаты наших исследований представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1 – Влияние степени измельчения сырья на выход иридоидов**

Степень измельчения сырья, мм	Содержание иридоидов, %
0,5-1,0	2,42
1,0-2,0	2,52
2,0-3,0	2,60
3,0-5,0	2,58
5,0-7,0	2,23
7,0 и более	1,98

**Таблица 2 – Влияние концентрации спирта этилового на выход иридоидов**

Концентрация спирта этилового, %	Содержание иридоидов, %
30	2,18
40	2,52
50	2,50
60	2,43
70	2,10
80	1,92

Как следует из полученных данных, оптимальными условиями для получения настойки пиона уклоняющегося является измельчение сырья до 2-3 миллиметров, экстрагент спирт этиловый в концентрации 50%.

При указанной степени измельчения и концентрации спирта была получена настойка пиона уклоняющегося в соотношении 1:10, проверка которой при хранении показала, что выпадения осадка не наблюдается и содержание иридоидов в настойке соответствует требованиям ВФС 42-588-98.

#### **Библиографический список**

1. ВФС 42-588-98. Настойка пиона уклоняющегося.
2. Шретер, А.И. Правила сбора и сушки лекарственных растений: Сборник инструкций / Шретер А.И. – М.: Медицина, 1985. – С. 194-197.

3. *Промышленная технология лекарств* / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др. – Харьков: Издательство НФАУ, 2002. – Т. 2. – С. 85-87.
4. *Муравьев, И.А. Технология лекарств* / И.А. Муравьев. – М.: Медицина, 1980. – Т. 1. – С. 187-190.
5. *Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного растительного сырья* / В.Д. Пономарев. – М., 1976. – 195 с.

УДК 661.123:615.45.012/.014:542.78

**И.Н. Зилфикаров, А.М. Алиев, В.А. Северцев, В.А. Челомбитько**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск  
Институт физики Дагестанского научного центра РАН, г. Махачкала  
Межрегиональный центр «Адаптация», г. Санкт-Петербург

## Перспективы сверхкритических флюидных технологий в фармацевтической практике

Сжатые газы, как растворители, обладают рядом интересных свойств, которые обуславливают все возрастающий к ним интерес. Еще в конце XIX века стало известно, что многие газы при температурах, выше их критических, и повышенных давлениях растворяют в себе различные вещества. Однако до сих пор газовые растворители изучены значительно слабее, чем жидкие. Объясняется это тем, что применение высокого давления как в лабораторных, так и в промышленных условиях, началось сравнительно недавно. При низких же давлениях газы не являются растворителями.

Характерной особенностью сжатых газов как растворителей является то, что их растворяющей способностью можно легко управлять, меняя степень сжатия газа. При изотермическом сжатии газ становится более сильным растворителем, а при изотермическом снижении его давления – более слабым. С изменением степени сжатия газа изменяются и его селективные свойства. Так как при низких давлениях газы не являются растворителями, то их регенерация из раствора может осуществляться лишь путем снижения давления до некоторой величины. При этом из газа выделяется все, что в нем было растворено. Легкость регенерации выгодно отличает сжижено-газовые экстрагенты от традиционных.

В критической точке восприимчивость системы к внешним воздействиям максимальна. Вблизи критической точки появляются и многие другие уникальные особенности критического состояния вещества, обусловленные аномальным развитием флуктуаций и устремлением радиуса их корреляции в бесконечность. Другое важное свойство – обезличенность индивидуальности вещества по мере приближения к критической точке. Характер проявляемых свойств определяется степенью приближения к критическим условиям, а не индивидуальностью вещества и даже не типом фазового равновесия. Сочетание этих двух особенностей создает уникальные возможности для реализации различных путей извлечения, разделения и концентрирования с использованием критических фаз, что составляет основу для создания безреагентных, а, соответственно и безотходных путей переработки [9].

В многокомпонентных системах с приближением термодинамических параметров к критической точке растворителя начинается предкритическое межфазное перераспределение вещества, которое можно использовать для целей извлечения, разделения и концентрирования. В предкритической области параметров состояния вещества многокомпонентные системы можно разделить на составляющие компоненты простым изменением давления и температуры. Это явление нашло себе применение для процессов разделения таких сложных систем, как комплексы биологически активных веществ и разделение сырой нефти на её составляющие и т.д. В работе [10] показано предкритическое разделение тотального экстракта на семь составляющих его фракций. В литературе встречается много работ, посвященных околокритической экстракции [11,12]. Изменением температуры и давления растворителя комплекс биологически активных веществ можно разделить на десятки его составляющих. Среди процессов экстракции через не критическую поверхность раздела в критические фазы наибольшее распространение получили процессы сверхкритической флюидной экстракции (СФЭ). При СФЭ из растворов возможно выделение ценных компонентов в виде чистых веществ, легко осуществить переход от экстракции к рекстракции путем градиентного сброса давления [9].

Определение сверхкритического флюида можно дать, исходя из фазовой диаграммы (рис. 1), на которой выделены области, соответствующие твердому, жидкому и газообразному состояниям вещества. При температуре выше критической пар и жидкость имеют одну и ту же плотность, и флюид нельзя перевести в жидкое состояние посредством повышения давления. Область, соответствующая сверхкритическому состоянию, т.е. такому состоянию, при котором не происходит смены фаз, заштрихована. Таким образом, определение сверхкритического флюида является произвольным, поскольку по мере повышения температуры при постоянном давлении (т.е. переход через вертикальную линию на рис. 1) происходит непрерывный переход жидкость – сверхкритический флюид, а по мере увеличения давления при постоянной температуре (т.е. переход через горизонтальную линию на рис. 1) имеет место непрерывный переход газ – сверхкритический флюид.

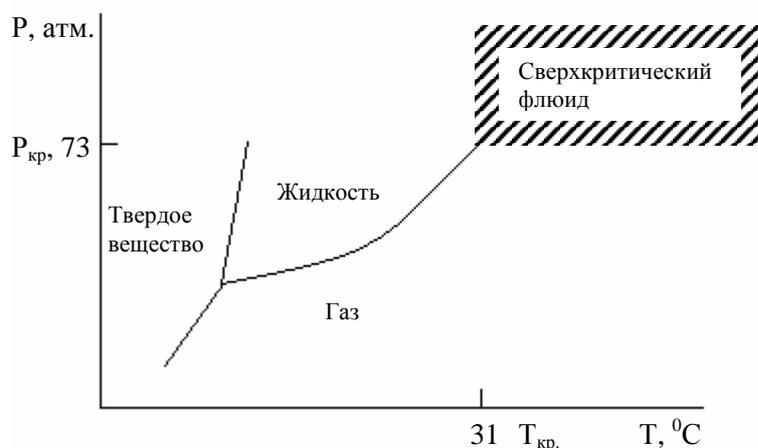


Рисунок 1 – Фазовая диаграмма диоксида углерода

В табл. 1 указаны некоторые вещества, пригодные для сверхкритической флюидной экстракции (СФЭ). Помимо критических температур и давлений важными являются также такие свойства сверхкритических флюидов, как плотность и вязкость. Выше критической точки по плотности и растворяющей способности вещество приближается к жидкости, по вязкости оно ближе к газу, а его коэффициент диффузии имеет промежуточное значение между соответствующими величинами для газа и жидкости (табл. 2). Поскольку межмолекулярные взаимодействия в них достаточно сильны, сверхкритические флюиды способны растворять и извлекать ряд веществ, даже если они имеют высокую молекулярную массу и слабую летучесть.

Таблица 1 – Физические параметры некоторых соединений

Флюид	Критическая температура $T_{кр.}, ^\circ\text{C}$	Критическое давление $P_{кр.}, \text{атм.}$	Критическая плотность $\rho_{кр.}, \text{г/см}^3$	Плотность при 400 атм. $\rho_{400}, \text{г/см}^3$	Плотность жидкости $\rho_{ж.}, \text{г/см}^3$
CO <sub>2</sub>	31,3	72,9	0,47	0,96	0,93 (63,4 атм., 25 °C)
CCl <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	111,8	40,7	0,56	1,12	1,53 (нас., -45,6 °C)
CHF <sub>3</sub>	25,9	46,9	0,52	-	1,51 (нас., -100 °C)

Таблица 2 – Зависимость физических параметров вещества от агрегатного состояния

Подвижная фаза	Плотность, г/см <sup>3</sup>	Вязкость, Па	Коэффициент диффузии, см <sup>2</sup> /с
Газ	$\sim 10^{-3}$	0,5 – 3,5 ( $\times 10^{-4}$ )	0,01 – 1,0
Сверхкритический флюид	0,2 – 0,9	0,2 – 1,0 ( $\times 10^{-3}$ )	3,3 – 0,1 ( $\times 10^{-4}$ )
Жидкость	0,8 – 1,0	0,3 – 2,4 ( $\times 10^{-2}$ )	0,5 – 2,0 ( $\times 10^{-3}$ )

Термодинамические причины повышения растворяющей способности по мере приближения к критической точке удобно рассмотреть на примере простейшей бинарной системы, где растворителем является газ. В этом случае для растворения чистого вещества в газе в изотермических условиях (в зависимости от давления P) растворимость второго компонента (N<sub>2</sub>) меняется в соответствии с уравнением:

$$\left(\frac{\partial N_2}{\partial P}\right)_{T,s} = \frac{v_2^0 - \left[ v - (1-N_2) \frac{(\partial P/\partial N_2)_{T,v}}{(\partial P/\partial v)_{T,N_2}} \right]}{(\partial \mu_2/\partial N_2)_{T,P}} \quad (1)$$

где  $\mu_2$  – химический потенциал растворенного вещества,  $v$  – мольный объем раствора. Индекс  $s$  означает дифференцирование вдоль кривой сосуществования.

Уравнение (1) следует из обобщенного уравнения Гиббса-Дюгема [5]. Это уравнение описывает возрастание растворяющей способности сверхкритической фазы в рамках классической термодинамики, обусловленное стремлением к нулю производных  $(\partial P/\partial v)_{T,N_2}$  и  $(\partial \mu_2/\partial N_2)_{T,P}$  в критической точке. Наиболее замечательна при этом роль производной  $(\partial P/\partial v)_{T,N_2}$ . Стремление её к нулю на пути к критической точке чистого растворителя зависит от пути, благодаря чему и термодинамические свойства таких растворов, в частности, парциальные мольные объемы, также зависят от пути. В работе [5] рассматривается стремление  $(\partial P/\partial v)_{T,N_2}$  к нулю вблизи критической точки чистого растворителя в условиях предельного разбавления. Вне этих условий, даже на кривой газ – растворённое вещество производная  $(\partial P/\partial v)_{T,N_2}$  отлична от нуля. Однако из установленного современной флуктуационной теорией единства природы любых критических явлений и увеличения сжимаемости в любых критических условиях следует стремление  $(\partial P/\partial v)_{T,N_2}$  если не к обращению в нуль, то к уменьшению. Это приводит к росту растворяющей способности любых критических фаз. Число максимумов растворимости в системе равно числу критических точек в нем [9].

На эффективность процесса экстракции оказывает влияние направление потока растворителя, по которому сделаны следующие выводы: во-первых, независимо от направления потока, скорость экстракции увеличивается почти линейно со скоростью потока и, таким образом, наряду с растворимостью, внешняя массоотдача должна рассматриваться как важный параметр системы. Во-вторых, несмотря на сильную зависимость от скорости потока, гравитация, помогающая потоку, усиливает значительно скорость экстракции. Этот эффект проявляется более явно при низких числах Рейнольдса и при давлениях ближе к критическому давлению  $\text{CO}_2$ . Это поведение связано с присутствием свободной конвекции [4]. Эффект интенсификации экстракции направлением потока растворителя, совпадающим с гравитацией, интересен с практической точки зрения. Скорости экстракции могут быть значительно увеличены только за счет изменения направления потока, если применяемый процесс проводится при восходящем потоке, при низком числе Рейнольдса и близко к критическому давлению  $\text{CO}_2$ .

Сверхкритическая экстракция аномально чувствительна к введению третьего компонента (соразтворителя) и к химическому взаимодействию (весьма слабому) экстрагируемого вещества с этим компонентом [9,12,14,15]. На процесс экстракции также влияют вещества, находящиеся в растительном сырье. В работе [4] отмечается, например, что если в состав растительной смеси, предназначенной для  $\text{CO}_2$ -обработки, входит сырье, содержащее эвгенол (базилик эвгенольный, гвоздика, перец душистый), то общий выход экстрактивных веществ существенно увеличивается (в 1,2-1,5). Эффект «соэкстракции» наблюдается при смеси  $\text{CO}_2$  с фенолоподобными органическими соединениями, с высшими спиртами, кетонами и другими соединениями: тимол, карвакрол, лимонен, линалилацетат, прохамазулен. СК  $\text{CO}_2$  хорошо растворяет неполярные соединения. Для облегчения СК  $\text{CO}_2$ -экстракции полярных соединений используют модификаторы (соразтворители). В качестве модификаторов могут быть использованы многие химические соединения, в том числе вода, метанол, бензол и др.

Сверхкритические (СК) технологии применяются в настоящее время в экстракции, синтезе и модификации процессов, хроматографии, гомогенном и гетерогенном катализе, неорганическом и органическом синтезе, в процессах формирования покрытий и тонких плёнок. Наиболее распространенные СК растворители – оксид углерода (IV) ( $\text{CO}_2$ ) и вода. Работа с СК  $\text{CO}_2$  с технической точки зрения проще и поэтому с его использованием проводятся около 80% всех работ. Главным достоинством СК  $\text{CO}_2$  является его экологическая чистота, снятие «проблемы остаточного растворителя», возможность тонкого управления растворяющей способностью, изменением температуры и давления. Оксид углерода (IV) имеет низкие критические параметры ( $T=31,1^\circ\text{C}$ ,  $P=7,47$  МПа), не взрывоопасен, не горюч и не считается токсичным газом [4,7].

Экстракты, полученные с помощью сжиженных газов, представляют собой сложные смеси, содержащие жиры, углеводы, сложные эфиры, лактоны, карбонильные соединения, фенолы, витамины, воски, гликозиды, триглицериды и др. Сырьем для производства экстрактов служат цветки, трава, плоды, семена, кора, смешанное сырье (отходы сокового, винодельного, чайного, табачного и др. производств). Для переработки целесообразно использовать воздушно-сухое сырье, содержащее остаточную влагу не более 12-14%, хотя оптимальная влажность для каждого вида сырья специфична. Необходимо измельчение растительного сырья в крупку с последующим лепесткованием, толщина «лепестка» должна быть 0,1–0,2 мм [4].

Сверхкритические фреоновые и  $\text{CO}_2$ -экстракты из эфирно-масличного сырья и его отходов отличаются по составу и свойствам от эфирных масел, полученных традиционным путем. Они в ряде случаев не требуют дополнительной обработки. При экстракции сжиженными газами извлекаются не только летучие компоненты, способные перегоняться с водяным паром, но и ценные нелетучие БАВ, которые обычно остаются не извлеченными традиционными методами в отходах эфирно-масличного производства после отгонки эфирного масла паровой дистилляцией.

Сверхкритическая флюидная экстракция – это способ, который можно использовать разносторонне. Сюда относятся экстракция и фракционирование пищевых жиров и масел, сепарация токоферолов и других антиок-

сидантов, очистка и дезинфекция растительных препаратов и пищевых продуктов от пестицидов, детоксикация, концентрирование и др. СФЭ доказала свою эффективность при извлечении эфирных масел для использования в пищевой, косметической и фармацевтической отраслях [8,15]. Продукты, получаемые из растений этим методом, являются более сильными антиоксидантами по сравнению с экстрактами, полученными классическими методами. Это связано с сохранением в нативном состоянии практически всего спектра извлекаемых веществ, поскольку их контакт с кислородом в процессе переработки сырья максимально ограничен.

В соответствии с современными требованиями в производстве лекарственных препаратов из растительного сырья должны использоваться нетоксичные растворители. Данным требованиям полностью удовлетворяет  $\text{CO}_2$ , который очень хорошо подходит, например, для экстракции сесквитерпеновых лактонов арглабина и леукомизина, являющихся основами получения противоопухолевого препарата «Арглабин» [1] и гиполипидемического препарата «Атеролид» [6].

В работе [3] показано, что СК  $\text{CO}_2$ -экстракты календулы, калины, облепихи и солодки оказывают гепатопротекторное действие. Под влиянием СК  $\text{CO}_2$  экстрактов уменьшается выраженность биохимических синдромов поражения печени, тормозится перекисное окисление липидов и нормализуется интенсивность секреции и выделения желчи.

Основными кислотами, входящими в состав  $\text{CO}_2$ -экстрактов, являются кислоты ненасыщенного ряда. Так, содержание ненасыщенных свободных кислот колеблется от 50,6% в  $\text{CO}_2$ -экстракте тысячелистника, до 86,7% в  $\text{CO}_2$ -экстракте можжевельных ягод. Ненасыщенных кислот в липидной фракции – от 43,3% в  $\text{CO}_2$ -экстракте шалфея лекарственного, до 87% в  $\text{CO}_2$ -экстракте виноградных семян [4].

Компоненты сверхкритического экстракта чеснока благотворно влияют на различные виды адаптивного поведения [2].

$\text{CO}_2$ -экстракты ценны и для пищевой промышленности за счет их высоких бактерицидных свойств по сравнению с экстрактами, полученными традиционными способами. Высокий бактерицидный эффект  $\text{CO}_2$ -экстрактов позволяет использовать их для производства «открытых» консервов типа соусов, приправ, для смягчения режимов стерилизации других консервов [4]. СК  $\text{CO}_2$ -экстракты и СК технологии нашли широкое применение в пищевой и в парфюмерной промышленности, о чем говорят многочисленные работы в литературе [8,14,15].

Использование СК технологий в фармацевтической промышленности является относительно новым, но одним из главных направлений, где особо востребованы экологически чистые технологии. СК технологии можно использовать для экстракции, очистки, фракционирования, для получения микрочастиц [9,11,14]. В технологии фитопрепаратов сверхкритические флюидные экстракты находят применение как биологически активные субстанции природного происхождения. Кроме того, сырье, подвергнутое обработке флюидом, приобретает новые технологические свойства, в частности, оно легко смачивается водой, практически беспрепятственно высвобождая неизвлеченные водорастворимые вещества.

При СК  $\text{CO}_2$  экстракции биологически активных веществ из растительного сырья на эффективность процесса селективной экстракции очень влияют технологические свойства сырья. В зависимости от степени и метода измельчения, вскрытости клеточной структуры сырья, выход экстрактивных веществ значительно различается. Состав экстракта зависит от природы растения и региона, где оно выращено. В связи с этим и наблюдается некоторое расхождение литературных данных процента выхода экстрактивных веществ и качественно-количественного состава экстрактов одного и того же вида растения, выращенного в разных почвенно-климатических условиях [3,4,10,11,15].

#### Библиографический список

1. Адуkenов, С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой (*Artemisia glabella kar. Et. Kir*) / С.М. Адуkenов // *Российский биотехнологический журнал*. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 5-7.
2. Влияние компонентов сверхкритических экстрактов чеснока на различные виды адаптивного поведения / Г.Г. Баригян, О.Б. Бутенко, Д.Ю. Залепугин и др. // *Химия и технология растительных веществ: Материалы II Всерос. конф. 24-27 июня 2002 г.* – Казань, 2002. – С. 38-41.
3. Изучение гепатопротекторной активности растительного сырья, полученного экстракцией сверхкритического углекислотного флюида / Н.Ж. Басченко, И.Ю. Попова, Ф.С. Зарудий и др. // *Сверхкритические флюидные технологии: инновационный потенциал России: Материалы I Междунар. науч.-практ. конф. 29 июня-1 июля 2004 г.* – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 17-19.
4. Касьянов, Г.И. Технологические основы  $\text{CO}_2$  обработки растительного сырья / Г.И. Касьянов // *Пищевая промышленность*. – М., 1994. – 37 с.
5. Кричевский, И.Р. Термодинамика критически бесконечно разбавленных растворов / И.Р. Кричевский. – М.: Химия, 1975. – 56 с.
6. Новый гиполипидемический препарат «Атеролид» / Р.М. Аксарттов, Р.Н. Пак, Н.З. Талжанов и др. // *Фундаментальные проблемы фармакологии: Материалы 2-го съезда фармакологов*. – М., 2003. – Ч. 1. – С. 17.

7. Саид-Галиев, Э.Е. Достоинства и недостатки жидкого и сверхкритического диоксида углерода как растворителя химии / Э.Е. Саид-Галиев, Л.Н. Никитин, А.Р. Хохлов // *Сверхкритические флюидные технологии: инновационный потенциал России: Материалы I Междунар. науч.-практ. конф. 29 июня – 1 июля 2004 г. – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 28-30.*
8. Сенчило, О.П. О возможностях применения сверхкритических технологий в пищевой промышленности / О.П. Сенчило, И.Ю. Попова // *Сверхкритические флюидные технологии: инновационный потенциал России: Материалы I Междунар. науч.-практ. конф. 29 июня – 1 июля 2004 г. – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 40-42.*
9. Юркин, В.Г. Теоретические основы использования особенностей околокритического состояния веществ для целей извлечения, разделения, и концентрирования. Пути околокритической сверхэкстракции / В.Г. Юркин // *Успехи химии. – 1995. – Т. 64, № 3. – С. 56-60.*
10. Aliev A.M., Stepanov G.V. *The Visual Investigation of Solubility of Biological Active Substances / Proc. 9<sup>th</sup> Meeting on Supercritical Fluids, Trieste, Italy, 13-16 June, 2004.*
11. Catchpole O.J., MacKenzie A.N., Rasmussen O.K., Grey J.B. *Extraction of Polyunsaturated Fatty Acids and Fatty Acid Ethyl Esters from Urea Solutions Using Supercritical CO<sub>2</sub> / Proc. Meeting of Supercritical Fluids, 2002, Venice, Italy.*
12. Foster N.R. Mamucari R. Dehdhani F. *Coprecipitation of Pharmaceuticals Using GAS Antisolvent Technique / Proc. Of the 8<sup>th</sup> Meeting on Supercritical Fluids "Chemical Reactivity and Material Processing in Supercritical Fluids", April 14-17, 2002, Bordeaux, France.*
13. *Lipid System Micronization for Pharmaceutical applications by PGSS Techniques / N. Elvassore, M. Flaibani, K. Vezzu, A. Bertuocco, P. Caliceti, A. Samenrato, S. Salmaso // Proc. 6<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. 28-30 April 2003, Versailles, France.*
14. *Supercritical Fluid: Chemical Engineering principles and application / Eds. N.G. Scquires, M.E. Paulaytis // ACS. Symp. Ser. 329, Washington, 1987.*
15. *Supercritical Fluid Science and Technology / Ed. M.E. Paulaytis // ACS. Symp. Ser. 400, Washington, 1989.*

УДК 615.322:582.739.012.07

**А.Л. Казаков, В.М. Волостная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Семена сои шерстистой – возможный источник получения новых лечебно-профилактических средств**

Соя шерстистая (*Glycyne hispida* Max.) семейства бобовых (Fabaceae) является широко распространенной сельскохозяйственной культурой, выращиваемой в России на Северном Кавказе, Дальнем Востоке. Её производство достигает более 100 тыс. тонн.

Из семян сои получают различные соевые продукты: соевое масло, муку, белковые продукты, неферментированные соевые продукты (молоко, творог, сыр), ферментированные соевые продукты (соусы, кисломолочные продукты), соевые экстракты, лецитин и другие функциональные продукты питания, в том числе и биологически активные добавки к пище.

В настоящее время соевые продукты получили признание благодаря их высокой пищевой ценности и лечебно-профилактическим свойствам. Как показывают многочисленные медицинские исследования, продукты из сои снижают уровень холестерина в крови и предотвращают сердечно-сосудистые заболевания, обладают выраженной антисклеротической и антиоксидантной активностями, снижают риск раковых заболеваний, нормализуют обмен веществ [1].

Высокая медико-биологическая эффективность сои объясняется тем, что она содержит целый ряд химических соединений. К ним относятся: белки, аминокислоты, жиры, фосфатиды (лецитин, кефалин), растворимые сахара, крахмал, фитостеролы, фенольные кислоты, тритерпеновые сапонины, флавоноиды, витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, РР, К, Е, С, минеральные вещества. Поэтому среди производства функциональных продуктов питания одно из важнейших мест принадлежит продуктам из сои.

В процессе производства соевого масла из семян образуется большое количество отходов – жмыха (шрота), который идет на корм животных. Однако он может представлять интерес как вторичный источник сырья, содержащий еще значительную часть тех же биологически активных веществ, что и семена сои. Учитывая, что флавоноиды сои обладают выраженной биологической активностью, нами в первую очередь были изучены качественный и количественный состав флавоноидов в шроте семян сои. Для этих целей измельченный жмых сои после обезжиривания петролейным эфиром экстрагировали 96% спиртом этиловым. Извлечения сгущали. Затем методом хроматографии на колонке с полиамидным сорбентом (элюенты – 20-40% спирт этиловый) и препаративной хроматографии на бумаге выделили два вещества изофлавоновой природы, в УФ спектре, дающие один интенсивный и характерный максимум поглощения при 263; 258 нм.

Первое вещество – бесцветные кристаллы, растворимые в метилом спирте, этиловом спирте и нерастворимые в хлороформе, с температурой плавления 255-256°C,  $[\alpha]_D^{20} -22,3^\circ$  (с 0,285; пиридин). На основании данных УФ спектроскопии с помощью ионизирующих и комплексообразующих добавок, кислотного гидролиза,

установлено, что агликон с температурой плавления 290-291°C, его ацетильное производное с температурой плавления 197-199°C идентифицирован как генистеин, а сахарный компонент – Д-глюкоза. В ИК области обнаружены полосы, характерные для конфигурации гликозидной связи и пиранозного цикла Д-глюкозы. Таким образом, вещество 1 идентифицировано как 5,4-диокси-7-О-β-Д-глюкопиранозид изофлавона (генистин).

Вещество второе – бесцветные кристаллы, растворимые в этиловом спирте, нерастворимые в хлороформе, с температурой плавления 235-236°C,  $[\alpha]_D^{20} - 35,6^\circ$  (с 0,175 0,02 н. КОН). При кислотном гидролизе получили агликон с температурой плавления 318-319°C (60,5%), который на основании УФ спектроскопии, температура плавления диметилового эфира (157-158°C), идентифицирован как дайдзеин, а в гидролизе обнаружили Д-глюкозу. Дифференцированной ИК спектроскопией установлено, что глюкоза находится в пиранозной фазе и имеет β-конфигурацию гликозидной связи. На основании изложенного, вещество 2 охарактеризовано как 4-окси-7-β-Д-глюкопиранозид изофлавона (дайдзин).

Количественное содержание изофлавонов определяли спектрофотометрическим методом в спиртовом извлечении из жмыха сои. Выход составил 1,34% генистина и 0,81% дайдзина к весу воздушно-сухого сырья [2].

Изучение гипополипидемического действия проводили на белых крысах с экспериментальной гиперлипидемией, вызванной введением тритона WR-1339. Исследуемую сумму изофлавонов из жмыха сои вводили внутривентриально в дозе 200 мг/кг веса животного. В качестве показателей гипополипидемической активности получили снижение общего холестерина на 45,1% и триглицеридов на 61,9% в сыворотке крови экспериментальных животных по сравнению с контролем, что обуславливает задержку гиперлипидемии.

Предпосылки использования шрота семян сои подкрепляются еще тем, что известная корпорация «Витамакс» – лидер системных продуктов питания, производит несколько соевых продуктов («Природная сила» – Фитоэстр). В их состав входят водорастворимый экстракт обезжиренных соевых бобов, изофлавоны сои, аминокислоты соевого белка, соевый лецитин и другие компоненты, рекомендуемые для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, поддержки иммунной системы, нормализации функции предстательной железы. Полученные результаты о содержании в шроте семян сои изофлавонов и их гипополипидемическом действии дают нам основание для дальнейших научных исследований с целью разработки лечебно-профилактических средств на основе нового сырья – шрота сои.

#### Библиографический список

1. Биологически активные соединения сои, их состав и использование / О.В. Константинова, А.Н. Лисицын, В.Н. Григорьева и др. // Функциональные продукты питания: Тез. докл. Междунар. конф. 4-7 июня 2001 г. – Краснодар, 2001. – С. 115.
2. Казаков, А.Л. Изофлавоны жмыха семян *Glycyne hispida* / А.Л. Казаков, Е.А. Кечатов, В.М. Чемерко // Химия природных соединений. – 1975. – № 2. – С. 256-257.

УДК 663.5:547.458.88

**Н.Ш. Кайшева, Л.А. Бережная, С.А. Парфейников, О.Н. Денисенко**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Изучение возможности выделения пектина из барды

Актуальность комплексной переработки растений семейства злаковых, используемых для производства спирта, обусловлена многотоннажными отходами, утилизация которых позволит получить ценные препараты с низкой себестоимостью, разработать ресурсосберегающие технологии и решить экологические проблемы. При этом увеличивается степень переработки исходного сырья, снижаются удельные затраты и повышается рентабельность процесса переработки сырья в целом.

В спиртовой промышленности ежегодно перерабатывается несколько десятков тысяч тонн крахмалопаточного растительного сырья: пшеницы, проса, ржи, ячменя, кукурузы. При производстве 1 тонны спирта получается 11-13,5 тонн ценнейших отходов – барды. Объем отходов производства только одного спиртового завода составляет около 400 тонн барды в сутки. В настоящее время единственным направлением использования барды является применение её в качестве корма для скота, поскольку кормовая ценность барды составляет 25-33% от кормовой ценности сырья, из которого она получена. Большинство заводов не перерабатывают барду и сбрасывают её в водоемы, загрязняя окружающую среду. Поэтому проблема переработки барды с целью получения перспективных биологически активных веществ и охраны окружающей среды на сегодняшний день является весьма актуальной проблемой.

Вопросам изучения химического состава барды посвящено незначительное число публикаций [1]. Отмечается, что состав барды зависит от перерабатываемого сырья, степени сброженности и др. факторов. В барде содержится от 5 до 9% сухих веществ, в том числе растворимых компонентов и нерастворимых частиц сырья и дрожжей. Из нерастворимых в воде веществ в барде содержатся гемицеллюлозы, целлюлоза, пентозы, пентозаны, из растворимых веществ – восстанавливающие сахара, аминокислоты.

Как правило, в растительном сырье перечисленные нерастворимые компоненты сопровождаются пектинами, совокупность которых носит название пищевых волокон [1,4]. Поэтому нами проведены исследования по обнаружению и определению содержания пектинов в барде. С этой целью путем процеживания были разделены жидкая и твердая фракции барды, полученной из смеси пшеницы и проса. Наличие пектинов в жидкой фракции барды и в водном гидролизате, полученном из твердой фракции, было подтверждено по реакции взаимодействия галактуроновой кислоты с основным ацетатом свинца (проба Эрлиха) и с карбазолом в сернокислой среде.

Выделение пектина из жидкой части барды проводили путем обработки водного концентрата трехкратным объемом спирта 95%. Выход пектина составил 1,1% от жидкой фракции барды.

Из твердой фракции барды пектин выделяли двумя способами: мацерацией и вихревой экстракцией (с одновременным измельчением сырья). Мацерацию осуществляли трехкратно при температуре 70°C в течение 2 часов при массовом соотношении сырье – вода 1:10; полученные извлечения объединяли, концентрировали и выделяли из них пектин обработкой спиртом 95% в объемном соотношении 1:3. Выход пектина составил 0,4% к твердой фракции барды. Вихревую экстракцию пектина осуществляли в приборе «Мельэкстрактор» при температуре 70°C при массовом соотношении сырье – вода 1:10 в течение 8 мин однократно при частоте вращения рабочего вала смесителя 8000 оборотов в мин. Выход пектина составил 2,8% к твердой фракции барды. Проведенные исследования позволили сделать вывод о перспективности применения вихревой экстракции для выделения пектина.

При исследовании физико-химических показателей полученного пектина было установлено, что потеря в массе при высушивании составила 12%, водородный показатель 0,5% водного раствора пектина составил 4,2, содержание пектовой кислоты, определенное методами гравиметрии и потенциометрии – 21,1 и 26,5% соответственно, молярная масса, установленная методом вискозиметрии, составила 1400 г/моль. Массовая доля свободных карбоксильных групп полученного пектина составила 4,8%, массовая доля метилированных карбоксильных групп пектина – 11,2%, степень метилирования карбоксильных групп пектина – 69,8%. Связывающая способность пектина из барды по отношению к ионам свинца составила 100 мг ионов свинца на 1 г пектина.

По степени этерификации карбоксильных групп пектин из барды приближается к цитрусовому и яблочному пектинам, широко используемым в настоящее время в качестве студнеобразователей для пищевых целей [2,3]. По способности к связыванию катионов свинца пектин из барды в 2 раза уступает свекловичному пектину и в 1,5 раза превосходит цитрусовый и яблочный пектины [2].

Проведенные исследования позволяют сделать заключение о перспективности применения способа вихревой экстракции для выделения пектина из барды и о перспективности использования полученного пектина в качестве студнеобразователя и средства, связывающего ионы свинца.

В настоящее время проводится фармакологический скрининг пектина, полученного из барды, для разработки на его основе БАД к пищевым продуктам.

Возможность выделения пектина из барды позволит разработать ресурсосберегающую технологию переработки крахмалосодержащего сырья, снизить объем отходов спиртового производства и улучшить экологическую обстановку.

#### **Библиографический список**

1. Иванов, Н.Н. Методы физиологии и биохимии растений / Н.Н. Иванов. – М. – Л.: Сельхозгиз, 1996. – 489 с.
2. Кайшева, Н.Ш. Научные основы применения полиуронидов в фармации: Монография / Н.Ш. Кайшева. – Пятигорск: ПятГФА, 2003. – 194 с.
3. Исследование солибилизирующей способности некоторых полисахаридов / Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, Н.Ш. Кайшева и др. // Фармация. – 2001. – Т. 50, № 4. – С. 17-19.
4. Пищевые волокна / Дудкин М.С., Черно Н.К., Казанская И.С и др. – Киев: Урожай, 1988. – 46 с.

УДК 615.454.014.015.4

**М.А. Каримова, Э.Ф. Степанова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Дагестанский государственный университет, г. Махачкала

### **Разработка биофармацевтических и реологических исследований мази с маслом семян льна**

В последние годы интерес к мазям возрос в связи с развитием нового направления – фитодерматологии, которое позволило приблизить профилактическую косметику к классической дерматологии. Это сближение произошло в связи с активным включением фитопрепаратов в наружные лекарственные формы [1].

Поэтому исследования в этом направлении актуальны, а литературные сведения порой разноречивы и нуждаются в анализе и обобщении.

Триглицериды, поступающие в кожу с косметическими средствами, являются источниками жирных кислот, из которых далее будут построены керамиды, фосфолипиды и некоторые другие соединения (например, простагландины – регуляторы воспалительной реакции). Поэтому свойства косметических масел полностью определяются жирно-кислотным составом триглицеридов, из которых они состоят. Чаще всего кожа испытывает нехватку так называемых незаменимых жирных кислот – линолевой,  $\alpha$ -линоленовой и  $\gamma$ -линоленовой. Для нормального функционирования кожи необходимо, чтобы эти кислоты поступали в организм в правильном соотношении – диапазоне 4:1 – 1:1. Это объясняется тем, что незаменимые жирные кислоты являются необходимыми строительными элементами для липидных пластов рогового слоя. Из них строятся длинные полиненасыщенные цепи жирных кислот, которые сшивают липидные бислои в многослойные пласты. При отсутствии незаменимых жирных кислот липидные пласты распадаются на отдельные бислои, которые начинают перемещаться друг относительно друга, образуя бреши в защитном барьере [2].

Учитывая вышеизложенное, представляло интерес изучить активность льняного масла в составе мази. Льняное масло имеет сложный состав жирных кислот, среди которых преобладают полиненасыщенные.

Для выбора оптимальной мазевой основы мы проводили биофармацевтические исследования полученных по общепринятой схеме мазей, используя метод диффузии в гель. Проведённые результаты биофармацевтических исследований показали, что наилучшей высвобождаемостью обладает липофильная композиция – олеогель на аэросильной основе, второй по величине степени высвобождения является мазь на основе: ПЭГ 1500 – ПЭГ 400, затем мазь на основе ланолин-лецитин, затем на основе аквасорб.

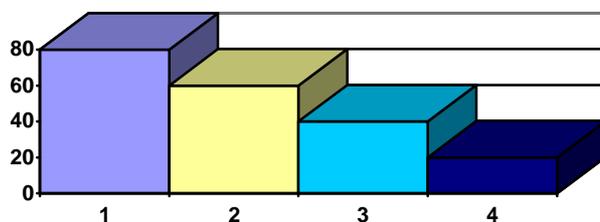


Рисунок 1 – Диаграмма степени высвобождения действующих веществ из мазей на разных мазевых основах: 1 – основа аэросил; 2 – основа ПЭГ; 3 – основа ланолин – лецитин; 4 – основа аквасорб

Из результатов проведенных нами исследований следует вывод о том, что оптимальной основой для приготовления мази с использованием масляного экстракта из семян льна является основа аэросил.

Изучение структурно-механических свойств необходимо при разработке и совершенствовании технологических процессов производства, определении оптимальных условий их хранения. Реологические свойства мазей влияют на такие терапевтические и потребительские показатели мазей, как высвобождаемость лекарственных веществ, фасуемость и экструзия из туб, удобство и легкость нанесения на кожу [3].

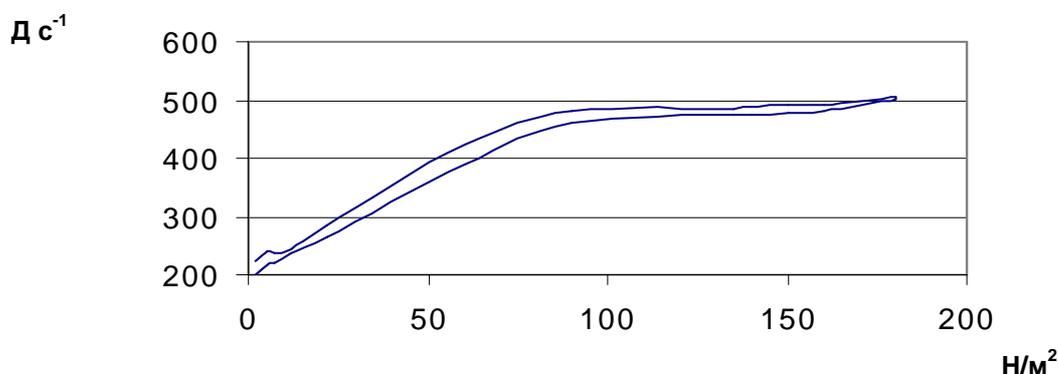


Рисунок 2 – Реограмма течения мази на аэросильной основе

Сравнительное определение пластично-вязко-упругих свойств мазей с маслом из семян льна осуществляли на вискозиметре Brookfield RVDV II + PUO (USA). Получены значения предельного напряжения сдвига (касательного напряжения) и эффективной вязкости исследованной мазевой композиции.

Установили, что полученная «механическая стабильность» со значением 1,1, для олеогеля с масляным экстрактом льна на гидрофобной (аэросил) основе указывает на доминирование в системе обратимых тиксотропных (коагуляционных) связей, которые после разрушения могут вновь восстанавливаться. То есть, мазь представляет собой тиксотропную систему, достаточно стабильную и пластичную, способную намазываться на кожу, выдавливаясь из туб и обеспечивать необходимую стабильность системы в процессе технологических операций. Таким образом, нами установлен оптимальный состав мази из семян льна, определены основные реологические параметры.

#### Библиографический список

1. Валь, Е. Препараты из растительного сырья: отраслевая проблема / Е. Валь // Ремедиум. – 2001. – № 1-2. – С. 38-40.
2. Рациональное применение мазей / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Г.В. Загорий, С.А. Гуторов // Провизор. – 2002. – № 1. – С. 20-22.
3. Технология и стандартизация лекарств: В 2 т. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: Рирег, 2000. – Т. 2. – С. 781.

УДК 66.02+66-9+615.453:615.32

Т.В. Качалина

Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

### Технологические аспекты получения подъязычных таблеток гипорамина

Проблема поиска и создания новых противовирусных средств в настоящее время относится к числу самых актуальных. Среди вирусных инфекционных болезней грипп занимает одно из первых мест по количеству людей, вовлеченных в эпидемический процесс.

Целью настоящей работы являлась разработка оптимального состава и способа получения подъязычных таблеток гипорамина противовирусного действия.

Гипорамин представляет собой сухой очищенный экстракт полифенольных соединений, выделенный из листьев облепихи крушиновидной (*Hippirhae rhamnoides* Z.) сем. лоховых (*Elaeagnaceae*). Основными биологически активными компонентами полифенольной фракции являются гидролизуемые галло- и эллаготаннины: стриктинин, изостриктинин, казуарицин, казуаректин, гипофенин В и некоторые другие (более 60% в пересчете на казуаренин) [1].

Эффективными противогриппозными средствами на основе биологически активных веществ растительного происхождения являются оригинальные препараты гипорамина (мазь, суппозитории), обладающего более широким спектром противовирусной активности в сочетании с умеренным антибактериальным и интерферониндуцирующим действием, чем другие известные в настоящее время противовирусные средства [2].

Фармакологические исследования показали целесообразность создания сублингвальных таблеток, дающих возможность осуществлять всасывание активного вещества через слизистую рта и языка непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт и печеночный барьер, таким образом устраняя разрушение лекарственного вещества, основную часть которого составляют гидролизуемые танины.

При разработке лекарственной формы гипорамина перед нами стояла задача выбора оптимального состава и способа получения таблеток, отвечающих требованию ГФ XI, вып. 2. С этой целью были изучены физико-химические и технологические свойства лекарственного вещества.

Гипорамин представляет собой аморфный порошок или аморфную пористую массу со слабым специфическим запахом, вязущего вкуса, гигроскопичен, комкается при хранении.

Низкая сыпучесть, прессуемость, а также гигроскопичность и рекомендуемая доза активного вещества (0,02 г) позволяют сделать вывод о необходимости введения в состав таблеток вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть и прессуемость таблеточной массы и уменьшающих гигроскопичность гипорамина. Введение вспомогательных веществ позволяло также достигнуть пролонгированного регулируемого высвобождения действующего вещества при оптимальной биодоступности лекарственной формы и получить достаточно прочные, приятного вкуса таблетки.

С этой целью в качестве вспомогательных веществ использовали лактозу для улучшения сыпучести и прессуемости массы, производные целлюлозы, поливинилпирролидон низкомолекулярный, крахмалы в качестве пролонгаторов, кислоту стеариновую для увеличения времени распадаемости. Таблетки, полученные методом прямого прессования, не отвечали требованиям ГФ XI, вып. 2 по таким показателям качества, как внешний вид, прочность, распадаемость и прочность на истирание, поэтому в дальнейшей работе мы применили метод

влажного гранулирования. Кроме вышеуказанных вспомогательных веществ, в качестве корригентов в состав таблеток были введены сахар-рафинад, какао-порошок и ванилин.

Для оптимизации состава и технологии таблеток гипорамина были приготовлены экспериментальные таблеточные массы различного состава и проведена оценка технологических показателей этих масс и готовых таблеток. В результате исследований был выбран состав с натрий-карбоксиметилцеллюлозой и стеариновой кислотой в качестве пролонгаторов.

С целью замедления проникновения слюны в поры таблеток и пролонгирования высвобождения действующего вещества было изменено соотношение натрий-карбоксиметилцеллюлозы со стеариновой кислотой в сторону увеличения последней. Экспериментально было подобрано количество полимера, позволяющее добиться заданной распадаемости таблеток.

Необходимо отметить, что при получении подъязычных таблеток гипорамина был применен способ введения полимера на различных стадиях технологического процесса. Так, натрий-карбоксиметилцеллюлоза добавляется на стадии перемешивания сухой смеси компонентов, применяется как увлажнитель таблеточной массы и вводится во влажную массу перед грануляцией.

По разработанному составу и технологии были получены опытные серии сублингвальных таблеток гипорамина 0,02 г; расфасованы в упаковку типа «Сервак» и заложены на хранение в естественных условиях.

Для оценки качества таблеток были разработаны проект ФСП и опытно-промышленный регламент.

Таким образом, научно обоснованы и разработаны состав и технология подъязычных таблеток гипорамина 0,02 г и научно-техническая документация на лекарственную форму.

#### **Библиографический список**

1. Динамика накопления таннинов и квебрахита в листьях облетихи крушиновидной / О.П. Шейченко, В.И. Шейченко, О.Н. Толкачев и др. // Научные труды ВИЛАР. – М., 2000. – С. 76-79.
2. Шипулина, Л.Д. Исследование антивирусной активности и других биологических свойств гипорамина – нового противовирусного препарата / Л.Д. Шипулина // Научные труды ВИЛАР. – М., 2000. – С. 228-239.

УДК 615.454.1.014

**Ф.Х. Кильдияров, В.А. Лиходед**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

#### **Изучение мазевой композиции на основе «ЭО-1»**

Одной из основных характеристик мазей являются структурно-механические свойства. Консистенция мази обеспечивает оптимальную биологическую доступность лекарственных веществ, легкое нанесение мази на кожные покровы, слизистые оболочки и её оптимальные технологические свойства при промышленном производстве [1].

На кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологии разрабатываются новые эмульсионные основы для мазей, в состав которых входит низкомолекулярный полиэтилен [2].

Целью исследования явилось изучение реологических (структурно-механических) свойств мази этония на эмульсионной мазевой основе «ЭО-1» и её влияния на кинетику высвобождения.

Мазевую основу «ЭО-1» готовили из низкомолекулярного полиэтилена (ТУ 6-05-18-3782), масла вазелинового (ГФ Х, ст. 481), эмульгатора Т-2 (ТУ 18/17/05/-76) и воды очищенной (ФС 42-2619-89).

Для получения мазевой композиции эмульгатор Т-2, низкомолекулярный полиэтилен с вазелиновым маслом сплавляли на водяной бане при температуре 80-90°C и в сплав вводили при интенсивном перемешивании водный раствор этония. Вязкость образующейся мазевой композиции зависит от концентрации входящих в состав мазевой основы «ЭО-1» компонентов (низкомолекулярного полиэтилена, эмульгатора Т-2).

Известно, что простой и в то же время весьма надёжный и полный метод исследования реологических параметров заключается в построении и последующем анализе кривых кинетики деформации, отражающих зависимость скорости деформации от напряжения сдвига.

Реологические свойства 5% мази этония на эмульсионной мазевой основе «ЭО-1» изучали на ротационном вискозиметре типа «Реотест-2», позволяющем измерять вязкость неньютоновских жидкостей при различных скоростях сдвига и температурных режимах: 20 и 38°C. По результатам опытов построены реограммы течения основы и мази в координатах: ось ординат – скорость деформации, ось абсцисс – напряжение сдвига (рис 1).

Анализ полученных реограмм показывает, что с увеличением напряжения сдвига наблюдается прямо пропорциональная зависимость скорости деформации от напряжения сдвига, это по нашему мнению характеризует исследуемую основу и мазь как вязкопластичные системы.

Введение в мазевую основу «ЭО-1» этония увеличивает начальное напряжение сдвига, что является свидетельством того, что этоний, обладающий поверхностно-активными свойствами, оказывает стабилизирующее действие на состав основы и структурообразовательные процессы, происходящие в ней.

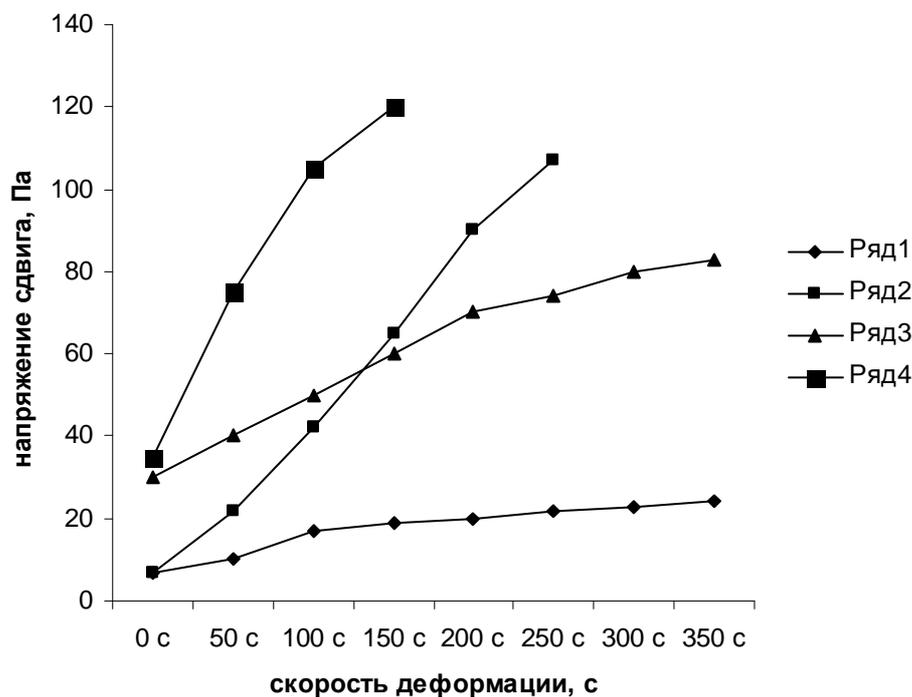


Рисунок 1 – Текучесть мазевой основы «ЭО-1» и 5% мази этония: 1 – основа «ЭО-1» ( $t = 20^{\circ}\text{C}$ ); 2 – основа «ЭО-1» ( $t = 38^{\circ}\text{C}$ ); 3 – мазь ( $t = 20^{\circ}\text{C}$ ); 4 – мазь ( $t = 38^{\circ}\text{C}$ )

Для полноты оценки эффективности эмульсионной основы «ЭО-1» для мази этония нами была определена степень и полнота высвобождения этония из модельных мазей методом диализа через полупроницаемую мембрану (по Кривчинскому). Количественное определение этония проводили спектрофотометрическим методом.

Результаты, представленные на рис. 2, свидетельствуют о том, что в процессе высвобождения этония из модельных мазей его максимальная концентрация в диализате из эмульсионной основы «ЭО-1» (1) наблюдается через 60 минут, при этом полнота высвобождения составляет 45,6%, в то время как из консистентной основы (2) – через 40 минут и 29,5% соответственно.

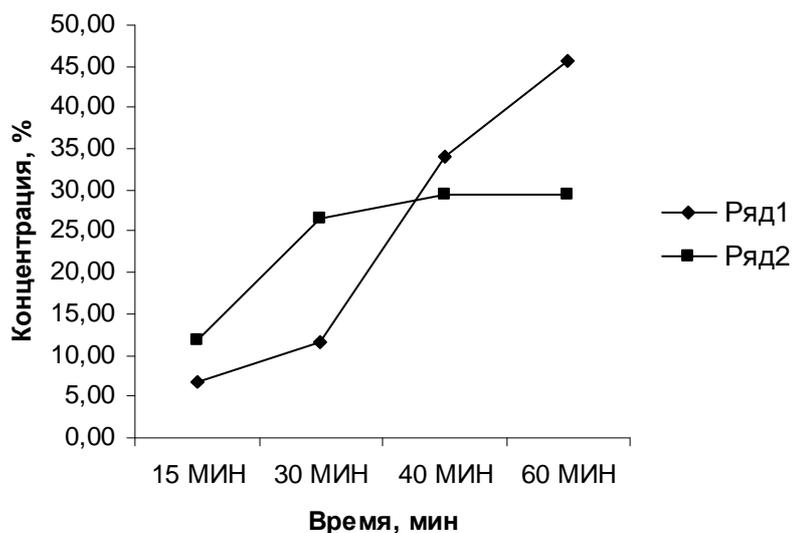


Рисунок 2 – Кинетика высвобождения этония из модельных мазевых основ: 1 – основа «ЭО-1»; 2 – консистентная основа

Результаты данного исследования позволяют заключить, что состав мазовой основы «ЭО-1» для 5% мази этония наиболее приемлем для практического использования. Изучение структурно-механических свойств основы «ЭО-1», мази этония и кинетики высвобождения этония позволило определить их оптимальный состав.

#### Библиографический список

1. Цагарейшвили, Г.В. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерения / Башура Г.С., Цагарейшвили, Г.В. – Тбилиси, 1969. – 5 с.
2. Лиходед, В.А. Исследования свойств и перспективы применения низкомолекулярного полиэтилена в технологии мягких лекарственных форм. Сообщение 1. Реологические свойства НМПЭ и его композиций с носителями / В.А. Лиходед // Здравоохранение Башкортостана. – 1992. – № 2. – С. 28-32.

УДК 615.7:633.88:54

Л.Д. Климова, О.В. Бер

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

### Технологическое исследование спирто-водных извлечений зверобоя продырявленного

Несмотря на то, что ареал произрастания зверобоя продырявленного довольно широк, его природные запасы в Российской Федерации уменьшаются из-за нерационального подхода к заготовке. В этой связи актуальна комплексная ресурсосберегающая технология переработки травы зверобоя для производства фитопрепаратов. В состав биологически активных соединений зверобоя входит комплекс веществ как гидрофильного, так и липофильного характера. На предприятии ООО «Золотой корень» (г. Самара) проводят экстракцию травы зверобоя продырявленного сжиженным газом (хладоном-12) с целью извлечения комплекса липофильных биологически активных веществ (БАВ). Ценные гидрофильные соединения, такие как флавоноиды, антраценпроизводные, дубильные вещества и другие БАВ остаются в отходах производства – шроте.

Одной из технологических схем ресурсосберегающей переработки ЛРС является последовательная экстракция сырья сначала неполярным, а затем полярным экстрагентом. Предварительное «обезжиривание» сырья в ряде случаев существенно увеличивает технологический выход гидрофильных БАВ из ЛРС в извлечение при последующей экстракции водой или спирто-водными смесями. Изучая научную литературу, мы встретили ряд предположений о возможной связи флавоноидов в растениях с липидами, пигментами, смолами. Флавоноиды, связанные с липофильными соединениями, под действием неполярного экстрагента высвобождаются, что естественно облегчает их последующую экстракцию спирто-водной смесью [2].

Предыдущим исследованием [1] нами установлено, что шрот травы зверобоя продырявленного по содержанию суммы флавоноидов, экстрактивных веществ, влажности, общей золы соответствует требованиям ГФ XI, ст. 52 к измельченной траве зверобоя. Оценка аналогичных показателей качества травы зверобоя продырявленного показала, что они незначительно отличаются от показателей шрота. Это послужило основанием для исследования шрота в качестве сырья для изготовления водных и спирто-водных извлечений.

Целью настоящей работы является сравнительное изучение влияния вида сырья (травы зверобоя и шрот после экстракции сжиженным газом) и концентрации спирта на показатели качества настойки зверобоя.

Ряд фармацевтических фабрик РФ выпускает «Зверобоя настойку». Её производят из ЛРС «Зверобоя трава» в соответствии с требованиями ФС 42-1889-95 в соотношении 1:5 на 40% спирте. Учитывая это, мы получили методом перколяции в лабораторных условиях образцы настоек из травы зверобоя и образцы настоек из шрота зверобоя в стандартном соотношении, используя 40% экстрагент. Полученные образцы настоек анализировали по методикам ФС 42-1889-95 [3]. Средние результаты контроля показателей качества образцов настоек отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Числовые показатели настоек (1:5 на 40% спирте) из шрота и травы зверобоя

Опытные образцы настойки	Числовые показатели		
	Сумма флавоноидов, %	Сухой остаток, %	Плотность, кг/м <sup>3</sup>
Зверобоя травы настойка	0,30±0,02	3,00±0,20	0,94±0,02
Зверобоя шрота настойка	0,38±0,02	3,26±0,20	0,95±0,01
Норма по ФС 42-1889-95	не менее 0,2	не менее 2,8	не более 0,97

Все числовые показатели качества настойки из шрота травы зверобоя соответствуют требованиям ФС 42-1889-95 «Настойка зверобоя» [3]. Средние значения всех числовых показателей образцов настоек из шрота выше по сравнению с образцами настоек из травы зверобоя. Например, концентрация флавоноидов в настойке из шрота примерно в 1,3 раза больше, чем в опытных образцах настоек из травы зверобоя.

Эффективность экстрагирования флавоноидов характеризовали технологическим выходом ( $\eta$ , %):

$$\eta = X_2 \times V \times 100 \times 100 / X_1 \times m (100 - W),$$

где  $X_1$  – содержание флавоноидов в траве или шроте, %;  $X_2$  – концентрация флавоноидов в извлечении, %;  $V$  – объем извлечения, мл;  $m$  – масса травы или шрота, взятых для изготовления извлечения, г;  $W$  – потеря в массе при высушивании травы или шрота.

Технологический выход флавоноидов при использовании 40% спирта составил из травы зверобоя 47,4%, а из шрота – 64,4%. То есть экстрагирование сырья в соответствии с требованиями ФС (40% спиртом) не обеспечивает достаточно эффективной экстракции флавоноидов. В этой связи мы получили и исследовали образцы настоек из травы зверобоя и шрота на 70% спирте. Выбор концентрации экстрагента связан с тем, что большинство настоек производят на спирте этой концентрации. Использование 70% спирта в качестве экстрагента привело к существенному увеличению эффективности экстрагирования. Технологический выход флавоноидов из травы зверобоя составил в среднем 60,0%, а из шрота – 93,2%.

Использование 70% спирта в качестве экстрагента привело не только к увеличению технологического выхода флавоноидов, но также к существенному увеличению суммы флавоноидов, сухого остатка как из травы зверобоя, так и из шрота (табл. 2). Содержание флавоноидов в настойке на 70% спирте из шрота в 1,6 раз выше, чем в настойке из шрота на 40% спирте и в 2 раза выше по сравнению с настойкой из зверобоя травы на 40% спирте.

Таблица 2 – Сравнительная оценка числовых показателей настоек зверобоя (1:5) на 40 и 70% спирте

Исследованные образцы настоек	Концентрация спирта, %	Числовые показатели	
		Сумма флавоноидов, %	Сухой остаток, %
Зверобоя травы настойка	40	0,30±0,02	3,00±0,20
	70	0,38±0,02	3,70±0,17
Зверобоя шрота настойка	40	0,38±0,02	3,26±0,20
	70	0,59±0,03	4,81±0,25

Анализируя экспериментальные данные, можно сделать практически важный вывод о том, что использование для производства настойки сырья, предварительно «обезжиренного» сжиженным газом значительно (на 33%) увеличивает эффективность экстракции флавоноидов спиртом. Этот вывод согласуется с данными Е.Ю. Маковецкой [2].

Таким образом, шрот травы зверобоя после экстракции липофильного комплекса БАВ рационально использовать в качестве сырья для производства спирто-водных извлечений. Для максимального извлечения флавоноидов из шрота травы зверобоя в качестве экстрагента предпочтительнее использовать 70% спирт по сравнению с 40%. Предварительная экстракция из травы зверобоя комплекса липофильных веществ позволяет увеличить технологический выход флавоноидов в спиртовое извлечение.

#### Библиографический список

1. Использование шрота некоторых видов лекарственного растительного сырья для изготовления водных извлечений / С.В. Первушкин, Л.Д. Климова, О.В. Бер и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 108-110.
2. Маковецкая, Е.Ю. Изучение связанных полифенолов травы зверобоя / Е.Ю. Маковецкая // Хим.-фармац. журнал. – 2000. – Т. 34, № 2. – С. 55.
3. ФС 42-1889-95. Настойка зверобоя.

УДК 615.322'451.1.014.24

**Н.В. Кобыльченко, Т.И. Блинова, Е.В. Чернова, О.Н. Денисенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии совместного экстрагирования двух видов лекарственного растительного сырья с целью получения фитокомплекса

Лекарственные растения, несмотря на огромные успехи химии по созданию синтетических лекарственных препаратов, продолжают оставаться и в настоящее время ценным источником эффективных лекарственных средств. Лекарственные растения – это природные комплексы различных действующих химических веществ, оказывающих на организм многогранное, мягкое и малотоксичное действие. В настоящее время популярно и многообразно применение фитокомплексов. В традиционной и научной медицине широко используются такие растения, как эхинацея пурпурная и сушеница топяная. Они и были выбраны объектами исследования с целью получения фитокомплекса путём их совместной экстракции.

Целью исследования являлось получение фитокомплекса из двух видов лекарственного растительного сырья путем их совместного экстрагирования. В качестве объектов исследования были выбраны эхинацея пурпурная и сушеница топяная. В задачи исследования входили следующие вопросы: определить фармакотовароведческие показатели лекарственного растительного сырья; выбрать оптимальный экстрагент; установить размер частиц, обеспечивающий одновременное истощение смеси двух видов сырья; найти оптимальное соотношение сырья и экстрагента для получения фитокомплекса; определить время наступления равновесия в системе сырье-экстрагент.

Фармакотовароведческие исследования проводили на образцах сырья, модели сбора (по 1 части каждого сырья) и оценивали их качество по результатам пяти параллельных опытов. Влажность, зольность, содержание экстрактивных и фармакологически активных веществ определяли по соответствующим методикам ГФ XI и ФС [1]. Результаты исследований, обработанные статистически, приводятся в табл. 1.

Таблица 1 – Фармакотовароведческие показатели травы эхинацеи пурпурной и сушеницы топяной

Числовые показатели	Эхинацея пурпурная		Сушеница топяная	
	Содержание, %	ФС	Содержание, %	ГФ XI
Влажность	11,76±0,12	не ≥ 13	10,5±0,14	не ≥ 13
Зола общая	7,69±0,31	не ≥ 12	17,21±0,16	не ≥ 20
Экстрактивные вещества	28,85±0,39	—	14,15±0,10	—
Действующие вещества	0,48±0,11	—	0,26±0,01	не ≤ 0,2

Числовые показатели модели сбора: влажность – 10,96±0,13%; зола общая – 12,34±0,25; экстрактивные вещества – 21,76±0,30; флавоноиды – 0,32±0,11; зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной 10% – 6,48±0,31.

Результаты фармакотовароведческих исследований показывают, что эти показатели не превышают требований нормативных документов, что свидетельствует о доброкачественности сырья.

Существенным фактором, определяющим эффективность процесса экстрагирования действующих веществ из лекарственного растительного сырья при производстве суммарных галеновых препаратов, является подбор оптимального экстрагента [2]. Нами предполагалось получение фитокомплекса без последующего удаления экстрагента и предназначенного для внутреннего употребления. Поэтому в эксперименте мы использовали спирт этиловый различной концентрации: от 20 до 70%.

Экстрагирование проводили методом мацерации с экспозицией каждого настаивания в течение 3-х часов. Каждый вид сырья измельчали до частиц размером 5 мм. Навеска сырья в опытах составляла 10 г. Объем заливаемого экстрагента – 100 мл. Экстрагирование проводили в закрытой склянке при постоянном взбалтывании на лабораторной качалке. Полученные извлечения процеживали и измеряли объем. После фильтрации в извлечениях определяли сухие вещества гравиметрическим методом. Данные анализа пересчитывали на объем полученного извлечения.

Результаты анализов показали, что количество экстрактивных веществ, извлекаемых спиртами различной концентрации, возрастает с увеличением концентрации спирто-водной смеси до 40%, дальнейшее повышение концентрации не дает существенных результатов. Полученные данные позволили выбрать в качестве оптимального экстрагента для совместного экстрагирования спирт этиловый 40% концентрации. Этот экстрагент является не только хорошим растворителем действующих веществ, но и консервантом, что достаточно надежно обеспечит сохранность препарата.

Одним из основных факторов, влияющих на процесс экстрагирования, является размер частиц сырья. Этот фактор позволяет решить проблему совместного экстрагирования сырья, особенно различного морфолого-анатомического строения. Так как в обоих случаях в качестве сырья использовалась трава, мы предположили, что размер частиц может быть одинаков. Экспериментальные исследования подтвердили, что для совместного экстрагирования травы эхинацеи пурпурной и сушеницы топяной, оптимальными являются частицы сырья размером не более 5 мм.

Следующим этапом наших исследований явился выбор оптимальных условий экстрагирования сырья. Одним из распространенных способов получения жидких экстрактов является метод реперколяции в батарее диффузоров, который относится к числу равновесных методов экстрагирования.

Основными технологическими константами для данного способа экстрагирования являются: коэффициент поглощения сырья и время наступления равновесия в системе жидкость – твердая фаза [3].

Коэффициент поглощения сырья определяли для модели, состоящей из 1 части эхинацеи пурпурной травы и 1 части сушеницы топяной травы. Для этого брали по 5 г каждого сырья с размером частиц не более 5 мм, помещали в перколятор, заливали 50 мл спирта этилового 40% и настаивали в течение 28 часов с интервалом 4 часа. Через указанные интервалы времени экстрагент сливали, измеряли объем и по разнице находили объем

жидкой фазы, поглощенной сырьем. По результатам трех параллельных опытов установлено, что коэффициент поглощения смеси сырья равен:  $K_n=2,5$ .

Экспериментальные исследования позволили установить, что для получения фитокомплекса оптимальным является соотношение сырья и экстрагента равное 1:4.

Время наступления равновесия в системе определяли путём изучения динамики экстракции смеси сырья. Для этого модельную навеску смеси сырья (1:1) заливали 40% спиртом этиловым с учётом  $K_n$ , чтобы получить 4 объема вытяжки. Каждую навеску настаивали различное время (5, 10, 15, 18, 21, 24 часа). После чего извлечения сливали и подвергали анализу на содержание экстрактивных веществ. Результаты изучения динамики экстракции показывают, что за 24 часа настаивания в системе наступает состояние, близкое к равновесному. Это означает, что каждое настаивание сырья в одном диффузоре следует проводить в течение 24 часов.

#### Выводы

1. Установлено, что совместное экстрагирование смеси сырья необходимо проводить 40% спиртом.
2. Оптимальная дисперсность частиц для совместного экстрагирования смеси сырья должна быть не более 5 мм.
3. Соотношение сырья и экстрагента должно составлять 1:4.
4. Время наступления равновесия в системе составляет 24 часа.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырьё / МЗ СССР. – XI изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного растительного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
3. Пищук, 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. Пищук // Фармация. – 1985. – № 1. – С. 32-35.

УДК 615.282.84.012:615.07

**Д.Н. Ковалёв, А.В. Кузнецов, М.Г. Цыбулина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Технологические исследования и стандартизация комбинированной мази противогрибкового действия

При разработке нового эффективного средства наружной терапии дерматомикозов, не содержащего кортикоидных гормонов, нами был предложен оригинальный состав, разработана технология и проведены клинические исследования мази, содержащей комбинацию клотримазола, метронидазола и глицирама [3]. Сочетание антимикотика широкого спектра действия – клотримазола с метронидазолом, обладающим выраженными противомикробными свойствами, и глицирамом, являющимся признанным иммуномодулятором, противовоспалительным и антиаллергическим средством, позволяет обеспечить более высокую терапевтическую активность, расширить спектр и уменьшить побочное действие препарата.

Цель настоящей работы – проведение технологических исследований, разработка методик качественного и количественного определения клотримазола, метронидазола и глицирама, нормирование показателей качества исследуемой мази в соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 [4].

Нами была разработана технология мази, в качестве основы которой на основании биофармацевтических и реологических исследований был выбран олеогель. Клотримазол и метронидазол вводили в основу по типу суспензии, уплотняли её азосилом и по типу эмульсии вводили раствор глицирама в воде.

Нами были изучены органолептические свойства, определены рН водного извлечения и размер частиц мази по методикам ГФ XI [1,2]. Результаты исследований показали, что мазь по определяемым показателям соответствует требованиям ГФ XI (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты органолептического, дисперсологического анализа и определения рН**

Номер серии	Цвет мази	Значение рН	Размер частиц
10504	светло-коричневый	5,65	60-70
10604	светло-жёлтый	5,70	40-60
10704	светло-жёлтый	6,20	50-70
10804	светло-коричневый	5,80	40-50
10904	светло-коричневый	6,10	50-70

Качественное и количественное определение действующих веществ проводили методом ВЭЖХ на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02», снабженном спектрофотометрическим детектором; колонка из нержавеющей стали (2,0×75 мм), заполненная сорбентом Силасорб  $C_{18}$  зернением 5 мкм; подвижная фаза: элюент А – 0,435% раствор калия фосфата двузамещенного; элюент Б – ацетонитрил. Элюенты очищены и дегазированы. Хроматографирование проводили при следующих условиях: градиент – от 20 до 90% элюента Б за 4 мин, далее изократично: 90% элюента Б – 8 мин; скорость ПФ – 100 мкл/мин; детектирование при длинах волн 240, 252, 312 нм. Выбор условий осуществлен на основании изучения нормативной документации на лекарственные формы для наружного применения, содержащие метронидазол (ФСП 42-0222311102, НД 42-9192-98, НД 42-11987-01, НД 42-12553-02), клотримазол (ФСП 42-007938003, ФСП 42-0053447303, НД 42-12417-02, НД 42-6080-02) и собственных исследований [5].

С целью разработки методики определения подлинности около 2 г (точная навеска) препарата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 60 мл подвижной фазы (0,435% раствор калия фосфата двузамещенного – ацетонитрил 1:1), интенсивно перемешивали 15 мин, довели подвижной фазой до метки. Содержимое в колбе охлаждали на льду в морозильной камере в течение 10 мин, при этом основа мази выпадала в виде осадка. Полученную смесь центрифугировали при 5000 об/мин 10 мин. 5 мкл прозрачной надосадочной жидкости хроматографировали. На хроматограмме фиксировались 3 пика, соответствующие по времени удерживания пикам РСО глицирама, клотримазола и метронидазола. Абсолютное время удерживания для метронидазола, глицирама, клотримазола составило 2,39, 4,96 и 7,61 мин соответственно (рис. 1).

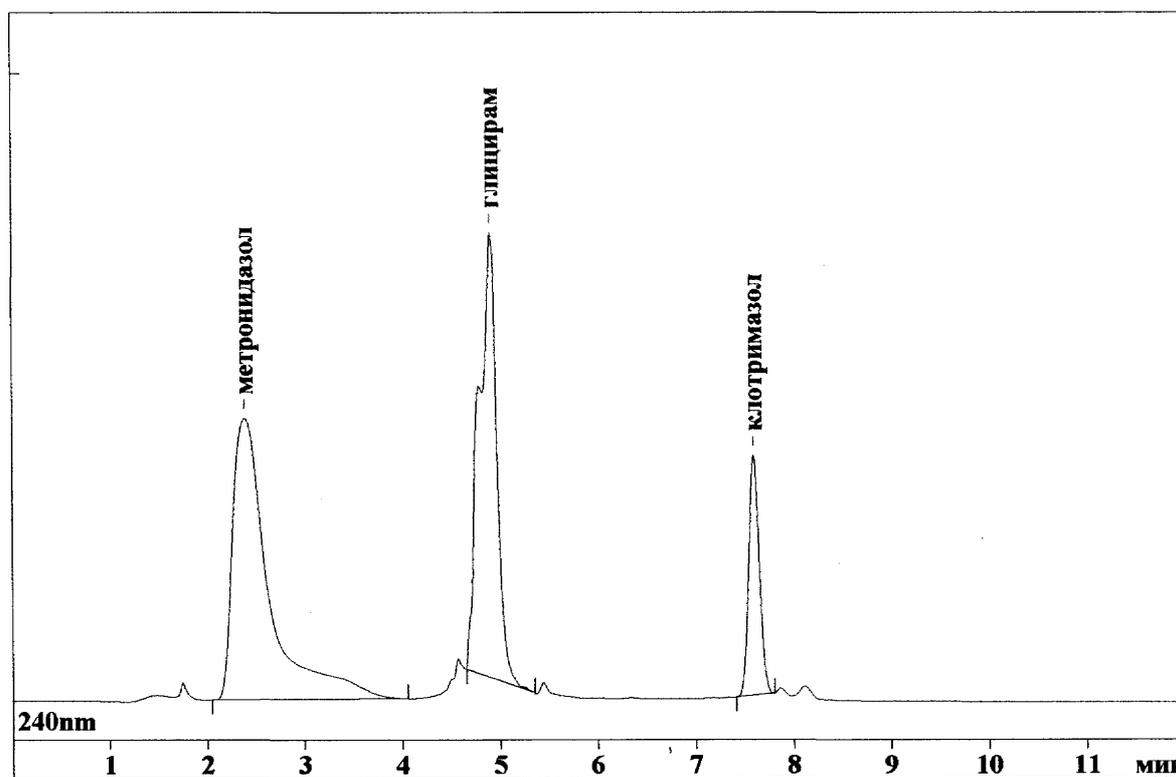


Рисунок 1 – Хроматограмма модельной смеси комбинированной мази

Затем в этих же условиях хроматографировали стандартные растворы метронидазола (концентрация 0,6 мг/мл), глицирама (2,8 мг/мл) и клотримазола (0,8 мг/мл). Концентрации стандартных растворов подобраны с учётом содержания действующих веществ в мази (глицирама – 7%, клотримазола – 2%, метронидазола – 1,5%).

При установлении подлинности компонентов мази сравнивали время удерживания пика вещества на хроматограмме извлечения из мази и на хроматограмме стандартного раствора. Дополнительной характеристикой подлинности могут служить спектральные отношения  $A_{252}/A_{240}$ ,  $A_{312}/A_{240}$ , которые для используемых концентраций составляют: глицирам (1,264; 0,025), клотримазол (0,369; 0,002), метронидазол (0,753; 2,865).

Количественное определение глицирама, клотримазола и метронидазола проводили методом абсолютной градуировки. Предварительно были проведены исследования по проверке пригодности хроматографической системы, определены эффективность колонки, критерий разделения пиков, стандартные отклонения площади пика на стандартных растворах клотримазола, глицирама, метронидазола. В выбранных условиях определяли

аналитическую область методики, которая для метронидазола составила от  $0,24 \times 10^{-3}$  до  $0,32 \times 10^{-3}$  мг/мкл, для клотримазола – от  $0,32 \times 10^{-3}$  до  $0,48 \times 10^{-3}$  мг/мкл, для глицирама – от  $3,0 \times 10^{-3}$  до  $4,0 \times 10^{-3}$  мг/мкл. В указанном пределе концентраций глицирама, клотримазола, метронидазола наблюдалась линейная зависимость. Достоверность результатов подтверждали, анализируя модельную смесь комбинированной мази.

Содержание определяемого компонента (глицирама, клотримазола, метронидазола) в мази в процентах (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 100}{S_0 \times a_1}$$

где  $S_1$ ,  $S_0$  – площади пиков определяемого компонента (глицирама, клотримазола, метронидазола) на хроматограммах испытуемого раствора и раствора стандартного образца соответственно;  $a_1$  – навеска препарата, г;  $a_0$  – навеска стандартного образца определяемого компонента (глицирама, клотримазола, метронидазола), г.

Как следует из полученных результатов (табл. 2), относительная ошибка определения не превышает  $\pm 5,94\%$ .

**Таблица 2 – Метрологические характеристики результатов количественного определения глицирама, клотримазола, метронидазола в модельных мазях методом ВЭЖХ,  $n=6$ ,  $P=0,95$**

Название компонента	X, %	$S_x$	$\pm \Delta X$	$\pm \epsilon$ , %
Глицирам	100,5	0,814	2,09	2,08
Клотримазол	100,9	2,114	5,43	5,38
Метронидазол	100,3	2,317	5,96	5,94

Результаты количественного анализа 5 серий лабораторных образцов мази приведены в табл. 3.

**Таблица 3 – Результаты количественного определения глицирама, клотримазола, метронидазола в лабораторных образцах мази**

Номер серии	Найдено, %		
	глицирам	клотримазол	метронидазол
10504	6,95	1,96	1,52
10604	6,94	1,98	1,49
10704	7,08	2,12	1,52
10804	6,98	2,06	1,54
10904	7,11	1,94	1,56

В результате проведённых исследований нами доказана воспроизводимость и достоверность предлагаемой методики и установлены нормы содержания действующих веществ в мази. Содержание глицирама в препарате должно быть от 6,30 до 7,70%, клотримазола от 1,80 до 2,20% и метронидазола от 1,35 до 1,65%.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 146.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 113.
3. Ковалёв, Д.Н. Разработка состава и клинические исследования комбинированной противогрибковой мази с клотримазолом / Д.Н. Ковалёв, А.В. Кузнецов, В.В. Чеботарёв // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 90-91.
4. ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. – М.: Изд-во стандартов, 2001. – 50 с.
5. Цыбулина, М.Г. Физико-химические методы анализа производных имидазола в биологических жидкостях: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М.Г. Цыбулина. – Пятигорск, 1996. – 24 с.

УДК 547.915.646.7

В.Ф. Ковтун, П.Ю. Шкроботько, Н.С. Фурса

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

### Изучение жирнокислотного состава жира и желткового масла из отходов переработки кур и разработка косметических кремов на их основе

Поиск основ для косметических кремов, а также для суппозиторий и мазей весьма актуален.

Цель работы – дать общую характеристику масла какао и отдельных животных жиров, провести на её фоне сравнительное изучение жирнокислотного состава жира из отходов переработки кур и выявить возможности использования его в качестве основы при изготовлении кремов и мазей.

Наиболее устойчивы те основы, в которых содержится больше насыщенных жирных кислот, особенно пальмитиновой и стеариновой. Примером таковых являются масло какао, говяжий, бараний, свиной и конский жиры. Содержание в них основных жирных кислот приведено в табл. 1, их физико-химические свойства – в табл. 2.

Таблица 1 – Жирнокислотный состав масла какао и животных жиров, % от общей суммы

Масло/ Жиры	Насыщенные кислоты, %				Ненасыщенные кислоты, %			
	C <sub>14:0</sub>	C <sub>16:0</sub>	C <sub>18:0</sub>	Сумма	C <sub>17:1</sub>	C <sub>18:1</sub>	C <sub>18:2</sub>	Сумма
Какао	—	23-25	31-34	54-59	—	39-43	2	41-45
Бараний	2-3	23-30	20-31	44-64	12-13	35-41	3-4	50-58
Говяжий	3-3	24-29	21-24	48-56	2,1-2,7	41-42	2-5	45,1-49,7
Конский	3-5	24-31	4-10	31-46	14-15	35-40	5-8	54-63
Свиной	0,8-0,9	27-30	13-18	41-49	1,7-1,9	37-40	8-9	46,7-50,9

Таблица 2 – Физико-химические показатели масла какао и животных жиров

Масло/ Жиры	d <sub>15</sub> <sup>15</sup>	Т. пл., °С	Т. заст., °С	Тигр, °С	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Число			
						омыления	Генера	кислотное	йодное
Какао	0,960	—	-15	—	1,4669	92-123	95-96	—	34-38
Бараний	0,937-0,961	44-55	39-45	43-48	1,4546-1,4583	191-200	94-95,5	1,2-2,2	31-46
Говяжий	0,937-0,950	45-52	34-38	38-48	1,4566-1,4583	193-200	95-96	1,2-2,2	32-47
Конский	0,916-0,922	29-43	22-37	—	—	193-200	—	1,2-2,2	71-86
Свиной	0,915-0,938	22-48	22-32	34-42	1,4577-1,4609	193-203	95-96	1,2-2,2	45-66

На Ярославском мясокомбинате было налажено промышленное производство топленого жира и желткового масла из отходов переработки кур. При этом нами использовался внутренний жир мышечной ткани желудков, кишечника, сальника, получаемых непосредственно после убоя или при разделке охлажденной полупотрошенной птицы. С помощью ГЖХ-анализа в жире из упомянутых отходов мы не выявили существенных различий в наборе и содержании жирных кислот. В нем, как и в других жирах животного происхождения (табл. 1), преобладали триглицериды олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Поэтому топленый жир получали из смеси отходов, желтковое масло – из фолликул, результаты ГЖХ-исследований которых отражены в табл. 3, их физико-химические свойства – в табл. 4.

Как видно из данных, приведённых в табл. 1-4, тугоплавкая фракция куриного жира и желткового масла по жирнокислотному составу очень близка к свиному жиру, находящему применение в производстве мазей, однако существенно отличаются по физико-химическим показателям, в частности, по температуре плавления. На наш взгляд эти различия обусловлены составом неомыляемой фракции.

В тугоплавкой фракции жира обнаружили 15, в желтковом масле – 14 жирных кислот. Насыщенные кислоты содержались в незначительных (лауриновая, миристиновая, пентадициловая) и значительных (пальмитиновая, стеариновая) количествах. То же отмечали для ненасыщенных кислот (соответственно миристолеиновая, гексадеценовая, линоленовая, гедолеиновая и олеиновая, линолевая). Каприоновая и арахидоновая кислоты в виде следов обнаружены в тугоплавкой фракции жира. В нём не обнаружена пальмитолеиновая кислота. Специфические особенности желткового масла – значительное содержание арахидоновой, отсутствие линолевой и каприоновой кислот (табл. 3).

Таблица 3 – Жирнокислотный состав жира и желткового масла из отходов переработки кур

Кислота	Индекс	Содержание, % от суммы	
		Жир (тугоплавкая фракция)	Масло
Каприоновая	C <sub>10:0</sub>	сл.	—
Лауриновая	C <sub>12:0</sub>	0,04	0,07
Миристиновая	C <sub>14:0</sub>	0,90	0,54
Миристолеиновая	C <sub>14:1</sub>	0,17	0,12
Пентадициловая	C <sub>15:0</sub>	0,21	0,20
Пальмитиновая	C <sub>16:0</sub>	27,70	28,35
Пальмитолеиновая	C <sub>16:1</sub>	—	3,31
Маргариновая	C <sub>17:0</sub>	0,60	0,40
Гексадеценовая	C <sub>17:1</sub>	0,21	0,30
Стеариновая	C <sub>18:0</sub>	10,90	13,63
Олеиновая	C <sub>18:1</sub>	38,00	38,46
Линолевая	C <sub>18:2</sub> (6,12)	15,30	11,33
Линолевая	C <sub>18:2</sub> (6,9)	0,24	—
Линоленовая	C <sub>18:3</sub>	0,43	0,10
Гедолеиновая	C <sub>20:1</sub>	0,34	0,26
Арахидоновая	C <sub>20:4</sub>	сл.	2,65
Сумма насыщенных кислот		40,35	42,79
Сумма ненасыщенных кислот		54,69	56,62
Сумма незаменимых кислот		—	13,88

Таблица 4 – Физико-химические показатели куриного жира и желткового масла

Масло/Жиры	Т. пл., °С	Т. заст., °С	Число		
			кислотное	перекисное	йодное
Куриный жир	40	—	2,5	0,1	68
Желтковое масло	20	4	4,6	0,02	66,8

В последние годы куриный жир и желтковое масло используют при производстве косметических кремов и лечебных мазей [1,2]. При нашем участии также разработана оригинальная рецептура, технические условия, технологическая схема и технологический регламент лечебного молочка для удаления загрязнений и декоративной косметики с кожи лица и шеи и трех новых питательных кремов для ухода за сухой и нормальной кожей лица, выпуск которых осуществлялся на Ярославской фармацевтической фабрике. Их отличительная особенность в том, что в качестве основы нами введены куриный жир и желтковое масло. Новые кремы легко впитываются, оказывают смягчающий, заживляющий и противовоспалительный эффекты, способствуют разглаживанию морщин, снимают явления сухости, стянутости и шелушения кожи. Они нежной консистенции и приятного цвета. При их длительном применении не выявлено общетоксического воздействия на организм крыс, о чём свидетельствовали результаты сравнительного анализа поведения, прибавки веса, состояния внутренних органов, кожи, шерсти опытных и контрольных групп. При морфологическом исследовании биоптатов кожи и печени крыс не обнаружено патологических изменений в их структурах.

Клинические испытания на добровольцах полностью подтвердили отсутствие нежелательных, в частности, раздражающего и алергизирующего действий испытуемых кремов.

Таким образом, проведено сравнительное физико-химическое изучение куриного жира и желткового масла, полученных из отходов переработки кур. С использованием куриного жира и желткового масла разработана рецептура лечебного молочка и трех питательных кремов.

#### Библиографический список

1. Ковтун, В.Ф. Желтки куриных яиц и масло из них – основа ряда косметических кремов и лечебных средств / В.Ф. Ковтун, П.Ю. Шкроботько, Н.С. Фурса // *Материалы X съезда медицинских и фармацевтических работников Ярославской области.* – Ярославль: ЯГТУ, 2003. – Ч. 2. – С. 373-375.
2. Фурса, Н.С. Куриное масло – составная часть косметических кремов и лечебных средств / Н.С. Фурса, В.Ф. Ковтун, П.Ю. Шкроботько // *Там же.* – С. 370-373.

УДК 615.451.1.014:615.322.074

Е.В. Малюк, О.Н. Денисенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Фармако-технологическое изучение экстракта жидкого (1:1) сабельника болотного**

В народной медицине сабельник болотный (*Comatum palustre* L.) широко применяется при заболеваниях опорно-двигательной системы, при невралгиях, туберкулёзе лёгких, стоматитах, гинекологических заболеваниях, лимфогранулёзе, фурункулёзе, онкологических заболеваниях. Для лечения вышеуказанных заболеваний используются в основном спиртовые извлечения из *S. palustre* L. Представляет несомненный интерес разработка экстракционного препарата на основе этого растения. В качестве лекарственной формы выбран экстракт жидкий, соотношение между сырьём и препаратом (1:1), т.к. при его получении биологически активные вещества не претерпевают каких-либо изменений.

Экстракт жидкий готовили по ресурсосберегающей технологии, предложенной Ю.Г. Пшуковым. При экстракции растительного сырья изучали влияние степени измельчения на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов. Сырьё измельчали до размера частиц 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; 7,0 мм. Экстракцию проводили спиртом этиловым 70% в течение часа при соотношении сырья и экстрагента 1:12. Установлен оптимальный размер частиц – от 0,5 до 2,0 мм. Известными методиками определены технологические коэффициенты сырья (табл. 1).

Таблица 1 – Технологические коэффициенты сырья

№ п.п.	Название	Результаты
1	Влажность сырья, %	6,26
2	Плотность извлечения, г/см <sup>3</sup>	0,9171
3	Концентрация экстрактивных веществ в сырье, %	11,513
4	Коэффициент образования внутреннего сока, см <sup>3</sup> /г	3,318
5	Коэффициент поглощения сырья, см <sup>3</sup> /г	2,33
6	Коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ, см <sup>3</sup> /г	1,09

Экстракт жидкий готовили в батарее из 6 перколяторов, по принципу противотока. Экспозиция настаивания сырья на каждой ступени экстракции составляла 8,16, 8,16, 8,16, 8,16, 8,16, 8,16 ч. В качестве экстрагента использовался спирт этиловый 70%.

Критерием качественной оценки лекарственной формы явилось содержание в ней суммы флавоноидов. Методами тонкослойной хроматографии на пластинках сорбфил в системе н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5) и бумажной хроматографии в системе уксусная кислота – вода (15:85) со свидетелями идентифицированы агликоны кверцетин и кемпферол. Количественное определение суммы флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием комплексообразующего агента алюминия хлорида. По положению максимума поглощения наиболее подходящими оказались кверцетин и рутин. С учетом стабильности в качестве стандартного образца был выбран рутин.

**Методика количественного определения суммы флавоноидов в сабельника болотного экстракте жидком.** 1 мл экстракта выпаривают, сухой остаток растворяют в 5 мл абсолютного спирта этилового и фильтруют в мерную колбу на 25 мл, фильтр три раза промывают 5 мл абсолютного спирта этилового, добавляют 1 мл 5% алюминия хлорида и 3 капли кислоты соляной разведенной, объём раствора доводят до метки абсолютным спиртом этиловым и перемешивают. Через 40 минут измеряют оптическую плотность при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, включающий в себя все компоненты, что и испытуемый, за исключением алюминия хлорида.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора комплекса ГСО рутин с алюминия хлоридом.

Содержание суммы флавоноидов в абсолютно сухом сырье в пересчёте на рутин в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 250 \times m_0 \times 100}{A_0 \times 1 \times 100 \times 25}$$

где  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора,  $A_0$  – оптическая плотность раствора комплекса ГСО рутин с алюминия хлоридом,  $m_0$  – масса ГСО рутин, г.

**Приготовление раствора комплекса ГСО рутин с алюминия хлоридом.** Точную навеску (около 0,05 г) ГСО рутин, высушенного до постоянной массы, растворяют в 80 мл абсолютного спирта этилового в колбе на 100 мл при нагревании на водяной бане, охлаждают, раствор количественно переносят в мерную колбу на 100 мл, доводят объём тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу на 25 мл помещают 1 мл

приготовленного раствора, добавляют 1 мл 5% раствора алюминия хлорида в абсолютном этиловом спирте, 3 капли кислоты соляной разведенной, объём раствора доводят до метки абсолютным спиртом этиловым и перемешивают. Через 40 минут измеряют оптическую плотность раствора. В качестве раствора сравнения используют раствор, включающий в себя все компоненты, что и испытуемый, за исключением алюминия хлорида.

Содержание флавоноидов в сабельника болотного экстракте жидком составило  $2,373 \pm 0,02\%$ .

Таким образом, определены технологические показатели сырья, разработана технологическая схема получения экстракта жидкого. Методом дифференциальной спектрофотометрии определено содержание суммы флавоноидов в экстракте в пересчёте на рутин.

#### Библиографический список

1. Химико-фармацевтическое изучение экстракта пятилистика кустарникового сухого / И.Г. Николаева, Т.А. Асеева, Д.В. Юрьев и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – № 7. – С. 36-37.
2. Анализ флавоногликозидов в препаратах и БАД на основе экстракта *Ginkgo biloba* / Д.В. Юрьев, К.И. Эллер, А.П. Арзамасцев // Фармации. – 2003. – № 4. – С. 7-9.

УДК 615.453:616.321-002

И.Н. Маравина, Т.А. Панкрушева

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Разработка технологии карамелей для лечения фарингита

Фарингит до настоящего времени является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний носоглотки и по-прежнему актуальным остаётся вопрос его местного лечения. Предлагаемые для этих целей полоскания с антимикробными веществами и щелочные ингаляции наряду с достоинствами имеют и ряд недостатков. К последним относятся: кратковременный контакт лекарственного вещества с инфицированной поверхностью слизистой оболочки, частота полосканий, наличие зачастую неприятного вкуса и т.д. [5]. В связи с чем встаёт вопрос о применении таких лекарственных форм, в которых бы гармонично сочетались: непосредственное действие лекарственного вещества в очаге инфекции, пролонгирование терапевтического эффекта и приятные органолептические свойства. К таким лекарственным формам, в частности, относятся карамели. Их применение в медицинской практике известно еще с 15 века, и до настоящего времени они не утратили своего значения [2].

Изготовление карамелей осуществляли по общепринятой технологической схеме: приготовление карамельного сиропа (основы), его уваривание, введение лекарственных веществ, формование карамелей, охлаждение, фасовка и упаковка готового продукта. При изготовлении карамельного сиропа использовали воду, сахар высшей очистки – рафинад, патоку или сироп глюкозы с добавлением пищевых кислот (уксусной, лимонной или молочной) [1,4]. В качестве действующих веществ в состав карамельной основы вводили тимол, солодки экстракт густой и эфирное масло эвкалипта [3].

Одной из основных задач, стоящих при разработке технологии карамелей, был выбор способа введения в состав карамельной массы лекарственных веществ. При введении солодки экстракта в состав карамелей исследовали два пути: добавляли экстракт в основу до и после её карамелизации. Однако в обоих случаях наблюдали сильное вспенивание массы. Поэтому встал вопрос об использовании пеногасителя, в качестве которого исследовали спирт этиловый 96%, масло вазелиновое и полиэтиленгликоль с молекулярной массой 400 (ПЭГ-400) [4].

Спирт этиловый добавляли каплями по всей поверхности кипящего карамельного сиропа, содержащего солодки экстракт, в количестве 1, 3, 5, 8 и 10 мл на 100 г массы. Следует отметить, что пеногасящие свойства спирта хорошие, но непродолжительные. Он быстро испаряется из карамельной массы и вновь образуется обильная пена. Введение спирта этилового в больших количествах нерационально, а снижение его концентрации приводило к увеличению доли воды в карамельной массе, что удлиняло процесс карамелизации и ухудшало качество карамелей.

Масло вазелиновое вводили в количествах 3, 6, 9 и 12 г на 100 г карамельной основы. Были отмечены недостаточные пеногасящие свойства масла вазелинового. Пена полностью не исчезала с поверхности массы, а дальнейшее увеличение количества масла неблагоприятно влияло на процесс карамелизации. Карамели после остывания получились мягкими и пластичными.

Оптимальным оказалось использование в качестве пеногасителя ПЭГ-400, который в малых концентрациях, начиная с 0,4 г на 100 г карамельной основы, обладает хорошими пеногасящими свойствами. Введение его в небольших количествах не оказывало влияния на процесс карамелизации, карамели получаются хорошего качества. Таким образом, оптимальным из изученных пеногасителей при производстве карамельной массы с солодки экстрактом является ПЭГ-400.

Выбирая оптимальный способ введения солодки экстракта, первоначально добавляли его до процесса карамелизации вместе с пеногасителем. Карамельную массу уваривали, разливали в формы и охлаждали. Резуль-

таты исследования показали, что готовая карамель имеет горький вкус. Далее изучили второй путь введения экстракта: сначала получали карамельную основу, а затем к ней добавляли экстракт и пеногаситель ПЭГ-400. Массу перемешивали до полного растворения солодки экстракта. Карамели получали с хорошими органолептическими показателями.

Учитывая свойства летучести тимола и эфирного масла эвкалипта, их вводили в состав карамелей при более низкой температуре, чем температура карамелизации. Карамельную основу, содержащую солодку экстракт густой и пеногаситель ПЭГ-400, охлаждали. Контролируя температурный режим и зависящую от него консистенцию карамельной массы, вводили тимол и эфирное масло эвкалипта. Перемешивали. Полученную массу быстро разливали в специальные металлические формы, предварительно смазанные рафинированным и дезодорированным маслом подсолнечным. Формы охлаждали при комнатной температуре в течение 40-50 минут, затем раскрывали и вынимали готовые карамели, обсыпали мелкокристаллическим сахаром, герметично упаковывали в полиэтиленовые пакеты.

Готовый продукт – карамели – представляет собой пластинки прямоугольной формы, размером 10×10 мм, высотой 5 мм, прозрачные, светло-коричневого цвета, сладкого вкуса, с запахом эвкалиптового масла. Средняя масса каждой карамели составила  $1,50 \pm 0,02$  г.

Таким образом, на основании проведенных исследований была предложена оптимальная технология изготовления карамелей, содержащих солодку экстракт густой, тимол и эфирное масло эвкалипта, предназначенные для лечения фарингита.

#### **Библиографический список**

1. Зеликсон, Ю.И. *От пластыря царя Пергама до трансдермальной системы (история развития отечественной технологии лекарств): Учебно-метод. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева.* – М., 1999. – С. 34-35.
2. ГОСТ 6477-88. Карамель. Общие технические условия. – М.: Изд-во стандартов, 1988. – 64 с.
3. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х т. / М.Д. Машковский.* – Харьков: Торсинг, 1997.
4. *Общая технология пищевых производств / Под ред. Н.И. Назарова.* – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1981. – 360 с.
5. Овчинникова, Ю.М. *Болезни уха, горла и носа: Учебное пособие / Ю.М. Овчинникова.* – М.: Медицина, 1988. – 208 с.

УДК 615.231'451.014.24

**Л.А. Мичник, О.В. Мичник, Е.В. Краснощекова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Разработка технологии сиропа отхаркивающего действия на основе полисахаридов семян льна**

В терапии бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся кашлем с трудно отделяемой мокротой, ощущается недостаток эффективных препаратов, обеспечивающих отхаркивающее действие. В связи с чем разработка технологии лекарственных средств данного спектра действия, и особенно скорректированных, для детской практики является актуальной задачей.

Проведенными ранее фармакологическими исследованиями было установлено, что выделенные нами полисахариды семян льна (ПСЛ) обладают эффективным отхаркивающим действием [1]. Кроме того, слизь семян льна обладает обволакивающими свойствами, корректирует острый и кислый вкус, уменьшает раздражающее действие различных веществ (в т.ч. бромгексина) на слизистые оболочки.

Комбинирование полисахаридов семян льна с бромгексином усиливает муколитическое и отхаркивающее действие за счет улучшения реологических свойств бронхолегочного секрета [2]. Для корректирования вкуса разрабатываемой лекарственной формы на основе полисахаридов семян льна и бромгексина использовали сиропы на основе сахарозы и фруктозы.

В состав сиропа были также введены аммония хлорид и натрия гидрокарбонат, препараты, традиционно используемые для повышения отхаркивающего эффекта в различных лекарственных средствах.

Сиропы готовили в асептических условиях по традиционной технологии с содержанием исходных компонентов основы 64%. В готовые сиропы последовательно вводили аммония хлорид и натрия гидрокарбонат (по 1%), бромгексин (0,04%) и 0,5% полисахаридов семян льна. Приготовлены были три серии сиропов, содержащие различные комбинации вышеперечисленных ингредиентов. Биофармацевтическую оценку сиропов проводили методом равновесного диализа, определяя полноту и скорость высвобождения бромгексина. При этом средой служила вода очищенная (рН=6,8, t°=37°C). Пробы анализировали методом спектрофотометрии в УФ области, измеряя оптическую плотность при длине волны 314 нм. Графически динамика высвобождения бромгексина из сиропов, содержащих различные комбинации действующих и вспомогательных веществ, представлена на рис. 1.

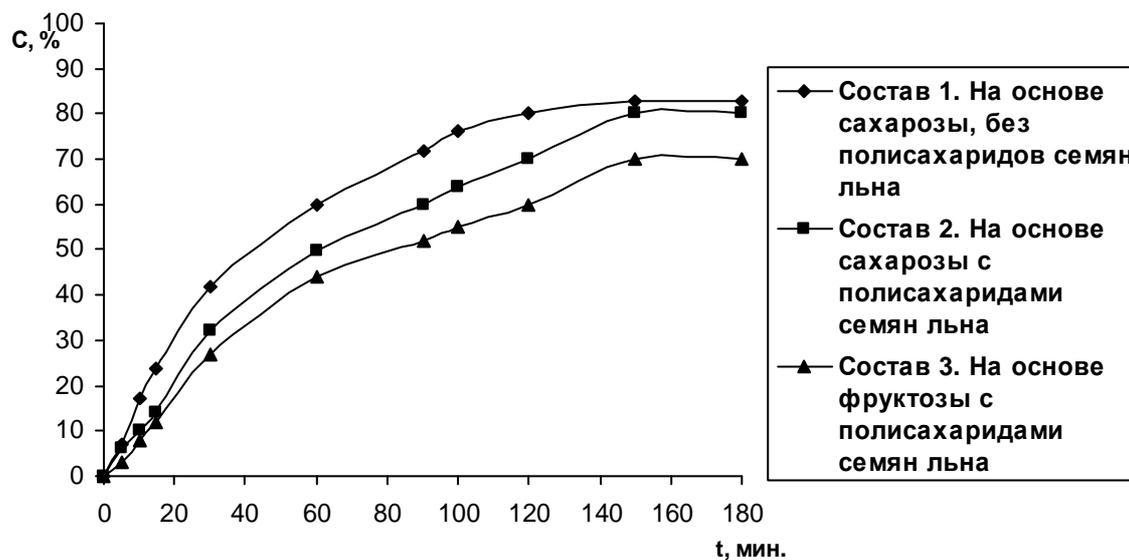


Рисунок 1 – Сравнительная характеристика степени высвобождения бромгексина из сиропов, содержащих различные вспомогательные вещества

Анализируя полученные данные, установили, что скорость высвобождения бромгексина из сиропа на основе фруктозы на 66,7% ниже, чем при использовании сахарозы. Определение периода полувыведения бромгексина из различных композиций сиропов показало, что  $T_{50\%}$  для основы фруктозы составляет 86,6 минут, в то время как для сахарозы этот показатель на 28,9 минут меньше. Одновременно полнота высвобождения бромгексина из сиропов на этих же основах за 180 минут экспозиции для сахарозы на 16,1% больше. Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что сироп на основе фруктозы обладает пролонгированным действием. В то же время ПСЛ уменьшает раздражающее действие ингредиентов сиропа на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а входящая в его состав фруктоза позволяет использовать сироп в лечении больных сахарным диабетом.

Для определения корректирующих характеристик была использована методика А.И. Тенцовой, при которой вкус оценивали по шкале с помощью соответствующих терминов вкуса.

Наиболее высокие показатели (приятный вкус) у сиропа с бромгексином, приготовленного на основе фруктозы с добавлением полисахаридов семян льна.

Таким образом, предложенная лекарственная форма имеет преимущества перед другими как с биофармацевтической, так и с психотерапевтической точки зрения: оптимально подобранная дозировка для различных возрастных групп, с целью применения разработанной лекарственной формы как в педиатрической, так и в гериатрической практике, имеет скорректированные органолептические характеристики, не раздражает слизистую желудочно-кишечного тракта и обладает пролонгированным действием.

#### Библиографический список

1. Мичник, Л.А. Обоснование состава и технологии лекарственных препаратов на основе полисахаридов и сапонинов, обладающих отхаркивающим действием / Л.А. Мичник, О.В. Мичник, А.М. Куянцева // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (56; 2001; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2001. – С. 62-63.
2. Мичник, Л.А. Разработка технологии твердых лекарственных форм на основе фитозэкстракционных препаратов, содержащих полисахариды и тритерпеновые сапонины / Л.А. Мичник, О.В. Мичник // Регион. конф. по фармации и фармакологии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (58; 2003; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2003. – С. 129-133.

УДК 615.451.012:615.32:582.912.46

М.В. Молчанов, В.И. Погорелов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение возможности производства сиропов на основе водных извлечений плодов черники

Изучена возможность приготовления сиропа черники путем растворения сахаров в водном извлечении плодов черники. В качестве основы сиропов использовались растворы сахарозы, фруктозы и сорбита.

Для определения условий, позволяющих извлечь наибольшее количество биологически активных веществ, в первую очередь антоцианов, обладающих широким спектром биологической активности, мы провели исследование, используя математический метод планирования эксперимента [1]. Это позволило нам изучить влияние соотношения сырья и экстрагента, pH и времени на эффективность экстрагирования. В качестве экстрагента была использована вода очищенная с содержанием кислоты лимонной 0, 5, 10%; соотношение сырье – экстрагент – 1:2, 1:5, 1:10; время проведения процесса – 30, 60 и 90 минут. Способ экстрагирования (мацерация), навеска сырья, степень его измельчения и температура экстракции (98-100°C) были постоянными. Таким образом, варьировалось только три фактора: pH экстрагента (фактор А), соотношение сырье-экстрагент (фактор В), время экстрагирования (фактор С), т.е. изучаемые факторы легко образуют план типа латинских квадратов 3×3×3 (табл. 1).

Таблица 1 – План эксперимента

Соотношение сырье – экстрагент	Концентрация лимонной кислоты в экстрагенте, %		
	0	5	10
1:2	30 мин	90 мин	60 мин
1:5	60 мин	30 мин	90 мин
1:10	90 мин	60 мин	30 мин

Результаты эксперимента выражали в виде концентрации антоцианов в вытяжке (мг/мл). Для установления значимости влияния факторов проводился дисперсионный анализ результатов эксперимента (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты эксперимента (среднее из трех определений)

Соотношение сырье – экстрагент (фактор В)	Концентрация лимонной кислоты в экстрагенте (фактор А), %			Сумма T <sub>ij</sub>	Среднее
	0	5	10		
1:2	0,31	0,34	0,39	1,04	0,35
1:5	0,25	0,26	0,26	0,77	0,26
1:10	0,17	0,18	0,25	0,60	0,20
Сумма T <sub>ij</sub>	0,73	0,78	0,90	T=2,41 Сумма квадратов всех результатов: S <sup>2</sup> =0,6853	
Среднее	0,24	0,26	0,30	T <sup>2</sup> =5,8081; $\frac{T^2}{N} = 0,6453$	
Фактор С	30 мин	60 мин	90 мин		
Сумма T <sub>ij</sub>	0,82	0,82	0,77		
Среднее	0,27	0,27	0,26		

Для проведения дисперсионного анализа вычисляют:

- сумма квадратов всех наблюдений: S<sup>2</sup>=0,6853;
- суммы квадратов по каждой группе факторов: S<sub>А</sub><sup>2</sup> = 0,6504; S<sub>В</sub><sup>2</sup> = 0,6782; S<sub>С</sub><sup>2</sup> = 0,6459
- средний квадрат общей суммы результатов:  $\frac{T^2}{N} = 0,6453$ ;
- общая сумма квадратов: SS<sub>общ.</sub>=0,04;
- средние суммы квадратов по каждой сумме факторов: SS<sub>А</sub>=0,0051; SS<sub>В</sub>=0,0329; SS<sub>С</sub>=0,0006;
- остаточная дисперсия: SS<sub>ост.</sub>=0,0014;
- средние квадраты: S<sub>А</sub>=0,00255; S<sub>В</sub>=0,01645; S<sub>С</sub>=0,0003; S<sub>ост.</sub>=0,0007
- Для проверки значимости линейных факторов использован критерий Фишера: F<sub>А</sub>=3,64; F<sub>В</sub>=23,5; F<sub>С</sub>=0,43

При сравнении полученных величин F-отношений с табличными ( $F_{0,05(2,2)}=19,0$ ) значимым оказался такой фактор, как соотношение сырья и экстрагента ( $F_B > F_{\text{табл.}}$ ), в то время как концентрация кислоты лимонной и время проведения процесса не дают существенного изменения исследуемого параметра оптимизации – концентрации антоцианов в вытяжке (мг/мл).

На первом этапе было определено оптимальное соотношение сырья и экстрагента (рис. 1).

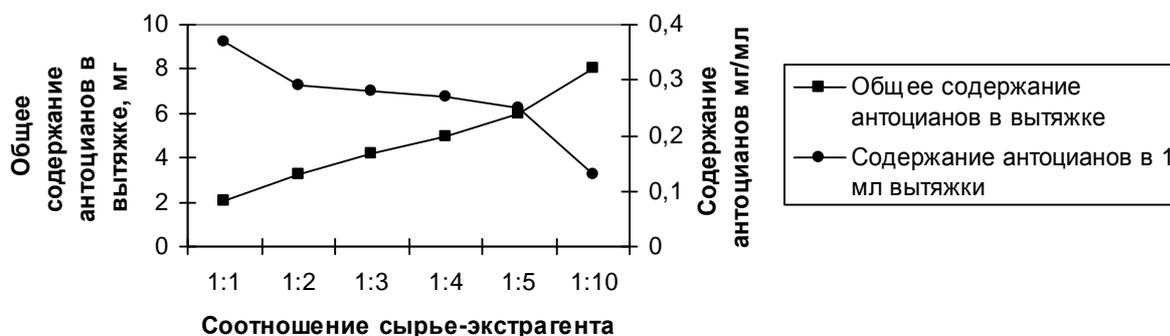


Рисунок 1 – Зависимость выхода антоцианов от соотношения сырье – экстрагент

Как видно из данных рис. 1, при увеличении соотношения сырье – экстрагент концентрация антоцианов в полученных вытяжках растет, а их содержание в пересчете на 1 миллилитр уменьшается. Учитывая, что разрабатываемая нами технологическая схема сиропа плодов черники не предусматривает стадию упаривания водного извлечения, оптимальным выбрано соотношение сырье – экстрагент 1:2.

Из данных литературы известно [2], что устойчивость антоцианов к нагреванию пропорционально растет при понижении pH среды. При этом, при понижении pH ниже 1,8 происходит гидролиз гликозидной связи, что является первой стадией теплового разрушения антоцианов. Поэтому нами определены минимальная концентрация кислоты лимонной (рис. 2) и минимальное время нагревания (рис. 3), обеспечивающие стабильность антоцианов при тепловой экстракции.

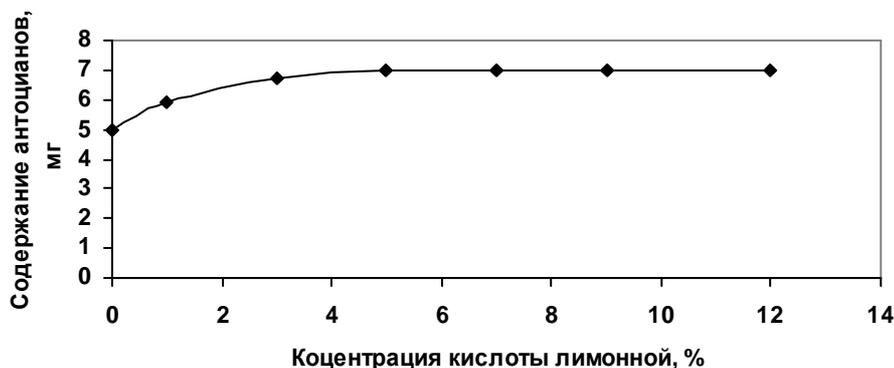


Рисунок 2 – Влияние концентрации кислоты лимонной на эффективность экстракции

Таким образом, оптимальными условиями для получения водного извлечения плодов черники способом мацерации являются: соотношение сырье-экстрагент 1:2, концентрация кислоты в экстрагенте – 5%, время экстракции – 45 минут при температуре – 98-100°C.

Полученное водное извлечение фильтровали, консервировали нипагином и использовали для приготовления сиропов по традиционной технологии с содержанием сахарозы, фруктозы и сорбита в концентрациях от 64 до 70%.

Образцы сиропов оценивали органолептически по методике А.И. Тенцовой.

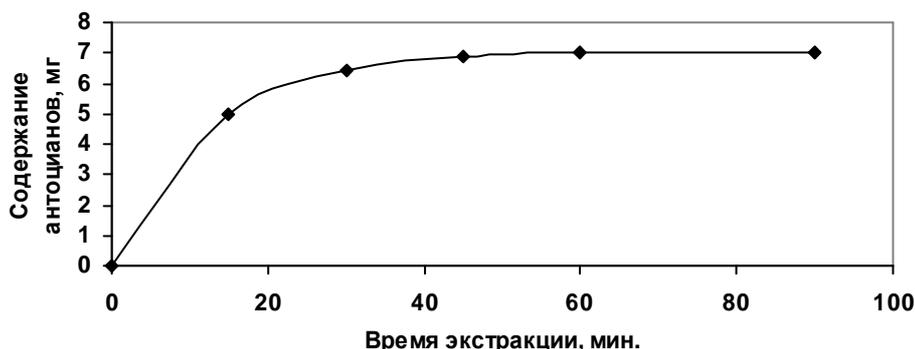


Рисунок 3 – Влияние времени на эффективность экстракции

Полученные сиропы представляли собой прозрачные растворы вишневого (на основе сахарозы и фруктозы) и светло-розового (на основе сорбита) цвета с приятным кисло-сладким вкусом и фруктовым запахом.

Полученные сиропы были заложены на естественное хранение в стандартных условиях.

Таким образом, в результате проведенных исследований оптимизированы условия получения водного экстракта плодов черники способом мацерации и показана возможность получения сиропов на различных основах.

#### Библиографический список

1. Беликов, В.Г. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации / Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коковкин-Щербак Н.И. – М.: Медицина, 1970. – 230 с.
2. Танчев, С.С. Антоцианы в плодах и овощах / С.С. Танчев. – М.: Пищ. пром-сть, 1980. – 340 с.

УДК 615.419.001.5

Ю.И. Настина, П.Г. Мизина, Е.С. Мигунов

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

### Исследования в области создания лекарственных плёнок с зостерином

Ежегодно в России регистрируется более 11 млн. больных с различными ранами травматического происхождения [1]. Предпочтение при их лечении отдается биопокрытиям на основе биополимеров (коллаген, альгинат натрия и др.). Причём оптимальным является использование данных покрытий в I фазе воспалительного процесса, так как они изолируют поверхность ран от окружающей среды, препятствуя её вторичному инфицированию [5].

Согласно современным требованиям раневое покрытие должно хорошо моделироваться на раневой поверхности, плотно к ней прилегать, обеспечивая требуемый парообмен и фиксироваться без применения специальных средств [4]. Кроме этого, в последнее время интенсивно ведутся поиски таких лекарственных препаратов, которые были бы доступны широкому кругу потребителей. Наряду с этим, лекарственное средство должно сочетать в себе широту терапевтического эффекта, пролонгированность действия и относительную безопасность [3].

На наш взгляд, таким требованиям отвечают аппликационные лекарственные формы на основе природных лекарственных и вспомогательных веществ.

В связи с этим, целью нашего исследования явилась разработка и исследование состава аппликационных лекарственных форм в виде плёнок на основе природных биополимеров, обладающих антимикробным и ранозаживляющим действием.

В качестве объекта исследования нами выбран разрешенный к медицинскому применению зостерин (травы зостеры морской экстракт сухой) – ТУ 9284-002-49857769-2002. В химическом отношении этот биополимер представляет собой полисахарид из остатков галактуроновых кислот. Обладает антимикробным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

В качестве основы-плёнокообразователя выбран коллаген – ФСП 0282-1221-01 (ОАО Лужский завод «Белкозин»). Выбор коллагена обусловлен тем, что он в условиях патологического процесса увеличивает миграцию и приклеивание стромальных и эндотелиальных клеток из окружающей ткани, тем самым ускоряя заживление раны. Из других вспомогательных веществ выбраны:

- диметилсульфоксид – ВФС 42-1166-81 (пенетратор),
- глицерин медицинский – ФС 42-2202-84 (пластификатор).

**Экспериментальная часть**

При проведении эксперимента нами были изготовлены разные серии лекарственных плёнок, отличающиеся по количественному составу ингредиентов (табл. 1).

**Таблица 1 – Экспериментальные составы лекарственных плёнок с экстрактом зостеры**

№ п/п	Ингредиент	Количество, г						
		Серии						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
1	Коллаген	3,0	3,0	4,0	5,0	7,0	10,0	10,0
2	Зостерин	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1
3	Глицерин	0,341	0,477	0,341	0,341	0,341	0,204	0,204
4	Диметилсульфоксид	0,104	0,104	0,104	0,104	0,173	0,104	0,104

Указанные в табл. 1 составы позволяют получать плёнку площадью 70,8 см<sup>2</sup> и толщиной 1 мм.

**Результаты и выводы**

Биофармацевтические аспекты создания новых лекарственных препаратов требуют обоснования оптимальных концентраций лекарственного вещества и тщательного подбора вспомогательных ингредиентов.

Для выявления наиболее оптимального состава нами использована функция желательности [2]. Откликами при построении обобщенного показателя качества служили однородность, эластичность, толщина, способность отставать от формы после сушки, самофиксируемость.

Шкала желательности имеет интервал значений от 0 до 1. Промежуточные значения желательности и соответствующие им числовые отметки приведены в табл. 2.

**Таблица 2 – Базовые отметки шкалы желательности**

Желательность значения отклика	Количественная отметка по шкале желательности
Очень хорошо	0,8-1,00
Хорошо	0,63-0,8
Удовлетворительно	0,37-0,63
Плохо	0,2-0,37
Очень плохо	0,00-0,2

Желательность для отдельных свойств обозначена:  $d_1$  – однородность,  $d_2$  – эластичность,  $d_3$  – толщина,  $d_4$  – способность отставать от формы после сушки,  $d_5$  – самофиксируемость. Распределение желательности для отдельных свойств по составам плёнок представлено в табл. 3.

**Таблица 3 – Распределение желательности для отдельных свойств экспериментальных составов**

Желательность для отдельных свойств	Экспериментальные составы плёнок						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
$d_1$	0,5	0,5	0	0,6	1	0,1	0
$d_2$	0,7	0,9	0,7	0,8	1	0,6	0,2
$d_3$	0,8	0,6	0,8	0,6	1	0	0,2
$d_4$	0	0	0	0	1	0	0,7
$d_5$	0,5	0,5	0,2	0,3	1	0,1	0

Обобщённая функция желательности  $D$  имеет вид:  $D = \sqrt{d_1 d_2 d_3 d_4 d_5}$ .

Из полученных результатов следует, что технологические характеристики составов №№ 1-4 и 6, 7 не удовлетворяют выбранным нами показателям, так как  $D$  для них равен нулю. Состав № 5, на наш взгляд, является оптимальным и поэтому он и выбран для дальнейших наших исследований.

Таким образом, на основании изучения технологических свойств композиций, содержащих в различных соотношениях: плёнокообразователь, пластификатор, пенетратор и лекарственный ингредиент, нами разработан оптимальный состав самофиксирующейся фитоплёнки с экстрактом зостеры.

**Библиографический список**

1. Алексеева, И.В. Разработка лекарственных форм для лечения ран / И.В. Алексеева // Фармация. – 2003. – № 2. – С. 43-45.
2. Беликов, В.Г. Применение математического планирования и обработка результатов экспериментов в фармации / Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коровкин-Шербак Н.И. – М.: Медицина, 1973. – 232 с.

3. Мизина, П.Г. Фитопленки в фармации / П.Г. Мизина // Фармация. – 2000. – № 5-6. – С. 38-40.
4. Кривошеев, С.А. Кровоостанавливающее самофиксируемое лекарственное средство / С.А. Кривошеев // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 6. – С. 50-53.
5. Федоров, В.Д. Учение о ране: от А.В. Вишневского до наших дней / В.Д. Федоров, А.М. Светухин, С.П. Глянец // Хирургия. – 2004. – № 8. – С. 56-61.

УДК 615.454.014.47.015.14

**Н.В. Никитина, Н.А. Кечатова, А.Н. Богданов, Н.И. Кулибаба, Н.В. Благоразумная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Экспериментальное обоснование составов и разработка мягких лекарственных форм с химиотерапевтическими препаратами и биологически активными веществами**

Одной из актуальных задач медицины и фармации является разработка эффективных средств для лечения аллергических заболеваний, вызывающих воспалительные процессы: дерматозы, крапивницу, аллергические риниты, отек Квинке, начальные проявления бронхиальной астмы и др. Арсенал лекарственных веществ для лечения этих заболеваний относится к группе препаратов, обладающих противовоспалительной активностью, антигистаминной, ранозаживляющей.

В литературе имеются указания о возможности лечения этих заболеваний путем использования наружного средства – мазей, обладающих не только местным, но и резорбтивным действием [1].

Терапевтическая активность мазей определяется многими факторами, одним из которых является выбор основы, а также характер дисперсной системы и способ введения лекарственного вещества в основу.

Целью работы является разработка составов, технологии, стандартизации и изучение фармакологической активности мазей противовоспалительного, антигистаминного, ранозаживляющего действия.

Изучена возможность разработки мази с антигистаминным препаратом – хлоропирамина гидрохлоридом. Достаточно важным моментом при разработке мази является выбор основы. В настоящее время особое внимание уделяется водорастворимым основам. Значительное место среди этих основ заняли полиэтиленоксиды, что объясняется рядом свойств, таких, как хорошая растворимость в воде, лёгкая смываемость с кожных покровов, смешиваемость с глицерином, парафинами, стабильность.

В качестве носителей для мазей использовали различные вспомогательные вещества, отвечающие требованиям НТД. Концентрация хлоропирамина гидрохлорида в мазях составляла 2%, что согласуется с данными литературы для других антигистаминных препаратов. По типу дисперсных систем изготавливали мазь-раствор и мазь-эмульсию, что существенно влияет на степень высвобождения препарата из мазей.

Биофармацевтическую оценку мазей проводили методом диализа через целлофановую мембрану [3]. Навеска мази – 1,0 г. В качестве диализной среды использовали воду очищенную. Отбор проб диализата – 2 мл – проводили через 15, 30, 60, 120 мин с момента начала диализа с немедленным возвращением взятого количества чистого растворителя в диализатор. Взятые пробы анализировали спектрофотометрически при 243 нм. Результаты анализа приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты диализа хлоропирамина гидрохлорида из мазей**

№ прописи	15 минут		30 минут		60 минут		120 минут	
	А	Х, %	Х, %	А	А	Х, %	А	Х, %
1	0,095	15,1	0,189	30,3	0,221	35,0	0,315	50,5
2	0,032	5,1	0,113	21,0	0,132	21,1	0,189	30,2

Как показали результаты исследований, хлоропирамина гидрохлорид интенсивно освобождается из мази-эмульсии. Концентрация препарата в диализатах уже через 15 минут составляла 15,1%, через 60 минут – 35%, через 120 минут – 50,5%.

С учётом приведённых данных, а также сведений из литературы о благоприятном воздействии полиэтиленоксидов в мазях на течение репаративных процессов в тканях, объектом дальнейших исследований выбрана мазь-раствор. Изучение противовоспалительной активности предлагаемой мази проводили на фоне асептического гистаминного воспаления. Опыты проводили на 12 белых беспородных крысах, массой 150-200 г по общепринятой методике. В качестве контроля использовали гель «Фенистил». Фармакологические исследования показали, что мазь значительно угнетает самую выраженную фазу воспалительной реакции. Прирост отёка лапок (через 1 час) на фоне мази составил 21%. На 7% больше был отёк при применении препарата сравнения геля «Фенистил». У нелеченых крыс в аналогичных условиях гистамин увеличил объем лапок на 46,5%. Изучаемая мазь в сравнении с контролем угнетает отёк почти в 3 раза. Таким образом, исследуемая мазь оказывает противогистаминное действие, сопоставимое с эффектом препарата сравнения «Фенистил».

Ранее нами было экспериментально изучена антимикробная активность липофильной фракции плодов рябины обыкновенной [2]. Это позволило предложить мазь, включающую липофильную фракцию плодов рябины обыкновенной. С целью усиления противовоспалительного и ранозаживляющего эффекта в состав мази были введены витамины А и Е, в свою очередь часто рекомендуемые в этом направлении в дерматологии.

С целью изучения антимикробного действия и для определения оптимального состава мази с липофильной фракцией и витаминами А и Е использовали способ «колодцев». «Колодцы» заполняли различными составами мазей и через 16-20 часов по величине зон анализировали угнетение роста штаммов соответствующих микроорганизмов. При этом была изучена антимикробная активность составов мазей на липофильно-гидрофильных и липофильных основах и определен состав мази.

Проведено фармакологическое изучение предлагаемой мази на группе крыс с нарушением кожных покровов термическим ожогом. В качестве препарата сравнения применяли «Аекол». Динамику ожогового повреждения оценивали по площади раны весовым методом. Установлена противоожоговая, ранозаживляющая активность мази.

В целях оптимизации технологии мази ксероформной ранее было установлено, что наиболее оптимальной является мазь, приготовленная на 7% геле полиэтилена в вазелиновом масле. Поэтому дальнейшие исследования проводились именно с этой основой. Была исследована возможность расширения ассортимента эмульгаторов, аналогичных по свойствам эмульгатору № 1.

Исследовалась замена эмульгатора № 1 эмульгаторами Т-1 и Т-2. С этой целью была приготовлена основа (7% гель полиэтилена в вазелиновом масле с добавлением 20% эмульгаторов, в качестве которых использовали эмульгатор № 1, Т-1 и Т-2). Оценку приготовленных основ проводили по температуре затвердевания. Судя по полученным данным, можно отметить, что температура затвердевания приготовленных основ находится в интервале 34-39°C, т.е. в пределах температуры кожи больного человека.

Определение биологической доступности мази ксероформной проводили методом диффузии в гель агар-агара. Из полученных данных следует, что наилучшей высвобождающей способностью ксероформа обладает основа с эмульгатором № 1 и свиным жиром, несколько худшей – основа с эмульгатором Т-1, что дает возможность утверждать, что приведенный ранее состав основы является оптимальным.

Исследованиями, проведенными на кафедре технологии лекарств, была показана возможность получения мазей на основе масляного экстракта из цветков бархатцев, обладающих ранозаживляющим, регенеративным и противоожоговым действием.

Совместными исследованиями с кафедрами биохимии и фармакологии было доказано, что масляный экстракт из цветков бархатцев оказывает нормализующее влияние на метаболические функции печени при её токсическом поражении. Гепатозащитное действие сочетается с их холеретическими свойствами. В отдельных случаях активность масляного экстракта из цветков бархатцев превосходит влияние препаратов легалона и фламина.

В плане совершенствования масляных экстрактов нами разработан способ получения мягких желатиновых капсул, содержащих масляный экстракт из цветков бархатцев распротертых.

Таким образом, предлагаемые композиции вспомогательных веществ, составы и технология позволяют обеспечить создание новых лекарственных препаратов с оптимальными фармакологическими свойствами.

#### **Библиографический список**

1. Гуцин, И.С. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний / И.С. Гуцин // *Материалы заседания Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. 25 ноября 1999 г.* – М., 1992. – С. 197.
2. Экспериментальное обоснование, технология и стандартизация мягких лекарственных форм с химиотерапевтическими препаратами и биологически активными веществами / Н.В. Никитина, Т.Ю. Манджиголодзе, Н.А. Кечатова и др. // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58 межрегион. конф. по фармации и фармакологии.* – Пятигорск, 2003. – С. 142-143.
3. Пиуков, Ю.Г. Биофармацевтические исследования мягких лекарственных форм / Ю.Г. Пиуков., И.А. Муравьев, Н.Ф. Кононихина // *Регион. конф. по фармации и подготовке кадров (50; 1995; Пятигорск): Материалы...* – Пятигорск, 1995. – С. 66-67.

УДК 615.3:633.88+615.3

**В.Ф. Охотникова, О.Ю. Мичник, Т.А. Сокольская**

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

#### **«Глэсол», новый комплексный препарат из лекарственного растительного сырья**

В комплексном лечении острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей обычно назначают препараты синтетического происхождения в виде различных лекарственных форм, которые могут вызывать побочные действия и аллергические реакции. Из препаратов растительного происхождения чаще всего назначают микстуры, содержащие экстракты алтейного корня, которые мало стабильны и легко подвергаются мик-

робиологической контаминации. В связи с этим необходима разработка новых комплексных лекарственных средств на основе растительного сырья, особенно в педиатрии, для лечения выше указанных заболеваний.

Известные своей эффективностью при лечении кашля компоненты – солодки экстракт сухой, глауцина гидрохлорид и эстифан, являются эффективными для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, не вызывают привыкания, не угнетают дыхательный центр. Фармакологическими исследованиями показано, что именно совместное действие этих составляющих позволяет достичь высоких результатов в борьбе с таким распространённым проявлением простуды, как кашель. Разработка и исследования лекарственных форм для лечения кашля на основе солодки экстракта сухого, глауцина гидрохлорида и эстифана представляет практический интерес. При разработке состава и технологии лекарственных форм основное внимание уделялось установлению концентрации лекарственных веществ, выбору вспомогательных веществ, их стабильности.

С целью выбора эффективных концентраций активных веществ в гранулах проводили опыты на животных в лаборатории фармакологии ВИЛАРа под руководством доктора фармацевт. наук В.К. Колхира. Результаты опытов подтвердили целесообразность использования рекомендованных концентраций действующих веществ для лечения простудных заболеваний.

Известно, что в ряде случаев лекарственные препараты удобнее производить в виде крупинок круглой, цилиндрической или неправильной формы – зёрен гранул. Гранулы как лекарственная форма используются преимущественно для препаратов, выписываемых в виде капсул и однодозовых упаковок.

Гранулированная форма позволяет увеличить устойчивость лекарственных веществ к воздействию влаги, улучшить вкус лекарств, ускорить растворение и распадаемость. Часто целесообразнее готовить гранулы из лекарственных веществ растительного происхождения.

Следует отметить, что при производстве гранул используют те же лекарственные и вспомогательные вещества, технологические приемы и оборудование, что и при таблетировании.

Лекарственная форма при этом должна обеспечивать максимальный терапевтический эффект. Это условие может быть достигнуто путем использования субстанции высокого качества и активности с рациональным подбором вспомогательных веществ в лекарственной форме. По рекомендации фармакологов ВИЛАР с учётом терапевтического эффекта установлены средние разовые дозы для глауцина гидрохлорида, солодки экстракта сухого и эстифана.

Препарат не требует введения корригентов, так как солодки экстракт сухой придает ему сладковатый вкус. На основании предварительно подготовленных образцов с учётом гигроскопичности действующего вещества мы выбрали разбавитель – лактозу. Вспомогательные вещества, вводимые в состав лекарственных форм, должны обеспечивать оптимальные технологические и биофармацевтические характеристики. Для улучшения сыпучести и распадаемости гранул в их состав мы ввели крахмал картофельный. В качестве связывающего вещества был использован 5% крахмальный клейстер. Применение связующего данной концентрации обеспечило получение гранул достаточной прочности и удовлетворительной распадаемости.

При разработке состава гранул учитывалось, что содержание их в одной упаковке препарата должно соответствовать его разовой дозе (1,5 г).

Полученные гранулы имеют вид крупинок округлой формы светло-коричневого цвета со своеобразным ароматным запахом, который им придали растительные компоненты препарата.

Несомненным достоинством полученных гранул является отсутствие в их составе талька или стеарата. Препарат содержит только натуральные компоненты, что выгодно отличает его от других.

При оценке качества гранул «Глэсол» определяли их влагосодержание (оптимальная влажность гранул составляла не более 2%), распадаемость лекарственной формы, выбор рациональной упаковки и сроки годности препарата, что позволило провести доклинические исследования.

Фармакологическими исследованиями показано, что именно совместное действие глауцина гидрохлорида, солодки экстракта сухого и эстифана позволяет достичь высоких результатов в борьбе с таким распространенным проявлением острых респираторных заболеваний, как кашель.

#### **Библиографический список**

1. Бибикина, Н.Е. Комплексная переработка корня солодки: Дис. ... канд. фармацевт. наук / Н.Е. Бибикина. – М., 1999. – 196 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – XI изд., доп. – Вып. 2. – 400 с.
3. Классен, П.В. Гранулирование / Классен П.В., Гришаев И.Г., Шомин И.П. – М.: Химия, 1991. – 33 с.
4. Мичник, О.Ю. Разработка гранул «Глэсол» / О.Ю. Мичник, В.Ф. Охотникова, Т.А. Сокольская // Сборник научных трудов ВИЛАР. – М., 2004. – С. 288-290.

УДК 615.453.64

А.В. Палечкин, Е.В. Флисюк, М.А. Буракова, Л.М. Маркова

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

**Исследование процесса истирания гранул в аппарате с псевдоожиженным слоем**

Гранулирование в аппаратах с псевдоожиженным слоем является многостадийным процессом и состоит из следующих этапов: смешение порошков, нагрев гранулируемого материала до необходимой температуры, подача увлажнителя и образование гранул, сушка полученного гранулята. При смачивании увлажнителем гранулируемой массы процесс сопровождается протеканием совокупности взаимосвязанных процессов: агломерация частиц и их рост, дробление, истирание, высушивание. При этом качество получаемого гранулята зависит от многих факторов, наиболее значимыми из которых являются температура и скорость воздуха, необходимыми для псевдоожижения, температура в слое гранулируемого материала, вид и скорость подачи увлажнителя. Для поиска оптимальных условий гранулообразования может быть использован метод математического планирования эксперимента [1].

Данная работа посвящена изучению процесса истирания гранул. В аппаратах кипящего слоя истирание существенно меняет фракционный состав гранулята в сторону образования более мелких частиц, что ведет к ухудшению таких технологических характеристик, как сыпучесть и прессуемость [2]. Образование пылевидной фракции преобладает в тот момент, когда прекращается подача увлажнителя и происходит подсушивание слоя.

Для исследования процесса истирания частиц дисперсного материала использовали лабораторный аппарат фирмы «Аэроматик» (тип STREA-1). В качестве объектов исследования были выбраны гранулы с растительными экстрактами (липы, гибискуса, цетрарии исландской и др.). Гранулирование экстрактов проводили при оптимальных условиях, полученных ранее в результате математического планирования эксперимента с использованием индивидуально подобранных для каждого объекта вспомогательных веществ [3]. Затем при заданных значениях расхода воздуха и температуры отбирали пробы через определенные интервалы времени. Пробы рассеивали на фракции через набор сит с диаметрами отверстий 0,063; 0,1; 0,2; 0,25; 0,315; 0,5; 0,8; 1,0; 2,0 мм, определяли массу каждой фракции.

Анализ результатов кинетических исследований истирания в аппарате с псевдоожиженным слоем показал, что с течением времени в интервале от 5 до 20 минут истирание гранул составляет в среднем 30%. Результаты этих опытов представлены на рис. 1.

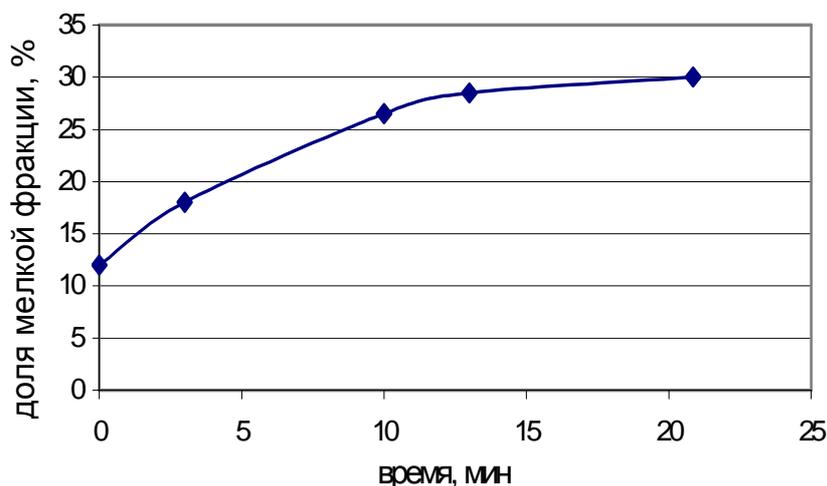


Рисунок 1 – Динамика истирания гранул в псевдоожиженном слое

С течением времени скорость истирания уменьшается, и количество мелкой фракции (<0,2 мм) в слое практически остается постоянным. Это объясняется тем, что в начале процесса псевдоожижения происходит разрушение наиболее хрупких частиц, имеющих неправильную форму с выступающими углами; при этом они постепенно округляются. Сферическая форма частиц представляет меньше возможностей для истирания, чем неправильная. Образовавшиеся в слое мелкие частицы в начале процесса псевдоожижения уменьшают истирание, так как смягчают столкновение более крупных частиц, являясь амортизатором при соударении. Наличие

мелких частиц уменьшает также процентное содержание крупных частиц и, следовательно, вероятность их соударения.

Значительное влияние на интенсивность истирания оказывает скорость псевдоожижающего агента, которую меняли в пределах от 30 до 120 м<sup>3</sup>/ч (рис. 2).

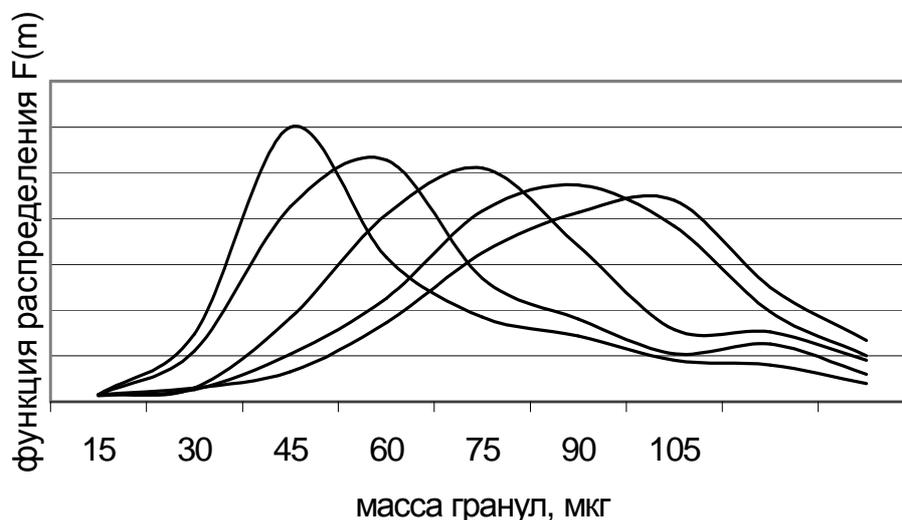


Рисунок 2 – Функция распределения гранул по их массам при истирании в псевдоожиженном слое при изменении скорости псевдоожижения

Результаты этих исследований показали, что с увеличением скорости продуваемого воздуха функция распределения, наиболее полно характеризующая гранулометрический состав, смещается в сторону меньших размеров частиц. Это объясняется тем, что при повышении скорости воздуха растет интенсивность перемешивания частиц, и число их взаимодействий (столкновений) друг с другом увеличивается, что способствует истиранию гранул.

#### Библиографический список

1. Адлер, Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Адлер Ю.П., Маркова Н.В, Грановский Ю.В. – М., 1971.
2. Роцин, Н.И. Псевдоожижение в производстве лекарств / Н.И. Роцин. – М.: Медицина, 1981. – 184 с.
3. Использование новых вспомогательных веществ в технологии БАД к пище на основе растительного сырья / А.В. Палечкин, Е.В. Флисюк, М.А. Буракова и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 106-107.

УДК 615.454.1:616.311.2

**Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Разработка и изучение стабильности нового стоматологического препарата местного действия

Воспалительные процессы слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта являются широко распространенной патологией среди стоматологических заболеваний. Поэтому по-прежнему перспективным направлением фармацевтической технологии является разработка лекарственных препаратов для их профилактики и лечения. Учитывая характер проявления воспалительных заболеваний (патогенная микробная флора, чувство боли и дискомфорта), потребность в препаратах, обеспечивающих одновременное комплексное воздействие на очаг поражения, актуальна. В связи с этим, целью исследований явилась разработка состава, технологии и оценка качества геля, содержащего антибактериальное средство метронидазол в сочетании с местным анестетиком пиромекаином.

При создании состава лекарственной формы опирались на результаты наших исследований, связанных с разработкой стоматологического противовоспалительного геля, содержащего метронидазол (МЗ) и метилурацил. За основу был взят глицерогель МЗ, изготовленный на полимерах натрий-карбоксиметилцеллюлозы

(Na-КМЦ) и полиэтиленоксида М.м. 400 (ПЭО-400), содержащий также смесь консервантов, предотвращающих его контаминацию микроорганизмами. В состав указанного геля вводили димексид (ДМСО) и пиромекаин (ПИР).

С использованием биологических методов анализа изучали совместимость лекарственных и вспомогательных веществ в разрабатываемой лекарственной форме.

Из литературных данных известно, что местные анестетики, в т.ч. и ПИР, обладают незначительным биоцидным действием [1,2]. Поэтому возможное влияние его на проявление антимикробного действия геля изучали методом диффузии в агар. При анализе зон подавления роста 6-ти тест-штаммов микроорганизмов выявлено, что ПИР не способствует потенцированию исследуемого эффекта. Однако сочетание МЗ, ПИР и ДМСО приводит к его увеличению (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние пиромекаина и димексида на антибактериальную активность гелей ( $p < 0,05$ )

Объект исследования	Зоны ингибирования роста тест-штаммов, мм					
	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>B. cereus</i> (ATCC 10702)	<i>St. aureus</i> (ATCC 6538-P)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 9027)	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 6896)
Гель МЗ (контроль)	34,68±0,89	32,22±0,75	20,07±0,54	18,07±0,79	17,87±0,80	17,03±0,50
Гель МЗ + ПИР* <sup>1</sup>	34,95±0,31	32,02±0,64	20,77±0,61	18,17±0,87	18,00±0,74	17,32±0,71
Гель МЗ + ПИР + ДМСО* <sup>1,2</sup>	37,88±0,54	34,95±0,73	23,85±0,46	22,92±0,79	20,08±0,61	20,00±0,47

Местноанестезирующее действие многокомпонентного геля изучали в опытах *in vivo* при его аппликации на роговицу глаз кроликов (метод Ренье). В качестве контроля использовали гель пиромекаина и гель пиромекаина в сочетании с метронидазолом. Полученные результаты представлены в табл. 2, из которой видно, что включение ДМСО в состав геля увеличивает параметры, характеризующие местноанестезирующий эффект: глубину, силу и длительность анестезии. При индексе Ренье 1300 длительность анестезирующего эффекта возрастает вдвое и составляет 60 мин.

Таблица 2 – Результаты местноанестезирующей активности (метод Ренье) ( $p < 0,05$ )

Объект исследования	Показатели анестезии		
	Индекс Ренье	Длительность полной анестезии, мин	Длительность общей анестезии, мин
Гель ПИР (контроль)	5873,60±6,20	26,89±3,75	43,50±4,56
Гель с МЗ и ПИР (контроль)	875,30±8,08	27,00±4,25	41,17±6,73
Гель с МЗ, ПИР и ДМСО* <sup>1,2</sup>	1300,00±0,00	54,67±4,32	66,67±4,06

Таким образом, предлагаемое сочетание компонентов в лекарственной форме, с точки зрения проявления их специфического фармакологического действия, является оправданным. Гель обладает достаточно выраженной биоцидной и местноанестезирующей активностью.

Технология изготовления геля состояла из двух основных стадий: 1) приготовление основы – набухание и растворение полимера Na-КМЦ в теплом растворе консервантов, смешивание с глицерином; 2) введение в основу лекарственных веществ – метронидазол и пиромекаин измельчали сначала в сухом виде, затем с димексидом и ПЭО-400. К образовавшейся первичной суспензии, порциями добавляли основу, гомогенизировали.

Приготовленный в асептических условиях гель расфасовывали по 10,0 г в металлические тубы с лаковым покрытием внутри и подвергали испытаниям на стабильность по следующим показателям: органолептический контроль, значение pH, степень дисперсности, термо- и коллоидная стабильность, количественное содержание лекарственных веществ, антимикробная и местноанестезирующая активность, микробиологическая чистота.

При органолептическом контроле не отмечено изменений внешнего вида: лекарственная форма сохранила однородность, свой первоначальный цвет, запах, не наблюдалось изменения консистенции и расслоения. Значения pH водных извлечений геля оставались постоянными на протяжении всего срока наблюдения. Размеры частиц лекарственных веществ, составляющих дисперсную фазу, не менялись и не превышали 40 мкм. Система обладает термической и коллоидной стабильностью.

Результаты количественного анализа, по разработанной нами методике свидетельствуют, что содержание метронидазола и пиромекаина в хранившейся лекарственной форме находится в пределах ошибок методик их определения.

При проведении хроматографических исследований продуктов разложения или взаимодействия гелей не обнаружено, что также свидетельствует о химической стабильности лекарственной формы в течение срока наблюдения.

Анализ результатов по изучению антимикробной и обезболивающей активности позволяет сделать вывод о полной её сохранности.

Проводимый в период хранения бактериологический анализ подтверждает, что асептические условия приготовления геля и наличие в нем консервантов обеспечивают соответствующую микробиологическую чистоту.

Таким образом, предлагаемый для профилактики и лечения стоматологических заболеваний гель, содержащий метронидазол, пиромекаин и димексид стабилен в течение 18 мес. (срок наблюдения).

#### Библиографический список

1. Панкрушева, Т.А. Экспериментально-теоретическое обоснование создания мягких лекарственных форм на полимерных основах – производных целлюлозы: Дис. ... д-ра фармац. наук / Т.А. Панкрушева. – М., 1995. – 311 с.
2. Об изучении возможного антимикробного действия некоторых местных анестетиков / О.А. Медведева, Л.В. Сурина, Т.А. Панкрушева, В.В. Бельский // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармаци: Тез. докл. – Курск, 1993. – С. 156.

УДК 615.33:615.45

Т.А. Панкрушева, Е.А. Рудько, М.С. Чекмарева, О.А. Медведева, А.В. Нестерова

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Исследования по разработке и изучению стабильности лекарственных плёнок с офлоксацином

Для лечения инфекционных заболеваний кожи и слизистой оболочки разработаны состав и технология плёнки на полимерной основе с синтетическим противомикробным препаратом широкого спектра биоцидного действия – офлоксацином [1,5].

При создании новой для офлоксацина лекарственной формы выбор количественного содержания действующего компонента был основан на изучении литературных данных, подтвержденных результатами собственных исследований МПК в отношении музейных тест-штаммов микроорганизмов методом последовательных разведений (табл. 1). Установлено, что введение действующего компонента в количестве 0,08 г на 100 см<sup>2</sup> обеспечивает его бактерицидную концентрацию в отношении всех исследуемых микроорганизмов.

Таблица 1 – Результаты определения МПК офлоксацина в плёнках, мг/мл\*

МПК	Тест-штаммы микроорганизмов						
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 9207)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>B. cereus</i> (ATCC 10702)	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 6896)	<i>Streptococcus faecialis</i> (ATCC 8043)
МБсК	0,0015	0,012	0,012	0,012	0,012	0,025	0,050
МБцК	0,0031	0,025	0,025	0,025	0,025	0,050	0,100

\* Примечание: МБсК – минимальная бактериостатическая концентрация; МБцК – минимальная бактерицидная концентрация.

При разработке состава и технологии полимерных плёнок в качестве полимеров-носителей исследованы производные целлюлозы (метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза) и поливиниловый спирт. Физико-химические и биофармацевтические исследования показали, что оптимальным полимером из изученных является натрий-карбоксиметилцеллюлоза. Для улучшения биофармацевтических показателей в состав плёнок вводили поверхностно-активное вещество – твин-80, а с целью обеспечения микробиологической стабильности в процессе их хранения – смесь консервантов нипагина и нипазола в соотношении 3:1.

Качество плёнок, изготовленных по разработанной прописи, оценивали в процессе хранения по следующим показателям: органолептический контроль (внешний вид, однородность, цвет), растворимость, значение рН водного извлечения, адгезивные свойства, остаточная влажность, подлинность, количественное содержание офлоксацина, биоцидная активность и микробиологическая чистота [3,4]. С этой целью готовые плёнки упаково-

вывали в стерильные флаконы, хранили в условиях холодильника при температуре  $4\pm 1^\circ\text{C}$  и подвергали контролю через 3, 6, 9, 12 мес.

Изготовленные методом полива полимерные плёнки с офлоксацином были белого цвета с желтоватым оттенком, без механических включений, эластичные, однородные. Время растворения  $1\text{ см}^2$  плёнки в 5 мл воды при  $36\pm 1^\circ\text{C}$  не превышало 40 мин. Значения pH водного раствора ( $1\text{ см}^2$  плёнки в 5 мл) находились в пределах 7,0-7,4. Сила адгезии – 1,7 Н. Остаточная влажность не превышала 10%. Перечисленные показатели не менялись в течение 12 мес. хранения.

Для количественного анализа плёнок, содержащих офлоксацин, использовали метод спектрофотометрии в УФ области при длине волны 294 нм. Содержание действующего вещества в свежеприготовленной и хранившейся в течение года лекарственной форме находилось в пределах ошибок разработанной методики и составило  $99,98\pm 1,37\%$  и  $98,78\pm 1,39\%$  от исходного количества соответственно.

Подлинность офлоксацина в плёнках определяли методами спектрофотометрии в УФ области и тонкослойной хроматографии.

УФ спектр 0,001% раствора офлоксацина, полученный при растворении плёнок в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, имел те же точки экстремумов, что и контроль (раствор стандартного образца офлоксацина): максимумы поглощения при длине волны  $226\pm 2$  и  $295\pm 2$  нм и минимум поглощения – при  $265\pm 5$  нм [1].

Хроматографические исследования осуществляли восходящим способом на пластинах “Kieselgur” F252  $20\times 20$  см (“Merk”, Германия) и “Kieselgel” TLC  $20\times 20$  см (“Merk”, Германия). Полученные значения  $R_f$  (табл. 2) и отсутствие дополнительных пятен на пластинках при проведении хроматографического анализа в контрольные промежутки времени, свидетельствовали об отсутствии продуктов разложения или взаимодействия между компонентами лекарственной формы.

Таблица 2 – Результаты изучения стабильности плёнок с офлоксацином методом ТСХ

Срок хранения	Система растворителей		
	хлороформ – спирт метиловый – аммиак концентрированный (2:2:1), “Kieselgel”	хлороформ – спирт этиловый – аммиак концентрированный (12:17:1) “Kieselgur”	хлороформ – спирт этиловый – кислота уксусная ледяная (7:3:1,5), “Kieselgur”
	Значение $R_f$		
свежеприготовленные	0,85	0,75	0,92
6 мес.	0,85	0,74	0,91
12 мес.	0,86	0,75	0,92

Специфическую фармакологическую активность разработанных плёнок определяли методом диффузии в агар в отношении 7-ми тест-штаммов микроорганизмов [1]. Данные исследования, как среднее 6-ти параллельных опытов, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что лекарственная форма обладает биоцидной активностью, которая полностью сохраняется в течение 12 мес.

Таблица 3 – Антимикробная активность плёнок с офлоксацином в процессе хранения

Срок хранения	Зоны задержки роста тест-штаммов, мм						
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 9207)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>B. cereus</i> (ATCC 10702)	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 6896)	<i>Streptococcus faecialis</i> (ATCC 8043)
свежеприготовленные	30	35	27	49	30	35	35
6 мес.	29	36	28	48	30	34	34
12 мес.	30	35	28	48	31	34	35

Изучение микробиологической чистоты плёнок осуществляли в соответствии со статьей ГФ XI, вып. 2 и изменениями к ней от 28.12.95 (табл. 4).

Таблица 4 – Микробиологическая чистота плёнок с офлоксацином

Срок хранения	Количество колоний микроорганизмов					
	бактерии	грибы	E. coli	Salmonella	Staphylococcus	Pseudomonas
свежеприготовленные	26	12	—	—	—	—
6 мес.	26	13	—	—	—	—
12 мес.	26	12	—	—	—	—

Установлено, что в процессе хранения плёнок рост бактерий и грибов находился в допустимых пределах. При изучении микробной контаминации на средах Эндо, солевом, мясопептонном и висмут-сульфитном агарх роста стафилококков, сальмонелл, кишечной и синегнойной палочек не обнаруживалось.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что разработанные нами био-растворимые полимерные плёнки с офлоксацином стабильны по изучаемым показателям и сохраняют свою фармакологическую активность в течение 12 месяцев хранения (срок наблюдения).

#### Библиографический список

1. ВФС 42-3555-99. Офлоксацин, стандартный образец.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Ерофеева, Л.Н. Принципы создания лекарственных форм пролонгированного действия на основе полимеров для лечения и диагностики лор-заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.Н. Ерофеева. – М., 2000. – 45 с.
4. Влияние вспомогательных веществ на влагопоглощение и адгезию фитопленок / П.Г. Мизина, В.А. Куркин, В.А. Быков, О.И. Авдеев // Фармация. – 2000. – № 2. – С. 12-14.
5. Падейская, Е.Н. Таривид – высокоэффективный антимикробный препарат широкого спектра действия / Е.Н. Падейская // ТОП-медицина. – 1997. – № 2. – С. 22-25.

УДК 615.31.454:619.014.074:543.422.7.062

**В.И. Погорелов, Т.Ф. Маринина, Е.Ю. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, Н.В. Благоразумная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии и количественное определение бактерицида в суппозиториях ветеринарного назначения

Бактерицид – представляет собой воскообразное вещество от желтовато-белого до желтовато-серого цвета со специфическим запахом, очень легко и медленно растворим в воде. Основным действующим веществом является четвертичное аммониевое соединение алифатического ряда. Предварительно нами было установлено, что содержание  $C_{21}H_{46}NBg$  в бактерициде составило 80%. Далее все расчёты проводили с учётом фактического содержания четвертичного аммониевого соединения в препарате.

Целью работы являлась разработка технологии и анализа суппозитория с бактерицидом ветеринарного назначения.

В процессе разработки суппозитория осуществлялся подбор основ для их формирования, а также выбор оптимальной технологии получения суппозитория на основах различного характера.

Были изучены суппозиторные основы липофильного характера – твёрдый жир тип А, масло какао; дифильные – витепсол Н-15; гидрофильные – композиции полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой.

Приготовление суппозитория осуществляли методом выливания в формы. Масса суппозитория – 2,0 г, содержание бактерицида – 0,05 г.

Первым этапом исследований являлся выбор способа введения бактерицида в суппозиторные основы. Принимая во внимание растворимость бактерицида в воде, на основе предварительного эксперимента нами был избран следующий способ введения: бактерицид растирали в подогретой ступке с частью расплавленной основы до получения однородного концентрата. Оставшуюся основу частями вводили в концентрат, тщательно перемешивали до получения однородной массы. Такой способ введения был оптимальным для всех изучаемых нами основ.

Далее суппозиторную массу (температура около 45-50°C) выливали в предварительно смазанные и охлажденные разъемные формы и помещали в холодильник на 15 минут. Суппозитории, приготовленные на основе витепсол Н-15, выдерживали в холодильнике не более 10 минут с целью предотвращения хрупкости. По истечении указанного времени суппозитории извлекали из форм и подсушивали на воздухе. Суппозитории оценивали по следующим показателям: однородность, средняя масса, температура плавления и время полной деформации. Полученные данные свидетельствуют о том, что суппозитории по технологическим показателям качества соответствуют требованиям ГФ XI [1].

Была изучена возможность использования экстракционно-фотометрического метода с целью количественного определения бактерицида. В качестве реагента был использован бромкрезоловый пурпуровый (БКП) – сульфоталеиновый краситель, образующий с препаратом окрашенное соединение, извлекаемое органическими растворителями [2]. Экспериментально были выбраны оптимальные условия анализа. Установлено, что бромкрезоловый пурпуровый с бактерицидом образует интенсивно окрашенное в жёлтый цвет соединение. В качестве растворителя использован хлороформ. Определение проводили в среде универсального буферного раствора с рН 6,8.

Был построен калибровочный график (рис. 1). В пределах прямолинейной зависимости концентраций бактерицида от оптической плотности определены границы подчинения основному закону светопоглощения.

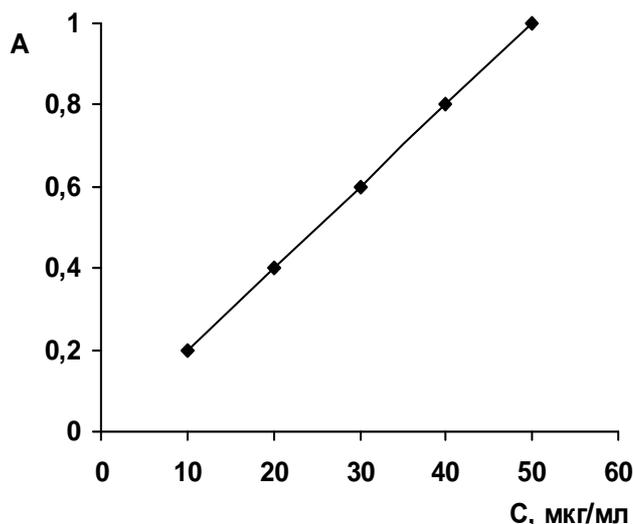


Рисунок 1 – Зависимость оптической плотности от концентрации бактерицида

Подчинение закону Ламберта-Бугера-Бера, установленное при избытке реактивов, наблюдается в интервале от 4 до 50 мкг/мл.

Были выбраны условия образования и экстракции продукта реакции типа «препарат-краситель». В процессе эксперимента установили время экстракции, порядок прибавления компонентов, рН среды, концентрацию препарата и красителя, кратность экстракции.

Выбранные нами оптимальные условия позволили разработать методику количественного определения бактерицида методом экстракционной фотометрии. Данная методика была использована для определения бактерицида в суппозиториях. Расчёты проводили по стандартному раствору бактерицида при длине волны 404 нм. Установлено, что относительная погрешность определения не превышает  $\pm 3,14\%$ . Полученные результаты хорошо воспроизводятся и методика может быть рекомендована для количественного определения бактерицида в суппозиториях.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 151-153.
2. Дуккардт, Л.Н. Использование экстракционной фотометрии для анализа лекарственных форм, содержащие гетероциклические производные четвертичного аммония: Автореф. дис. ...канд. фармац. наук / Л.Н. Дуккардт. – Пятигорск, 1986. – 20 с.

УДК 615.454.014:616.31-002

**В.И. Погорелов, Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Л.И. Иванова, Н.Г. Агеева, Л.А. Логвинова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Стоматологический фитоклей – перспективный способ решения вопросов профилактики воспалительных заболеваний пародонта

В современной стоматологической практике для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта лидирующую позицию занимает медикаментозная терапия, представленная широким ассортиментом лекарственных препаратов. Наряду с ними важное место принадлежит средствам растительного происхожде-

ния, которые не только оказывают мягкое лечебное действие, но и усиливают функциональные возможности отдельных органов и систем.

Использование в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта местного воздействия в виде аппликаций остается актуальным. Одной из рациональных лекарственных форм, наряду с мазями, гелями, следует считать плёнки на полимерных основах. Не менее рациональными и перспективными являются клеи, в состав которых могут быть включены как извлечения из лекарственного растительного сырья, так и химиотерапевтические препараты.

Стоматологические клеи (лаки) по агрегатному состоянию представляют собой жидкий пластырь, который при нанесении на очаг воспаления быстро теряет растворитель и оставляет тонкую эластичную плёнку.

Определяющим фактором, который обеспечивает эффективное воздействие биологически активных веществ (БАВ) в клеях, является полимерная основа [1]. Основообразующий состав клея должен быть многофункциональным: выполнять роль плёнообразователя, в полной мере высвобождать БАВ, входящие в состав клея, быть индифферентным по отношению к эмали зубов и тканям пародонта. Не менее важным является и природа растворителя, т.к. он должен испаряться за достаточно короткий промежуток времени и не взаимодействовать с БАВ.

Преимущества этой лекарственной формы очевидны, но номенклатура ограничена. Широко используется с целью профилактики кариеса фторлак, содержащий натрия фторид. Основообразующими компонентами являются канифоль, шеллак, пихтовый бальзам. В качестве растворителя выступает хлороформ. Используют также клей коллагеновый коллап [2].

В задачи наших исследований входил выбор оптимального растворителя и плёнообразующих компонентов, которые позволили бы получить фитоклей, удовлетворяющий основным требованиям – образовывать эластичную плёнку, а после испарения растворителя – длительно защищать очаг поражения.

Экспериментальные исследования по выбору плёнообразователей позволили избрать композиции полимеров, состоящие из спирта поливинилового (ПВС), поливинилпирролидона (ПВП), канифоли, гелей натрий-карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ). Сочетания в качественном и количественном соотношениях зависели от используемых препаратов.

Объектами исследований были избраны хвоща полевого, сумаха дубильного экстракты жидкие, плодов аронии черноплодной настойка, а также соки свежих растений каланхоэ, коллизии душистой [3].

Объекты исследований содержат БАВ, позволяющие получить широкий спектр фармакологического действия: противовоспалительное, антимикробное, антиналетное, реминерализующее (флавоноиды, коллоидные соединения кремниевой кислоты, дубильные вещества, полисахариды, органические кислоты).

В качестве пластификаторов были избраны глицерин, полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400), а также роль пластификатора в отдельных сочетаниях выполнял ПВП. Установлено, что при получении клея на основе ПВС (10% концентрации, в качестве действующих веществ БАВ спиртовых извлечений – экстракты, настойки) требуется пластификатора – 4% глицерина, а в случае соков каланхоэ, коллизии душистой необходим комплексный пластификатор – глицерин, ПЭО-400, ПВП.

Была решена также проблема выбора растворителя, который представлял собой сочетание спирта этилового различной концентрации и хлороформа.

Клей представлял собой окрашенную от темно-коричневого до зеленого цвета густую вязкую жидкость. Способ нанесения клея: предварительно проводят санацию полости рта, затем с помощью кисточки наносят на очаги поражения. Время испарения растворителя от 5 до 10 минут. Время нахождения плёнки на поверхности зубов свыше 2-х часов. За этот промежуток времени БАВ полностью высвобождаются из клея. Компоненты клея не оказывают раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт, поэтому пациент может глотать слюну.

Апробация возможности использования фитоклея с целью профилактики воспалительных заболеваний пародонта в условиях стоматологической поликлиники показала эффективность разработанных составов клеев в комплексном лечении и профилактики гингивитов, начальной стадии стоматитов, кариеса. Было отмечено удобство применения, комфортность со стороны пациентов, а несколько неприятный вкус не вызывал отрицательных эмоций.

#### Библиографический список

1. *Возможность разработки стоматологического клея на основе фитокомплекса листьев аронии черноплодной / Т.Ф. Маринина, С.Г. Тираспольская, С.П. Лукашук и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы Междунар. съезда. – СПб., 1999. – С. 238-240.*
2. *Применение антисептического коллагенового клея коллап в стоматологии / А.М. Соловьева, Г.Е. Афиногенов, А.Г. Афиногенова и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. 5 Рос. нац. конгр. 10-15 апреля 1998 г. – М., 1998. – С. 200.*
3. *Разработка и стандартизация фитопрепарата из листьев сумаха дубильного / Д.А. Муравьева, Т.Ф. Маринина, А.Ю. Куль и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 6 Междунар. съезда. – СПб., 2002. – С. 254-256.*

УДК 615.281'453.6.014.21

Л.В. Погребняк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Разработка технологии таблетированной лекарственной формы на основе нового полусинтетического производного бетулина, обладающего противотуберкулёзным действием (циклобет)**

Низкое качество жизни отдельных слоев населения приводит к распространению туберкулёза. Выявление потенциальных противотуберкулёзных соединений имеет важное значение и дает возможность существенно расширить список препаратов при подборе оптимальной схемы лечения туберкулёза.

Идеальный противотуберкулёзный препарат должен обладать активностью против микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью, обладать улучшенной переносимостью, биосовместимостью и фармакокинетикой по сравнению с существующими препаратами и, что особенно важно, сокращать продолжительность лечебного курса до 2-3 месяцев, обладая свойствами препарата первого ряда.

Не менее значимым является вопрос подбора лекарственной формы, т.к. даже высокоэффективная субстанция может не произвести ожидаемый фармакологический эффект. Особенно важны вид и качество лекарственной формы при разработке противотуберкулёзных средств, т.к. применение этой группы препаратов растянуто во времени (месяцы и годы). Поэтому основной целью нашего исследования являлась разработка оптимальной лекарственной формы для перспективного противотуберкулёзного соединения.

Для разработки оптимальной лекарственной формы дихлорциклопропанового производного бетулина (циклобета) нами были изучены основные технологические свойства порошка разработанного производного: прессуемость, сыпучесть (определяемая по отклонениям в массе таблеток) и сила выталкивания таблеток из матрицы.

Исходя из анализа полученных данных, можно предположить, что порошок циклобета обладает недостаточной сыпучестью (1,3 г/с), малой насыпной массой (0,41 г/см<sup>3</sup>) и «средней» прессуемостью, что свидетельствует о невозможности выполнять технологию прямым прессованием. Изучение физико-химических свойств циклобета позволило определить гидрофобные свойства субстанции, а соответственно и плохую распадаемость прогнозируемых таблеток.

Содержание действующего вещества в таблетке рассчитывали по рекомендациям Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Но установленная доза – 0,6 г, с учётом неудовлетворительных технологических качеств субстанции (плохая сыпучесть, малая насыпная масса, плохая прессуемость) не может быть помещена в одну таблетку, т.к. требуется добавка вспомогательных веществ, а, следовательно, таблетка будет слишком велика для проглатывания. Поэтому рассчитанную дозу циклобета разделили на два приема (по 0,3 г).

Нами также был изучен фракционный состав шести серий циклобета. Анализ полученных данных показал, что субстанция не вся пригодна для прямого прессования. Частицы размером более 0,5 мм должны быть подвергнуты измельчению, иначе наблюдаются значительные колебания в массе таблеток и нарушается точность дозирования.

Изучение влияния остаточной влажности гранулята на процесс прессования и механическую прочность таблеток проводили путём установления оптимального количества влаги, связанной с частицами порошка сорбционными силами с образованием полимолекулярных слоев. Из анализа полученных данных видно, что оптимальным значением остаточной влажности гранулята является 2,5-3,5%, в этом случае процесс прессования проходит без залипания таблеток к пресс-инструменту.

При проведении эксперимента по определению распадаемости таблеток, полученных из субстанции производного при давлении прессования 120 МПа, было установлено, что все анализируемые таблетки сохранили свою целостность при наблюдении в течение 30 минут, что не соответствует требованиям фармакопейной статьи.

Для обеспечения распадаемости таблеток нами в состав прописи были введены вспомогательные вещества с различным механизмом действия. Из анализа полученных данных следует, что использование растворов ВМВ для грануляции циклобета позволило увеличить сыпучесть и насыпную массу гранулятов, прочность модельных таблеток, однако распадаемость и давление выталкивания не соответствовали нормам. На таблетках наблюдались сколы, шероховатость боковой поверхности. В связи с этим необходимо было провести выбор наполнителей и антиадгезионных добавок, улучшающих эти свойства. Для устранения этих недостатков мы использовали в качестве антиадгезионной добавки стеарат кальция. Как следует из полученных данных, наиболее интенсивное снижение силы выталкивания происходило до содержания в таблетлируемой массе кальция стеарата, равного 0,625%. Указанное содержание взято нами за основу при составлении таблеточной смеси.

В качестве солубилизатора в состав модельной смеси нами был введен натрия додецилсульфат (ТУ 6-09-10-1405-79).

В результате проведённых исследований был разработан состав и технология таблеток циклобета. Полученные таблетки отвечают всем требованиям нормативной документации, в частности, требованиям ГФ XI.

Состав на одну таблетку:		(г)
циклобет		0,3000
лактоза		0,110
натрия додецилсульфат		0,003
кальция стеарат		0,003
крахмал кукурузный		0,110
средняя масса		0,526

Технологическая схема производства таблеток циклобета апробирована на ОАО «Ирбитский ХФЗ», а также на ООО «Технофарм» г. Курска.

Таблетки разработанного состава изготавливали по следующей технологии. Просеянные порошки циклобета, лактозы, крахмала и натрия додецилсульфата смешивали, увлажняли крахмальным клейстером до слипания частиц между собой, гранулировали через сито с диаметром отверстий 3 мм, сушили до остаточной влажности не более 3%, подвергали сухому гранулированию через сито с диаметром отверстий 1,5 мм, опудривали стеаратом кальция и таблетировали на таблеточной машине РТМ-12 с пуансонами диаметром 12 мм при давлении 120 МПа. В процессе таблетирования проводили контроль внешнего вида, прочности на раскол, отклонений в массе, распадаемости. Результаты определения показателей качества таблеток циклобета 5 серий приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения качества таблеток циклобета

№ серии	Внешний вид	Прочность на раскол, Н	Отклонения в массе, %	Распадаемость, мин.	Примечание
1	Бело-жёлтого цвета с вкраплениями	56,0±5,8	±6,0	7,2±2,2	Неоднородность гранулометрического состава
2	Бело-жёлтого цвета с вкраплениями	53,0±3,2	±3,8	5,8±0,51	—
3	Бело-жёлтого цвета с вкраплениями	52,7±2,8	±3,7	4,8±0,45	—
4	Бело-жёлтого цвета с вкраплениями	53,0±3,0	±3,9	4,5±0,33	—
5	Бело-жёлтого цвета с вкраплениями	53,4±2,4	±4,0	5,2±0,42	—
Среднее значение		53,6±3,9	4,3	5,5±0,78	—

Полученные таблетки отвечали всем требованиям нормативной документации. Несоответствующее нормам отклонение средней массы, отмеченное в серии № 1, было устранено дополнительной сухой грануляцией таблеточной смеси.

С целью установления срока годности таблеток циклобета были наработаны таблетки, которые мы подвергли методу искусственного старения. Из анализа полученных данных следует, что таблетки циклобета после хранения в течение 3,5 лет соответствуют требованиям нормативной документации, и срок годности может быть установлен 3 года.

#### Библиографический список

1. Белоусов, В.А. Закономерности прессования тонкодисперсных структур, разработка и внедрения высокопроизводительных роторных прессов для прямого прессования: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / В.А. Белоусов. – Харьков, 1989. – 42 с.
2. Вальтер, Н.Б. Проблемы прессования таблетированных лекарственных средств / Н.Б. Вальтер // Хим.-фармац. журн. – 1987. – Т. 22, № 9. – С. 1029-1034.
3. Кольман-Иванов, Э.Э. Таблетирование в химической промышленности / Э.Э. Кольман. – Иванов. – М.: Химия, 1976. – 197 с.

УДК 615.453.64.014.22

А.И. Рудько, Э.Ф. Степанова

ОАО «Нижфарм», г. Нижний Новгород

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Выбор оптимальной технологии таблетирования композитных таблеток с пропифеназоном

В настоящее время остро стоит вопрос о замене анальгина в различных композициях таблеток на более мягко действующие компоненты, не обладающие столь выраженными побочными эффектами.

Нами предложен такой состав, дублирующий пенталгин, но включающий в себя вместо анальгина пропифеназон.

Цель работы заключалась в исследовании возможности использовать прямое прессование в качестве способа таблетирования. Выбор оптимальной технологии проводили, сравнивая и анализируя два более известных технологических способа: прямое прессование и влажное гранулирование. Известно, что для того, чтобы из порошка прямым прессованием можно было получить таблетированную форму, необходимо соблюдение некоторых условий. А именно, кристаллы порошка должны иметь правильную форму, приближенную к кубу или сфере. При таблетировании смеси порошков их частицы должны быть одинакового размера и близкой формы во избежание сегрегации [1]. Поэтому в данной работе определялись форма частиц и фракционный состав порошков [2]. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Форма частиц действующих веществ

Наименование веществ	Парацетамол	Пропифеназон	Кофеин	Фенобарбитал	Кодеина фосфат
Форма кристаллов	Моноклинические призмы	Призматические палочки	Призматические палочки	Пластинки	Иглы

Из данных, представленных в табл. 1, был сделан вывод о том, что ни одно из представленных веществ не отвечает требованиям, предъявляемым к порошкам для прямого прессования, поскольку они в основном представлены анизодиаметрической структурой частиц. Затем для выяснения необходимости измельчения порошков определяли фракционный состав порошкообразных компонентов путем просева 100 г вещества через набор сит с диаметром отверстий 1,4; 1,0; 0,45; 0,224 и 0,125 мм на установке вибрационного просева "Analissette". Сита составляли, начиная с сита с наименьшим диаметром ячеек, а затем на верхнее сито с диаметром ячеек 1,4 мм помещали исследуемый порошок, накрывали крышкой, устанавливали на виброустановку, закрепляли и включали рассев в течение 5 минут. После окончания просева взвешивали фракции, оставшиеся на каждом из сит. Полученные данные представлены на рис. 1.

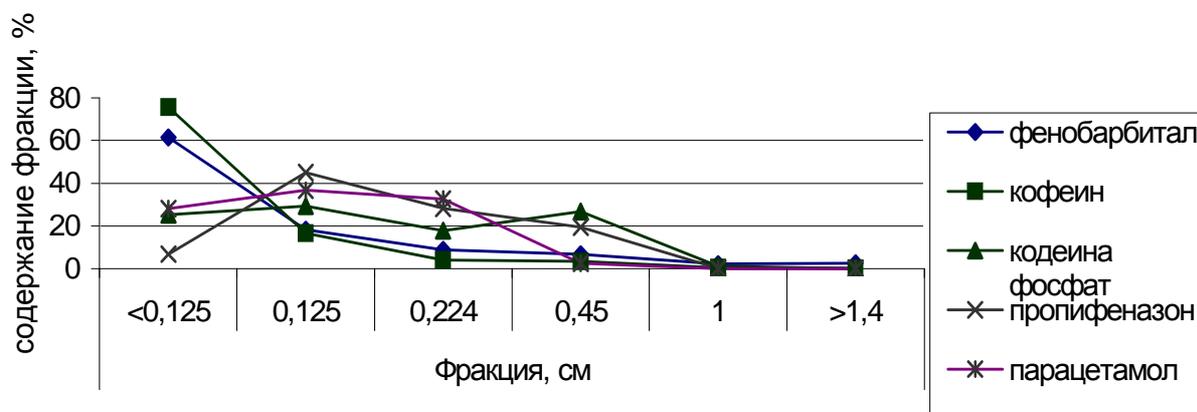


Рисунок 1 – Фракционный состав действующих компонентов

Из рис. 1 следует, что фракционный состав порошков неоднороден, поэтому для работы используемые порошки измельчали и просеивали через сито с диаметром ячеек 0,3 см. В качестве дополнительного технологи-

ческого показателя мы измеряли сыпучесть, которую определяли на приборе с диаметром высыпного отверстия 1,5 см. Навеску испытуемого вещества 100 г помещали в воронку, затем открывали насыпное отверстие и засекали время истечения вещества.

За результат принимали среднее значение 3 испытаний. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Сыпучесть действующих веществ

Наименование веществ	Парацетамол	Пропифеназон	Кофеин	Фенобарбитал	Кодеина фосфат
Сыпучесть, г/сек	3,1	2,1	2,8	3,4	3,2

Из данных табл. 2 следует, что все порошки, используемые в выбранной композиции, имеют сыпучесть, недостаточную для равномерного заполнения матриц таблеточной машины. Поэтому было определено, что получение таблеток из выбранной композиции порошков необходимо проводить с предварительным гранулированием. Дальнейшие исследования проводили в направлении выбора вспомогательных веществ для влажной грануляции. Таким образом показано, что физико-химические свойства смеси порошков, входящих в состав «Пенталгина» с учётом замены анальгина на пропифеназон, не позволяют использовать в технологической схеме производства таблетирование прямым прессованием.

#### Библиографический список

1. *Процессы гранулирования в промышленности / Вилесов Н.Г., Скрипко В.Я., Ломазов В.Л., Танченко И.М. – Киев: Техника, 1979. – 228 с.*
2. *Стекольников, А.И. Дозатор непрерывного действия сыпучих материалов / А.И. Стекольников, П.И. Стальников, Я.И. Челгунов // Хим.-фармац. журн. – 2000. – Т. 34, № 7. – С. 44-47.*

УДК 615.322.012/.014:533.59

**В.А. Северцев, Е.А. Замковая, О.В. Северцева, Л.В. Болотнова**

Фармацевтическое предприятие «Фармапол», Московская область

### Разработка технологии получения лекарственных препаратов из растительного сырья

На основании теоретических и экспериментальных исследований установили, что перспективным направлением фармацевтического производства является новая вакуумная технология получения лекарственных препаратов из природного лекарственного сырья.

Основной целью исследования является разработка технологии десублимированной сушки, позволяющей максимально сохранить физико-химические и фармакологические свойства исследуемых продуктов, а также получить готовое лекарственное средство, полностью отвечающее требованиям нормативной документации.

В задачу настоящего исследования входила разработка технологических параметров десублимированной сушки растительного сырья. Для проведения рационального процесса десублимации и получения препарата высокого качества было необходимо проверить возможность сохранения биологически активного вещества, определить необходимую температуру, обосновать режим замораживания и десублимированной сушки этих составов; изучить влияние технологического процесса на качество полученных субстанций.

Выбор режима десублимации заключается в достижении сухого состояния биологически активного вещества путем вакуумного замораживания природного растительного сырья и испарения образующегося льда. При этом получается сухой продукт, отличающийся, как правило, быстрой растворимостью и сохраняющий при длительном хранении свойства исходного лекарственного вещества. Сам процесс десублимации разделяется на три фазы: замораживание, сублимация льда и процесс десублимации, т.е. удаление связанной влаги при температуре выше 0°C. При разработке технологии субстанций путем десублимирования исходного лекарственного сырья важное значение имеет выбор режима десублимации. Вся работа над составом конечного продукта может оказаться напрасной, если не выбрать надлежащий режим замораживания. Процесс замораживания рассматривается как переход тепла исходного сырья, имеющего более высокую температуру, к охлажденной среде более низкой температуры. Следует учитывать, что условия замораживания влияют на физико-химические и биологические свойства готового продукта.

При замораживании лекарственного растительного сырья, содержащего значительное количество влаги, с химическими и биологически активными веществами наблюдается так называемое эвтектическое разделение исходного сырья. Оно состоит в том, что сначала замерзает чистая вода, а биологически активные вещества или другие вещества концентрируются в незамерзшей части до тех пор, пока раствор не достигает эвтектической концентрации. Если в растворе находится одно вещество (например, соль), то температура, при которой достигается максимальная концентрация данной соли и происходит замерзание всего раствора, называется эвтекти-

ческой. Если замораживаемые растворы имеют сложный состав и содержат несколько растворенных веществ неорганической или органической природы, то для них определяют эвтектическую зону. Оптимальные режимы десублимационной сушки выбирали эмпирически, после проведения экспериментальных опытов сушки и последующего физико-химического и биологического контроля получения лекарственных форм.

Первая фаза десублимации – замораживание – является важной операцией, от правильности проведения которой зависит качество готового препарата. Выбор температуры замораживания и определение уровня самых низких температур высушивания в периоде сублимации зависит от эвтектической точки или криогидратной температуры вещества.

Экспериментальное определение эвтектических температур исследуемых концентратов показывает, что эвтектическая зона характерна для каждого состава лекарственной формы. Области температур замерзания приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Эвтектические температуры исследуемых объектов

Концентраты, мг%			Эвтектические зоны	Замораживание на полке с температурой – 50°С	
Препарат	Слой, мм	Кол-во, мг		Возможная температура полки, °С	Время, мин
Облепиха	8,0	2,5	9-11	-20; -25	3-4
Шиповник	5,0	1,0	14-18	-30; -35	3-4
Тимьяновый сироп	7,0	1,5	20-24	-35; -40	3-4
	5,0	1,0			2-3
	2,5	0,5			1-2
Облепиха	10,0	3,0	18-22	-40; -45	5-6

Поскольку высушивание происходит с поверхности замороженного материала, то скорость его зависит от величины этой поверхности. Чем тоньше слой раствора препарата, чем больше величина его поверхности по отношению к объёму, тем быстрее происходит сублимация.

#### Библиографический список

1. Шумский, К.П. Вакуумные аппараты и приборы химического машиностроения / К.П. Шумский. – М.: Машиз, 1963.
2. Использование десублимационной установки для выделения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья / Ю.Д. Мартынов, О.В. Северцева, С.А. Северцев, А.И. Татцев // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 7 Междунар. съезда. – СПб., 2003. – С. 69-73.

УДК 615.451.21+615.07

Т.Д. Синева, Б.К. Котовский, Е.И. Саканян, Н.Ю. Фролова, Т.С. Потехина

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

### Разработка технологии сухой педиатрической микстуры седативного действия

Микстуры комплексного состава, содержащие натрия бромид, магния сульфат, глюкозу, настойку валерианы и раствор цитраля спиртовой 1%, широко используются для лечения детей младшего возраста с повышенной возбудимостью центральной нервной системы. Микстура указанного состава является часто повторяющейся прописью в рецептуре производственных аптек России.

Нами установлено большое разнообразие комбинаций и концентраций входящих ингредиентов. Однако проведённый анализ прописей, различающихся дозировками лекарственных веществ, показал, что все дозировки укладываются в возрастные терапевтические интервалы для детей первого года жизни. Таким образом, нами предлагается унифицированная пропись седативной микстуры, предназначенная для детей в возрасте от 0 до 1 года, следующего состава: натрия бромида – 1,0 г, магния сульфата – 1,0 г, глюкозы – 10,0 г, валерианы настойки – 1 мл, цитраля раствора спиртового 1% – 1 мл, воды очищенной до 100 мл.

Унификация и стандартизация экстенпоральных прописей, а также создание внутриаптечных заготовок (ВАЗ) являются резервами повышения качества лекарственных средств и медицинской помощи населению. Однако, в связи с ограниченным сроком годности, седативная микстура общепринятого состава не может быть изготовлена как ВАЗ.

Препараты для детей раннего возраста должны быть безопасными для детского организма, не должны содержать токсичных и аллергенных веществ. Поэтому из их состава рекомендовано исключение спирта этилового.

го и спиртосодержащих ингредиентов. В микстуру общепринятого состава входят валерианы настойка и цитраля раствор спиртовой 1%.

Для детей раннего возраста пероральный путь введения лекарственных препаратов, как удобный, простой и безболезненный, является наиболее предпочтительным.

Жидкие лекарственные препараты для внутреннего применения характеризуются хорошими биофармацевтическими показателями, связанными с равномерностью и скоростью всасывания лекарственных веществ. Некоторые лекарственные вещества, в частности бромиды, в порошках оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки, которое не наблюдается при их применении в виде микстур. Однако микстуры, в отличие от твердых лекарственных форм, являются благоприятной средой для развития микроорганизмов.

Сухие лекарственные препараты, в свою очередь, также имеют определенные преимущества перед жидкими препаратами. Они более стойки, портативны и менее подвержены микробной контаминации при хранении.

Таким образом, актуальным является создание лекарственной формы, объединяющей преимущества жидкого и твердого лекарственных препаратов и, по возможности, устраняющей недостатки каждого из них. В качестве такой промежуточной лекарственной формы наш интерес привлекла сухая микстура.

В качестве заменителей жидких ингредиентов нами предлагаются: вместо валерианы настойки – валерианы экстракт сухой, вместо цитраля раствора спиртового 1% – цитраль.

Валерианы экстракт-концентрат сухой получали методом быстротекущей реперколяции. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 20%. Данная технология использовалась нами с целью получения сухого экстракта, близкого по составу комплексу биологически активных веществ (БАВ) валерианы экстракта густого, разрешенного для применения в педиатрии. Полученный сухой экстракт представляет собой порошок коричневого цвета со специфическим ароматическим запахом валерианы.

В соответствии с требованиями нормативной документации [1] нами определены следующие показатели качества валерианы экстракта сухого: растворимость (легко растворим в воде), влажность (2,8%), гигроскопичность (высоко гигроскопичный препарат, требующий особых условий хранения), гранулометрический состав (размер частиц от 20 до 100 мкм), содержание тяжелых металлов (не превышает допустимое значение), подлинность (соответствует по фитохимическому составу основным группам БАВ валерианы экстракта густого) и количественный состав (сумма валепотриатов, основной группы БАВ, близка по количественному содержанию к сумме валепотриатов валерианы экстракта густого).

Фармакологические исследования по оценке седативного действия валерианы экстракта сухого проводили в опытах на лабораторных животных по общепринятым тестам «открытое поле», «норковый рефлекс». Опыты проводили на беспородных белых крысах-самцах.

В ходе экспериментов оценивали изменение агрессивности (АГ) и ориентировочной (ОА), поисковой (ПА) и двигательной активности (ДА) животных после однократного и недельного введения препаратов.

Установлено, что АГ снижается на 40-50% как при введении валерианы настойки, так и валерианы экстракта сухого. При введении валерианы настойки ОА уменьшается на 50-55%, тогда как у животных, получавших валерианы экстракт сухой, ОА практически не изменяется. ПА животных, получавших валерианы настойку и валерианы экстракт сухой, понизилась на 30%. ДА крыс, получавших как валерианы настойку, так и валерианы экстракт сухой, снижается в два раза.

Таким образом, валерианы экстракт сухой в той же степени, что и валерианы настойка, снижают АГ, ПА и ДА. Положительно, что валерианы экстракт сухой, в отличие от валерианы настойки, не оказывает существенного влияния на ОА, что способствует сохранению ориентации животных в пространстве.

Микробная контаминация лекарственных препаратов делает их чрезвычайно опасными для детского организма, особенно раннего возраста. Для микробной деконтаминации микстуры была применена обработка УФ светом. Подбор режима деконтаминации проведён экспериментально. Приготовленную в асептических условиях микстуру равномерно распределяли для облучения слоем 3 мм по стерильным чашкам Петри. Мощность облучения 1300 эрг\см<sup>2</sup>\мин, время облучения – 30 минут. Указанный режим позволил значительно повысить микробиологическую чистоту сухой микстуры, что сделало возможным её применение для детей первого года жизни. В результате качественного и количественного анализа установлено, что облучение УФ светом не влияет на стабильность всех компонентов микстуры.

Таким образом, предлагается следующий состав сухой педиатрической микстуры седативного действия для детей в возрасте от 0 до 1 года: натрия бромид – 1,0 г, магния сульфата – 1,0 г, глюкозы – 10,0 г, валерианы экстракта сухого – 0,1 г и цитраля – 0,01 г. Микстура представляет собой сыпучую порошковую массу светло-бежевого цвета, с лимонным запахом, легко растворимую в воде. После растворения образуется желтый со светло-коричневым оттенком, опалесцирующий раствор со значением рН среды 4,5-5,0 и лимонным запахом. Качественный и количественный анализ сухой микстуры свидетельствует о равномерном распределении ингредиентов в общей массе микстуры. Сухую микстуру фасовали в стеклянные флаконы. Для фасовки сухой микстуры нами использованы бутылки для детского питания, закупоренные пластмассовыми пробками и герметизированные парафином. Перед применением содержимое одного флакона необходимо растворить в 100 мл питьевой воды, подкипяченной и охлажденной до комнатной температуры.

Сухую микстуру хранили по общепринятому методу (в сухом, темном месте при комнатной температуре). Полученные данные по стабильности сравнивали с показателями качества свежеприготовленной микстуры. Установлено, что сухая микстура сохранила свою стабильность в течение 1,5 лет (срок наблюдения). Основные показатели качества (внешний вид, органолептические свойства, растворимость, влажность, качественный и количественный состав ингредиентов) остались неизменными.

#### **Библиографический список**

1. ОСТ № 91500.05.001-00 Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения.

УДК 615.276:615.451.16

**И.М. Смолякова, А.С. Ангаскиева, Г.И. Калинкина, Л.Н. Зибарева, Т.Г. Харина,  
М.Б. Плотников, А.С. Васильев**

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

Сибирский ботанический сад Томского государственного университета, г. Томск

### **Разработка технологии экстрактов лихниса халцедонского и серпухи венценосной – новых гемореологических средств**

Интерес к поиску оригинальных лекарственных средств, обладающих гемореологической активностью, обусловлен широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний. Течение таких патологий осложняется синдром повышенной вязкости крови (СПВК) – комплекс изменений гемореологических параметров: увеличение концентрации фибриногена и гематокритного числа, повышение вязкости крови и плазмы, снижение деформируемости эритроцитов и увеличение их агрегационной способности. Развитие СПВК осложняет протекание таких патологий сердечно-сосудистой системы, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, нарушения мозгового кровообращения и инсульт. Для коррекции гемореологических расстройств используются, как правило, препараты синтетического происхождения, являющиеся блокаторами кальциевых каналов, антиагрегантами, средствами, улучшающими мозговое кровоснабжение. При этом данные литературы свидетельствуют об ограниченности ассортимента средств, влияющих на реологические свойства крови. Кроме того, некоторые из них оказывают влияние лишь на отдельные компоненты синдрома повышенной вязкости крови или не в полной мере снижают тяжесть его проявления, имеют ограничения и противопоказания при ряде заболеваний, сопровождающихся развитием данного патологического состояния, в особенности это касается препаратов синтетического происхождения. В связи с этим, поиск и изучение лекарственных растений, оказывающих влияние на реологические свойства крови, является актуальной проблемой.

В лаборатории фармакологии кровообращения НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск) проведены исследования гемореологических свойств экстрактов растений флоры Сибири. Установлено, что из растений семейства гвоздичные (Caryophyllaceae) особого внимания заслуживает лихнис халцедонский (*Lychnis chalcidonica* L.), из семейства астровых (Asteraceae) – левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin.) и серпуха венценосная (*Serratula coronata* L.), водно-спиртовые экстракты которых обладают способностью уменьшать вязкость крови и нормализовать давление [3].

На модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro* выявлена гемореологическая активность 40 и 70% этанольных экстрактов лихниса халцедонского и серпухи венценосной, сопоставимая с препаратом «Танакан», которая проявлялась в ограничении повышения вязкости крови, агрегации эритроцитов и снижении их деформируемости. По исследуемым показателям 40% экстракт исследуемых растений превосходил 70% [3,4]. Таким образом, лихнис халцедонский и серпуха венценосная, культивируемые в Западной Сибири, обладают способностью уменьшать проявления СПВК и могут служить основой для создания оригинальных лекарственных препаратов гемореологического действия.

В задачи данного исследования входила разработка рациональной технологии получения экстракционных препаратов из наземной части лихниса халцедонского и серпухи венценосной, культивируемых в Сибири. Для этого необходимо было провести изучение технологических свойств сырья, оценку влияния отдельных факторов на процесс извлечения, выявить механизмы их взаимодействия при различных вариантах экстрагирования. Установление роли факторов, определяющих процесс экстракции, важно не только для оптимизации технологического процесса с целью повышения эффективности и увеличения выхода готовой продукции, но и для разработки теоретически обоснованных, объективных норм качества препарата, учитывающих свойства сырья и возможности технологии.

Для выбора рационального метода получения экстракта из наземной части лихниса халцедонского и серпухи венценосной нами был проведен сравнительный анализ влияния ряда факторов на выход биологически активных веществ (БАВ). Для стандартизации экстрактов нами выбраны флавоноиды как БАВ, которые наряду с фитостероидами обуславливают гемореологические свойства растений [2]. При выборе экстрагента была

изучена динамика извлечения экстрактивных веществ, в том числе флавоноидов водой, 20, 40 и 70% спиртом этиловым. Определение суммы экстрактивных веществ проводили по методике Ю.Г. Пшукова, а флавоноидов – спектрофотометрическим методом [1,5]. Экстрагирование проводили в течение 4-х, 12-ти, 24-х и 48-ми часов. Степень измельчения сырья варьировала от 1-3 до 5-7 мм. Наиболее полно происходит истощение сырья при следующих условиях: экстрагент – 40% спирт этиловый, время экстрагирования – 24 часа, размер частиц – 3-5 мм (для лихниса), 1-3 мм (для серпухи).

Технологические свойства исследуемого сырья изучали по рекомендациям Ю.Г. Пшукова [5]. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Технологические свойства растительного сырья

Технологические свойства сырья	Трава лихниса халцедонского	Трава серпухи венценосной
Влажность, %	7,28±0,36	6,20±0,30
Содержание флавоноидов, %	2,67±0,13	7,30±0,35
Содержание экстрактивных веществ, %	25,00±0,75	32,32±1,60
Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	0,31±0,02	0,22±0,01
Коэффициент наполнения сухого сырья, см <sup>3</sup> /г	2,40±0,12	1,65±0,08
Коэффициент вытеснения, см <sup>3</sup> /г	0,80±0,04	1,22±0,06
Коэффициент наполнения набухшего сырья, см <sup>3</sup> /г	1,00±0,05	1,99±0,04
Коэффициент образования внутреннего сока, см <sup>3</sup> /г	3,02±0,15	2,38±0,08
Коэффициент поглощения сырья, см <sup>3</sup> /г	2,95±0,15	2,34±0,08
Коэффициент увеличения объема при растворении экстрактивных веществ, см <sup>3</sup> /г	0,57±0,03	0,44±0,02

С помощью полученных коэффициентов наполнения сухого и набухшего сырья осуществляли подбор рабочего объема диффузоров. Основываясь на данных литературы [5] и используя коэффициенты вытеснения, образования внутреннего сока, поглощения сырья и насыпную массу, определяли количество экстрагента, которое необходимо для настаивания и перколяции. Кроме этого, исследовали влияние способа экстрагирования на выход флавоноидов и экстрактивных веществ, изучали возможность получения экстракта жидкого методами перколяции, реперколяции и мацерации с динамизацией процесса экстрагирования. Наибольший выход флавоноидов отметили в жидких экстрактах, полученных реперколяцией. При этом по содержанию флавоноидов сырьё лихниса истощается на 81,79% и только на 78,04% по экстрактивным веществам; сырьё серпухи по содержанию флавоноидов истощается на 80,21%, а по экстрактивным веществам – на 76,02%.

Следовательно, при использовании реперколяции флавоноиды экстрагируются быстрее, чем балластные вещества, отсюда выше и доброкачественность экстракта (отношение суммы действующих веществ к сумме экстрактивных веществ)<sup>1</sup> по сравнению с экстрактами, полученными другими способами. Стандартизацию готовых экстрактов проводили по общепринятым показателям [1], а также по содержанию флавоноидов (не менее 2% – для экстракта лихниса; не менее 6% – для экстракта серпухи).

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Гемореологическая активность экдистерона и различных фракций экстракта *Lychnis chalcidonica* L. in vitro / М.Б. Плотников, Л.Н. Зибарева, А.С. Васильев и др. // Растительные ресурсы. – 2000. – Т. 36. – Вып. 3. – С. 91-94.
3. Гемореологические свойства экстрактов из некоторых растений, содержащих экдистероиды / М.Б. Плотников, Л.Н. Зибарева, А.А. Колтунов и др. // Растительные ресурсы. – 1998. – Т. 34. – Вып. 1. – С. 91-97.
4. Гемореологические эффекты экстрактов *Lychnis chalcidonica* L. / М.Б. Плотников, О.И. Алиев, А.С. Васильев и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 2. – С. 54-56.
5. Пшуков, Ю.Г. Метод прогнозирования качества жидких экстрактов при их производстве способом реперколяции / Ю.Г. Пшуков, И.А. Муравьев // Фармация. – 1988. – № 3. – С. 19-22.

<sup>1</sup> Термин предложен авторами.

УДК 615.454'262.2.073

Э.Ф. Степанова, Е.Б. Сысуйев, Б.Б. Сысуйев, С.Б. Евсеева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

**Реологические исследования профилактических защитных мазей**

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 легкость нанесения на кожу [2].

Целью настоящей работы явилось изучение реологических характеристик разработанных нами защитных мазевых композиций на основе современных плёнкообразователей (метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон), адсорбентов и гидрофобизирующих добавок (аэросил, фторопласт).

Сравнительное изучение упруго-вязко-пластичных свойств мазей проводилось на программируемом вискозиметре Брукфильда (модель RVDV II+Pro). Измерения реологических параметров проводили в стандартных условиях. Значение параметров: вязкость, скорость сдвига, напряжение сдвига, рассчитаны прибором с использованием программы «DVLoader V2.1». Кроме того, нами были изучены, как наиболее определяющие консистентные свойства мазей, следующие параметры: эффективная вязкость при скорости сдвига 3-5 с<sup>-1</sup> и «механическая стабильность», характеризующая структурную устойчивость системы. Механическую стабильность мазей (МС) рассчитывали как отношение предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 минут во внутреннем цилиндре прибора при скорости 1500 мин<sup>-1</sup>, к пределу прочности структуры неразрушенной системы.

Для оценки консистентных свойств мазей изучались реограммы течения в диапазонах скоростей сдвига. Для этого строили графики зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига, соответственно для возрастающих и убывающих значений скоростей сдвига, представляющие собой «петли гистерезиса». Реограммы течения защитных мазей на основе метилцеллюлозы-100 и натрий-карбоксиметилцеллюлозы представлены на рис. 1, 2.

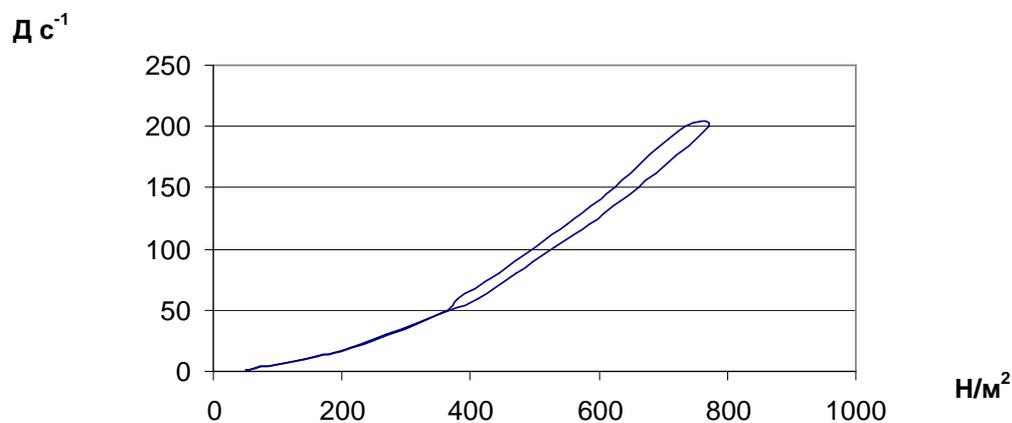


Рисунок 1 – Реограмма течения защитной мази на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы

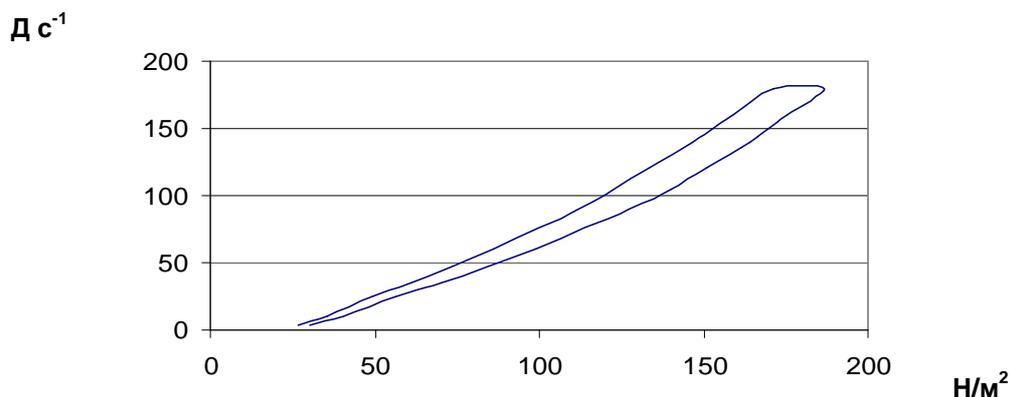


Рисунок 2 – Реограмма течения защитной мази на основе метилцеллюлозы

Из рисунков следует, что представленные композиции являются тиксотропными системами, т.к. на реограммах нисходящая вместе с восходящей кривой образует так называемые «петли гистерезиса». Предложенные мазевые композиции являются дисперсными системами с коагуляционным типом структуры, для которых характерны упруго-вязко-пластичные и тиксотропные свойства. Структура петель гистерезиса предполагает стабильность мази в технологическом процессе (на стадиях транспортировки и фасовки), возможность хорошо выдавливаться из туб и её способность к восстановлению структуры при нанесении на кожу.

Установление зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига показало, что эффективная вязкость резко падает с увеличением скорости сдвига, что свидетельствует о наличии структуры в изучаемых системах. Механическая стабильность мазей на основе метилцеллюлозы составила 1,05, эффективная вязкость защитной мази при скорости сдвига  $3 \text{ с}^{-1}$  оказалась 21,5. Механическая стабильность мази на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы – 1,08, эффективная вязкость при скорости сдвига  $3 \text{ с}^{-1}$  составила 3,0.

На основании совокупных характеристик исследуемые защитные мази-плёнки на гидрофильных основах по консистенции и реологическим параметрам можно отнести к классификационной единице «гели». Они являются гомогенными или микрогетерогенными упруго-пластичными и средневязкими системами, образующими на коже прочную высыхающую плёнку [1].

Таким образом, в ходе эксперимента установлено, что разработанные нами защитные мази-плёнки по реологическим параметрам являются гелями. Можно также предположить, что мазевые композиции будут обладать удовлетворительными технологическими и потребительскими свойствами.

#### Библиографический список

1. Андреева, И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания корригированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / И.Н. Андреева. – М., 2000. – 42 с.
2. 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 615.453.6:612.392

Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко, И.А. Атласова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ООО «ФармаАТЛАС», г. Якутск

### Об оценке степени корригирования лингвальных таблеток, содержащих морской кальций и витамин Д<sub>3</sub>

В настоящее время поиск и разработка эффективных лечебно-профилактических средств общеукрепляющего и иммуномодулирующего действия является актуальной задачей в связи с возрастанием числа заболеваний, связанных с ослаблением естественной сопротивляемости организма, влиянием неблагоприятных факто-

ров внешней среды, возрастанием нервно-психических нагрузок и стрессовых ситуаций на фоне несбалансированного питания.

Особенно это относится к районам Крайнего Севера, где неблагоприятные условия внешней среды (низкая температура, полярная ночь) инициируют дефицит макроионов и витаминов в организме, особенно у детей. Например, в Якутии чрезвычайно высокая заболеваемость рахитом и остеопорозом, связанная с дефицитом витамина D<sub>3</sub> и ионов кальция.

Кальциево-минеральная недостаточность приводит к замедлению роста у детей, к порозам костных тканей и, как результат, к частым переломам. Кальциевая недостаточность способствует ослаблению и даже нарушению сердечной деятельности [1].

Одним из методов профилактики и лечения этого состояния является фармакотерапевтический путь и использование соответствующих БАД к пище.

На сегодняшний день нельзя не отметить достаточно широкий ассортимент лекарственных средств и БАД к пище, содержащих кальций. Это «Эгальфа», «Альфадол-кальций», «Витакальцин», «Кальций СЕДИКО шипучий быстрорастворимый», «Кальций D<sub>3</sub>-Никомед», «Кальций D<sub>3</sub>-Никомед форте», «Кальций Сандоз-форте» и другие. Особую группу составляют БАД к пище «Морской кальций детский», выпускаемые ООО «Экомир», г. Москва, которые производятся на основе карбоната кальция из раковин моллюсков или гребешков, добытых в экологически чистых акваториях Северных морей. Если проанализировать перечисленные препараты и БАД, то можно отметить, что импортные композиции резко преобладают (из перечисленных – практически все, за исключением фирмы «Экомир»). Это свидетельствует в пользу позиции, рекомендующей производить дальнейшие исследования в этом направлении [1], тем более что импортные препараты чрезвычайно дороги, а отечественные малопримемлемы, особенно в детской практике (имеют неприятный вкус и запах). Поэтому вопрос о скорректированных препаратах кальция для создания наиболее комфортных условий приема этого средства не случаен [3]. Кроме того, в литературе часто упоминается, что соли кальция плохо всасываются при пероральном приеме, поэтому в качестве вспомогательных компонентов рекомендуется добавлять в традиционные составы цитратную смесь [2]. Вопрос о наиболее приемлемых лекарственных формах кальцийсодержащих препаратов может решаться в пользу популярных в настоящее время лингвальных, шипучих и жевательных таблеток, которые способны обеспечить быструю растворимость и высокую всасываемость действующих компонентов.

Целью настоящей работы является разработка скорректированных лингвальных таблеток, содержащих морской кальций и витамин D<sub>3</sub>.

Начальным этапом работы явился выбор корригентов. С этой целью нами составлено 8 модельных прописей, в состав которых вошли субстанция «Морской кальций» (степень измельчения не более 0,05 мм), витамин D<sub>3</sub>, лимонная кислота, а также различные ароматизаторы, красители и подсластители (табл. 1).

Таблица 1 – Состав модельных прописей таблеток «Морской кальций-D<sub>3</sub>»

Наименование компонентов	Номер состава модельной прописи							
	1	2	3	4	5	6	7	8
«Морской кальций»	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Витамин D <sub>3</sub> (МЕ)	100	100	100	100	100	100	100	100
Кислота лимонная	0,3	0,2	0,1	0,05	0,3	0,2	0,1	0,05
Кислота аскорбиновая			0,05	0,1			0,05	0,1
Сахарин углекислый					0,01	0,01		
Аспартам							0,02	0,02
Эссенция лимонная					0,05			
Ароматизатор сухой «Апельсин»						0,05		
Ароматизатор сухой «Малина»							0,05	
Ароматизатор сухой «Дюшес»								0,05
Краситель «Оранжевый закат»						0,001		
Краситель «Кислотный красный»							0,001	
Краситель «Киви»								0,001

Из указанных в табл. 1 составов на лабораторном прессе получали двояковыпуклые таблетки диаметром 12 мм, которые подвергались оценке по следующим показателям, каждому из которых был присвоен весовой коэффициент качества: внешний вид (2,0), рассасываемость (1,5), цвет (2,0), запах (2,0), вкус (2,5). Оценка проводилась по девятибальной шкале (9 – отлично, 7 – хорошо, 5 – приемлемо, 3 – удовлетворительно, 1 – плохо) 10 здоровыми добровольцами (экспертами) в возрасте от 20 до 40 лет, имеющими опыт в оценке органолептических свойств продуктов и не страдающими нарушениями восприятия вкуса, цвета и запаха. Среднеарифметическая взвешенная оценка, позволяющая учитывать показатели качества лингвальных таблеток, данные каждым экспертом, рассчитывалась по формуле [4]:

$$Q = \frac{\sum_{i=1}^n g_i \cdot Q_i}{\sum_{i=1}^n g_i}$$

где:  $g_i$  – весовой коэффициент качества каждого показателя;  $Q$  – балл, присвоенный экспертом соответствующему показателю.

Оценка согласованности мнений экспертной группы проводилась по разбросу оценок по каждому показателю, для чего рассчитывался коэффициент конкордации, составивший в среднем 0,69, что соответствовало значительному уровню согласованности мнений (0,74-0,50). Результаты оценки органолептических показателей модельных прописей представлены в таб. 2.

**Таблица 2 – Результаты оценки органолептических показателей модельных прописей таблеток «Морской кальций-Д<sub>3</sub>»**

Наименование показателя	№ модельной прописи таблеток							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Внеш. вид	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4	14,8	16,4	15,6
Рассасываемость	6,3	4,5	4,5	4,5	6,3	11,7	11,7	12,3
Цвет	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	15,6	16,4	15,6
Запах	3,6	3,6	3,6	3,6	14,8	14,8	15,6	14,8
Вкус	10,5	11,5	12,5	11,5	18,5	19,5	21,5	19,5
Ср. ариф. оценка	3,64	3,56	3,66	3,56	5,56	7,64	8,16	7,78
Коэф. конкордации	0,74	0,66	0,64	0,68	0,70	0,66	0,73	0,72

Как следует из табл. 2, наивысшим баллом органолептических показателей обладали модельные таблетки прописей 6, 7 и 8, что можно взять за основу состава в дальнейших технологических исследованиях.

#### Библиографический список

1. Заявка 2705232 Франция, МКИ<sup>5</sup> А 61 К 33/06, 33/10 / Применение биодоступных солей кальция в качестве активных ингредиентов в лекарственных препаратах для предотвращения деминерализации костей: Patat Jean-Louis, Cirrotteau Yves; Inoteb. № 9305787; Заявл. 13.05.93; Опубл. 25.11.94.
2. Кальций и биологические материалы: Учебное пособие / Под ред. А.А. Болдырева. – М.: Высш. шк., 1990. – 124 с.
3. Левченко, В.И. Корригирование вкуса лекарственных веществ / В.И. Левченко, Т.В. Гармаш // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. 1990 г. – Харьков, 1990. – С. 142-143.
4. Николаева, М.А. Товарная экспертиза / М.А. Николаева. – М.: Деловая литература, 1998. – 460 с.

УДК 615.454'262.2.014.074

**Е.Б. Сысеев**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Технологические исследования профилактических защитных мазей

Роль кожи как места резорбции ядовитых соединений в промышленных условиях имеет большое значение. В силу особенности строения кожи потенциальную опасность для трансдермального транспорта представляют вещества, обладающие не только липидорастворимостью, но и значительной растворимостью в воде и биологических жидкостях. Если эти физико-химические свойства сочетаются с высокой токсичностью, опасность отравления через кожу значительно возрастает [3].

В рамках решения этой проблемы мы провели технологические исследования разработанных нами мазей-плёнок, защищающих кожу от агрессивных гидрофобных и гидрофильных жидкостей с высокой проникающей способностью.

Традиционные биофармацевтические подходы к оценке эффективности мазевой композиции *in vitro* к защитным мазям не применимы, т.к. они позволяют лишь качественно или количественно определить степень высвободившихся веществ, обуславливающих фармакологическое действие лекарственной формы в целом, т.е. сигнализируют о возможном фармакотерапевтическом эффекте. Встречающиеся в литературе методики оценки эффективности защитных мазей *in vitro* основаны на качественной или количественной оценке способности мазей задерживать агрессивный агент. Как правило, в экспериментах дополнительно используются структуры,

имитирующие кожу, например, целлофановая плёнка или гидрофобизированная бумага, на которую наносится испытываемая мазь [1,2].

Предложенные нами композиции способны образовывать эластичную плёнку, что дало возможность удержать протективный эффект самой мембраны. С учётом этого сравнительные исследования мазевых составов проводили усовершенствованным нами биофармацевтическим вариантом высвобождения *in vitro*. Он заключался в фиксации проникновения модельного агрессивного агента, а именно паров кислоты азотной концентрированной, через защитную плёнку, полученную путём нанесения мази на поверхность стекла. О степени проникновения кислоты азотной концентрированной судили по признакам, свидетельствующим о денатурации белка, выбранного нами в качестве индикатора – казеина. Отмечали изменение консистенции геля, а именно уплотнение верхнего слоя, и изменение цвета: кремовый – белый – жёлтый.

Результаты проведённых исследований по оценке защитного действия мазей показали, что методика позволяет качественно сравнивать между собой эффективность опытных образцов мазей-плёнок. Однако на основании полученных результатов нельзя определить время, в течение которого состав будет оказывать защитное действие и, следовательно, дать рекомендации по практическому применению.

Поэтому далее нами были проведены исследования кислотоустойчивости и сорбционной способности мазей-плёнок под условными номерами № 5 и № 6. Первоначально были выбраны биофармацевтические критерии исследования. Ими явились разрушения целостности плёнки, оцениваемые визуально, и количественное содержание в ней кислоты азотной концентрированной.

Эксперимент проводили следующим образом. В качестве модели, позволяющей обеспечить экспозицию паров на плёнку, использовали камеру, насыщенную парами азотной кислоты концентрированной. На первом этапе из мази получали плёнку. Далее образцы плёнок выдерживали в камере 15, 30, 45 мин. и т.д. до 4 часов от момента внесения.

Фиксировали визуальные изменения, произошедшие с плёнкой, и количественно определяли содержание азотной кислоты в плёнке в пересчёте на нитрат-ионы. Результаты исследований представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Поглощаемость азотной кислоты в пересчете на нитрат-ионы защитными мазями-плёнками**

Время выдерживания	Поглощаемость плёнки № 5, мг/см <sup>2</sup>	Поглощаемость плёнки № 6, мг/см <sup>2</sup>
15 мин	0,2206	0,0222
30 мин	0,2489	0,0422
45 мин	0,3691	0,0895
60 мин	0,4186	0,1768
1 ч. 30 мин	0,7807	0,2715
2 ч.	—	0,6053
3 ч.	—	1,6407
4 ч.	—	3,0269

На основании полученных данных можно сделать вывод, что обе композиции достаточно активно поглощают пары азотной кислоты концентрированной, причем состав № 5 в период до 1 ч. 30 мин. поглощает пары более активно, чем состав № 6. Однако через 2 часа плёнка, полученная из состава № 5, полностью разрушается. Состав № 6 адсорбирует азотную кислоту в возрастающей концентрации на всем временном интервале от 0 часов до 4 часов. Следует его считать оптимальным, тем более, что время воздействия 4 часа является наиболее приемлемым, т.к. все защитные мази в условиях производства рекомендуется наносить на руки на 4 ч. – половина рабочей смены.

Таким образом, нами были проведены технологические исследования по оценке эффективности *in vitro* мазевых защитных составов, включающих современные полимерные плёнокообразователи, адсорбенты и линкирующие добавки по отношению к модельному агрессивному агенту – кислоте азотной концентрированной. Результаты исследований свидетельствуют о целесообразности использования предложенных нами композиций в качестве протективных средств от воздействия вредных факторов производства, в частности кожно-резорбтивных ядов.

#### **Библиографический список**

1. Барбэрошиу, И.Е. Совершенствование и исследование силиконовой защитной мази / Барбэрошиу И.Е., Тригубенко И.М., Алюшин М.Т. // Тез. докл. III Всесоюзного съезда фармацевтов. – Кишинев, 1980. – С. 85-86.
2. Гладышев, В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: Дис. ... д-ра фармац. наук / В.В. Гладышев. – Запорожье, 1997. – 363 с.
3. Селицкий, Г.Д. Профилактика профессиональных дерматозов / Селицкий Г.Д., Стоянов Б.Г. – М.: Медицина, 1981. – 271 с.

УДК. 615.454'262.2.014.074

**Б.Б. Сысуйев, А.А. Мотов, А.А. Спасов, Е.Б. Сысуйев**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Оптимизация выбора основ-носителей для мазей с бишофитом на базе биофармацевтических исследований**

Лечебное действие мазей определяется, главным образом, лекарственными веществами, входящими в их состав. Однако компоненты мазевых основ способны оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных веществ и другие показатели. Поэтому мазь следует рассматривать как единое целое, а основу – как компонент, регулирующий терапевтическое действие лекарственных веществ.

Развитие методов биофармацевтических исследований позволяет изучить физико-химические свойства лекарственного вещества и основы, их возможные взаимодействия и прогнозировать ожидаемый терапевтический эффект. Экспериментальные данные подтверждают факт зависимости биологической активности мазей от степени дисперсности лекарственного вещества, количества и природы мазевой основы, наличия в ней поверхностно-активных веществ и пенетраторов.

В последние годы наблюдается повышенный интерес исследователей к лекарственным препаратам, содержащим магний. Одним из природных источников магния является минерал бишофит, подземные залежи которого открыты в Прикаспийской впадине, Приволжской моноклинали.

Такой интерес обусловлен не только тем, что магний среди макроэлементов занимает второе место по значимости после калия, но и влиянием на ферментные системы, определяющие функциональное состояние различных обменных процессов, участием в работе центральной нервной системы, регуляцией активности энзимов в процессе углеводного обмена. Поэтому в медицинской практике все чаще используют различные соединения магния для наружного применения как для лечения и профилактики, так и для комплексного воздействия при различных патологиях [3]. Мази, созданные на основе минерала бишофит, оказывают противовоспалительное, противоотечное, умеренно обезболивающее действие, ускоряют регенерацию тканей, улучшают местный иммунитет, повышают устойчивость кожи к проникновению инфекции [Спасов А.А. и др., 2002].

**Цель:** выбор оптимальной мазевой основы для минерала бишофит в результате биофармацевтических исследований.

**Методы исследования.** Для изготовления мазевых основ использовали метилцеллюлозу различной степени полимеризации (ТУ 2231-107-05742755-96), аэросил (ГОСТ 14922-77), полиэтиленгликоли 400 и 1500 (ВФС 42-1242-79), натрий карбоксиметилцеллюлозу (аквасорб – отвечающий требованиям Фармакопеи США (UPS XXII), казеин, гель ПЭО-1500 (ВФС 42-3012-97), глицерин (ФС 42-3071-94).

С целью оценки степени высвобождения магния из различных основ нами был использован метод «in vitro»: диализ через полупроницаемую мембрану [1]. Поскольку мазь с минералом бишофит должна наноситься на кожу, важно было изучить проникновение магния в раствор со значением pH, соответствующим значению pH кожи. Поэтому для изучения биодоступности нами было выбрано значение pH=5,5. Диализ проводили в специальных диализаторах, термостатируемых при  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , через целлофан (марки «Купрофан») толщиной 0,1 мм. Диаметр поверхности составлял 38 мм. Пробы массой 1,0 г равномерно распределяли по поверхности мембраны, и диализные трубки опускали в камеру с погружением мембраны на 0,3 мм. В качестве акцепторной фазы использовали воду очищенную (ФС 42-2719-97), объем среды – 30 мл. Через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 часа отбирали пробы в количестве 2 мл с немедленным взмешением исходного объема акцепторной фазы. В качестве объектов исследования использовали различные мазевые композиции с включением во все основы 20% бишофита. Ионы магния определяли в диализате комплексонометрически [4]. Расчёт количества высвободившегося магния проводили с учётом разбавления для каждой последующей временной точки, начиная со второй.

**Результаты, обсуждение.** Минерал бишофит является водным раствором, содержащим магния хлорид, поэтому свой выбор мы остановили на гидрофильных мазевых основах, с учётом того, что гидрофильные основы поддерживают влажность кожных покровов.

Все исследуемые композиции предварительно были подвергнуты количественному анализу на содержание ионов магния и установлено, что содержание магния составляет от 1,7 до 1,8%.

Для сравнительной оценки биологической доступности магния из гидрофильных основ нами была приготовлена мазь с бишофитом на эмульсионной основе. В результате исследований установлено, что из эмульсионных основ через 2,5 часа высвобождается около 28% магния, в то время как из гидрофильных основ этот порог высвобождения достигается за первые 30 минут эксперимента.

Для мазей (рис. 1) на основах различных производных целлюлоз: метилцеллюлоза (МЦ) – 16, 100, натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) и аквасорб, наблюдается следующая тенденция: мазь на основе МЦ-16 через 30 минут высвобождает около 50% магния (1), на основе МЦ-100 (6) – 55%, основа МЦ с глицерином (9) – 56% магния. Мазь на основе Na-КМЦ (7) высвобождает 68,5% магния, аквасорб (10) – 56,3% магния. Через 60

минут эти концентрации составили 66,5, 79,5, 76,6, 85, 67,5% соответственно (рис. 2). Максимум высвобождения из всех основ наблюдался после 120 минут. Причём для мази на основе МЦ-100 и Na-КМЦ максимум высвобождения наступил после 90 минут и далее возрастал незначительно.

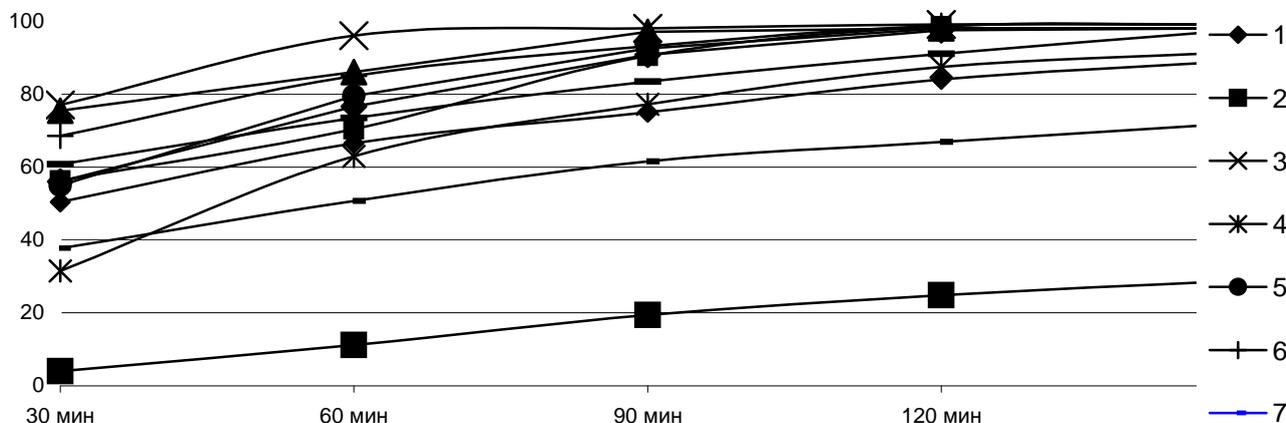


Рисунок 1 – Динамика высвобождения магния

Мази на основе геля ПЭО-1500 с добавлением аэросила (8) и глицерина (4) через 30 минут высвобождают 60,7 и 77% магния. (рис. 1). Через 60 минут из мази с добавлением глицерина высвободилось более 90% магния и далее концентрации магния возрастали незначительно. Для мази с добавлением аэросила через 60 минут наблюдалось высвобождение 73,4% магния (рис. 2) и через 120 минут высвободилось более 90% магния.

При оценке степени высвобождения магния из мазей на полиэтиленоксидных основах (ПЭГ-400 с добавлением аэросила (3) и смесь ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 (5)) установлено, что через 30 минут из мазей на вышеуказанных основах высвободилось 37,7 и 31,5% магния соответственно. Через 60 минут эти концентрации составили 48,4 и 62,9%. Максимум высвобождения магния из мази (5) составил 100% через 150 минут, а из мази (3) через то же время высвободилось 71,9% магния.

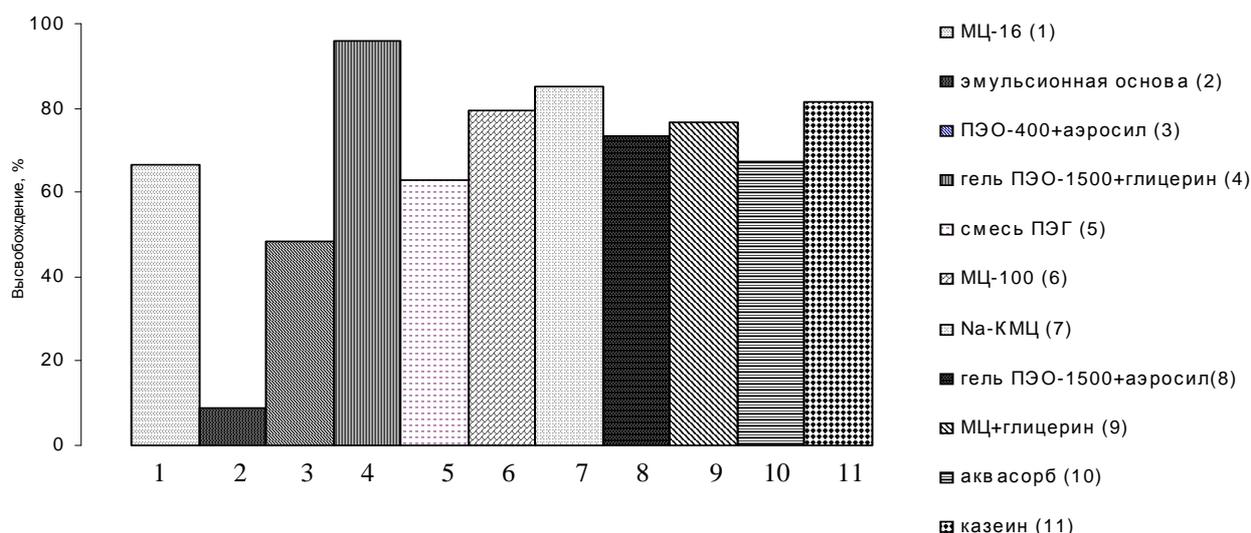


Рисунок 2 – Оценка степени высвобождения магния

Для мазей на казеиновой основе (11) через 30 минут высвобождается 75,4% магния, через 60 минут – 81,5%, с наступлением максимума через 90 минут (более 95%).

**Выводы.** Таким образом, нами установлено, что для приготовления мазей с содержанием 20% бишофита из всех исследованных гидрофильных мазевых основ наиболее рациональными являются гель ПЭО-1500 и основа на метилцеллюлозе.

При этом на степень биологической доступности оказывает влияние наличие в основе пластификаторов, таких как аэросил и глицерин. Это влияние видно на примере основ на геле ПЭО-1500 с аэросилом и глицерином.

#### Библиографический список

1. Перцев, И.М. Осмотическая активность лекарственных гелей для лечения воспалительных процессов / И.М. Перцев // Науч. тр. ВНИИФ. – М., 1986. – Т. 24. – С. 94-98.
2. Спасов, А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. – Волгоград, 2000. – 272 с.
3. Местная терапия бишофитом / Под ред. А.А. Спасова. – Волгоград, 2003. – 160 с.
4. Чекрышкина, Л.А. Идентификация магния в магнийсодержащих препаратах / Л.А. Чекрышкина // Современные аспекты исследования в области фармации: Тез. докл. – Рига, 1977. – С. 149-150.

УДК 615.454.2.014.22.015.4

**Е.П. Федорова, Ю.О. Денисенко, А.С. Саушкина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Технология суппозиторий с экстрактом эхинацеи

Эхинацею, благодаря её иммуностимулирующей активности, рекомендуют в случаях ослабления защитных сил организма при гриппе, рините, бронхите и других респираторных заболеваниях. Растение может также применяться при иммунной недостаточности, возникающей на фоне химиотерапии. Насколько известно, эхинацея не токсична и не дает нежелательных побочных эффектов.

Цель наших исследований – разработка суппозиторий с экстрактом эхинацеи и оценка их качества.

Качество суппозиторий, их терапевтическая эффективность в значительной степени зависят от свойств суппозиторных основ.

В своей работе мы использовали следующие липофильные основы: масло какао, витепсол Н 15, витепсол W 35, твёрдый жир кондитерский, и гидрофильную полиэтиленоксидную (ПЭО) основу состава: ПЭО 1500 – 95%, ПЭО 400 – 5%. Перечисленные основы были выбраны потому, что они широко применяются в заводском производстве, а масло какао, – как классическая суппозиторная основа для сравнения.

Для перечисленных основ определили физико-химические и структурно-механические показатели, рекомендуемые ГФ XI.

Основным тестом, характеризующим пригодность суппозиторной основы в фармацевтической практике, является температура плавления. Температуру плавления липофильных основ определяли по поднятию жира в открытом капилляре (табл. 1).

**Таблица 1 – Температура плавления суппозиторных основ**

Суппозиторная основа	Температура плавления °С	
	Требования НД	Данные анализа
Масло какао	30-34	33,6±0,4
Витепсол Н 15	33,5-35,5	34,4±0,5
Витепсол W 35	33,5-35,5	33,7±0,5
Твёрдый жир кондитерский	33-35	35,0±0,15

Для гидрофильной основы (ПЭО) определяли время растворения, которое для ПЭО основы составило 45 минут [1].

Температуру затвердевания основ определяли на приборе Жукова.

Твёрдость суппозиторных основ определяли на приборе Воларовича-Маркова. Измерение твёрдости образца проводили в трех точках: в центре и по периферии, что позволило судить об однородности кристаллической структуры.

При изучении ПЭО-основы определяли гидроксильное число, рН, которые находились в пределах нормы.

Изучение структурно-механических свойств основ показало, что они отвечают требованиям соответствующей НД.

Основными показателями, отражающими интенсивность окислительных процессов в жирах при хранении, являются кислотное, йодное, перекисное числа, которые и были определены по ГОСТ 8285-57 и ГФ XI и оказались в пределах нормы.

Суппозитории готовили методом выливания с содержанием 0,62 г и 0,83 г жидкого экстракта эхинацеи, что соответствует 30 и 40 каплям экстракта соответственно. Экстракт вводили в суппозиторные основы по типу эмульсии без предварительного выпаривания.

Для изготовления суппозиториев с экстрактом эхинацеи методом выливания использовали металлические разъемные формы, позволяющие получить суппозитории массой 2,20-2,25 г.

Для изготовления определенного числа суппозиториев рассчитывали количество основы и лекарственного вещества. Суппозитории на основе витепсола готовили без применения эмульгатора, так как сами основы обладают эмульгирующими свойствами. При выливании суппозиториев на основах масло какао и твердый жир кондитерский в качестве эмульгатора использовали моноглицериды дистиллированные.

Суппозиторную основу и эмульгатор помещали в выпарительную чашку и расплавливали на водяной бане. В расплавленную основу частями, при постоянном перемешивании, добавляли экстракт эхинацеи. Полученную суппозиторную массу перемешивали до тех пор, пока температура смеси не становилась близка к температуре застывания суппозиториев и быстро разливали в предварительно охлажденную форму. Полученные суппозитории подвергали бракеражу. Однородность суппозиториев определяли визуально по отсутствию блесков, вкраплений и кусочков основы на продольном срезе [1].

Среднюю массу определяли по методике ГФ XI взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,001 г. Отклонения от средней массы не превышают  $\pm 5\%$ .

Для суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, определяли такие физико-химические показатели, как йодное число, перекисное число и кислотное число по известным методикам.

Структурно-механические свойства суппозиториев оценивали по следующим показателям: температура плавления, температура затвердевания, время полной деформации, вязкость. Определение времени полной деформации определяли по методике ГФ XI, вязкости – на приборе ВПЖ-2 по методике ГФ XI.

Полученные данные свидетельствуют о том, что суппозитории с экстрактом эхинацеи отвечают требованиям НД, т.е. введение жидкого экстракта не оказывает существенного влияния на физико-химические и структурно-механические свойства суппозиторных основ (табл. 2).

Таблица 2 – Структурно-механические показатели суппозиториев с экстрактом эхинацеи

Вид основы	Температура, °С		Время рас- творения, мин.	Время полной деформации, сек.	Твердость, г/см <sup>2</sup>	Вязкость, М $\times 10^3$ Па $\cdot$ с
	Плавле- ния	Затверде- вания				
Масло какао	34,6	27,4		340	340	726
Витепсол Н 15	35,4	32,1		460	480	1140
Витепсол W 35	35,7	30,5		480	460	1090
Твердый жир кондитерский	35,9	30,6		404	445	908
ПЭО-основа	—	—	45	—	—	—

Идентификацию действующих веществ в суппозиториях проводили по содержанию фенольных соединений и оксикоричных кислот [2].

Первым этапом изучения биодоступности препарата из исследуемой лекарственной формы является определение степени и скорости высвобождения вещества в опытах «in vitro». Для определения скорости высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев в опытах «in vitro» использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану, поскольку он позволяет не только качественно, но и количественно оценить высвобождение веществ из лекарственной формы. Диализ проводили в термостате при температуре 37°C.

В качестве среды использовали 0,1 М раствор хлороводородной кислоты.

Отбор проб в объеме 5 мл проводили через 15, 30, 60, 120, 180 минут с восполнением диализной среды.

Количественное определение оксикоричных кислот в пробах проводили спектрофотометрическим методом при длине волны 328 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см [3].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на высвобождение оксикоричных кислот из суппозиториев влияет характер основы. Наиболее полное и быстрое высвобождение оксикоричных кислот происходит из липофильных основ: твердый жир кондитерский с добавлением моноглицеридов дистиллированных, витепсола W 35, витепсола Н 15.

На основании проведенных исследований предложен состав суппозиториев с жидким экстрактом эхинацеи.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 138.
2. ВФС 42-2371-94. Трава эхинацеи пурпурной.
3. Разработка способов анализа суппозиториев, содержащих экстракт эхинацеи / А.С. Саушкина, В.А. Карпенко, Е.П. Федорова и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 213-214.

УДК 615.322'451.34:633.81.014

И.А. Харчилава, Г.П. Матюшина, О.В. Нестерова, П.Л. Нейман

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### Разработка геля с комплексом эфирных масел для лечения воспалительных заболеваний пародонта

Проблема лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта является актуальнейшей в современной стоматологии. По данным ВОЗ более 70% населения подвержено заболеваниям пародонта, которое приводит к потере зубов, появлению в полости рта очагов хронической инфекции, снижению реактивности организма и другим расстройствам [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке достаточно широк выбор различных антибактериальных и противовоспалительных препаратов, применяемых в стоматологической практике. Однако в последние годы участились случаи привыкания микрофлоры к используемым препаратам, аллергические и другие побочные реакции на них [2,3].

В связи с этим актуальной остаётся проблема поиска новых лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний пародонта. В этом смысле интерес представляют препараты растительного происхождения. В современной стоматологии большое внимание привлекают эфиромасличные лекарственные растения. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования свидетельствуют о высокой противовоспалительной и антимикробной активности, обезболивающем и иммуномодулирующем действии эфирных масел [4].

Разработанный нами гель содержит в качестве действующих веществ комплекс эфирных масел (эфирное масло гвоздики, имбиря, чайного дерева, шалфея, эвкалипта). По данным ароматерапевтов и химиков такое сочетание различных классов эфирных масел приводит к проявлению синергизма, увеличению антибактериальной и противовоспалительной активности эфирных масел.

Результаты проведённого нами эксперимента *in vitro* показывают, что наибольшую антибактериальную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, т.е. к той микрофлоре, которая является патогенной при воспалительных заболеваниях пародонта, проявляют эфирные масла чайного дерева, гвоздики, имбиря, эвкалипта, шалфея.

Эфирные масла в разной степени проявляют антимикробную активность по отношению к *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Bac. cereus*, *Candida albicans*.

Таблица 1 – Результаты антибактериальной активности эфирных масел

Эфирные масла	Тест-микроорганизмы/подавление зоны роста				
	<i>St. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Bac. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
Гвоздики масло	28	0	30	25	25
Имбиря масло	30	0	25	20	18
Шалфея масло	20	0	0	10	20
Эвкалипта масло	25	0	15	15	15
Чайного дерева масло	30	0	28	25	30

На основании проведённых микробиологических тестов была выведена оптимальная концентрация для каждого эфирного масла, входящего в состав разработанного нами геля:

Таблица 2 – Оптимальные концентрации эфирных масел

Эфирные масла	Концентрация %
Гвоздики масло	0,1
Имбиря масло	0,1
Чайного дерева масло	0,1
Шалфея масло	0,4
Эвкалипта масло	0,3

При разработке стоматологических гелей особое внимание уделялось выбору оптимальной основы. К основам предъявлялись следующие требования:

- способность максимально высвобождать действующие вещества;
- обладать осмотической активностью, следовательно, способностью поглощать экссудат, что является важным признаком при воспалительных заболеваниях пародонта;
- обладать необходимыми структурно-механическими свойствами;
- стабильностью при хранении.

При проведении эксперимента в качестве гелеобразователей использовались МЦ, Na-КМЦ, ПВС, ПЭГ-400, ПЭГ-1500. В качестве пластификатора в гели вводили многоатомный спирт глицерин, который препятствует высыханию гелей. В качестве растворителя использовалась вода очищенная (ФС 42-2619-89).

В ходе эксперимента было изготовлено 26 композиционных основ различного состава.

При проведении скрининга для работы были отобраны гели на основе: 3,5, 4% МЦ; 3% МЦ с 5% ПВС; 4% Na-КМЦ; 8, 9% ПВС и 9% ПВС с 5% ПЭГ 400. Эти составы обладают хорошей гелеобразной консистенцией, прозрачные, без пузырьков воздуха, хорошо намазываются и выдавливаются из туб.

Проведённые микробиологические тесты свидетельствуют, что наибольшей антибактериальной активностью обладают гели на основе 3% МЦ и 5% ПВС; 9% ПВС; 9% ПВС и 5% ПЭГ 400.

При изучении осмотической активности гелей обнаружено, что комбинация ПВС и ПЭГ приводит к увеличению массы образца более чем на 90%. Гели на основе ПВС увеличивают массу образца более чем на 50%. Гели, приготовленные на основах производных целлюлозы, не обладают осмотической активностью.

При изучении структурно-механических свойств гелей установлено, что все составы под механическим воздействием изменяют свою структуру с последующим восстановлением.

Результаты измерения рН показывают, что для гелей водородный показатель колеблется в пределах 6,5-7,0.

Изучение стабильности гелей в процессе хранения показывает, что гели стабильны в течение 1 года.

По результатам проведённых экспериментов для лечения воспалительных заболеваний пародонта отобраны следующие составы гелей:

Комплекс эфирных масел	0,5	Комплекс эфирных масел	0,5
ПВС	4,0/4,5	ПВС	5,0
Глицерин	5,0	ПЭГ	2,5
Вода очищенная до	50,0	Глицерин	5,0
		Вода очищенная до	50,0

#### Библиографический список

1. Боровский, Е.В. *Терапевтическая стоматология* / Е.В. Боровский. – М.: НИИ, 1991.
2. Барер, Г.М. *Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение* / Барер Г.М. Лемичкая Т.И. – М.: Медицина, 1996.
3. Грядунов, А.И. *Заболевания пародонта и меры их профилактики* / А.И. Грядунов, О.А. Фролова // *Лечащий врач.* – 2001. – № 4. – С. 15.
4. Данилевский, Н.Ф. *Фитотерапия в стоматологии* / Н.Ф. Данилевский. – М., 1984.

УДК 615:322:547.915].04

**А.А. Чахирова, В.В. Верецагина, А.Н. Богданов, В.И. Погорелов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Технологическая схема получения жирного масла из плодов рябины обыкновенной

Известны способы получения растительных масел, заключающиеся в прессовании сырья на различного вида прессах или же путём экстракции всевозможными летучими органическими растворителями, такими как бензин, пропан, бутан, ацетон, этиловый спирт, петролейный эфир и т.д., со сложной последующей отгонкой этих экстрагентов.

Существует промышленный способ получения растительных масел, в основе которого лежит удаление из свежих ягод сока, сушки жома и его масляной экстракции. Экстрагирование проводят подогретым подсолнечным маслом (60-65°C) методом реперколяции в батарее из 16 диффузоров. Однако данный способ длителен по времени осуществления, так как экстрагирование в 16 диффузорах идёт последовательно, выход целевого продукта не высок, затрачивается большое количество экстрагента – подсолнечного масла [1].

Способ прессования также не нашёл широкого применения в получении масляных экстрактов из растительных объектов.

Целью наших исследований явилась разработка технологической схемы получения жирного масла из плодов рябины обыкновенной методом прессования. С целью увеличения содержания масла в готовом продукте нами был разработан и апробирован по аналогии с методом реперколяции способ репрессования.

Для этого навеска сырья замачивается подогретым до 60°C подсолнечным маслом и настаивается в течение 30 минут. После чего сырьё загружается в перфорированный стакан (при использовании гидравлических прессов) и подвергается прессованию под давлением  $p$  от 100 до 120 кг/см<sup>2</sup>. При использовании шнековых прессов замоченное сырьё направляется в загрузочный бункер пресса. Отпрессованным извлечением замачивается новая порция сырья, настаивается при вышеуказанной температуре в течение 30 минут и по истечении указанного времени идёт процесс прессования. Полученным (отпрессованным) извлечением замачивается новая порция сырья, и процесс повторяется аналогично вышеописанному до получения готовой продукции.

Схематично процесс репрессования представлен на рис. 1.

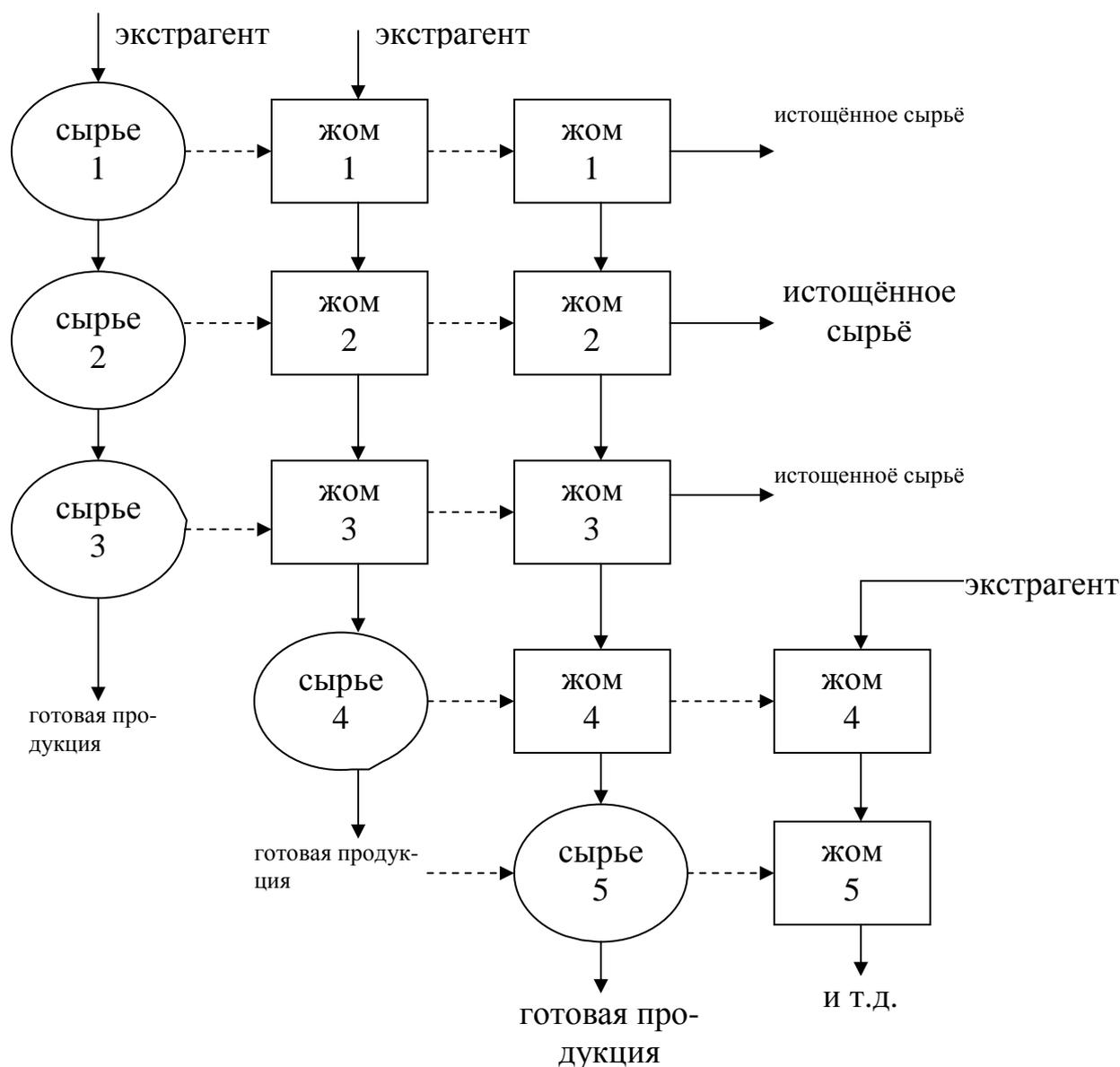


Рисунок 1 – Технологическая схема получения масла рябины методом репрессования

В соответствии с этой схемой были проведены технологические исследования по получению масла рябины. Результаты наших исследований представлены в табл. 1.

Полученные практические данные показали, что процесс репрессования подчиняется строгой закономерности, позволяющей рассчитывать число репрессований для сырья со стандартным содержанием суммы каротиноидов, выход готовой продукции при заданном содержании каротиноидов и время затрачиваемое на переработку сырья.

Эта закономерность представлена следующим уравнением:

$$x = c \cdot d / a + b$$

где  $x$  – количество каротиноидов в готовом продукте, мг (или г);  $c$  – количество каротиноидов в исходном сырье (первое прессование) или в сырье с учётом суммы каротиноидов извлечения, которым сырьё замачивают (следующее прессование), мг (или г);  $d$  – количество отпрессованного извлечения, л;  $a$  – количество жирного масла в сырье, л;  $b$  – количество экстрагента (подсолнечное масло), идущее на замачивание сырья, л.

Таблица 1 – Материальный баланс получения масла рябины методом репрессования

№ навески	Загружено				Получено	
	сырьё, г	жом после предыдущего прессования, г	залито экстрагента		извлечения мл	в нём каротиноидов, мг%
			подсолнечное масло, мл	извлечение предыдущего прессования, мл		
1.	200	—	40,0	—	48,0	66,5
2.	200	—	—	48,0	55,0	105,8
3.	200	—	—	55,0	60,0	126,4*
1.	—	200	40,0	—	40,0	15,1**
2.	—	200	—	40,0	40,0	41,5
3.	—	200	—	40,0	40,0	65,5
4.	200	-	—	40,0	49,9	124,9*

Примечание: \* – готовый продукт, \*\* – истощённое сырьё

В соответствии с вышеизложенным, предлагаемый способ позволяет получить целевой продукт за 3-5 репрессований (в зависимости от количества каротиноидов в сырьё).

Способ позволяет наиболее полно извлечь липофильную фракцию из плодов рябины обыкновенной и получить масло с высоким содержанием каротиноидов.

#### Библиографический список

1. Муравьёв, И.А. Лабораторный регламент производства. / Муравьёв И.А., Погорелов В.И., Пинчук В.А. – Пятигорск, 1980. – 32 с.

УДК 614.454.2.014.22.015.4:616.147.17-007.64

**Т.А. Шаталова, Л.С. Кузнецова, Н.Ф. Кононихина, А.Н. Стачинский, М.И. Кимадзе**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Выбор состава и биофармацевтическое исследование суппозиторий для лечения геморроя

Целью наших исследований явилось создание суппозиторий для лечения геморроя. Геморрой является одним из самых распространенных заболеваний человека. Появление геморроя является результатом нарушений гемодинамики и воспаления в сосудах геморроидальных сплетений. Геморрой проявляется в виде двух основных синдромов: хроническое и острое течение [2].

Лекарственная терапия широко применяется при консервативном лечении хронического геморроя легкой и средней тяжести, геморрое при беременности, остром геморрое. Консервативное лечение геморроя предусматривает комбинированное использование лекарственных средств. Для обезболивания используют анестезин, лидокаин, бупивакаин; для снятия воспаления – преднизолон, гидрокортизон, гепарин; для повышения тонуса вен и капилляров – рутин, диосмин, эсцин; для лечения повреждений слизистой – метилурацил, масла облепихи и шиповника; в качестве средств, облегчающих дефекацию – масла облепихи и шиповника. Противопоказаниями для применения преднизолона и гидрокортизона являются вирусные или грибковые поражения слизистой, а для гепарина – нарушения свертывающей системы крови [3].

При выборе состава суппозиторий в качестве основного компонента нами было выбрано масло шиповника, способное обеспечить противовоспалительное, противомикробное, ранозаживляющее действие лекарственной формы и, кроме того, как и все растительные масла, облегчить акт дефекации. Масло шиповника вводили в количестве 0,5 г на один суппозиторий.

Для обеспечения обезболивающего эффекта дополнительно в каждый суппозиторий вводили анестезин (0,15 г); венотонизирующего – рутин (0,02 г), усиления регенерирующего и противовоспалительного действия – метилурацил (0,3 г) и гидрокортизона ацетат (0,02 г). Количество анестезина, рутина, метилурацила, гидрокортизона ацетата было выбрано в соответствии с рекомендуемыми разовыми дозами для этих препаратов [3].

В качестве основы для суппозиторий нами исследовался твердый жир типа А с добавками парафина, полиэтиленгликоля 1500 (ПЭГ 1500), моноглицеридов. Необходимость введения добавок в состав основы была вызвана высокой концентрацией масла шиповника (до 30% от массы одного суппозитория). Определяющими критериями в выборе концентрации добавки и её типа были температура плавления суппозиторий и биодоступность масла шиповника.

Для установления концентраций добавок готовили модельные смеси трех типов. Модельные смеси первого типа включали: масло шиповника в количестве 25 г; парафин в концентрации от 5 до 100% от массы масла шиповника (с шагом 5%), твердый жир типа А до 100,0 г. Модельные смеси второго типа состояли из масла шиповника в количестве 25 г; ПЭГ 1500 в концентрации от 50 до 300% от массы масла шиповника (с шагом 10%), твердого жира типа А до 100,0 г. Модельные смеси третьего типа включали: масло шиповника в количестве 25 г; моноглицериды в концентрации от 5 до 30% от массы масла шиповника (с шагом 5%), твердый жир типа А до 100,0 г.

У полученных смесей определяли температуру плавления по методикам, рекомендованным ГФ XI [1]. В результате исследований установлено, что оптимальными концентрациями добавок, обеспечивающими температуру плавления 36-37°C, для модельных смесей первого, второго, третьего типов являются 50% парафина, 200% ПЭГ-1500, 15% моноглицеридов от массы масла шиповника, соответственно.

На следующем этапе была изучена биодоступность масла шиповника из полученных модельных смесей, имеющих температуру плавления 36-37°C. Для этого выбрана методика, учитывающая особенности структуры живой клетки [4]. В качестве модельной среды, характеризующей гидрофильно-липофильный баланс структур организма и оптимально приближающейся по своим свойствам к живой ткани, использована система, состоящая из равных частей эмульсий прямого и обратного типа. Эмульсия прямого типа состояла из 85 частей вазелина, 10 частей воды очищенной, 5 частей желатозы, эмульсия обратного типа – из 87 частей вазелина, 10 частей воды очищенной, 3 частей эмульгатора Т-2.

Эмульсии обоих типов смешивали 1:1 и полученный гель вносили в чашки Петри. В центр чашки, в лунку в геле помещали по 0,5 г исследуемых суппозиторных масс. Пробы выдерживали в термостате при температуре 37°C в течение 48 часов. Оценку высвобождения производили визуально через 6, 12, 24, 48 часов. Зону высвобождения каротиноидов измеряли в мм по величине распространения окрашенной зоны от границ пробы лекарственной формы.

Результаты исследований показали, что через 6 часов размер окрашенной зоны составляет для модельных смесей 1, 2, 3 типов  $1,0 \pm 0,5$ ,  $4,0 \pm 1,0$ ,  $8,0 \pm 1,0$  мм, соответственно; через 24 часа:  $1,5 \pm 0,3$ ,  $7,5 \pm 0,5$ ,  $10,0 \pm 1,2$  мм, соответственно; через 48 часов:  $2,5 \pm 0,4$ ,  $10,0 \pm 2,0$ ,  $15,0 \pm 1,6$  мм, соответственно. Полученные данные выявили преимущество модельной основы третьего типа, обеспечивающей высвобождение каротиноидов из основы через 48 часов в 6 раз больше, чем основа, содержащая парафин, и в 1,5 раза больше, чем основа, содержащая ПЭГ-1500.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить количества лекарственных веществ и оптимальный состав суппозиторной основы, включающей масло шиповника и обеспечивающей температуру плавления в пределах, регламентированных ГФ XI.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 16-20.
2. Благодарный, Л. Медикаментозное лечение геморроя и анальной трещины / Л. Благодарный, Г. Воробьев // Фармацевтический вестник. – 2001. – № 11(210). – С. 20-21.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1988. – Т. 1; Т. 2. – 624 с.; 576 с.
4. Муравьев, И.А. Способ оценки высвобождения липофильных веществ из мягких лекарственных форм в модельных условиях / И.А. Муравьев, Н.Ф. Кононихина, Н.Г. Ковальская // Деп. в ВНИИМИ 18.03.87, № 12975. – 8 с.

УДК 615.2/3.012

**М.В. Швырев, А.Ю. Прошин, Е.В. Иванов, С.А. Минина**

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

#### Способ экстрагирования лекарственного растительного сырья

В настоящее время постоянно возрастает спрос на БАД к пище и лекарственные препараты на основе природных соединений. В прошедшем году объем продаж фитоэкстрактов как пищевых добавок составил 6,7 млрд. евро в Европе и 77,5 млрд. евро в мире [1]. Основной стадией производства препаратов природных соединений является экстрагирование растительного сырья. За последние годы предлагались различные способы интенсификации процесса, большинство из которых так и не получили широкого распространения на производстве из-за высоких затрат на их внедрение. С нашей точки зрения, для интенсивной обработки гетерогенной среды сырье-экстрагент перспективно использование подвижных узлов шестеренчатого зацепления, которые оказывают значительное гидродинамическое и механическое воздействие на среду.

Целью данной работы являлось экспериментальное обоснование возможности использования шестеренчатого оборудования для интенсификации процесса экстрагирования растительного сырья.

Изучение кинетики экстрагирования проводили на лабораторном шестеренчатом гомогенизаторе (ШГ) [2]. ШГ является аппаратом погружного типа и представляет собой систему четырех прямо- или косозубых шестерен, из которых одна является ведущей и три ведомыми, находящимися в эвольвентном зацеплении. В процессе работы ШГ, за счет дискретного выдавливания среды зубьями ведущей шестерни из впадин сопряженных с ней шестерен в осевом и тангенциальном направлениях, происходит интенсивное гидродинамическое воздействие на обрабатываемое сырье. При работе создаются окружная и радиально-осевая циркуляция обрабатываемой среды в ёмкости, схожие по характеру с циркуляцией, создаваемой турбинной мешалкой. Кроме того, сырье подвергается механическому воздействию в области зацепления шестерен.

В качестве объектов исследования было выбрано растительное сырьё различной структуры: боярышника плоды и бессмертника цветки. Характеристики сырья приведены в табл. 1. Экстрагирование проводили 40% водным раствором этилового спирта. Массовое соотношение сырья и экстрагента для плодов было 1:12, для цветков 1:20. Интенсивность процесса оценивали по выходу в извлечение флавоноидных соединений. Для анализа содержания флавоноидов в извлечении использовали метод дифференциальной спектрофотометрии при реакции комплексообразования с алюминия хлоридом.

Таблица 1 – Характеристики растительного сырья

Характеристика	Вид сырья	
	Боярышника плоды	Бессмертника цветки
Содержание флавоноидов, %	0,14	5,78
Влагосодержание, %	14	8
Степень набухания, доли ед.	0,69	1,86
Средние размеры частиц сырья, мм	1,8	Неизм.

Для изучения экстрагирования в шестеренчатом гомогенизаторе сырье обрабатывали при частоте вращения шестерен  $2250 \text{ мин}^{-1}$ . Частота гидродинамических пульсаций вследствие выдавливания суспензии зубьями из впадин сопряженных с ней шестерен составляла  $675 \text{ с}^{-1}$ . В качестве опытов сравнения сырье экстрагировали в лабораторном аппарате с турбинной мешалкой с частотой вращения  $3500 \text{ мин}^{-1}$ .

Экспериментальные результаты экстрагирования растительного сырья с использованием шестеренчатого гомогенизатора и турбинной мешалки приведены на рис. 1.

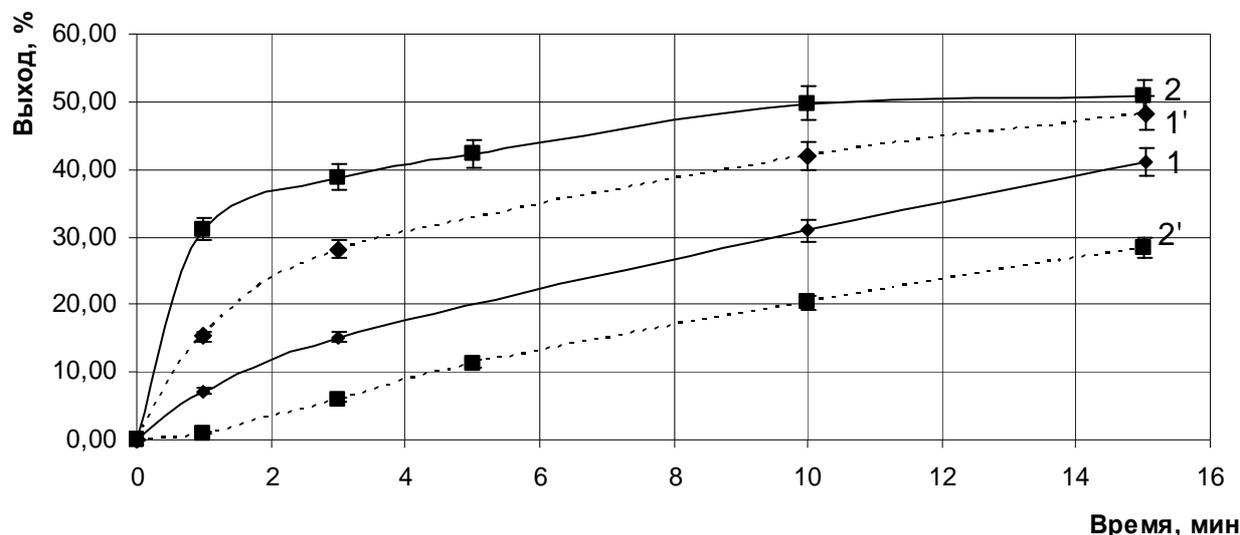


Рисунок 1 – Кинетика экстрагирования бессмертника цветков (1) и боярышника плодов (2) в ШГ (без штриха) и в аппарате с турбинной мешалкой (со штрихом)

Как следует из рисунка, интенсивность экстрагирования в аппарате с ШГ растительного сырья с твердой структурой (плоды) существенно выше, чем в аппарате с турбинной мешалкой, что объясняется интенсивным механическим воздействием на сырье в области зацепления шестерен. В то же время «рыхлая» структура цветков препятствовала их попаданию в область зацепления, и сырье подвергалось только гидродинамическому

воздействию. Для этого случая интенсивность воздействия не высока и более эффективным является способ экстрагирования в аппарате с турбинной мешалкой.

#### Библиографический список

1. *Symposium: "Pflanzenextrakte", information, Frankfurt / Main, 2003, Chem. – Ing.-Techn, 2003. – V. 75. – № 6. – P. 642.*
2. *Устройство для диспергирования суспензий / А.Ю. Прошин, В.А. Вайнштейн, С.А. Плюшкин, Л.М. Маркова // Хим.-фармац. журн. – 1999. – № 1. – С. 50-53.*

УДК 615.451.2'453.3.014.47.015.4

**А.М. Шевченко, Н.В. Никитина, Л.М. Граханцева, Н.В. Соловей, С.Н. Степанюк, Л.А. Лукашова**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Обоснование выбора вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм противовоспалительного и эстрогенного действия

Цель работы – разработка технологии, выбор вспомогательных веществ в составе новых лекарственных форм, обладающих противовоспалительным, иммуностимулирующим действием – сиропа с настойкой эхинацеи и гранул с кислотой аскорбиновой, а также гранул эстрогенного действия с диэтилстильбэстролом.

При разработке лекарственной формы сиропа иммуностимулирующего действия, содержащего (на 100 г сиропа) настойку эхинацеи (11,4 мл), дибазола (0,4) и кислоту аскорбиновую (1,0) была проведена биофармацевтическая оценка методом *in vitro*. Оценку полноты и скорости высвобождения кислоты аскорбиновой проводили методом диализа через целлофановую мембрану (целлофан С-100), в качестве среды использовали воду очищенную. Отбор проб диализата по 5 мл осуществляли через интервалы времени – 40, 60, 120, 180, 240 мин. В качестве раствора сравнения использовали раствор кислоты аскорбиновой в воде очищенной в той же концентрации, что и в сиропе. Количественное определение кислоты аскорбиновой проводили йодатометрическим методом. На основании полученных данных была обнаружена зависимость количества высвободившейся кислоты аскорбиновой за определённое время и построен график (рис. 1).

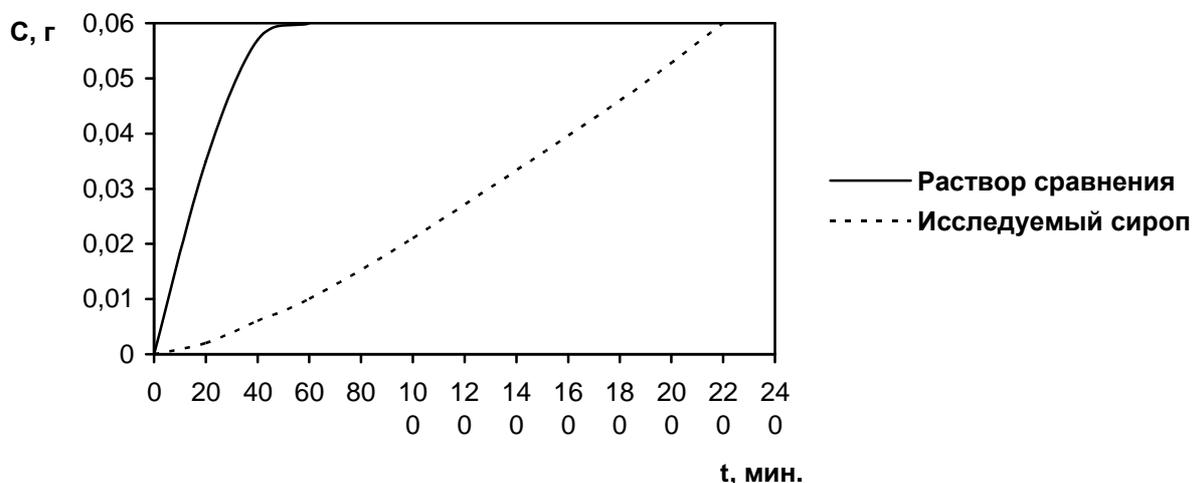


Рисунок 1 – Кривые зависимости количества высвободившейся кислоты аскорбиновой за определённое время

В результате сравнительной оценки степени высвобождения кислоты аскорбиновой из сиропа и раствора сравнения установлено, что кислота аскорбиновая диффундирует полностью в течение 4 часов из сиропа, а из раствора сравнения – в течение 40 мин, что позволяет предположить пролонгированное действие лекарственной формы за счёт предложенных вспомогательных веществ в её составе.

В терапии острых респираторных заболеваний немаловажное значение имеют противовоспалительные симптоматические лекарственные средства, ускоряющие процесс выздоровления. Ранее нами было проведено изучение влияния концентрации связывающего раствора, технологических операций на свойства гранул [2].

Для подтверждения фармакологического действия гранул, содержащих кислоту аскорбиновую (0,1), парацетамол (0,5), кальция глюконат (0,2), и выбора оптимальных вспомогательных веществ, нами проведено изу-

чение противовоспалительной активности в опытах *in vivo* [1]. Противовоспалительная активность изучалась в сравнительном аспекте со сложными порошками аналогичного состава, но без вспомогательных веществ. Исследование способности ингибирования каолинового отёка лапок крыс проводилось на беспородных белых крысах. В эксперименте использованы три группы крыс по 7 штук в каждой. Отёк вызывали сублантарным введением 10% суспензии каолина в дорсальную поверхность передних лапок крыс. Введение исследуемых гранул и порошка проводили внутривентриально через зонд. Регистрация изменения объёма лапок крыс проводилась в динамике в течение первых 5 часов и через 24 часа.

В результате проведённых исследований противовоспалительной активности установлено, что в сравнении с контролем ингибирование отека составило при использовании гранул 38%, а при использовании порошка аналогичного состава (без включения вспомогательных веществ) – в среднем 36%, что подтверждает противовоспалительную активность обеих лекарственных форм.

При разработке гранул с диэтилстильбэстролом (0,001) изучено влияние вспомогательных веществ на основные технологические характеристики, влияние на их стабильность и фармакологическую активность. Биологические исследования в опытах *in vivo* с целью подтверждения фармакологического эффекта гранул были проведены на беспородных белых крысах. Результаты исследований показали высокое стимулирующее действие гранул на стероидогенез. Выявлена эстрогенная активность, причем более высокая, чем у препарата сравнения – таблеток синэстрола.

Таким образом, показано, что используемые вспомогательные вещества не влияют на фармакологическую активность разработанных лекарственных форм.

#### **Библиографический список**

1. Беленький, М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологической оценки фармакологического эффекта* / М.Л. Беленький. – Л.: Гос. изд-во мед. лит., 1963. – 152 с.
2. Шевченко, А.М. *Разработка оптимального состава гранул противовоспалительного действия* // А.М. Шевченко, Н.В. Никитина, С.А. Саушкина // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58 межрегион. конф. по фармации и фармакологии.* – Пятигорск, 2003. – С. 175.

УДК 615.453.6.014.47.07

**А.М. Шевченко, Э.Ф. Степанова, О.В. Мичник**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Разработка и исследование шипучих таблеток бромгексина и дротаверина гидрохлорида**

Шипучие лекарственные формы для внутреннего применения (таблетки, гранулы) привлекают к себе внимание, благодаря своей эффективности, высокой биологической доступности, улучшенным органолептическим свойствам. Кроме известных болеутоляющих, противовоспалительных и витаминных средств в шипучих формах целесообразно использовать сердечно-сосудистые, спазмолитические, отхаркивающие, иммуномодулирующие, влияющие на ЦНС и другие группы препаратов. Это делает их незаменимыми в ряде случаев, связанных с оказанием экстренной помощи, так как лечебный эффект наступает в 4-6 раз быстрее, чем в обычных пероральных лекарственных формах [1,2].

Объектами наших исследований явились таблетки бромгексина по 0,008 г, используемые как эффективное отхаркивающее и муколитическое средство и таблетки дротаверина гидрохлорида по 0,04 г – известное спазмолитическое средство [3]. Основным недостатком указанных таблеток является невысокая скорость проявления лечебного эффекта, что является недопустимым особенно при болевых спазмах, бронхоэктазах и др.

Целью настоящей работы явилась разработка состава и способа получения шипучих таблеток указанных препаратов.

В связи с малой массой действующих веществ (0,04-0,008), содержание вспомогательных веществ достигает 99,6% и они определяют основные технологические характеристики гранулята. Состав вспомогательных веществ традиционный: туда входят газообразующие компоненты (лимонная кислота и гидрокарбонат натрия, наполнители (лактоза), подсластители, ароматизаторы, вещества, обеспечивающие процесс таблетирования – связывающие, например поливинилпирролидон (ПВП) среднемолекулярный, скользящие, например полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 [5].

Количество лимонной кислоты и гидрокарбоната натрия рассчитывалось исходя из необходимости насыщения получаемых растворов таблеток углекислотой не менее 0,4% (требование ГОСТ 28188-89 «Напитки безалкогольные»). С учётом рекомендаций о растворении таблеток в 100 мл воды, количество смеси натрия гидрокарбоната и кислоты лимонной безводной, взятых в стехиометрическом соотношении 1,3:1, должно быть не менее 1,4 г. Остальные компоненты: связующие, скользящие, корригенты подбирались с учётом обеспечения оптимальных технологических и органолептических качеств получаемых таблеток.

При выборе увлажнителя и способа грануляции мы воспользовались методикой, разработанной нами ранее [4], в которой стабилизирующая способность различных ВМВ оценивается по скорости потери массы газообразующей смеси за счет выделения диоксида углерода ( $v$ , % /  $c^{-1}$ ). Для этого были приготовлены гранулы одинакового гранулометрического состава ( $2,5 \pm 0,5$  мм) двумя методами: путем отдельной и совместной грануляции кислотной и карбонатной фракций. В качестве увлажнителей использованы растворы 10 различных ВМВ, указанных в табл. 1. Определение скорости потери массы проводилось по методике [4]. Кроме того, определялось время растворения гранул и качество получающихся растворов. Средние результаты из 6 определений показаны в табл. 1.

Таблица 1 – Оценка различных способов приготовления гранулятов и эффективности использования различных ВМВ

Наименование увлажняющего раствора ВМВ	Способ гранулирования					
	Совместный			Раздельный		
	$v$ , % / $c^{-1}$	Время растворения, с	Качество раствора*	$v$ , % / $c^{-1}$	Время растворения, с	Качество раствора*
1. Р-р ПВП с/м 10% спиртовой	$2,8 \times 10^{-6}$	20	+++	$3,4 \times 10^{-6}$	24	+++
2. Р-р коллидона 25 10% спиртовой	$2,5 \times 10^{-6}$	17	+++	$3,1 \times 10^{-6}$	20	+++
3. Р-р коллидона 30 10% спиртовой	$2,1 \times 10^{-6}$	24	++	$2,8 \times 10^{-6}$	28	++
4. Р-р коллидона 90 5% спиртовой	$1,2 \times 10^{-6}$	62	–	$1,3 \times 10^{-6}$	70	–
5. Р-р шеллака 5% спиртовой	$0,8 \times 10^{-6}$	115	--	$1,1 \times 10^{-6}$	122	--
6. Р-р ПВС (марка 16/05) 5% водный	—	—	—	$7,6 \times 10^{-6}$	24	+
7. Р-р МЦ-16 3% водный	—	—	—	$12,8 \times 10^{-6}$	20	++ (пенился)
8. Р-р Na-КМЦ 3% водный	—	—	—	$5,6 \times 10^{-6}$	22	++ (пенился)
9. Р-р колликута (МАЕ 100 Р) 10% спиртовой	$1,5 \times 10^{-6}$	45	+	$1,8 \times 10^{-6}$	55	+
10. Р-р плаздона (S 630) 10% спиртовой	$2,6 \times 10^{-6}$	15	+++	$3,1 \times 10^{-6}$	18	+++
11. Контроль: смесь НГК и КЛ (1,3:1) без увлажнения	$4,5 \times 10^{-6}$	12	+++	—	—	—

\* Примечание: «+++» – раствор прозрачен, без осадка; «++» – легкая опалесценция; «+» – опалесценция; «–» – мутность; «--» – хлопьевидная взвесь.

Как следует из табл. 1, использование спиртовых растворов коллидона 25, среднемолекулярного ПВП и плаздона (S 630) при совместной грануляции газообразующих компонентов позволяет при абсолютной прозрачности получающихся растворов достигнуть максимальной стабильности гранулятов.

Следующим этапом работы явился выбор условий прессования массы. Смесь гранул гидрокарбоната натрия и лимонной кислоты безводной 1,31:1, полученную совместной грануляцией с помощью 10% спиртового раствора коллидона 25, прессовали на лабораторном гидропрессе при давлении прессования от 50 до 150 МН/м<sup>2</sup> на пуансонах диаметром 20 мм, средней массой 2,0 г. Прессование производили в условиях пониженной влажности (обдуть сухим воздухом из силикагельного осушителя). В состав указанной массы вводили различные количества ПЭГ-6000, рекомендуемого в качестве растворимой антиадгезионной добавки в производстве шипучих таблеток. В зависимости от количества введённого ПЭГ-6000, исследовалось давление выталкивания нижнего пуансона, позволяющего оценить скользящий эффект добавки. Давление фиксировали по манометру, входящему в состав пресса. График зависимости давления выталкивания от давления прессования и содержания ПЭГ-6000 приведён на рис. 1.

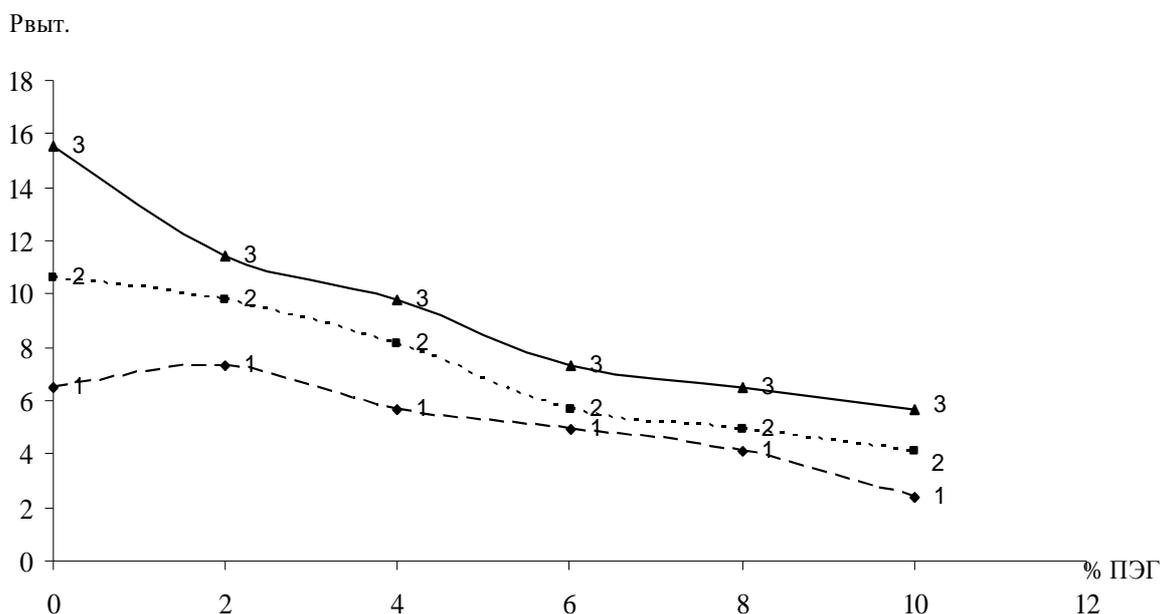


Рисунок 1 – Зависимость давления выталкивания от давления прессования и содержания ПЭГ-6000:  
 1 – ♦ Давление прессования 50 МН/м<sup>2</sup>; 2 – ■ Давление прессования 100 МН/м<sup>2</sup>;  
 3 – ► Давление прессования 150 МН/м<sup>2</sup>

Как следует из рис. 1, давление выталкивания находится в прямой пропорциональной зависимости от давления прессования. Минимальное давление выталкивания наблюдалось для таблеток, полученных при давлении прессования 50 МН/м<sup>2</sup>. Однако при этом таблетки не обладали достаточной прочностью. С увеличением давления выталкивания до 7 МН/м<sup>2</sup> и выше, на таблетках наблюдались сколы и шероховатость боковой поверхности, что характерно для давления прессования 100 МН/м<sup>2</sup> и выше. Добавка ПЭГ-6000 в количестве 6% снизила давление выталкивания в 2 раза.

Действующие вещества бромгексин и дротаверин в связи с малыми их количествами вводили в виде тригидратов с лактозой в подготовленные грануляты газообразующих компонентов. В состав шипучей массы вошли коррегенты: сухой ароматизатор «Лимонный» и подсластитель «Аспамикс», в количествах не более 0,5% от общей массы. Получение шипучих таблеток бромгексина по 0,008 и дротаверина по 0,04 проводили в условиях пониженной влажности (обдув сухим воздухом) на таблеточной машине РТМ-12. Готовые таблетки тотчас же упаковывали в 2 вида упаковки: пластмассовые тубы с влагопоглотителем – прокаленными гранулами силикагеля (по типу UPSA) и композитную плёнку «Полифлен». Анализ полученных таблеток проводили спектрофотометрически по методикам, указанным в соответствующих ФС. Наблюдаемый срок стабильного хранения шипучих таблеток в обоих видах упаковки составил не менее 2 лет. Показатели качества таблеток: растворимость – не более 5 мин., средняя масса – 2,1±0,1, содержание бромгексина – 0,008±0,0008, содержание дротаверина гидрохлорида – 0,04±0,004.

Полученные данные использованы при разработке лабораторных регламентов на производство шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида по 0,04 г и бромгексина по 0,008 г и проектов ФСП. Технология шипучих таблеток дротаверина апробирована в условиях ЗАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск), бромгексина – в условиях предприятия ООО «Сантэфарм» (г. Копейск, Челябинская область).

#### Библиографический список

1. Devay A., Uderszry J., Tanay J., Racz J. *Acta pharm. Hung.* – 1985, V. 3, P. 114-118.
2. Thoma K., *Sci. Techn. Prac. Pharm.* – 1987. – V. 3, 11. P. 39-50.
3. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства* / М.Д. Машковский. – 13-е изд., перераб., доп. – Харьков: Торсинг, 1997.
4. Шевченко, А.М. Критерии выбора вспомогательных компонентов и способа гранулирования для шипучих лекарственных форм / Шевченко А.М., Степанова Э.Ф., Богдашев Н.Н. // *Фармация*. – 2004. – № 1. – С. 32-34.
5. Шевченко, А.М. Обоснование выбора вспомогательных веществ для производства шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // *Успехи современного естествознания*. – 2003. – № 1. – С. 68-72.

УДК 661.12[547.476:577.16

Г.Н. Шубина, В.К. Шорманов

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Разработка технологии и исследование таблеток, содержащих кислоту янтарную и тиамин бромид

Кислота янтарная, являясь внутриклеточным метаболитом, активно участвует в обменных процессах организма, нормализует содержание гистамина и серотонина в крови, обладает антиаритмическим действием, стимулирует метаболизирующую функцию печени. Отсутствие или пониженное содержание тиамин бромид (витамина В<sub>1</sub>) вызывает ряд заболеваний, в первую очередь нервной системы и сердца. Имеются данные о положительном влиянии витамина В<sub>1</sub> при дистрофии миокарда и заболеваниях печени [3,5]. Таким образом, сочетание в одной лекарственной форме кислоты янтарной и тиамин бромид с фармакологической точки зрения является целесообразным.

Целью наших исследований явилась разработка технологии таблеток, содержащих кислоту янтарную и тиамин бромид. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: разработать оптимальные составы гранулятов для производства таблеток и определить их технологические характеристики; разработать технологическую схему производства получения таблеток с кислотой янтарной и тиамин бромидом и методики анализа лекарственных веществ в изготовленных таблетках; провести оценку качества и изучить стабильность таблеток. Таблетки получали с использованием влажного гранулирования. Дозировки лекарственных веществ в соответствии с литературными данными для взрослых составляли: кислоты янтарной – 0,1, тиамин бромид – 0,01 на таблетку [5]. В качестве наполнителей использовали каолин и натрия хлорид, связующих веществ – этанол 50% и воду очищенную. Для улучшения распадаемости таблеток в состав гранулята вводили натрий-карбоксиметилцеллюлозу [1].

Анализ гранулятов проводили по таким показателям, как фракционный состав, насыпная масса, текучесть и угол естественного откоса. Для определения фракционного состава использовали комплект из пяти сит, для определения насыпной массы и текучести – приборы Мариупольского завода медицинского оборудования: АК-3, ВП-12 А. Полученные данные свидетельствовали об однородности гранулята (частиц с диаметром 2 мм – 83,70±1,26%), величина насыпной массы находилась в пределах 0,76±0,08 г/см<sup>3</sup>, текучесть составляла 4,91±2,88 г/см, угол естественного откоса – 69,4±1,08°.

Технологическая схема включала следующие стадии: подготовка исходного сырья, смешивание и увлажнение, гранулирование влажной массы, сушка, протирание сухого материала, опудривание смесью талька и крахмала, оценка качества гранулята, прессование. Таблетки прессовали на лабораторном таблеточном прессе башмачного типа (кривошипная таблеточная машина).

Оценку качества таблеток проводили по следующим показателям: внешний вид, средняя масса и отклонения от нее в массе отдельных таблеток (по методике ГФ XI), распадаемость (с помощью прибора «лабораторный идентификатор»), механическая прочность на истирание (с помощью барабанного истирателя с 12 лопастями), прочность на сжатие (с помощью прибора типа ПИТ-20) [2]. Средняя масса таблетки составляла 0,3 г, распадаемость находилась в пределах 15 минут, прочность на истирание составляла 98-99%, показатель прочности на сжатие – 0,06-0,07.

Для количественного определения кислоты янтарной нами была модифицирована методика конденсации кислоты янтарной с гидрохиноном в присутствии кислоты серной концентрированной [4]. К кислоте янтарной добавляли гидрохинон и кислоту серную концентрированную, нагревали в сушильном шкафу в течение 30 минут, при температуре 105-110°C, затем еще 30 минут при 145°C, охлаждали и разбавляли водой; образовавшийся хинизарин экстрагировали толуолом и толуольный экстракт фотометрировали в видимой области спектра. Максимум поглощения составил 520 нм. Разработанная методика использовалась для определения кислоты янтарной в таблетках, содержание кислоты янтарной находилось в пределах – 99,48±1,58%.

Количественное определение тиамин бромид проводили спектрофотометрическим методом в буферном растворе с pH=3, при длине волны 246 нм. Содержание тиамин бромид в таблетках находилось в пределах 98,94±1,85%.

Стабильность таблеток изучали по методике «ускоренного старения» с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), спектрофотометрии, а также проводили контроль на микробиологическую чистоту. Для идентификации лекарственных веществ методом ТСХ использовали систему: пропанол-2 и аммиака раствор 25% (7:4). В процессе хранения в течение одного года таблетки сохраняли стабильность: дополнительные пятна на хроматограмме и дополнительные максимумы на УФ спектре отсутствовали, количественное содержание лекарственных веществ находилось в пределах нормы. Таблетки отвечали требованиям ГФ XI на микробиологическую чистоту [2].

Таким образом, в результате проведенной работы нами разработаны состав, технология и методики анализа таблеток, содержащих кислоту янтарную и тиамин бромид, обладающих стабильностью в течение года хранения.

#### Библиографический список

1. Белоусов, В.А. Влияние качества гранулята на технологические параметры таблетуемых материалов / В.А. Белоусов // Хим.-фармац. журн. – 1981. – № 12. – С. 76-80.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Коваленко, А.Л. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А.Л. Коваленко, Н.В. Белякова // Фармация. – 2000. – № 5-6. – С. 40-43.
4. Коренман, И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1970. – 320 с.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новое время, 2000. – Т. 2. – С. 315.

УДК 615.454.1

Н.И. Эвич, Н.А. Софронова, Л.П. Донцова

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Стандартизация и оптимизация технологии мази фурацилина

Повышение эффективности широко применяемых в медицинской практике лекарственных средств наряду с разработкой новых лекарственных препаратов является одной из актуальных проблем фармацевтической технологии. Фурацилин используется в качестве противомикробного и противопротозойного средства в различных лекарственных формах: мазях, пастах, спиртовых и водных растворах, таблетках для внутреннего и наружного применения. Однако для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей применяемые лекарственные формы фурацилина являются малоэффективными, вероятно из-за их нерационального состава.

Целью наших исследований явилось проведение исследования по оптимизации состава, технологии и методик стандартизации фурацилиновой мази 0,2%.

В фурацилиновой мази 0,2% (регистрационный номер П-8-242 № 71/146/38) в качестве основы используется вазелин. Мази на основе вазелина образуют на поверхности кожи плотную плёнку, которая препятствует тепло- и газообмену, вследствие этого их нежелательно применять для лечения гнойных ран в I и II фазе раневого процесса.

Выбор носителей в мазях для лечения гнойных ран, как правило, ведётся с учётом течения гнойно-воспалительного процесса, осмотической активности, химической совместимости с действующими веществами и способности к высвобождению лекарственных веществ. Последний критерий был использован нами для предварительных исследований по разработке состава мази фурацилина. Мы стремились разработать такие составы, из которых максимально высвобождалось действующее вещество, а вследствие этого обеспечивалось асептическое действие на инфицированную рану.

В исследованиях использован фурацилин производства Латвии, удовлетворяющий требованиям НД 42-7885-97, с содержанием фурацилина 99,65%.

Было изучено 5 составов мази фурацилина, приготовленных на гидрофильных, дифильных и липофильных основах. Эффективной концентрацией фурацилина в мазях является 0,2%. Однако с целью получения более достоверных результатов по высвобождению фурацилина и с учётом чувствительности определения из изученных составов нами были приготовлены модельные мази с 10% концентрацией фурацилина. Мазь фурацилина – мазь суспензионного типа, поэтому фурацилин предварительно диспергировали с частью расплавленной основы.

Полноту высвобождения лекарственного вещества из мази определяли методом диализа по Крувчинскому. Количественную оценку фурацилина в диализате проводили спектрофотометрическим методом. С этой целью измеряли оптическую плотность проб диализата в максимуме поглощения при 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, в качестве раствора сравнения использовали воду. Предварительно было изучено влияние компонентов мазевых основ на спектральные характеристики фурацилина, использованные в работе основы не оказывали влияние на характер электронного спектра фурацилина и не мешали его количественному определению. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что полнота и скорость высвобождения фурацилина зависят от природы носителя. При сопоставлении данных о высвобождении фурацилина видно, что преимущество имеет композиция IV, состоящая из ПЭГ-4000 и ПЭГ-400. Самая низкая степень высвобождения фурацилина наблюдается из мази на липофильной основе (композиция I).

Таблица 1 – Динамика высвобождения фурацилина в зависимости от природы основы

№ мази	Состав мази	Найдено фурацилина в диализате в %, через		
		3 часа	6 часов	24 часа
1	Фурацилина 1,0 Основа I 9,0 (Вазелин 100 г)	25,04±0,16	50,27±0,64	80,19±0,12
2	Фурацилина 1,0 Основа II 9,0 (Вазелин 60 г Ланолин безводный 40 г)	40,21±0,43	71,06±0,57	98,64±0,12
3	Фурацилина 1,0 Основа III 9,0 (Вазелин 90 г Ланолин безводный 10 г)	30,29±0,40	65,04±0,02	94,95±0,23
4	Фурацилина 1,0 Основа IV 9,0 (ПЭГ-4000 60 г ПЭГ-400 40 г)	70,16±0,28	90,12±0,46	101,04±0,03
5	Фурацилина 1,0 Основа V 9,0 (ПЭГ-1500 60 г ПЭГ-400 40 г)	52,08±0,25	75,13±0,32	99,81±0,30

Терапевтическая эффективность суспензионных мазей в значительной степени зависит от степени дисперсности веществ, поэтому ряд технологических приёмов при производстве суспензионных мазей направлен на повышение степени дисперсности суспензии.

Нами было изучено влияние вспомогательных жидкостей, используемых для диспергирования фурацилина на степень дисперсности и высвобождение фурацилина из мази. Для изучения этих факторов нами была выбрана мазь состава 4. Для предварительного диспергирования использовали глицерин, спирт этиловый 95% и ПЭГ-400.

В полученных образцах мази определяли степень высвобождения и проводили микрокристаллоскопическое исследование по методике ГФ XI, вып. 2. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Влияние способа введения фурацилина в мази на степень дисперсности

№ мази	Состав мази	Найдено фурацилина в диализате в %, через		Среднее значение размера частиц, мкм
		3 часа	6 часов	
4	Фурацилина 1,0 Основа IV 9,0 (ПЭГ-4000 60 г ПЭГ-400 40 г)	70,16±0,28	90,12±0,46	13,26±3,68
6	Фурацилина 1,0 Основа IV 9,0 Глицерина 0,5 (ПЭГ-4000 60 г ПЭГ-400 40 г)	79,01±0,16	91,04±0,02	9,75±2,29
7	Фурацилина 1,0 Основа IV 9,0 Спирта этилового 95% 0,5 (ПЭГ-4000 60 г ПЭГ-400 40 г)	75,74±0,38	90,91±0,40	11,76±3,27
8	Фурацилина 1,0 Основа IV 9,0 ПЭГ-400 0,5 (ПЭГ-4000 60 г ПЭГ-400 40 г)	70,03±0,08	85,41±0,26	9,12±0,46

Представленные результаты свидетельствуют о том, что введение вспомогательных жидкостей в состав мази на этиленоксидных основах не оказывает существенного влияния на высвобождение фурацилина из мазей. Микроскопическое исследование показало, что мази, приготовленные на гидрофильных основах, представляют собой однородные системы, не склонные к структурообразованию или деструкции. Однако, в мази состава 4, не содержащей вспомогательную жидкость, размер частиц фурацилина наибольший, наличие конгломератов говорит о неравномерном распределении лекарственного вещества в основе. В дальнейших исследованиях мы использовали мазь состава 6.

Стандартизацию предложенной мази фурацилина 0,2% мы проводили по показателям: описание, подлинность, размер частиц, количественное определение.

Действующая ФС предлагает использовать для доказательства подлинности фурацилина в мази цветную реакцию со щелочью. Помимо цветной реакции мы предлагаем использовать для этой цели УФ спектр поглощения раствора, полученного для количественного определения, который в диапазоне от 245 до 450 нм должен иметь максимумы и минимумы при тех же длинах волн, что и спектр поглощения 0,0005% раствора РСО фурацилина в воде.

Поскольку компоненты предложенного состава мази фурацилина 0,2% растворяются в воде, при проведении анализа отпала необходимость проводить извлечение фурацилина из мазевой основы.

На основе проведённых исследований была предложена методика количественного определения фурацилина в мази. Содержание препарата в мази, в %, рассчитывали по оптической плотности раствора РСО, измеренной в тех же условиях.

Содержание фурацилина (X) в мази в % вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times C_0 \times 100 \times 50}{A_0 \times a \times 5} = \frac{A \times C_0 \times 1000}{A_0 \times a},$$

где  $A$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора РСО фурацилина;  $C_0$  – содержание фурацилина в растворе РСО, %;  $a$  – навеска мази, г.

Результаты количественного определения фурацилина в модельном образце мази 0,2% представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты количественного определения фурацилина в модельном образце мази

№ п/п	Взято фурацилина, г/100 г	Найдено фурацилина, г/100 г	Метрологическая характеристика
1	0,2000	0,2005	n=5 x=0,19998 S <sup>2</sup> =3,21×10 <sup>-6</sup> S=0,00148 ε=±0,92
2		0,1999	
3		0,2015	
4		0,2005	
5		0,1975	

Приведённые в табл. 3 результаты свидетельствуют о том, что относительная погрешность, вычисленная с доверительной вероятностью P=0,95, составляет ±0,92%.

Проведённые исследования позволили предложить оптимальный состав и технологию мази фурацилина 0,2%, отличающейся более высокой биодоступностью “in vitro” по сравнению с зарегистрированным составом мази. Для предложенного состава мази разработаны методики качественного и количественного определения спектрофотометрическим методом.

#### Библиографический список

1. Тенцова, А.И. *Современные аспекты исследования и производства мазей* / А.И. Тенцова, В.И. Грецкий. – М.: Медицина, 1980.

# **Исследование и стандартизация биологически активных соединений**

УДК 41.452(018)

*Н.П. Аввакумова, А.И. Агапов, М.А. Кривопалова*

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

**Металлсвязывающая активность гуминовых веществ как важная составляющая их стандартизации**

Гуминовые вещества – это смеси устойчивых к биодеструкции высокомолекулярных органических соединений природного происхождения, образующиеся при разложении растительных и животных остатков под действием микроорганизмов и абиотических факторов среды. Они имеют стохастический характер, являющийся следствием специфики их образования. Это один из наиболее сложных для исследования класс природных соединений. Гетерофункциональный состав различных фракций гуминовых веществ, обусловленный наличием в их составе карбоксильных, фенольных, спиртовых, аминных, тиольных, метоксильных групп, определяет сложность получения количественных характеристик взаимодействия этих веществ с металлами и другими аддуктами органических соединений. Гуминовые вещества могут связывать приоритетные загрязнители как органической, так и неорганической природы, осуществляя свою протекторную функцию и выполняя роль природных детоксикантов. Именно с биопротекторной и физиологической активностью этих веществ связано появление в последнее время не только различных препаратов и удобрений для растениеводства и животноводства, но и серии лекарственных форм на их основе. Создание моделей взаимодействия гуминовых веществ в биогеохимических и физиологических циклах имеет первостепенное значение.

Целью данной работы явилось обоснование металлсвязывающей способности специфических органических соединений как одной из важнейших характеристик их стандартизации.

Анализ литературных данных [1,2] показывает, что информация о структурно-групповом и молекулярно-массовом составе гуминовых веществ имеет противоречивый характер. В мировой практике отсутствует единая методология выделения, очистки и исследования количественных характеристик гуминовых веществ, позволяющая классифицировать и прогнозировать поведение данного типа веществ в биосфере.

Важнейшей проблемой является адекватный выбор критерия, по которому можно осуществлять идентификацию фракций гуминовых веществ. В литературе широко представлены исследования на основе использования их элементного и молекулярно-массового состава [4,5]. Этот подход обладает высоким информативным уровнем для расчёта средних молекулярных масс, но на наш взгляд не может быть использован для классификации гуминовых веществ и тем более для прогнозирования их свойств и биологической активности.

Отдельными авторами [3] в качестве функционального параметра гуминовых веществ предлагается использование гидрофобно-гидрофильных свойств последних, что без сомнения актуально для почвоведения, так как соотношение гидрофильных и гидрофобных фрагментов в молекуле является фактором, определяющим пространственное строение и функциональные свойства гуминовых веществ. Для определения функционально-группового состава гуминовых кислот общепринятым является потенциометрическое титрование, которое было проведено для различных фракций компонентов почвы, торфов и угля. Однако интерпретация полученной информации сталкивается с существенными трудностями, связанными с отсутствием явных перегибов, с математической обработкой кривой титрования, с определением начальной и конечной точек титрования. Изучение протолитических свойств отдельных фракций позволяет, по нашему мнению, прогнозировать такие характеристики гуминовых веществ, как степень окисленности, способность к комплексообразованию с ионами металлов и органическими соединениями, адсорбционную способность, детоксицирующие свойства и т.д.

Наиболее перспективным, с нашей точки зрения, является направление, базирующееся на изучении комплексообразующей активности гумусовых кислот. Выработка количественных критериев взаимодействия названных веществ с металлами дает возможность прогнозировать их связывающие и детоксицирующие свойства по отношению к разным классам экотоксикантов. Константа комплексообразования представляется необходимой для моделирования поведения тяжелых металлов в окружающей среде. Однако решение этой задачи осложняется полидисперсностью, гетерогенностью химического состава каждой группы специфических органических веществ, которая затрудняет выбор модели взаимодействия и определение молярной концентрации. Для решения задачи используют ряд допущений, большая часть которых не оправдана. Максимально приближено к действительности представление о гумусовых кислотах как наборе независимых металлсвязывающих центров. Количество металлсвязывающих центров пропорционально концентрации металла, вызывающего образование нерастворимого гумата. Между количественными характеристиками комплексообразования отдельных фракций гуминовых веществ, полученными различными методами, отсутствуют корреляции, они имеют противоречивый характер; весьма проблематичен их сравнительный анализ.

Следует признать, что в настоящее время отсутствует общепринятая методология изучения важнейшего вещества биосферы – специфических органических веществ, связанная с несовершенством выделения, идентификации отдельных фракций. Наиболее адекватным, с нашей точки зрения, критерием оценки отдельных фрак-

ций гуминовых веществ является их металлсвязывающая активность, которая определяется не только параметрами органического компонента, но и свойствами ионов металлов, то есть является интегрированной характеристикой протекающих в системе взаимодействий. Проблему можно решить путем подбора определенного типа иона, имеющего дифференциальные характеристики по всем фракциям гуминовых веществ. Очевидна необходимость выработки единой номенклатуры и основных функциональных параметров гуминовых веществ, что будет способствовать их более широкому использованию в медицинской и санитарно-гигиенической практике.

#### Библиографический список

1. Водяницкий, Ю.Н. Методы расчета ароматичности гумусовых кислот / Ю.Н. Водяницкий // Почвоведение. – 2001. – № 3. – С. 289-294.
2. Заварзина, А.Г. Кислотно-основные свойства гуминовых кислот различного происхождения по данным потенциометрического титрования / А.Г. Заварзина, В.В. Демин // Почвоведение. – 1999. – № 10. – С. 1246-1254
3. Милановский, Е.Ю. Амфифильные компоненты гумусовых веществ почв / Е.Ю. Милановский // Почвоведение. – 2000. – С. 706-715.
4. Орлов, Д.С. Гуминовые вещества в биосфере / Д.С. Орлов // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 2. – С. 56-63.
5. Wu L., Ma I.Q. Relationship between compost stability and extractable organic carbon // J. Environ. Qual. – 2002. – V. 31. – № 41. – P. 323-328.

УДК 615.26'454.014.22.074:543

Т.Ю. Арчинова, Ж.В. Дайронас

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии и стандартизация новой мягкой лекарственной формы с маслом воробейника краснокорневого

Создание новых, более эффективных лекарственных форм на основе веществ, полученных из растительного сырья, является актуальной задачей современной фармации.

Большой интерес для медицины представляют корни воробейника краснокорневого (*Lithospermum erythrorhizon*), произрастающего на Дальнем Востоке, широко используемые китайской, тибетской, корейской, японской медициной для лечения ожогов, обморожений, опухолей, кожных и других заболеваний [1].

Одним из Дальневосточных фармацевтических предприятий для косметических целей выпускалось масло воробейника краснокорневого, которое эффективно при лечении рожистых воспалений, микробной экземы, трофических язв, острого отита [2].

Целью настоящей работы явилось создание наружной лекарственной формы с маслом воробейника краснокорневого и её стандартизация.

Для достижения поставленной цели предварительно изучили состав, физические и химические свойства масла воробейника, которое представляет собой маслянистую жидкость тёмно-красного цвета, без запаха, легко растворимую в хлороформе. Плотность составила  $0,8825 \pm 0,0066$  г/см<sup>3</sup> [3].

Состав масла определяли как с помощью химических реакций, так и хроматографическими методами (ТСХ).

В результате обнаружены: нафтохиноны (реакцией с раствором натрия гидроксида 10%), альдегиды и восстанавливающие вещества (положительная реакция с реактивом Фелинга и резорцином в присутствии кислоты серной концентрированной), а также фенольные соединения, которые обнаружены с помощью реакции образования азокрасителя.

Метод ТСХ позволил идентифицировать целый ряд производных шиконина и токоферолы.

Оптимальной системой растворителей оказалась смесь: петролейный эфир – диэтиловый эфир (7:1). Разделение смеси проводили на пластинках «Сорбфил УФ-254». Свидетелем служил 0,1% хлороформный раствор  $\alpha$ -токоферола, проявитель – УФ свет.

В результате обнаружены: шиконин ( $R_f=0,21$ );  $\alpha$ -токоферол ( $R_f=0,32$ ); ацетилшиконин ( $R_f=0,42$ ); кумарины ( $R_f=0,51$ ); изобутирилшиконин ( $R_f=0,63$ );  $\beta$ -оксоизовалерилшиконин ( $R_f=0,05$ ) и несколько пятен, идентифицировать которые не удалось. Полученные результаты согласуются с литературными данными [4,5].

Количественное определение суммы шиконинов проводили методом непосредственной спектрофотометрии после построения спектральной кривой хлороформного раствора масла воробейника (четыре максимума при 326, 494, 526 и 568 нм). В качестве аналитической длины волны выбрана  $\lambda_{\max}=526$  нм ( $E_{1\text{см}}^{1\%} = 257,1$ ), при которой наблюдалась наилучшая воспроизводимость результатов. Расчёт количественного содержания суммы шиконинов (%) в пересчёте на шиконин проводили по удельному показателю поглощения. На основании статистической обработки семи параллельных определений в масле найдено 0,04% суммы шиконинов. Относительная погрешность не превышала  $\pm 1,2\%$ .

На основании биофармацевтических исследований в качестве оптимальной основы для мягкой лекарственной формы выбран 5% водный гель хитозана. В качестве консервантов использовали смесь нипагина и нипазола (1:2).

Фармакологические исследования показали, что оптимальная ранозаживляющая активность проявляется у 3% геля масла воробейника на хитозановой основе.

Гель получали методом смешивания компонентов с последующей гомогенизацией.

Стандартизацию 3% геля с маслом воробейника проводили согласно требованиям ОСТ по показателям: «Описание», «Подлинность», «Количественное определение» [6].

Так как основными действующими веществами в геле является сумма шиконинов, то нами разработаны оптимальные методики их качественного и количественного анализа.

Идентификацию шиконинов проводили по образованию продуктов взаимодействия с раствором натрия гидроксида, окрашенных в синий цвет.

Количественное определение шиконинов проводили методом непосредственной фотоколориметрии по собственному поглощению при длине волны 526 нм. Содержание нафтохинонов в пересчёте на шиконин рассчитывали по удельному показателю поглощения. Методика заключается в извлечении хлороформом суммы шиконинов (навеска геля – 10 г; объём мерной колбы – 25 мл). Относительная погрешность не превышает  $\pm 5,8\%$ , при  $n=7$ .

В результате исследований суммы нафтохинонов в пересчёте на шиконин было найдено 1,17 мг%. Результаты стандартизации приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Показатели качества геля

Показатель		Метод	Норма	Фактически
Описание	цвет	визуальный	розовый	Соответствует
	запах		слабый	Соответствует
	однородность		гель однородной консистенции	Соответствует
Подлинность		Реакция с раствором натрия гидроксида	Синее окрашивание	Соответствует
Количественное определение		Непосредственная фотоколориметрия	Содержание нафтохинонов в пересчёте на шиконины не менее 0,001%	0,001176 $\pm$ 5,8%

Табличные данные показывают, что предлагаемый нами гель соответствует требованиям ОСТ.

Итак, нами были изучены свойства и состав масла воробейника, противовоспалительная активность, разработана технология 3% геля с маслом воробейника на хитозановой основе, проведена её стандартизация.

#### Библиографический список

1. Шретер, А.И. Поиски новых лекарственных растений из флоры Советского Дальнего Востока / А.И. Шретер // Изучение и использование лекарственных ресурсов СССР: Тр. Всесоюз. науч. фармац. конф. 30 мая – 3 июня 1961 г. – Баку, 1964. – С. 191-194.
2. Биологическая активность водных экстрактов из *Lithospermum officinale* L. и *Pulmonaria obscura* Dum. / В.К. Збуржиский, И.В. Алимova, А.Н. Поскаленко и др. // Раст. ресурсы. – 1978. – № 1. – С. 96-99.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 24-26.
4. Изучение химического состава хиноидных пигментов из клеточной культуры ВК-39 *Lithospermum erythrorhizon* / С.А. Федорев, Н.А. Денисенко, Н.И. Кулеш и др. // Хим.-фармац. журн. – 1993. – Т. 27, № 6. – С. 33-37.
5. Исследование химического состава и биологической активности хиноидных пигментов клеточной культуры ВК-39 *Lithospermum erythrorhizon* Sieb / Et. Dis. / В.П. Булгаков, С.А. Федорев, Н.П. Мищенко и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы Междунар. съезда. – СПб. – Пушкин, 2003. – С. 20-24.
6. ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения.

УДК 615.011.015.26.45:546.22

Г.В. Аюпова, Р.Я. Давлетшина, Г.М. Батталова

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

#### Изучение физических свойств метилтиофена

Метилтиофен синтезируется из продуктов переработки и отходов нефтяной, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности. Известно, что метилтиофен стимулирует процессы регенерации при ожогах и отморожениях, ускоряя сроки заживления экспериментальных ран, способствует образованию меньших по размеру ожоговых рубцов, чем при лечении другими известными средствами. Метилтиофен оказался эффек-

тивным средством для лечения гнездовой плешивости, обладает выраженным акарицидным, антимикотическим и бактериостатическим свойствами [2].

2-Метилтиофен синтезируют методом каталитической дигидроциклизации пиперилена с сероводородом. Реакция взаимодействия пиперилена с сероводородом проходит в присутствии алюмохромкалиевого катализатора. При найденных оптимальных условиях (температура 500°C, объемная скорость подачи сырья 0,6 ч<sup>-1</sup>, соотношение сероводорода к пиперилену 1:2) выход 2-метилтиофена составляет 65-72%. Наряду с основной, протекает большое количество побочных реакций как первичных, так и вторичных, что приводит к образованию бензола, толуола и большого количества неидентифицированных соединений, которые концентрируются в жидких продуктах реакции. Так, при хроматографическом исследовании кубового остатка выявлено 18 компонентов [1].

В связи с вышеизложенным, выделение 2-метилтиофена требует высокоэффективной ректификационной аппаратуры. Коллективом сотрудников Института нефтехимии и катализа Академии наук Республики Башкортостан (г. Уфа) предложено выделение 2-метилтиофена на лабораторной колонне с металлической спирально-призматической насадкой, заполненной 120 теоретическими тарелками, при флегмовом числе 100. В результате разгонки из реакционной массы выделен конечный продукт высокой степени чистоты (99,9%) [1].

Целью наших исследований было изучение физических свойств метилтиофена высокой степени очистки. Физические свойства метилтиофена (плотность, температура кипения, показатель преломления, вязкость) изучали известными методами в соответствии с ГФ XI, вып. 1. Для статистической достоверности результатов эксперимента определение показателей проводили пятикратно. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Физические константы 2-метилтиофена

Свойство	Величина	X <sub>ср</sub>	ΔX <sub>ср</sub>	E <sub>ср</sub> , %
Молекулярная масса	98,169			
Температура кипения, °C	112			
Плотность, г/см <sup>3</sup>	1,015-1,016	1,0162	0,001	0,10
Показатель преломления	1,522-1,523	1,52165	0,0017	0,11
Вязкость относительная	0,707	0,7065	0,0012	0,09

2-метилтиофен представляет собой бесцветную или желтоватую легкоподвижную прозрачную жидкость со специфическим запахом, обладающую свойством летучести.

2-метилтиофен обладает гидрофобными свойствами, растворим в большинстве растворителей, используемых в фармацевтической практике. Экспериментальным путем была установлена растворимость метилтиофена в соответствии с требованиями фармакопеи. В табл. 2 представлены результаты.

Таблица 2 – Результаты определения растворимости 2-метилтиофена

Наименование растворителя	Соотношение	Растворимость
Вода очищенная	1:1	Практически не растворим
	1:10	Практически не растворим
	1:30	Практически не растворим
	1:1000	Практически не растворим
Спирт этиловый 96%	1:1	Очень легко растворим
Глицерин	1:1	Не растворим
	1:10	Не растворим
Хлороформ	1:1	Очень легко растворим
Эфир медицинский	1:1	Очень легко растворим
Ацетон	1:1	Очень легко растворим
Гексан	1:1	Очень легко растворим
Диметилформамид	1:1	Очень легко растворим
Диметилсульфоксид	1:1	Очень легко растворим
Полидиметилсилоксановая жидкость	1:1	Очень легко растворим
Полидиэтилсилоксановая жидкость (Эсилон 5)	1:1	Очень легко растворим
Пропиленгликоль	1:1	Практически не растворим
Вазелиновое масло	1:1	Очень легко растворим
Касторовое масло	1:1	Очень легко растворим
Подсолнечное масло	1:1	Очень легко растворим
Оливковое масло	1:1	Очень легко растворим

Данные табл. 2 свидетельствуют, что метилтиофен не растворяется в воде и многоатомных спиртах, легко растворяется в 96% этиловом спирте, эфире, жирных маслах растительного и минерального происхождения и ряде других органических растворителей. Это подтверждает гидрофобные свойства метилтиофена.

Нами изучалась растворимость метилтиофена в спирте этиловом различной концентрации, поскольку указанный растворитель довольно часто применяется в фармацевтической практике в рецептуре лечебно-косметических средств для лечения аллопеции. В табл. 3 представлены результаты изучения.

Установлено, что с уменьшением концентрации спирта этилового в водно-спиртовых растворах растворимость метилтиофена уменьшается.

**Таблица 3 – Растворимость 2-метилтиофена в спирте этиловом различной концентрации**

Концентрация спирта этилового, %	Соотношение	Растворимость
96	1:1	Очень легко растворим
	1:10	Очень легко растворим
90	1:1	Практически нерастворим
	1:10	Легко растворим
80	1:1	Нерастворим
	1:10	Легко растворим
70	1:1	Нерастворим
	1:10	Нерастворим
60	1:1	Нерастворим
	1:10	Нерастворим

Липофильные свойства метилтиофена предполагают возможность его использования в составе лекарственных форм наружного применения (мази, линименты, кремы, лосьоны, эмульсии).

Поэтому целесообразным явилось изучение физической совместимости метилтиофена с наиболее распространенными вспомогательными веществами по известной методике (табл. 4) [3].

**Таблица 4 – Результаты определения совместимости 2-метилтиофена со вспомогательными веществами**

Вспомогательное вещество	Соотношение	Совместимость
Ланолин безводный	1:1, 1:10	Совместим, однородная масса жёлтого цвета
Воск пчелиный	1:1, 1:10	Совместим, однородная масса светло-жёлтого цвета
Вазелин	1:1, 1:10	Совместим, однородная масса сероватого цвета
Парафин твёрдый	1:1, 1:10	Несовместим, неоднородная масса белого цвета
Масло вазелиновое	1:1, 1:10	Совместим, однородная вязкая бесцветная масса
Масло оливковое	1:1, 1:10	Совместим, однородная вязкая, прозрачная жидкость светло-желтого цвета
Масло касторовое	1:1, 1:10	Совместим, однородная вязкая жидкость желтого цвета
Масло подсолнечное	1:1, 1:10	Совместим, однородная вязкая жидкость желтого цвета
Димексид	1:1, 1:10	Совместим, однородная прозрачная жидкость
Эсилон-5	1:1, 1:10	Совместим, однородная вязкая прозрачная жидкость желтоватого цвета

Метилтиофен совместим с большинством формообразователей с образованием однородных стабильных смесей. Он хорошо смешивается с ланолином, воском, минеральными и жирными маслами, а также димексидом и эсилоном 5, не смешивается с водой, глицерином и спиртом этиловым с концентрацией 70% и ниже. С парафином твёрдым несовместим, образует неоднородную массу с хлопьевидным осадком.

#### **Библиографический список**

1. Получение 2-метилтиофена каталитической дигидроциклизацией пиперилена / И.А. Шарипова, Х.М. Насыров, В.П. Мозговая, А.Х. Шарипов // *Органическая химия*. – 1998. – № 2. – С. 46-49.
2. Противомикробная активность новых производных тиофена / А.Д. Джураев, К.М. Каримгулов и др. // *Хим.-фармац. журн.* – 1992. – № 11. – С. 73-75.
3. Аркуша, А.А. Исследования структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 24 с.

УДК 615.322:582.951.64].074

М.В. Балакина, Е.Н. Звонкова, В.А. Быков

Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

**Усовершенствование методики ВЭЖХ анализа сырья наперстянки шерстистой**

Среди наиболее эффективных лекарственных средств, применяемых для лечения сердечной недостаточности, достойное место занимают индивидуальные гликозиды из наперстянки шерстистой *Digitalis lanata* Ehrh., такие как ланатозид С и дигоксин. Наперстянка шерстистая отличается сложным и изменчивым химическим составом. Содержание целевых компонентов в сырье колеблется от 0,03 до 0,6% в зависимости от генетических факторов, условий выращивания, сроков уборки и хранения [1]. Поэтому разработка набора воспроизводимых методик количественного определения индивидуальных компонентов, в частности ланатозида С, является важной задачей. В связи с этим, ранее мы описали простую и малостадийную ВЭЖХ-методику для анализа сырья [2]. Цель данной работы состоит в дальнейшем совершенствовании пробоподготовки для ВЭЖХ методики анализа сырья наперстянки шерстистой.

Измельчённое сырье (лист наперстянки шерстистой) смачивают водой, экстрагируют смесью хлороформ – спирт этиловый (10:1), экстракт упаривают досуха.

1. Упаренный экстракт обрабатывают диэтиловым эфиром, эфир удаляют декантацией, остаток растворяют в спирте этиловом и вводят в хроматограф (Gilson, колонки Luna 5u C18 (2), 4,6×250 nm, 10 μ (Phenomenex); Kromasil 100 C18, 4,6×250 nm, 7 μ (Elsico)).

2. Упаренный экстракт растворяют в спирте этиловом, проводят твердофазную экстракцию на картриджах с обращенной фазой (Strata SDB-L (Phenomenex); ПКН 200 C8, 10μ), элюируя смесью спирт этиловый – хлороформ или спиртом этиловым соответственно, очищенный экстракт вводят в хроматограф (см. выше).

Условия проведения ВЭЖХ анализа см. [2].

Контроль за качеством сырья наперстянки шерстистой по фармакопейной статье многостадийный, длителен и трудоемок. Данный метод анализа включает в себя стадии экстракции, осаждения смол, проведение многочасового процесса бумажной хроматографии, элюирования зон и определения в элюате продукта реакции с ксантогидролом спектрофотометрическим методом; требует использования больших объемов растворителей и больших навесок сырья. В связи с этим, появилась необходимость разработки ВЭЖХ методики анализа сырья [1,2].

Исследуемая нами методика ВЭЖХ анализа сырья наперстянки шерстистой состоит в количественном определении ланатозида С. Для этого предварительно измельчённые листья наперстянки шерстистой экстрагируют смесью хлороформ – спирт этиловый. Извлеченный экстракт наряду с основным определяемым компонентом (ланатозидом С) содержит большое количество балластных веществ, затрудняющих дальнейший анализ. Для снижения содержания балластных веществ мы использовали дополнительную экстракцию эфиром диэтиловым [2] или метод твердофазной экстракции. Исследования проводили на образцах сырья разного года произрастания и фаз вегетации. Твердофазную экстракцию проводили на стандартных картриджах Strata SDB-L или на картриджах с обращенной фазой ПКН 200 C8, приготовленных в лаборатории. В качестве элюата для картриджа Strata SDB-L использовали смесь хлороформ – спирт этиловый (1:1), а для картриджа с обращенной фазой ПКН – спирт этиловый. Сравнительный анализ результатов показал преимущество картриджа с ПКН 200 C8, обеспечивающих удовлетворительное отделение зоны ланатозида С от зоны балластных веществ и полноту выделения целевого компонента.

Таким образом, нами предложен способ количественного определения ланатозида С в сырье наперстянки шерстистой различного качества с применением твердофазной экстракции; показано, что при отделении балластных веществ методом твердофазной экстракции предпочтительно использовать картриджи с обращенной фазой ПКН 200 C8.

**Библиографический список**

1. Смирнова, Т.В. Количественное определение ланатозида С в листьях наперстянки шерстистой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Т.В. Симонова, Д.М. Попов // Фармация. – 1997. – Т. 46, № 6. – С. 28-30.
2. Активность ферментов в сырье наперстянки шерстистой и оптимальные пути его переработки / С.Ю. Бокарева, Е.Н. Звонкова, М.В. Балакина и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 7 Междунар. съезда. – СПб. – Пушкин, 2003. – С. 324-327.

УДК 615.31'281.8.074:543.422.3

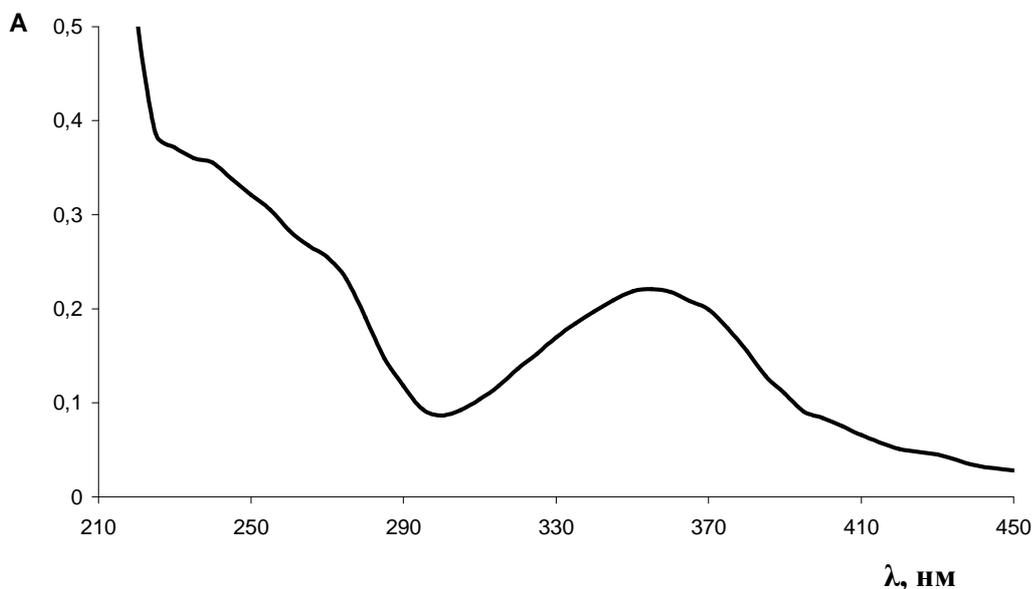
В.Г. Беликов, А.В. Бережной

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Установление основных спектральных характеристик нового биологически активного вещества триазопирим**

Этиологическим фактором, детерминирующим инфекционную заболеваемость в РФ, являются вирусные агенты. В этой связи, актуальность исследований по внедрению в практику высокоэффективных противовирусных лекарственных препаратов очевидна. С учётом важнейшей роли стандартизации как одного из базовых этапов внедрения лекарственного средства в производство, целью наших исследований явилось установление спектральных параметров нового биологически активного вещества триазопирим (натриевая соль 6-нитро-5-метил-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло [1,5-а] пиримидина), обладающего противовирусным действием.

Предварительные измерения спектра 0,001% водного раствора триазопирима в диапазоне длин волн 200-1000 нм показали, что данное вещество поглощает электромагнитное излучение только в УФ области. УФ спектр раствора триазопирима той же концентрации представлен на рис. 1.

**Рисунок 1 – Спектр поглощения 0,001% водного раствора триазопирим**

Данные рис. 1 свидетельствуют, что УФ спектр раствора триазопирима характеризуется наличием одной полосы поглощения с максимумом при  $357 \pm 2$  нм, минимум поглощения наблюдается при  $299 \pm 3$  нм.

Характер УФ спектра, расположение минимума и максимума поглощения служат чрезвычайно важными параметрами идентификации триазопирима. Однако не менее значимым фактором, необходимым как для установления подлинности, так и для количественного определения указанного вещества, является значение удельного показателя поглощения в максимуме.

Установление этого параметра осуществляли путем статистической обработки выборки, полученной в результате измерения оптической плотности водных растворов триазопирима на девяти уровнях концентрации при длине волны 357 нм. Результаты эксперимента представлены в табл. 1.

Удельный показатель поглощения рассчитывали по методу наименьших квадратов как угловой коэффициент линейной функции  $y = bx + a$ . Результаты установления параметров рассматриваемой зависимости отражены в табл. 2.

Таблица 1 – Оптическая плотность растворов триазопирима различной концентрации

№ раствора	Концентрация $\times 10^{-4}$ , %	Оптическая плотность
1	6,4	0,15517
2	11,2	0,25517
3	16,0	0,36897
4	20,8	0,47586
5	25,6	0,58276
6	30,4	0,68966
7	35,2	0,79655
8	40,0	0,87931
9	44,8	0,98966

Таблица 2 - Статистические характеристики линейной регрессии оптической плотности растворов триазопирима от концентрации

$x_{cp}$			<b>b</b>	<b>a</b>	<b>T(P,f), P=95%</b>	
25,6 $\times 10^{-4}$			218	0,0189	2,36	
$S_x$ nj=1, yj=1	$\Delta x$	$\Delta x/x_{cp} \times 100$	$\Delta b$	$\Delta a$	<b>r</b>	$S_0^2$
0,29 $\times 10^{-4}$	0,684 $\times 10^{-4}$	2,67	5,079	0,0144	0,9998	0,000064

Как следует из представленных данных, значение удельного показателя поглощения в максимуме (357 нм) составляет  $218 \pm 5,079$ . Выявленный коэффициент линейной корреляции (r) свидетельствует, что в указанном диапазоне концентраций зависимость оптической плотности от концентрации является строго линейной и характеризуется уравнением  $A=218C+0,0189$ .

Установленное стандартное отклонение значений аргумента ( $S_x$ ) в соответствующем доверительном интервале ( $\Delta x$ ) отражает высокую воспроизводимость рассматриваемого метода, что позволяет рекомендовать его и для количественного определения триазопирима в субстанции. В этой связи важно особо отметить следующее: значение свободного члена линейной зависимости (a) статистически достоверно и является фактором, который необходимо учитывать при интерпретации результатов анализа триазопирима.

Таким образом, в результате проведенных исследований определены основные характеристики триазопирима, необходимые для установления подлинности и количественного определения данного биологически активного вещества в субстанции методом УФ спектрофотометрии.

#### Библиографический список

1. Берштейн, И.Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. – Л.: Химия, 1975. – 230 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 217-221.

УДК 615.322.582.284.074.543

**В.Г. Беликов, М.В. Гаврилин, А.Ю. Айрапетова, П.А. Цуканова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Лиственничная губка (трутовик лекарственный): химический состав, применение

Наряду с лекарственными растениями, в народной медицине широко применяются грибы, о лечебных свойствах которых было известно еще в XVII в. Исследованиями учёных Англии, США, Японии и других стран установлено, что вытяжки из различных грибов обладают широким диапазоном лечебного действия, так как содержат разные группы биологически активных веществ (БАВ), среди которых аминокислоты, лецитин, свободные жирные кислоты, витамины, гликоген и др. [1].

Изучению продуктов биосинтеза грибов с каждым годом уделяется все больше внимания.

Одним из малоизученных грибов является лиственничная губка (агарик, трутовик лекарственный) – *Fomitopsis officinalis* Will (*Agaricus albus*; *Laricis fungus*), семейство Polyporaceae – класс Basidiomycetes, паразитирующий на стволах лиственницы обыкновенной.

Из литературных данных известно, что в народной медицине настой губки применяют для лечения болезней желудочно-кишечного тракта, тромбозов, нарушений обмена веществ и эндокринной системы. Он способствует улучшению деятельности кроветворной системы и иммунитета и, что очень важно, используется для лечения злокачественных опухолей, улучшая самочувствие больных [1].

В Северной Америке гриб рекомендовали как кровоостанавливающее и слабительное, обезболивающее и общеукрепляющее средство. Отварами гриба лечили астму, туберкулёз, желтуху и другие заболевания.

Этот вид грибов является источником протеинов, витаминов, минералов, полисахаридов, тритерпеноидов, эргостеринов. Тритерпеноиды оказывают антиаллергическое действие (ингибируют выброс гистамина), помогают лучше усваивать кислород, что особенно важно при заболеваниях верхних дыхательных путей, способствуют повышению сопротивляемости стрессу.

Агарициновая кислота, содержащаяся в этом грибе, оказывает положительное действие в случае изнурительного потоотделения при туберкулёзе; в небольших дозах при приёме внутрь вызывает спотворное и успокаивающее действие.

Лекарственные свойства трутовика многообразны. Опыт японских фунготерапевтов показал, что на 70% он состоит из смолистых веществ, которые исцеляют печень, желчевыводящие пути, органы дыхания.

По данным А.С. Саратикова и др., препараты на основе смол обладают антиэкссудативным и бактерицидным действием; оказывают выраженный противоотёчный эффект; стимулируют процессы регенерации на фоне асептических и инфицированных ран [5].

Клинические испытания, проведённые в Японии, позволили выделить полисахарид, который ученые назвали «ланофил». Он стимулирует печень выделять ферменты, которые расщепляют глюкозу и жиры в организме. Проявляет гепатопротекторные свойства: способствует регенерации печени, предотвращает некроз гепатоцитов, помогает при гепатитах. Полисахариды, попадая в организм, резко активируют иммунную систему организма: улучшается иммунный ответ на клеточном уровне. Степень восстановления поврежденной иммунной системы зависит от длительности лечения с использованием этого гриба. Содержащиеся в листовенничной губке полисахариды, относятся к классу b-D глюкозидов.

Удалось найти сведения о том, что плодовое тело гриба содержит агарициновую, эбуриковую кислоты; d-глюкозамин; фумаровую, органические кислоты (лимонную, яблочную); а так же смолы, жирное масло, фитостерин, глюкозу, маннит и минеральные соли. Однако данных по способам выделения каждого из этих веществ, разделению их и методик количественного определения в доступной литературе нет.

Учитывая столь уникальные лечебные свойства гриба, целью настоящего исследования является изучение химического состава листовенничной губки, выделение и анализ содержащихся в ней БАВ, а также выбор критериев стандартизации и создание на его основе лекарственных средств.

Объектом настоящего исследования явилась листовенничная губка, собранная в июле 2003 года в Алтайском крае. Предварительно были изучены числовые показатели исследуемого сырья: содержание общей золы составило 1,9%, влажность – 5,4%. По результатам спектрального анализа определён микроэлементный состав трутовика. Из пятидесяти выделенных элементов основными явились: железо, калий, натрий, кальций, магний, кремний, медь, цинк, серебро, фосфор, кобальт. Для идентификации основных групп БАВ проводилось исследование различных фракций из листовенничной губки.

Исследование липидного состава проводилось в хлороформном и спиртовом извлечениях. В этилацетатной и бутанольной фракциях были обнаружены фенольные соединения. Водное извлечение исследовали на присутствие различных групп полисахаридов [2,4].

С использованием методов бумажной и тонкослойной хроматографий, цветных химических реакций, спектрофотометрических измерений идентифицированы аминоксахара, смолы и органические кислоты [3].

#### **Библиографический список**

1. Бендер, К.И. Указатель по применению лекарственных растений в научной и народной медицине / К.И. Бендер, Г.А. Гоменюк. – Саратов, 1988. – 111 с.
2. Мухамедьярова, М.М. Полифенольные соединения / М.М. Мухамедьярова, Т.К. Чумбалов // Химия природных соединений. – 1975. – № 2. – С. 213.
3. Химический анализ лекарственных растений / Под ред. Н.И. Гринкевич, Е.Я. Ладыгина. – М.: Высш. школа, 1983.
4. Иванов, А.А. Липиды некоторых грибов, произрастающих в Сибири / А.А. Иванов // Растительные ресурсы. – 1981. – № 1. – С. 109-114.
5. Саратиков, А.С. Ранозаживляющие и противоожоговые свойства смол / А.С. Саратиков // Растительные ресурсы. – 1998. – Т. 34. – Вып. 2. – С. 68-72.

УДК 615.27.074:543.544.5.068.7'943.3

**В.Г. Беликов, Е.А. Калашникова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Хроматографическое изучение фенолокислот и флавоноидов, содержащихся в лекарственном препарате «Бефунгин»**

С целью повышения качества бефунгина, было проведено детальное изучение биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном препарате.

Исследованию подвергли кислотную и флавоноидную фракции, выделенные из гидролизата хромогенного комплекса бефунгина.

В анализе использовали тонкослойную и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Для разработки методик идентификации некоторых фенолокислот изучили хроматографическую подвижность кислотной фракции, выделенной из гидролизата хромогенного комплекса бефунгина в системе бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (4:1:5), так как согласно литературным данным [1] она обеспечивает максимальное разделение этой группы биологически активных веществ. В качестве неподвижной фазы использовали стандартные пластинки «Сорбфил», а в качестве свидетелей – спиртовые растворы кофейной, хлорогеновой, неохлорогеновой кислот. Детектирование пятен проводили в УФ свете, а также раствором диазотированной сульфаниловой кислоты. По значению  $R_f$  ( $0,75 \pm 0,05$ ) и в сравнении со стандартами была достоверно идентифицирована кофейная кислота. Вещество с  $R_f$   $0,86 \pm 0,05$  по характеру окраски пятна под действием различных проявителей можно отнести к фенолкарбоновым кислотам.

При изучении хроматографического разделения флавоноидов, содержащихся в хромогенном комплексе бефунгина в различных системах растворителей, которые по данным литературы используются для обнаружения флавоноидов [2], наилучшие результаты получены в системе растворителей бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (4:1:5). При сравнительной оценке результатов детектирования (чёткости и стабильности окрашивания пятен, устойчивости его во времени) для идентификации флавоноидов нами были выбраны 5% водный раствор карбоната натрия, пары аммиака и облучение УФ светом. В качестве растворов свидетелей использовали растворы апигенина, кверцетина, кверцитрина, рутина. Выбор стандартов обусловлен данными литературы [3].

На хроматограмме флавоноидной фракции, выделенной из гидролизата хромогенного комплекса бефунгина, наблюдали два пятна. Пятно с  $R_f$   $0,78 \pm 0,02$  по положению и окраске соответствовало пятну кверцетина, а пятно с  $R_f$   $0,83 \pm 0,02$  – пятну апигенина.

Для более полной характеристики компонентов, содержащихся в кислотной фракции, выделенной из гидролизата хромогенного комплекса бефунгина, использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для анализа был использован жидкостный хроматограф «Милихром 5» с УФ детектором и колонкой КАХ 6-80-4 размером  $\varnothing 2 \times 80$ , заполненной сорбентом диасорб С-16. Хроматографирование проводили при комнатной температуре. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрил – вода в соотношении 40:60, с добавлением 0,1% фосфорной кислоты, расход подвижной фазы составлял 70 мкл/мин, время хроматографирования – 20 минут. Детектирование проводили при длине волны 260 нм. Качественный анализ фенолкарбоновых кислот методом ВЭЖХ проводили по методике, описанной в литературе [4].

На полученной хроматограмме (рис. 1) наблюдали 6 пиков, три из которых по временам удерживания были нами идентифицированы как пирокатехиновая (1,4 мин), кофейная (1,6 мин), и галловая (2,7 мин) кислоты.

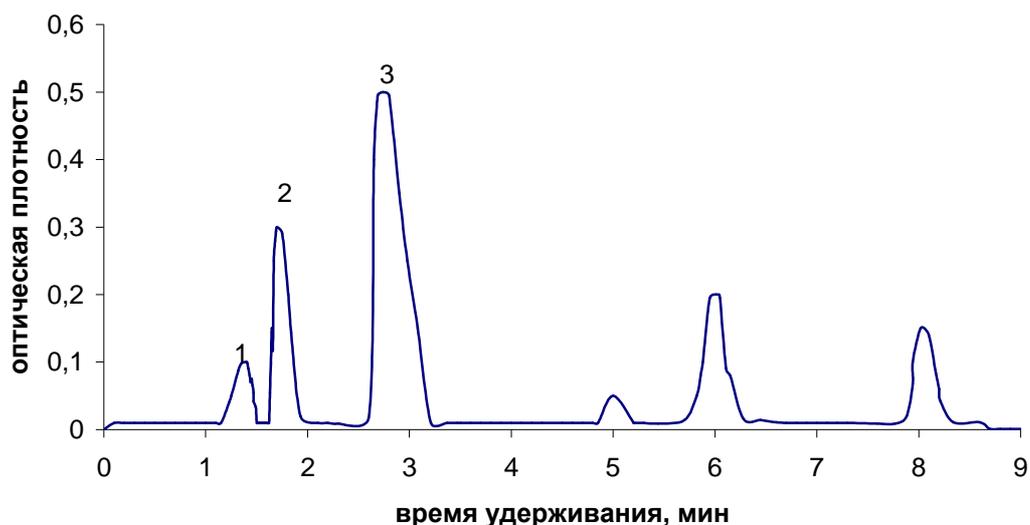


Рисунок 1 – Хроматограмма кислотной фракции, выделенной из гидролизата хромогенного комплекса бефунгина

Таким образом, методом ТСХ в составе кислотной фракции хромогенного комплекса бифунгина достоверно была идентифицирована кофейная кислота, а во флавоноидной фракции были обнаружены флавоноиды, относящиеся к классам флавонов (апигенин) и флавонолов (кверцетин). Методом ВЭЖХ в составе хромогенного комплекса были дополнительно идентифицированы пирокатехиновая, кофейная и галловая кислоты.

#### Библиографический список

1. Ловягина, Е.В. Изучение кислотного состава чаги методом распределительной хроматографии на бумаге / Е.В. Ловягина, А.Н. Шиврина, Е.Г. Платонова // Чага и её лечебное применение при раке IV стадии: Сб. науч. тр. – Л., 1959. – С. 62-71.
2. Клышев, Л.К. Флавоноиды растений (распространение, физико-химические свойства, методы исследования) / Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. – Алма-Ата: Наука, 1978. – 220 с.
3. Бреднева, Н.Д. Теоретические основы к разработке БАД, применяемых при заболеваниях органов пищеварения и их стандартизация: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Н.Д. Бреднева. – М., 2001. – 48 с.
4. Бакуридзе, А.Д. Качественное определение фенолкарбоновых кислот в траве горечавки жёлтой методом ВЭЖХ / А.Д. Бакуридзе, А.В. Патудин, В.М. Эриашвили // Современные методы анализа фармацевтических препаратов: Сб. науч. тр. – М., 1988. – Т. 26. – С. 153-155.

УДК 615.322:547.458:582.796:581.6

**В.Г. Беликов, С.В. Меньков, Л.В. Лига́й**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение динамики накопления полисахаридов в хатме тюрингенской

В последние годы возрастает интерес к изучению растительных источников биологически активных веществ, и в частности – полисахаридов. Одним из немаловажных аспектов данных исследований является определение оптимальных сроков заготовки сырья. В связи с этим целью нашей работы явилось изучение динамики накопления полисахаридов в зависимости от фаз вегетации в различных органах хатмы тюрингенской (*Lavatera thuringiaca* L.) семейства мальвовые (*Malvaceae*).

Выделение и идентификацию полисахаридов из хатмы тюрингенской, собиравшейся в разные периоды вегетации в течение двух лет, проводили по методикам, описанным в литературе [3,4], отдельно для листьев, бутонов, цветков, плодов, стеблей и корней по фракциям: водорастворимые полисахариды (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозы (ГЦ) А и Б. Подлинность полисахаридов устанавливали с помощью характерных реакций. Количественное содержание отдельных фракций полисахаридов определяли гравиметрическим методом [1]. Результаты исследований представлены в табл. 1 и 2.

Как следует из данных, представленных в таблицах, в течение всего периода вегетации в корнях и стеблях растения наблюдается снижение содержания ВРПС и ПВ, и увеличение – только в фазу окончания вегетации. Содержание ГЦ постепенно уменьшается до фазы цветения, а затем увеличивается.

В листьях наблюдается постепенное увеличение содержания ВРПС в течение вегетационного периода. Содержание ПВ увеличивается до фазы цветения, а в период плодоношения уменьшается. Содержание ГЦ уменьшается в фазы начала вегетации и бутонизации, а затем постепенно увеличивается.

В репродуктивных органах растения (бутоны, цветки, плоды) наблюдается резкое снижение содержания ВРПС в период цветения. Содержание ПВ снижается в течение всего вегетационного периода. Содержание ГЦ также уменьшается в фазу цветения.

Относительно содержания полисахаридов в органах растения по фазам вегетации установлено, что в фазы начала и окончания вегетации наибольшее количество всех фракций полисахаридов наблюдается в корнях. В период бутонизации по содержанию ВРПС превалируют бутоны и листья, по содержанию ПВ – корни и листья, а по содержанию ГЦ – корни. В период цветения наибольшее количество ВРПС содержится в листьях, ПВ – в корнях и листьях, а ГЦ – в корнях. В период плодоношения наибольшее количество ВРПС содержится в листьях и плодах, ПВ – в корнях и листьях, а ГЦ – в корнях и плодах.

Данная динамика накопления полисахаридов в различных органах хатмы тюрингенской наблюдалась в течение двух лет, в которые собиралось сырьё. Тем не менее, установлено изменение в соотношении содержания фракций полисахаридов по годам. Наблюдается небольшое увеличение содержания ВРПС в сырье, собранном в 2004 году. В то же время, в данном сырье уменьшается общее содержание ПВ и ГЦ по сравнению с сырьем, собранным в 2003 году.

Таблица 1 – Динамика накопления полисахаридов в хатме тюрингенской по фазам вегетации (срок сбора сырья - 2003 год)

Орган растения	Фракции полисахаридов	Содержание полисахаридов в растении по фазам вегетации, %				
		начало вегетации	бутонизация	цветение	плодоношение	окончание вегетации
Корень	ВРПС	2,75	1,01	0,51	0,29	1,43
	ПВ	7,10	6,93	6,58	6,30	7,17
	ГЦ А	8,91	8,04	7,95	8,33	8,36
	ГЦ Б	2,92	2,19	2,17	2,78	2,64
Стебель	ВРПС	0,95	0,89	0,76	0,72	1,18
	ПВ	1,82	1,64	1,61	1,55	1,91
	ГЦ А	6,80	5,92	5,38	5,91	5,96
	ГЦ Б	3,79	2,79	2,71	3,07	2,29
Листья	ВРПС	1,68	2,07	2,35	2,66	—
	ПВ	4,93	5,25	5,41	5,30	—
	ГЦ А	2,15	2,03	2,14	2,94	—
	ГЦ Б	1,23	0,93	1,20	1,30	—
Бутоны	ВРПС	—	2,31	—	—	—
	ПВ	—	2,78	—	—	—
	ГЦ А	—	6,02	—	—	—
	ГЦ Б	—	2,01	—	—	—
Цветки	ВРПС	—	—	0,61	—	—
	ПВ	—	—	0,81	—	—
	ГЦ А	—	—	5,81	—	—
	ГЦ Б	—	—	2,20	—	—
Плоды	ВРПС	—	—	—	2,67	—
	ПВ	—	—	—	0,38	—
	ГЦ А	—	—	—	6,08	—
	ГЦ Б	—	—	—	2,19	—

Таблица 2 – Динамика накопления полисахаридов в хатме тюрингенской по фазам вегетации (срок сбора сырья - 2004 год)

Орган растения	Фракции полисахаридов	Содержание полисахаридов в растении по фазам вегетации, %			
		начало вегетации	бутонизация	цветение	плодоношение
Корень	ВРПС	2,90	1,11	0,64	0,38
	ПВ	7,04	6,90	6,53	6,19
	ГЦ А	8,11	7,97	7,90	8,09
	ГЦ Б	2,50	2,08	2,05	2,55
Стебель	ВРПС	1,60	0,97	0,84	0,78
	ПВ	1,65	1,51	1,52	1,49
	ГЦ А	5,70	5,79	5,31	5,81
	ГЦ Б	3,23	2,67	2,66	3,01
Листья	ВРПС	1,95	2,24	2,49	2,74
	ПВ	5,04	5,12	5,33	5,25
	ГЦ А	2,07	1,97	2,11	2,51
	ГЦ Б	1,07	0,99	1,14	1,28
Бутоны	ВРПС	—	2,38	—	—
	ПВ	—	2,75	—	—
	ГЦ А	—	5,82	—	—
	ГЦ Б	—	1,97	—	—
Цветки	ВРПС	—	—	0,65	—
	ПВ	—	—	0,69	—
	ГЦ А	—	—	5,24	—
	ГЦ Б	—	—	2,16	—
Плоды	ВРПС	—	—	—	2,72
	ПВ	—	—	—	0,36
	ГЦ А	—	—	—	6,02
	ГЦ Б	—	—	—	2,09

Для определения моносахаридного состава полученные полисахариды гидролизовали (кислотой серной 2 М при 100°C в течение 8 часов). Идентифицировали моносахариды методом бумажной хроматографии путем сравнения с достоверными образцами свидетелей: глюкозой (Glc), арабинозой (Ara), ксилозой (Xyl) и галактозой (Gal). В качестве подвижной фазы использовали систему растворителей: н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5). Проявляли хроматограмму раствором анилин-фталатного реактива [2,4].

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Моносахаридный состав полисахаридов хатмы тюрингенской

Орган растения	Фракции полисахаридов	Моносахаридный состав			
		Glc	Ara	Xyl (начало и окончание вегетации)	Gal
Корень	ВРПС	+			+
	ПВ				+
	ГЦ	+	+		
Стебель	ВРПС	+	+		
	ПВ		+		
	ГЦ	+	+		
Листья	ВРПС			+	
	ПВ			+	
	ГЦ	+			
Бутоны	ВРПС	+	+		
	ПВ	+	+		
	ГЦ		+		
Цветки	ВРПС	+	+		+
	ПВ		+		
	ГЦ		+		
Плоды	ВРПС	+	+		
	ПВ		+		
	ГЦ		+		

Как видно из представленных в табл. 3 данных, в моносахаридном составе полисахаридов корней хатмы тюрингенской преобладают глюкоза и галактоза, в стеблях, бутонах, цветках и плодах – арабиноза, в листьях – ксилоза. Замечено, что ксилоза присутствует лишь в листьях (в составе ВРПС и ПВ) и обнаруживается в составе ВРПС корней в периоды начала и окончания вегетации. Галактоза присутствует лишь в корнях (в составе ВРПС и ПВ) и обнаруживается в цветках в составе ВРПС в период цветения. Глюкоза обнаруживается в бутонах в составе ПВ (в отличие от цветков и плодов, где её не обнаружено), а также в стеблях в составе ВРПС в период окончания вегетации.

Таким образом, нами изучена динамика накопления полисахаридов в корнях, листьях, стеблях, бутонах, цветках и плодах хатмы тюрингенской по фракциям: водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы А и Б. Изучено изменение моносахаридного состава полисахаридов растения в зависимости от вегетационного периода.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1991. – Вып. 2. – 397 с.
2. Практикум по химии углеводов / Жданов Ю.А., Дорофеев Г.Н., Корольченко Г.А., Богданова Г.В. – М.: Росвузиздат, 1963. – 120 с.
3. Лигай, Л.В. Изучение полифенолов и полисахаридов некоторых растений семейства мальвовых: Дис. ... канд. фармацевт. наук / Л.В. Лигай. – Пятигорск, 1992. – 224 с.
4. Степаненко, Б.Н. Химия и биохимия углеводов (полисахариды) / Б.Н. Степаненко. – М.: Высш. шк., 1978. – С. 52-57.

УДК 615.07:615.22:615.453.6

О.А. Ватанская, И.Е. Смехова, Б.Л. Молдавер

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

**Оценка эквивалентности таблеток верапамила по тесту «Растворение»**

В настоящее время в связи с увеличением на отечественном фармацевтическом рынке доли воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) все большую актуальность приобретает проблема подтверждения их эффективности и безопасности путем сравнения со стандартом, которым является оригинальный препарат.

В рамках обсуждения проблемы эквивалентности дженериков и для приближенной оценки их биодоступности проводят исследования на растворение. Данное испытание включено в российскую (ОФС 42-0003-00) и во все зарубежные фармакопеи и имеет большое значение при оценке качества ЛП [1].

Согласно рекомендации экспертов ВОЗ и Международного общества гипертензии, антагонисты кальция (АК) относятся к препаратам первой линии антигипертензивных средств. Наряду с ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (АПФ), адrenoблокаторами и диуретиками, препараты данной группы широко используются для лечения гипертензий, стенокардии [2]. К группе АК относится верапамил, включенный в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Верапамил выпускается в виде растворов для инъекций, драже и таблеток, покрытых оболочкой. На российском рынке зарегистрировано 22 производителя препаратов верапамила (9 зарубежных и 13 российских).

Целью настоящего исследования явилось изучение по тесту «Растворение» фармацевтической эквивалентности изготовленных различными предприятиями таблеток верапамила.

В качестве объектов исследования были выбраны таблетки верапамила, покрытые оболочкой: Изоптин 40 и 80 мг, Knoll (Германия); лекоптин 80 мг, Lek (Словения); финоптин 80 мг, Orion (Финляндия); ЗАО Верофарм 80 мг (Россия); Тюменский ХФЗ 80 мг (Россия); ЗАО Брынцалов-А 80 мг (Россия); ФП Оболенское 40 и 80 мг (Россия); ХФК Акрихин 40 и 80 мг (Россия). Все исследованные образцы соответствовали требованиям соответствующих нормативных документов (НД).

Анализ НД показал, что разные предприятия-производители предлагают различные условия проведения теста «Растворение», причём они отличаются не только используемым методом (лопастная мешалка и вращающаяся корзинка), средой растворения, но также и требованием к количеству высвобождающегося вещества (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнение НД по разделу «Растворение»\*

№ НД	Название препарата, производитель	Условия теста «Растворение»					
		Метод	Скорость вращ. об/мин	Растворитель	Объем растворителя, мл	Время растворения, мин	Кол-во растворившегося вещества, %
USP 24	—	л.м.	50	0,1 М HCl	900	30	75
42-4648-95	Мивал, Farbita, Нидерланды	л.м	50	0,1 М HCl	900	30	85
42-959-97	Финоптин, Orion, Финляндия	л.м	50	0,1 М HCl	900	10, 20, 30, 40, 60	80
42-1714-97	Изоптин, Knoll, Германия	л.м	75	0,1 М HCl	500	30	80
42-3147-95	ФС, Россия	в.к.	50	0,01 М HCl	900	30	75

\* Примечание: в.к. – вращающаяся корзинка; л.м. – лопастная мешалка.

В связи с отличием условий проведения теста «Растворение», представляло интерес провести сравнение высвобождения лекарственного вещества из таблеток. Использовали методики, приведенные в американской фармакопее (USP 24) и в разделе «Растворение» НД на препараты Изоптин и ФС на таблетки верапамила российского производства.

Тест «Растворение» проводили на приборе Erweka DT 6 (Германия), аппарат «вращающаяся корзинка» или «лопастная мешалка»; среда растворения – 0,1 М и 0,01 М раствор хлороводородной кислоты, температура  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ; скорость вращения насадки – 50 или 75 об/мин. Испытание проводили на 6 образцах таблеток для каждой серии препарата.

Отбор проб осуществляли через 10, 20, 30 и 45 минут после начала испытания. Количество верапамила, высвободившегося в среду растворения, определяли методом УФ спектрофотометрии при длине волны 278 нм.

Все экспериментальные данные статистически обработаны при доверительном уровне  $P=95\%$  и соответствующих коэффициентах Стьюдента ( $t_p$ ) в соответствии с рекомендациями ГФ XI, вып. 1, с. 200.

Характеристики растворения дженериков должны быть сопоставимы с таковыми оригинальных ЛП, принимаемых за стандарт. Для таблеток верапамила препаратом сравнения, согласно рекомендациям ВОЗ, является изоптин производства Германии [3].

Методами лопастная мешалка и вращающаяся корзинка (50 об/мин) установлено незначительное отличие в скорости высвобождения верапамила из образцов. Профили растворения таблеток верапамила 40 мг и референс-препарата были сопоставимы. К 30 мин высвободилось более 90% активного вещества независимо от используемого метода и методики. Все образцы соответствовали требованиям НД по показателю «Растворение».

При изучении таблеток верапамила 80 мг по методике USP 24 и НД 42-1714-97 кривые растворения только препаратов производства Ферейн, Lek и Orion соответствовали оригинальному, т.е. их можно считать фармацевтически эквивалентными по тесту «Растворение».

В настоящее время Управлением за качеством продуктов и лекарственных средств США (FDA) принята биофармацевтическая классификация активных веществ (BCS), как одно из оснований замены изучения биодоступности на *in vitro* тест. Препараты разделены на 4 группы по степени их растворимости и проникновению через биомембраны [4].

Согласно этой классификации наибольший интерес в плане корреляций *in vitro/in vivo* представляют препараты II группы, в которых скорость растворения вещества является лимитирующей стадией и к 30 минуте должно растворяться не менее 80%. Таблетки верапамила относятся ко II группе этой классификации. Результаты исследования показали, что требованиям BCS удовлетворяли все препараты верапамила, кроме таблеток производства Тюменского ХФЗ, из которых высвобождалось менее 80% вещества.

Полученные данные свидетельствуют о различии кинетики высвобождения верапамила из таблеток, покрытых оболочкой, 80 мг и препарата сравнения, поэтому нельзя с уверенностью утверждать, что их биодоступность, а также терапевтическая эффективность будут одинаковы.

Таким образом, установить эквивалентность дженериков по тестам «Растворение», включённым в НД на таблетки верапамила отдельных производителей, затруднительно. Для замены изучения биодоступности на испытание «Растворение» *in vitro* необходимо для каждой группы препаратов использовать единый тест с условиями, в которых результаты высвобождения лекарственного вещества коррелируют с данными исследования *in vivo*.

#### Библиографический список

1. Арзамасцев, А.П. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 1. – С. 39-45.
2. Марцевич, С.Ю. Антагонисты кальция – принципы терапии в свете данных доказательных исследований / С.Ю. Марцевич // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 27. – С. 21-30.
3. Щербаков, В. ВОЗ вмешивается в производство дженериков / В. Щербаков // Ремедиум. – 2000. – № 4. – С. 62-65.
4. *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry.* – U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. 1997.

УДК 615.214.32.099.074:543.422.3

Т.Х. Вергейчик, М.В. Флоринская, М.Г. Цыбулина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Возможности использования УФ спектрофотометрии при анализе биологических объектов на флуоксетин

Флуоксетин (прозак, продеп, флоксет) относится к группе антидепрессантов. Он избирательно блокирует обратный захват серотонина, не влияет на захват норадреналина и дофамина, не действует на холинергическую и гистаминергическую системы. Флуоксетин применяется для лечения депрессий различного генеза, булимического невроза, обсессивно-фобических расстройств (навязчивые мысли, действия, страхи).

Побочное действие при лечении этой группой лекарственных веществ связано с серотонинергической гиперактивностью рецепторов, широко представленных в центральной, периферической нервной системах и в периферических тканях (гладкой мускулатуре бронхов, желудочно-кишечного тракта, стенок сосудов и др.).

Особенно опасным побочным эффектом является «серотониновый синдром», который развивается при превышении дозы препарата или при сочетании его с другими средствами аналогичного действия. В литературе описаны более десяти случаев смерти при использовании флуоксетина [1]. В организме флуоксетин образует активный метаболит норфлуоксетин, который имеет период полувыведения от 1 до 6 недель.

В литературе приведены методики обнаружения и определения флуоксетина в лекарственных формах – капсулах, выпускаемых по 10-20 мг действующего вещества. Они основаны на использовании ВЭЖХ, ИК спектроскопии и УФ спектрофотометрии [2].

Методик изолирования, обнаружения и определения флуоксетина в биологических жидкостях организма человека и в трупном материале в доступных литературных источниках нами не обнаружено.

Цель настоящей работы – изучение возможности использования УФ спектрофотометрии при анализе биологических объектов на флуоксетин. Этот метод широко применяется в практике химико-токсикологического анализа как достаточно чувствительный и общедоступный. Важным условием его использования является необходимость тщательной очистки извлечений из объекта. С этой целью возможно применение математических способов устранения фонового поглощения [3], сорбционного метода [4] или твердофазной экстракции [5].

Для выбора способа устранения фонового поглощения нами были изучены УФ спектры флуоксетина в различных растворителях (воде очищенной, 0,1 М растворах натрия гидроксида, кислоты хлороводородной, спирте этиловом). Установлено, что природа растворителя не влияет на характер спектра и во всех случаях были обнаружены 2 максимума светопоглощения при  $225 \pm 2$  и  $263 \pm 2$  нм. Наибольшая интенсивность светопоглощения наблюдалась при использовании в качестве растворителя 0,1 М раствора натрия гидроксида, что подтверждает рассчитанный нами удельный показатель поглощения флуоксетина (табл. 1).

Таблица 1 – Удельные показатели поглощения флуоксетина в различных растворителях

Растворитель	Удельный показатель поглощения	
	$\lambda_{\max}=225$ нм	$\lambda_{\max}=263$ нм
0,1 М раствор кислоты хлороводородной	331	10
0,1 М раствор натрия гидроксида	376	43
Вода очищенная	286	9,5
Спирт этиловый	349	12

Установлена прямая пропорциональная зависимость концентрации флуоксетина от оптической плотности.

Максимум при 263 нм выражен слабо (табл. 1) и для обнаружения терапевтических и даже токсических концентраций в биологических объектах вряд ли может быть использован.

В области 220-270 нм фоновое поглощение эндогенных соединений, экстрагированных из биологических объектов, обычно достаточно интенсивно [3]. Использование метода УФ спектрофотометрии для обнаружения и определения флуоксетина станет возможным после выбора эффективных способов изолирования его из крови, мочи, трупного материала и очистки полученных извлечений.

#### Библиографический список

1. Serotonin syndrome. A case of fatal SSRI/MAOI interaction / C.N. Keltner, C.P. Harris // *Persp. Psychiatr. Care* 30. – 1994. – № 30. – P. 26-31.
2. ФСП 42-00 90-04 64-00 «Прозак капсулы 20 мг».
3. Изучение характера фона, его влияния на результаты спектрофотометрического определения лекарственных веществ и способов его устранения при химико-токсикологическом исследовании мочи / Т.Х. Вергейчик, Е.Н. Вергейчик, Е.А. Грязнова и др. – Деп. в ВИНИТИ № 7120-В88, 27.09.88. – 18 с.
4. Онегова, Н.С. Обнаружение и определение компонентов таблеток «Каффетин» в моче с использованием ВЭЖХ / Н.С. Онегова // *Человек и лекарство: Тез. докл. 9 Рос. нац. конгр. 8-12 апр. 2002 г.* – М., 2002. – С. 673.
5. Цыбулина, М.Г. Физико-химические методы анализа производных имидазола в биологических жидкостях: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М.Г. Цыбулина. – Пятигорск, 1996. – 24 с.

УДК 615.283:547.781.8].014.4.07

Е.Н. Вергейчик, Е.И. Хартюнова

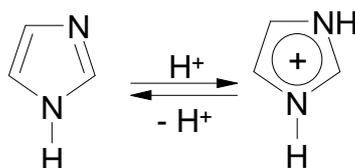
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение реакции замещения нитрогруппы в метронидазоле

По некоторым литературным данным известно, что при восстановлении метронидазола в биологических системах реализуется ряд процессов, связанных с атакой по положениям 2 или имидазольного цикла и его раскрытием, сопровождающимся отщеплением азотистой кислоты [1,2]. Вероятно, по этой причине в растворе метронидазола при хранении образуется смесь нитритов.

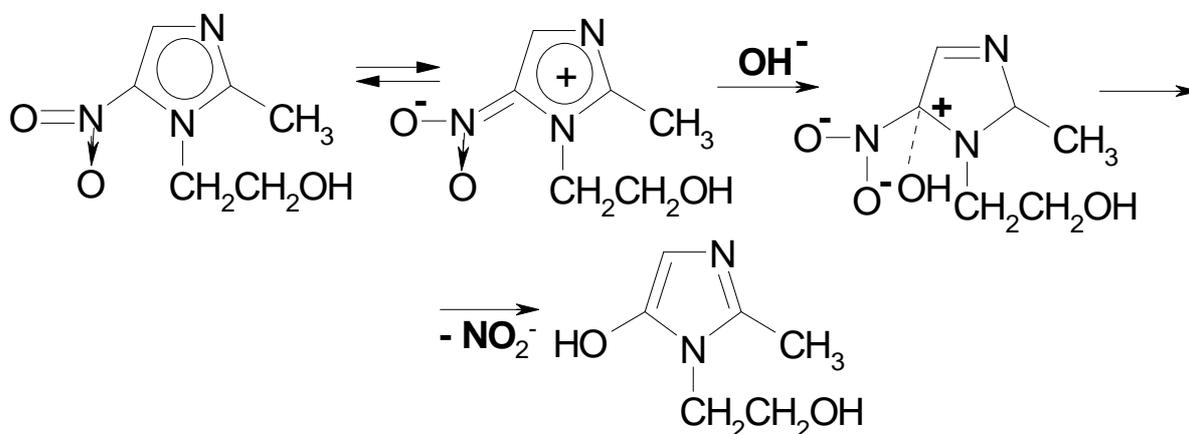
Однако в литературе имеется очень мало сведений о механизме реакции замещения нитрогруппы в ароматических и гетероароматических соединениях. Реакция замещения нитрогруппы в метронидазоле практически не изучена.

Рассматривая возможность замещения нитрогруппы в метронидазоле, мы исходили из следующих соображений. Имидазол при рН=7 находится в виде нейтральной молекулы и сопряжённой кислоты:



В молекуле метронидазола имеется три заместителя, которые вносят определённый вклад в перераспределение электронной плотности.

Присутствие сильного электроакцепторного заместителя и двух электродонорных заместителей приводит к перераспределению электронной плотности. В результате этого  $\pi$ -электроны оттянуты к нитрогруппе, а положительный заряд сосредоточен на имидазольном кольце. Это создает возможность атаки нуклеофином имидазольного кольца. Предположительно можно представить схему нуклеофильного замещения нитрогруппы следующим образом:



Изучение кинетики замещения нитрогруппы проводили следующим образом. Предварительно нами изучена возможность определения нитритов с помощью различных методов. При определении нитритов наиболее часто используют реакцию образования азокрасителя. Для этого используют ароматические амины, производные анилина, которые в кислой среде образуют соли диазония с нитритами. Далее проводят азосочетание с  $\beta$ -нафтолом. Содержание нитритов рассчитывают по фотометрическим данным.

Более простым методом, на наш взгляд, является методика определения нитритов с производными акридина. Эта методика основана на том, что при взаимодействии аминоакридинов с нитритами образуются соли диазония, обладающие интенсивным светопоглощением в видимой области спектра. Методика определения нитритов по реакции с аминоакридинами подробно изучена П.Н. Ивахненко [3].

Определение проводили по следующей методике: готовили водный раствор метронидазола 0,5%, разливали в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 и запаивали. Ампулы с раствором помещали в темное место и хранили при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Через каждые 30 суток ампулы вскрывали и определяли содержание нитритов фотометрическим методом по реакции с этакридина лактатом [3]. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре марки СФ-2000 при длине волны 520 нм относительно воды. Расчёт содержания нитритов проводили по стандартному раствору нитрита натрия, используя формулу:

$$C_x = \frac{A_x \cdot C_{ст} \cdot 100}{A_{ст} \cdot 100}$$

где  $A_x$  – значение оптической плотности в определяемом растворе;  $A_{ст}$  – значение оптической плотности в растворе со стандартным раствором натрия нитрита;  $C_{ст}$  – концентрация стандартного раствора натрия нитрита.

Проведённые исследования показали, что в течение 2-х лет хранения при температуре  $20^\circ\text{C}$  в большинстве случаев нитриты не обнаруживаются.

Для определения константы скорости реакции мы провели исследования процесса при повышенных значениях температуры. Для этого проводили две серии испытаний. В одной серии значение температуры было  $60^\circ\text{C}$ , в другой серии нагревание проводили при температуре  $120^\circ\text{C}$ . Для этого запаиваемые ампулы помещали в

термостат при 60°C или в автоклав при 120°C. При температуре 60°C растворы выдерживали 10 часов. Пробы для испытания брали через каждый час. Определение примеси нитритов проводили по указанной выше методике.

Результаты определения показали, что нитриты обнаруживаются в отдельных пробах лишь после 10 часов нагревания при 60°C. Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание примеси нитритов в растворе метронидазола ( $t=60^\circ\text{C}$ )

№	Время, ч	Содержание нитритов, %
1	10	—
2	10	0,00011
3	10	—
4	10	—
5	10	0,00013
6	10	0,00012

Следовательно, при температуре 60°C нитрогруппа отщепляется незначительно.

При нагревании раствора метронидазола в автоклаве при температуре 120°C получены следующие результаты. Первые пробы на содержание примеси нитритов были отобраны через 8 минут. Это значение времени взято потому, что в условиях производства проводится стерилизация при указанной экспозиции и такой же температуре. Далее пробы отбирались через каждый час. Во всех пробах обнаруживаются нитриты. Содержание нитритов зависит от времени нагревания. Это позволило рассчитать константу скорости реакции. Расчёт проводили по формуле:

$$Kt = \ln \frac{C_0}{C}$$

где  $K$  – константа скорости реакции;  $t$  – время наблюдения;  $C_0$  – начальная концентрация метронидазола;  $C$  – текущая концентрация метронидазола.

Результаты исследования приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты определения константы скорости замещения нитрогруппы в метронидазоле ( $t=120^\circ\text{C}$ )

№	Время, ч	Содержание нитритов, %	Концентрация нитритов, М/л	Концентрация метронидазола, М/л	Значение (К)	Метрологические характеристики
1	2	0,000115	$2,50 \times 10^{-5}$	$2,922 \times 10^{-2}$	$3,5 \times 10^{-4}$	$\bar{x} = 3,87 \times 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = 0,095 \times 10^{-4}$ $A = (3,8 \pm 0,24) \times 10^{-4}$
2	4	0,000180	$3,91 \times 10^{-5}$	$2,920 \times 10^{-2}$	$3,5 \times 10^{-4}$	
3	6	0,000305	$6,63 \times 10^{-5}$	$2,917 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-4}$	
4	8	0,000426	$9,26 \times 10^{-5}$	$2,915 \times 10^{-2}$	$3,9 \times 10^{-4}$	
5	10	0,000520	$11,30 \times 10^{-5}$	$2,913 \times 10^{-2}$	$3,8 \times 10^{-4}$	
6	12	0,000625	$13,60 \times 10^{-5}$	$2,910 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-4}$	

В результате проведённых исследований показано, что при хранении раствора метронидазола возможно отщепление нитрогруппы. На скорость реакции значительное влияние оказывает температура хранения. При температуре ниже 100°C не наблюдается прямой зависимости между временем выдерживания и количеством разложившегося метронидазола. При температуре 120°C и выше установлена прямая зависимость между временем реакции и количеством образующегося нитрита. Это позволяет определить константу скорости указанной реакции. Методом «ускоренного старения» при 40°C и при хранении в естественных условиях (при 20°C) нами установлено, что в течение 2 лет примесь нитритов не образуется или образуется в пределах 0,001%.

#### Библиографический список

1. Падейская, Е.Н. Антимикробные препараты в ряду производных сульфаниламида, диаминопиримидина, 5-нитроимидазола, ди-N-окиси хиноксалина / Е.Н. Падейская // Русск. мед. журн. – 1997. – Т. 5, № 21. – С. 1414-1424.
2. Падейская, Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 110-116.
3. Ивахненко, П.Н. Унификация методов фотометрического определения (на примере азотсодержащих лекарственных средств): Автореф. дис. ... д-ра. фармац. наук / П.Н. Ивахненко. – М., 1984. – 50 с.

УДК 543.422.3:615.074

И.В. Власова, А.В. Шилова, Е.Н. Одинец, С.В. Рыжова

Омский государственный университет, г. Омск

### Спектрофотометрическое определение папаверина гидрохлорида и дибазола в лекарственном препарате «Папазол», таблетки

В условиях стремительно увеличивающегося рынка фармацевтической продукции особенно остро стоит необходимость в разработке экспрессных и точных методик одновременного определения всех компонентов, входящих в состав лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы является разработка спектрофотометрической методики одновременного определения папаверина гидрохлорида и дибазола в составе лекарственного препарата «Папазол».

В ходе исследования были сняты спектры водных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола, приготовленные из химически чистых веществ по точным навескам, и оценена их устойчивость при разных значениях рН среды. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000. Установлено, что растворы являются более устойчивыми в сильно щелочной среде, при рН=12. В этом случае оба вещества, в соответствии с их кислотно-основными свойствами, находятся в одной депротонированной форме. Все дальнейшие работы проводили при рН 12.

Для каждого вещества были рассчитаны удельные коэффициенты поглощения не менее чем по 5 параллельным определениям. Затем были сняты спектры смесей папаверина гидрохлорида (ПГ) и дибазола (Д) в тех соотношениях, в каких они находятся в лекарственном препарате «Папазол», т.е. ПГ:Д=1,6:1. Установлено, что для смеси выполняется правило аддитивности, а для отдельных компонентов – закон Бугера-Ламберта-Бера.

Спектры папаверина гидрохлорида и дибазола полностью перекрываются, поэтому определение каждого из компонентов в смеси следует вести с применением метода Фирордта [1].

Важным моментом при использовании метода Фирордта для двухкомпонентных смесей является выбор аналитических длин волн. Для их нахождения строят кривую зависимости отношения коэффициентов поглощения от длины волны  $\varepsilon_{\lambda_1}^0 / \varepsilon_{\lambda_2}^0 = f(\lambda)$  [1]. В качестве аналитических выбирают длины волн в точках экстремумов. Для смеси ПГ-Д в качестве аналитических были выбраны длины волн 230 и 280 нм.

Однако далеко не всегда погрешность определения на выбранных длинах волн оказывается наименьшей. Для снижения погрешности следует подбирать иные условия расчёта содержания компонентов, в частности решать переопределённую систему, где число уравнений больше числа искомых компонентов. Классическим методом решения таких систем служит метод наименьших квадратов (МНК). С помощью пакета программ Statistica 6.0 были проведены расчёты содержания ПГ и Д в модельных смесях по интенсивности поглощения на 2, 3... 15 длинах волн, т.е. по всему спектру смеси. В результате проведенных расчётов оказалось, что погрешность определения папаверина гидрохлорида и дибазола вначале уменьшается при увеличении числа длин волн, затем вновь возрастает. Минимальные погрешности (менее 1% отн.) получены для дибазола – при расчёте по поглощению на трех длинах волн, а для папаверина – из четырёх (рис. 1). Сходимость при определении каждого компонента мало меняется при изменении числа длин волн (рис. 2).

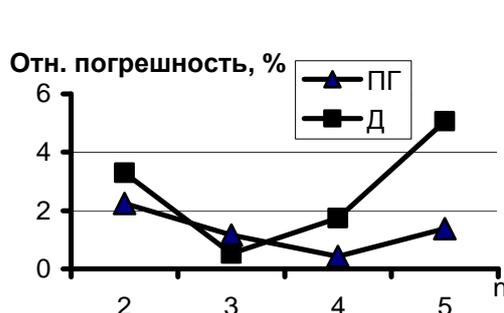


Рисунок 1 – Правильность определения ПГ и Д в смеси в зависимости от числа длин волн

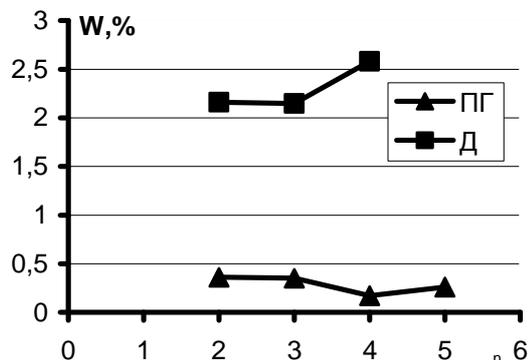


Рисунок 2 – Сходимость определения ПГ и Д в смеси в зависимости от числа длин волн

На модельных растворах установлено, что присутствие наполнителей (тальк, глюкоза, оксид магния, крахмал) не мешают определению ПГ и Д в щелочной среде.

Разработанная методика была применена к анализу таблеток «Папазол». Правильность определения оценивали методом «введено-найдено». Расчёт содержания ПГ и Д вели по поглощению на 2, 3 и 4-х длинах волн. Как и в случае модельных растворов, относительная погрешность определения ПГ и Д по поглощению на 2 длинах волн оказалась довольно велика и составляла для ПГ 10% отн., для Д – 19% отн. При переходе к расчётам по поглощению на 3 длинах волн погрешность снижается и составляет 0,6% отн. и 2,1% отн. для ПГ и Д соответственно, сходимость определения каждого компонента характеризуется коэффициентом вариации W, не превышающим 3%. Аналогичные результаты получены при расчёте содержания П по поглощению на 4 длинах волн. Таким образом, в таблетках «Папазол» определение ПГ и Д можно вести по поглощению на 3 длинах волн, при этом наборы длин волн для каждого компонента различаются: для ПГ аналитическими являются длины волн 230, 240, 270 нм, а для дибазола – 235, 250, 270 нм.

#### Библиографический список

1. Берштейн, И.Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. – Л.: Химия, 1986. – 200 с.

УДК 615.34:633.88].07

**М.В. Гаврилин, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, Л.С. Ушакова, Е.А. Измайлова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Определение некоторых числовых показателей масла из плодов калины обыкновенной

Расширение арсенала лекарственных средств и биологически активных добавок к пище представляет собой важную задачу для современной фармацевтической науки и практики. Актуальным представляется более активное освоение промышленностью выпуска новой продукции на основе переработки отечественного растительного сырья. Таким сырьевым источником могут стать калины обыкновенной плоды. На основе последних возможен выпуск целой серии лекарственных препаратов и БАД.

На ЗАО «Алтайвитамины» путём экстракции фреоном из плодов калины обыкновенной получено масло. Целью настоящих исследований является определение основных числовых показателей калины масла.

Для оценки качества масел используют такие характеристики, как плотность, кислотное, йодное и перекисное числа, число омыления, показатель преломления и др. Физико-химические характеристики масла калины типичны для большинства растительных масел. Однако совокупность их количественных значений может служить показателем качества масла.

Определение основных числовых показателей: плотности, йодного числа, числа омыления, показателя преломления проводили по методикам ГФ XI. Кислотное число определяли с помощью известных методик [1].

Результаты статистической обработки полученных значений числовых показателей калины масла для шести параллельных определений представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты определения числовых показателей калины масла (образец № 2, n = 6)**

Числовые показатели	Метрологические характеристики			
	$\bar{X}$	$S_x$	$\Delta\bar{X}$	E%
Кислотное число	4,8	0,03	0,08	±1,7
Число омыления	177,7	2,679	1,09	±1,6
Йодное число	97,8	2,073	2,18	±2,2

Известно, что плотность масел зависит от плотности жирных кислот, входящих в состав глицеридов, которая в свою очередь зависит от их молекулярной массы и степени ненасыщенности: уменьшается с увеличением молекулярной массы и возрастает с увеличением степени ненасыщенности. Наличие свободных жирных кислот снижает плотность, а продуктов окисления, образующихся под влиянием воздуха и света, повышает плотность природных жиров [2]. Таким образом, данный показатель объективно отражает качество масла, так как связан с процессами, протекающими при его хранении. Значения плотности калины масла представлены в табл. 2.

Кислотное число характеризует содержание свободных кислот, т.е. отражает степень гидролиза триглицеридов до жирных кислот. Гидролиз жиров является первичной реакцией, определяющей скорость процесса деградации жирных масел. Поэтому рядом авторов предложено использовать динамику изменения кислотного числа масла для установления сроков годности в процессе хранения [3].

Таблица 2 – Основные физико-химические характеристики калины масла (n=6)

Показатели качества	Образцы калины масла				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
Плотность, г/см <sup>3</sup>	0,920	0,923	0,923	0,919	0,917
Кислотное число	4,4	4,8	4,4	3,8	4,4
Число омыления	176,1	177,7	178,7	169,2	168,1
Йодное число	89,8	97,8	95,6	86,7	111,8
Показатель преломления	1,4802	1,4805	1,4795	1,4802	1,4795

Существующие способы определения кислотного числа в растительных маслах отличаются использованием различных растворителей (спирт этиловый, его смесь с гексаном или эфиром) и при индикаторах (фенолфталеин, малахитовый зелёный, тимолфталеин) или потенциометрически (НД 42-10180-99 «Каротолин», НД 42-9284-98 «Хлорофиллит, раствор 2% в масле», ФС 42-1730-95 «Масло облепиховое», ФС 42-2067-96 «Масло шиповника»).

Экспериментальная проверка методик показала, что при использовании фенолфталеина чёткого перехода окраски не происходит, так как масло имеет интенсивную красно-оранжевую окраску. Относительная погрешность определений с использованием других индикаторов превысила  $\pm 2\%$ . Наиболее точные результаты получены при определении кислотного числа методом потенциометрического титрования. Значения кислотного числа, определенные данным методом, не превысили 4,8 (табл. 2).

Число омыления характеризует среднюю величину молекулярной массы кислот, входящих в состав триглицеридов, а следовательно, и среднюю молекулярную массу последних. Например, число омыления трипальмитина ( $M_r$  806,8) составляет 208,8, триолеина ( $M_r$  884,8) – 190,4, трилинолеина ( $M_r$  878,8) – 191,7 [2]. Число омыления калины масла – около 180 (табл. 2), указывает на присутствие непредельных жирных кислот ряда  $C_{18}$ , что согласуется с данными литературы и результатами собственных исследований о преобладании в жирнокислотном составе масла калины олеиновой и линолевой кислот.

Йодное число – один из наиболее важных показателей качества масла, который указывает на содержание в нем непредельных жирных кислот. Это дает возможность судить о склонности масла к окислению, о его чистоте и натуральности.

Величина йодного числа зависит от количества непредельных связей в ненасыщенных жирных кислотах: с увеличением их количества (при одном и том же числе углеродных атомов) йодное число увеличивается, так как возрастает количество присоединившегося галогена. Йодное число изменяется также в зависимости от длины углеродной цепи жирных кислот или от их молекулярной массы. С удлинением углеродной цепи в молекулах жирных кислот йодное число уменьшается при одном и том же содержании непредельных связей.

Йодные числа индивидуальных триглицеридов зависят в свою очередь от степени ненасыщенности радикалов их жирных кислот и количества ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав глицеридов. Согласно данным литературы, для трилинолеина, триолеина, пальмитодиолеина и дипальмитоолеина величины йодных чисел составляют соответственно: 173,3; 86,06; 58,61; 43,32 [2].

Полученные значения йодного числа (табл. 2) также подтверждают выводы предыдущего исследования о преобладании ненасыщенных жирных кислот.

Величина показателя преломления исследуемого препарата является характеристикой качества масла, в состав которого входит определенный набор жирных кислот, каждая из которых обладает характерным для нее коэффициентом преломления. Даже при незначительных отклонениях жирно-кислотного состава в сторону увеличения непредельных или предельных кислот, происходит увеличение или уменьшение показателя преломления, соответственно. Результаты определения показателя преломления калины масла представлены в табл. 2.

Таким образом, в результате проведенного исследования апробированы методики и определены основные физико-химические характеристики калины масла. Последние в дальнейшем могут быть использованы для установления нормативов качества масла.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Руководство по методам исследования, теххимическому контролю и учету производства в масложировой промышленности: В 6 т. / Под ред. В.П. Ржежина, А.Г. Сергеева. – Л.: ВНИИЖ, 1967. – Т. 1. – 1054 с.
3. Саморядова, А.Б. Изучение стабильности масла кукурузных зародышей / А.Б. Саморядова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58-й межрегион. науч. конф. по фармации и фармакологии. – Пятигорск, 2003. – С. 248-252.

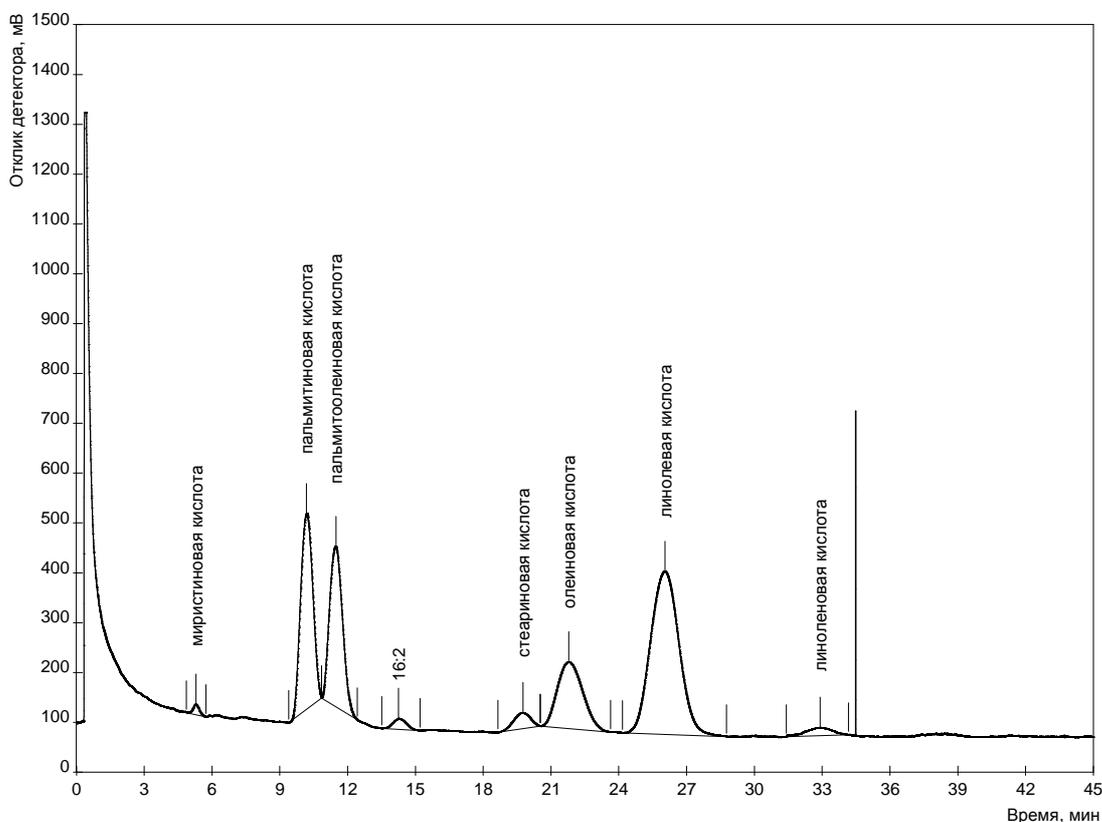
УДК 615.322:547.915].074:543.544

М.В. Гаврилин, Л.С. Ушакова, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, Е.А. Измайлова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Изучение жирно-кислотного состава масла из плодов калины обыкновенной**

Масло из плодов калины обыкновенной содержит большое число биологически активных веществ. Основными компонентами препарата является смесь триглицеридов, поэтому одним из показателей при идентификации жирных масел может служить качественный жирно-кислотный состав, а также относительное содержание в масле отдельных жирных кислот [1]. Например, нормативная документация (НД) для каротиноидосодержащих масел (масло облепиховое и масло шиповника) в качестве критерия подлинности предлагает сравнивать хроматограммы метиловых эфиров высших жирных кислот с хроматограммами, приведёнными в НД. Однако в действующей НД не учитывается количественное содержание отдельных кислот, что не позволяет надёжно идентифицировать масла. С целью оптимизации этого испытания был изучен жирнокислотный состав масел из плодов облепихи, калины, рябины и шиповника. Хроматограммы метиловых эфиров высших жирных кислот каротиноидосодержащих масел – облепихового, шиповника, калины и рябины представлены на рис. 1-4.



**Рисунок 1 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот облепихового масла. Последовательность выхода пиков на хроматограммах 1-4: 1 – эфир метиловый кислоты миристиновой; 2 – эфир метиловый кислоты пальмитиновой; 3 – эфир метиловый кислоты пальмитоолеиновой; 4 – эфир метиловый кислоты стеариновой; 5 – эфир метиловый кислоты олеиновой; 6 – эфир метиловый кислоты линолевой; 7 – эфир метиловый кислоты линоленовой**

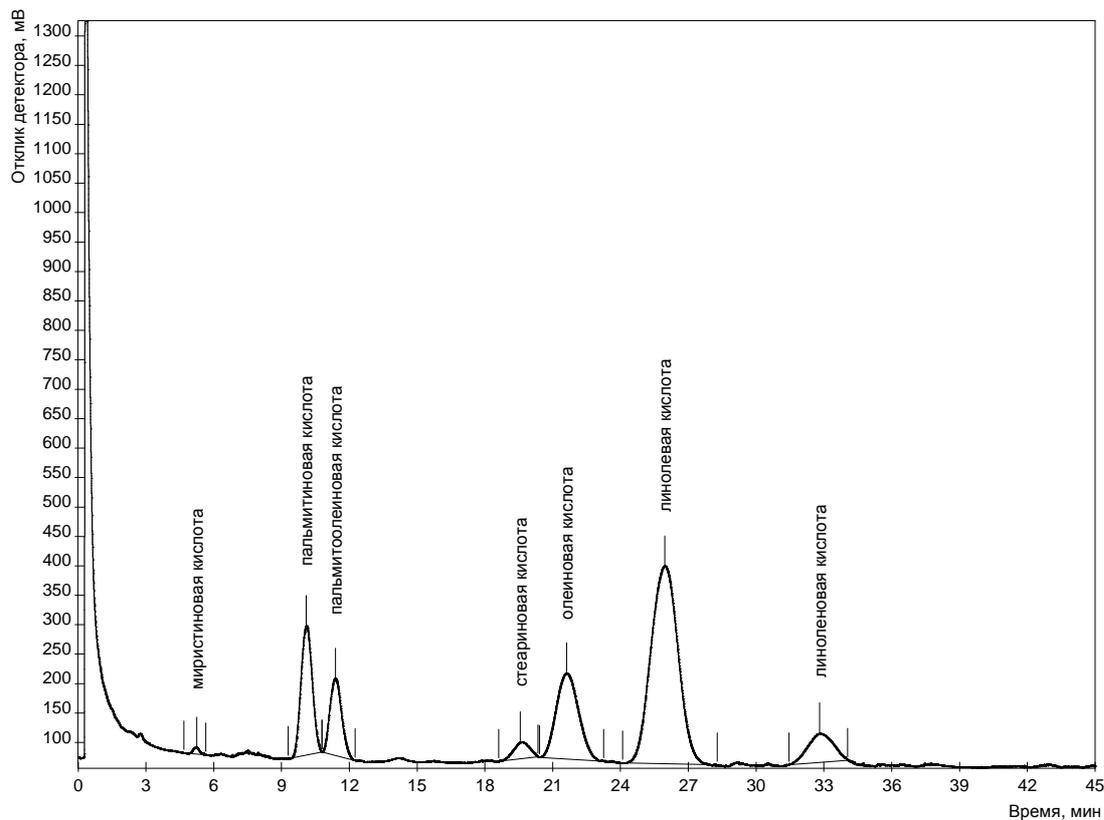


Рисунок 2 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот масла шиповника

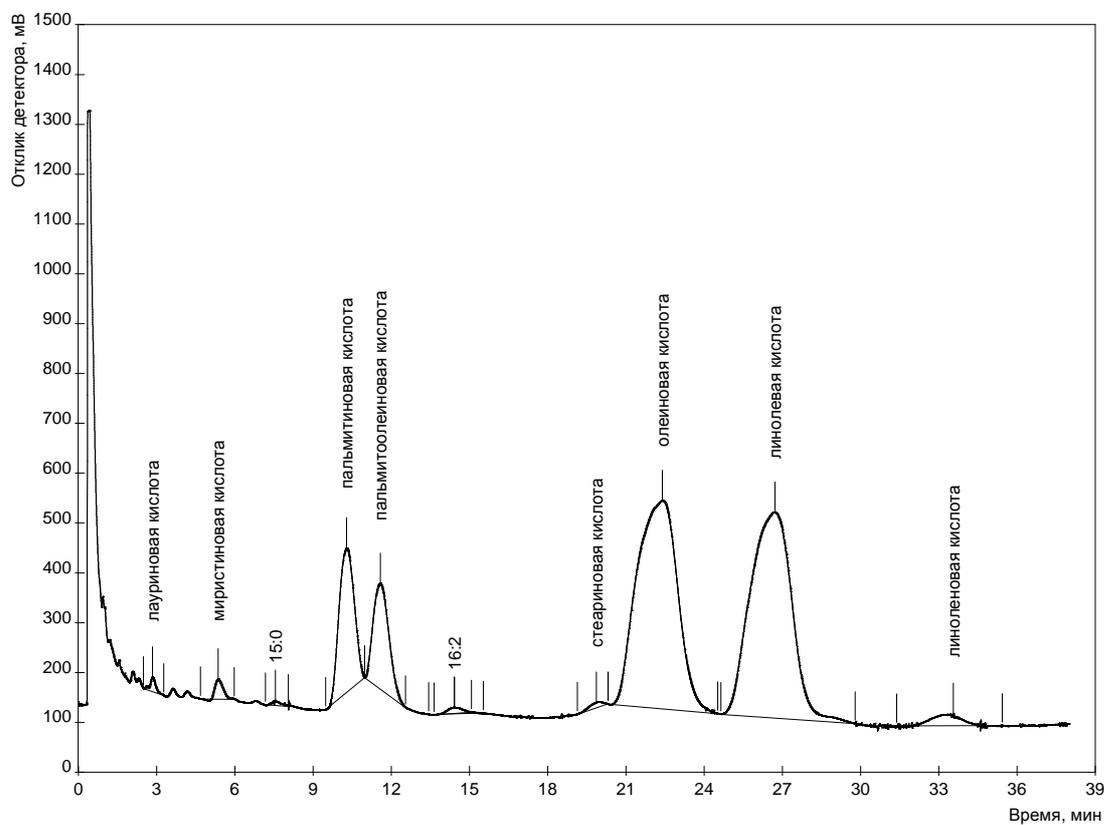


Рисунок 3 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот масла калины

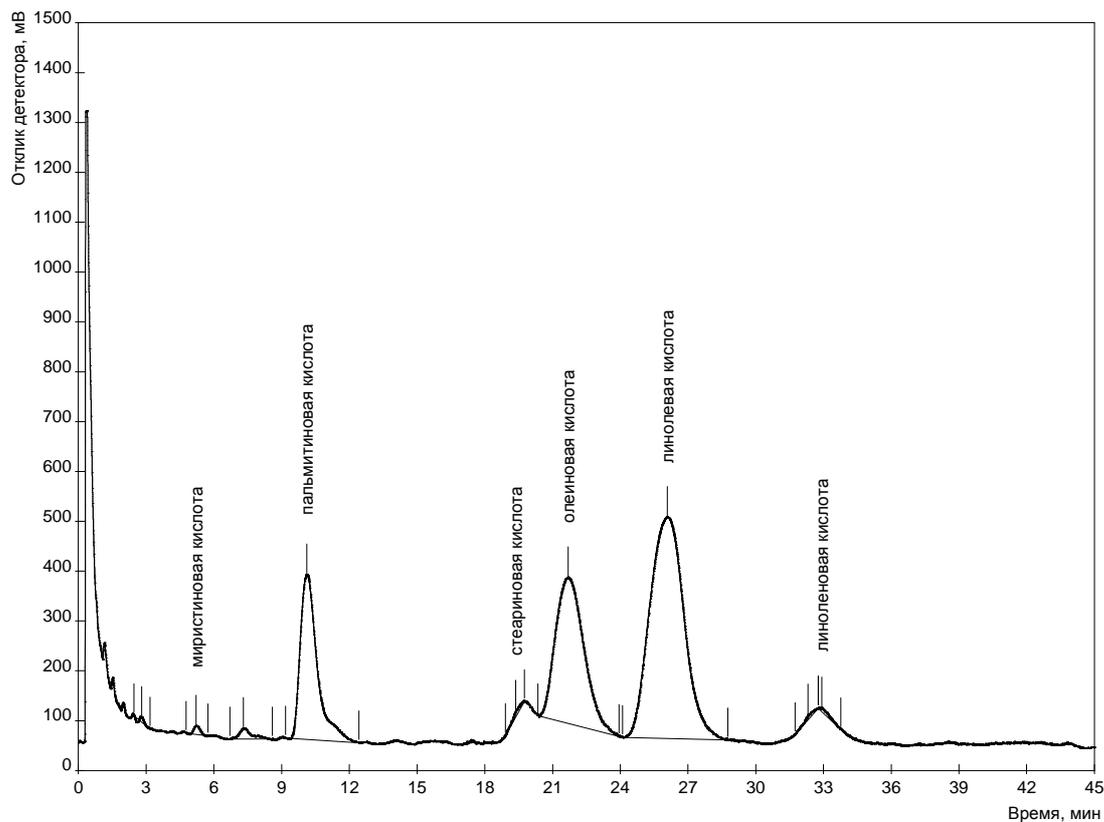


Рисунок 4 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот масла рябины

Из приведённых хроматограмм видно, что качественный жирнокислотный состав масел калины, шиповника и облепихи практически одинаков – миристиновая, пальмитиновая, пальмитоолеиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая и линоленовая кислоты. В масле рябины отсутствует пальмитоолеиновая кислота. Количественное содержание высших жирных кислот в маслах различно. Отличительным признаком масла калины является более высокое содержание олеиновой кислоты (не менее 40%), практически равное содержанию линолевой кислоты (рис. 3), в то время как в других маслах её содержится значительно меньше. Следовательно, по данному показателю можно отличить масло калины от других каротиноидосодержащих масел. Результаты проведённых исследований использованы при разработке проекта ФСП «Калины масло».

#### Библиографический список

1. Масло плодов *Viburnum opulus* L. / А.А. Лобанова, С.В. Сысолятин, Г.В. Сакович, В.Г. Зимица // *Химия растительного сырья*. – 1999. – № 4. – С. 101-103.

УДК 615.4:54+615.43

**Е.А. Гармаева, Г.Г. Николаева, Т.Д. Даргаева, В.В. Мантатов, А.А. Маркарян**

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ

#### Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в гранулах «Фитопрост»

В настоящее время одной из насущных проблем медицины является профилактика хронического простатита (ХП). Необходимость профилактики ХП, поиск путей повышения эффективности препаратов определяются тяжестью заболевания, широкой распространенностью, наблюдающейся тенденцией к росту данного заболевания, которое приводит к потере трудоспособности и к потере фертильности самой активной части населения.

В связи с этим, актуальной задачей является поиск и изучение новых эффективных препаратов, полученных из лекарственного сырья, которые обладают выраженным эффектом и при этом не оказывают побочного действия при их длительном применении. Перспективным направлением в области создания фитопрепаратов является разработка экстракционных препаратов, представляющих собой сумму биологически активных веществ в концентрированном виде и сохраняющих все преимущества растительных лекарственных средств.

Биологически активная добавка к пище в виде гранул «Фитопрост», рекомендуемая для профилактики хронического простатита, разработана на основе тибетской рецептуры и содержит биологически активные вещества из растительного сырья: горца птичьего трава (*Polygonum Aviculare* L.), ортосифона тычиночного листа (*Ortosiphon Stamineus* Benth.), толокнянки обыкновенной листа (*Artostaphylos Uva-Ursi* L.), календулы лекарственной цветки (*Calendula Officinalis*), солодки голой корни (*Glycyrrhiza Glabra* L.).

В последние годы к новым растительным препаратам предъявляются высокие требования к стандартизации. Поэтому нами предложена методика стандартизации гранул «Фитопрост», основанная на спектрофотометрическом определении суммы флавоноидов.

Объектом для исследований служили гранулы, полученные из сухого экстракта по разработанной технологии. При разработке методик количественного определения нами использован стандартный образец: рутин – стандарт (ФС 42-2508-87, ВИЛР). Для разработки методики количественного определения мы провели предварительную работу по изучению поглощений в УФ области спектра спиртовых извлечений.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора РСО рутина, приготовленного аналогично испытуемому раствору.

Спектр УФ поглощения спиртоводного раствора гранул «Фитопрост» представлен на рис. 1.

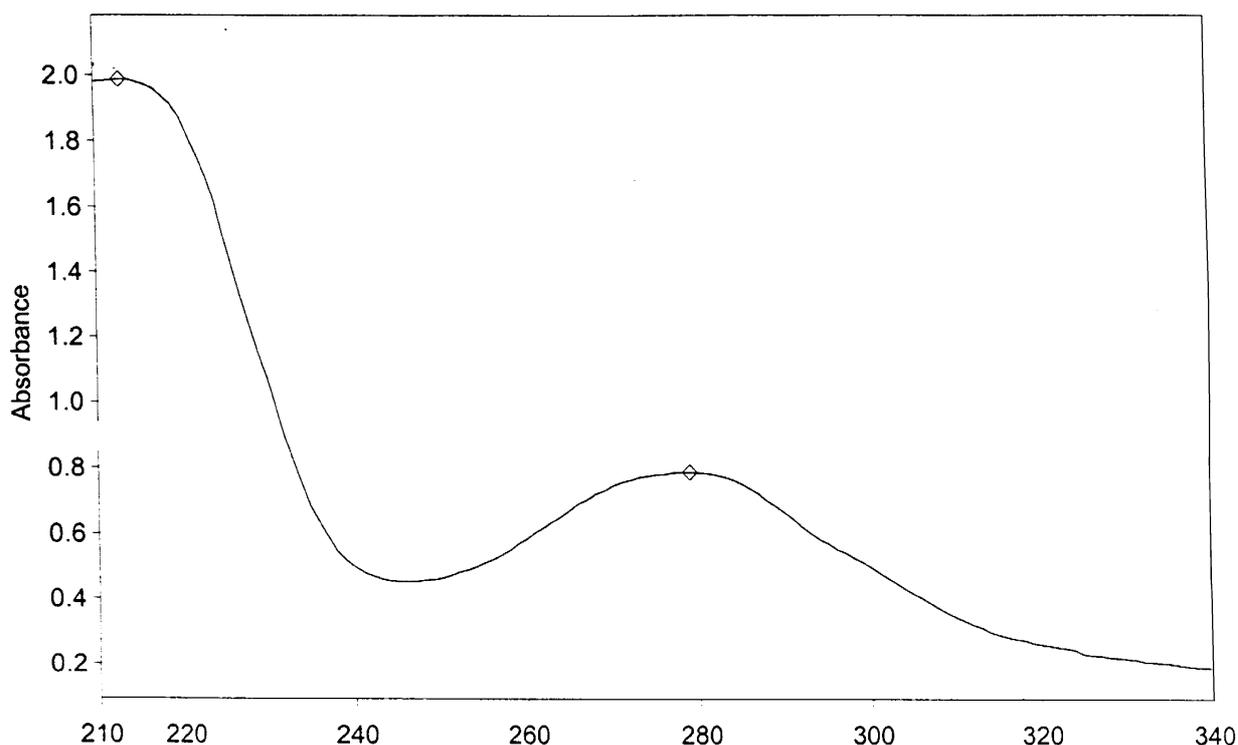


Рисунок 1 – УФ спектр поглощения спиртового извлечения гранул «Фитопрост»

Оптимальным экстрагентом является спирт этиловый 70%, трёхкратная экстракция по 60 минут, степень измельчения – 2,0 мм, количество алюминия хлорида – 2 мл при концентрации 2%.

С целью количественной оценки содержания суммы флавоноидов мы использовали метод спектрофотометрии, который основан на реакции комплексообразования со спиртовым раствором алюминия хлорида, а в качестве стандартного вещества выбрали рутин как доминирующий компонент.

При образовании комплекса наблюдался bathochromный сдвиг 1 полосы поглощения флавоноидов от 300-350 до 380-400 нм. Эта область достаточно удалена от спектров поглощения других фенольных соединений, содержащихся в исходном сырье. Чтобы исключить влияние сопутствующих окрашенных веществ, входящих в состав испытуемого сбора, мы использовали метод дифференциальной спектрофотометрии: раствор сравнения

содержит те же компоненты, что и испытуемый, за исключением хлорида алюминия, а спектр приобретает четкий вид с ясно выраженным максимумом поглощения при длине волны 414 нм (рис. 2).

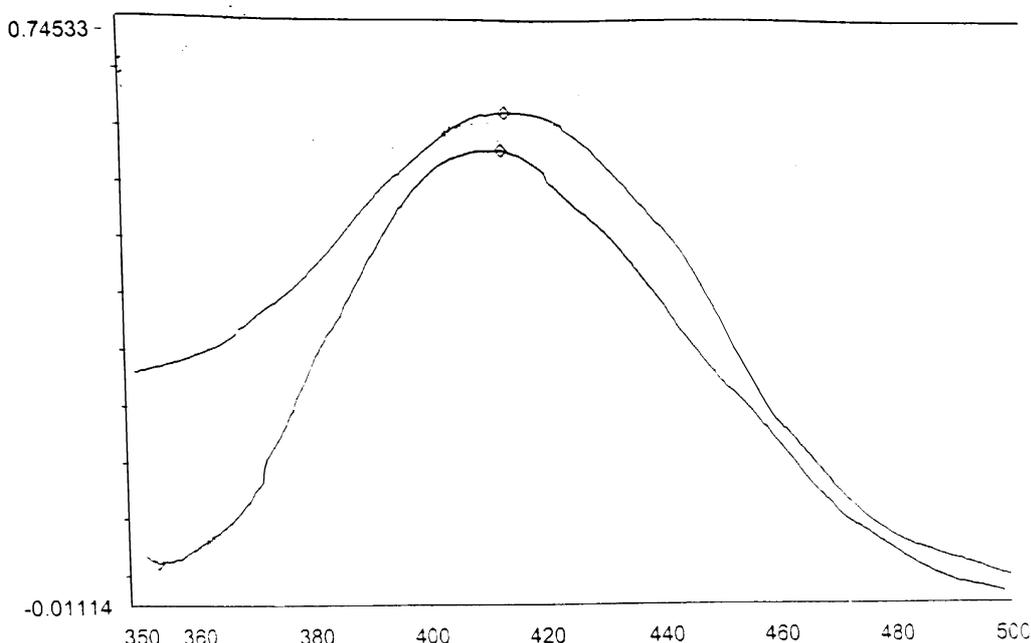


Рисунок 2 – Дифференциальные спектры поглощения спиртового извлечения и стандартного раствора: 1 – раствор ГСО рутина с алюминия хлоридом, 2 – сумма флавоноидов с алюминия хлоридом

Количественное определение флавоноидов проводили по следующей методике. Около 1 г (точная навеска) гранул «Фитопрост» измельчали и количественно переносили в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, затем прибавляли 30 мл 70% спирта этилового. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа, периодически встряхивая для смывания частиц со стенок. Извлечение фильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл, избегая попадания частиц на вату, и объем доводили до метки тем же растворителем.

Испытуемый раствор помещали в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, прибавляли 5 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом и доводили объем тем же спиртом до метки, перемешивали и через 40 мин. измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 414 нм в кювете с толщиной слоя жидкости 10 см.

В качестве раствора сравнения использовали раствор: 1 мл испытуемого раствора; 0,1 мл разведенной уксусной кислоты довели 95% спиртом этиловым до метки в колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A^* \times m \times 100 \times 100 \times 100}{A \times m^* \times 100 \times (100 - W)}$$

где  $A^*$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A$  – оптическая плотность РСО рутина;  $m^*$  – масса сырья, г;  $m$  – масса РСО рутина, г;  $W$  – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин

F	X	S	P, %	$t_{(p, f)}$	$\Delta x$	E, %
4	2,80	0,02	95	2,78	0,024	$\pm 0,89$

Как следует из полученных результатов, относительная ошибка единичного определения с 95% вероятностью составляет  $\pm 0,89$ . Отсутствие систематической ошибки методики доказано при помощи опытов с добавками при помощи ГСО рутин в навеску сырья. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты опытов с добавками РСО рутин

№	Содержание суммы флавоноидов, мг	Добавлено РСО рутин, мг	Должно быть, мг	Найдено, мг	Абсолютная ошибка, мг	Относительная ошибка, %
1.	14	1	15	14,88	-0,12	-0,80
2.	14	2	16	15,89	-0,69	-0,69
3.	14	3	17	17,13	+0,13	+0,76

На основании «опытов с добавками» можно сделать вывод, что относительная ошибка опыта находится в пределах случайной ошибки предложенной методики, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки при определении суммы флавоноидов в гранулах в пересчете на РСО рутин.

Результаты проведенных испытаний для 5 партий представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты количественного определения суммы флавоноидов в «Фитопросте» в пересчете на рутин – стандарт

Масса «Фитопроста», г	Найдено флавоноидов, %
0,4971	2,78
0,4986	2,80
0,5041	2,82
0,4971	2,82
0,5017	2,82
X ср	2,80

В заключение необходимо отметить, что в гранулах «Фитопрост» содержатся флавоноиды, которые обладают противовоспалительным, антимикробным, антиоксидантным, спазмолитическим, мембраностабилизирующим действием. Для стандартизации гранул, для количественного определения флавоноидов в гранулах используется метод спектрофотометрии.

#### Библиографический список

1. Азизов, И.К. Анализ и контроль качества лекарственных веществ с использованием спектральных методов анализа в видимой области спектра: Дис. ... д-ра фармац. наук / И.К. Азизов. – М., 1993. – 222 с.
2. Георгиевский, В.П. Физико-химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения / Георгиевский В.П., Казаринов Н.А., Каррыев М.О. – Ашхабад, 1976. – 239 с.
3. Ермакова, В.А. Вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья / В.А. Ермакова, И.А. Самылина, И.А. Баландина // Лекарственные растения ботанического сада: Материалы науч. конф., посвящ. 50-летию ботанического сада ММА им. И.М. Сеченова. – М.: Издательский дом «Русский врач», 1996.
4. Краснов, К.А. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Краснов К.А., Березовская Т.П., Алексюк Н.В. – Томск, 1987. – 184 с.
5. Самылина, И.А. Современное состояние и перспективы стандартизации лекарственного растительного сырья / И.А. Самылина, В.А. Ермакова // Хим.-фармац. журн. – 1996. – № 6. – С. 19-20.

УДК 615.31:546.46:547.826.1].012.074

**И.В. Григорян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Получение магния никотината и изучение его состава

В настоящее время представляет большой интерес создание отечественных лекарственных препаратов, содержащих органические соли магния. В качестве объекта исследования нами был выбран магния никотинат.

Участие ионов магния в регуляции различных систем и функций организма определяется его кофакторной ролью в активности ферментных систем [2]. У больных с инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца наблюдается заметное понижение концентрации магния в плазме крови. Никотиновая кислота обладает фибринолитическими свойствами, усиливает сократительную функцию пораженного миокарда, увеличивает сердечный выброс, повышает скорость кровотока, а также благодаря гипополипидемической активности, замедляет прогрессирование и отчасти вызывает обратное развитие атеросклеротических изменений в коронарных артериях [3].

Следовательно, каждый компонент магния никотината несет положительный кардиотропный эффект.

Магния никотинат получали методом выпаривания путем растворения 5,00 г кислоты никотиновой, 0,81 г оксида магния в 100 мл воды очищенной на водяной бане при 80°C. Раствор фильтровали после охлаждения. Фильтрат выпаривали на водяной бане. Осадок высушили в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 3 часов. Выход продукта реакции составил 98,2±1,28% (n=10).

Полученное соединение – магния никотинат – представляет собой белый, мелкокристаллический порошок, растворимый в воде, без запаха, слабокислого вкуса.

Для изучения состава магния никотината мы проводили определение ионов магния, кислоты никотиновой и воды. Для этого использовали комплексометрическое титрование, УФ спектрофотометрию, метод гравиметрии. Данные по определению содержания изучаемых компонентов приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты по определению выхода целевого продукта, ионов магния, аниона кислоты никотиновой и воды в магния никотинате**

Серия	Выход, %	Магний, %	Анион кислоты никотиновой, %	Вода, %
0161003	98,40	6,64	70,59	19,94
1161003	93,47	6,68	70,26	20,10
0251003	99,71	6,59	73,77	19,06
1251003	98,63	6,89	71,86	20,91
0261003	99,52	6,94	72,44	19,53
1261003	99,15	6,97	69,59	19,21
0271003	97,26	6,85	68,90	20,03
0281003	98,32	6,95	71,40	19,95
0291003	98,64	6,74	70,75	19,27
0141103	99,03	6,77	70,68	20,18

Количественное определение иона магния проводили методом комплексометрии [1]. Было установлено, что содержание иона магния в 10 сериях магния никотината колеблется в пределах от 6,59 до 6,97%. Относительная ошибка определения составляет 0,56% (n=6).

Количественное определение аниона кислоты никотиновой проводили методом УФ спектрофотометрии. Предварительно были найдены оптимальные условия определения аниона кислоты никотиновой в магния никотинате. Водные растворы кислоты никотиновой и магния никотината имеют разные значения pH, что влияет на величину оптической плотности. Поэтому для создания одинаковых условий анализа в качестве растворителя использовали кислоту хлороводородную. УФ спектр кислоты никотиновой в 0,1 М кислоте хлороводородной имеет полосу поглощения с максимумом при  $\lambda=260\pm 1$  нм. Методика дает правильные и хорошо воспроизводимые результаты. Из данных табл. 1 видно, что при получении магния никотината содержание аниона кислоты никотиновой колеблется в пределах 68,90-73,77%. Относительная ошибка определения составляет 2,31% (n=6).

Содержание воды определяли методом гравиметрии [1]. Потеря в массе при высушивании составила от 19,06 до 20,91%.

На основе проведенных исследований (табл. 2) можно предположить, что полученное соединение имеет следующий состав:  $(C_6H_4NO_2)_2Mg \cdot 4H_2O$ .

**Таблица 2 – Результаты определения ионов магния, аниона кислоты никотиновой и воды при получении магия никотината**

Определяемый компонент	Метод определения	Найдено, моль
Магний	комплексометрия	1,00
Кислота никотиновая	спектрофотометрия	2,01
Вода	гравиметрия	3,97

Таким образом, нами разработана методика получения магния никотината и определен состав полученного соединения.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 176; 186-190.
2. Спасов, А.А. Магний в медицинской практике: Монография / А.А. Спасов. – Волгоград: ООО «Отрок», 2000. – 272 с.
3. Сравнительная оценка кардиотропного влияния никамага, панангина и аспаркама / Л.Б. Аксельрод, Л.С. Аршинова, А.И. Гайденко и др. // Фармакология и токсикология. – 1985. – № 5. – С. 51-55.

УДК 615.451.13:615.077

Т.А. Гудков, И.И. Краснюк, Ю.И. Полтавец, В.И. Дейгин  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва  
ООО «Пептос Девелопмент», г. Москва

### Разработка новой лекарственной формы препарата тимодепрессин: «Раствор для интраназального применения в форме спрея»

В последние десятилетия созданы новые иммуотропные препараты, применяемые для лечения различных нарушений иммунитета. Однако многие из них, относящиеся к классу иммуносупрессоров, обладают большим количеством побочных реакций, ограничивающих их применение [4]. Это диктует необходимость поиска новых нетоксичных препаратов, селективно подавляющих аутореактивные процессы.

Препарат тимодепрессин – представитель перспективной группы пептидных препаратов, обладающих широкими возможностями для коррекции иммунитета.

Тимодепрессин представляет собой соединение пептидной природы, разрушающееся под действием кислой среды желудочного сока и ряда физических факторов (свет, повышенная температура и т.д.) Тимодепрессин выпускается в ампулах по 1 мл 0,1% раствора для внутримышечного введения и во флаконах по 5 мл 0,1% раствора для интраназального введения. Применение имеющихся лекарственных форм тимодепрессина имеет свои ограничения, связанные с путями введения и удобством применения, поэтому актуальным становится вопрос о разработке удобных в использовании неинъекционных лекарственных форм препарата [1,2].

Целью исследования являлась разработка научно обоснованного состава новой лекарственной формы с тимодепрессин: раствора для интраназального применения в форме спрея, и технологии его изготовления.

В результате проведенных работ было получено несколько перспективных составов, пригодных для использования в качестве спрея. Для поддержания необходимой микробиологической чистоты в процессе хранения и дальнейшего использования после первого вскрытия, были предложены следующие консерванты: смесь нипагина и нипазола или бензалкония хлорид.

Количественное определение содержания тимодепрессина и консервантов в образцах производилось в соответствии описанном в НД на имеющиеся лекарственные формы методом ВЭЖХ. Хроматографическая система состояла из насоса Beckman 116, цифро-аналогового интерфейса Beckman 406, детектора Kratos Spectroflow 783 обработка данных – System Gold 5 (Beckman). Разделение проводилось на колонке с обращенной фазой Surcelco LC-18 250×4,6. Объем пробы 20 мкл, скорость потока 1 мл/мин, температура колонки – комнатная. Анализ проводился в изократических условиях. Подвижная фаза: ацетонитрил – 0,02 М триэтиламмоний фосфатный буфер (15:85).

Измерение pH проводилось потенциометрически.

Содержание тимодепрессина во всех растворах составило 0,1%; содержание комбинации нипагина и нипазола – по 0,1%, а бензалкония хлорида – 0,01% соответственно. Изготовление раствора, содержащего нипагин и нипазол, было осложнено тем, что эти консерванты предварительно растворялись в 0,9% растворе натрия хлорида при нагревании; навеска тимодепрессина растворялась в полученном растворе после его охлаждения. Получение раствора с бензалкония хлоридом сводилось к растворению навески тимодепрессина в необходимом количестве 0,9% раствора натрия хлорида и добавлению предварительно рассчитанного объема консерванта. Изготовленные растворы были в асептических условиях профильтрованы через мембранные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм и разлиты в стерильные флаконы, оснащенные насосом-дозатором.

Стабильность исследуемых форм была изучена в процессе хранения в течение одного года при рекомендованных условиях хранения (сухое темное место, при температуре +2-6°C) и методом ускоренного старения при температуре 35±0,5°C в течение 115 дней. Контроль показателей качества проводили через каждые 23 дня, что соответствовало 6 месяцам хранения при рекомендуемой температуре +2-6°C. Моделируемый срок хранения составил 3 года. В ходе эксперимента контролировались следующие показатели качества: внешний вид, качественное и количественное содержание тимодепрессина и используемых консервантов.

Образцы спрея тимодепрессина приобрели в процессе хранения незначительное количество примесей (от 0,7 до 4,2%), показав одинаково хорошую стабильность (табл. 1 и рис. 1). Также было отмечено незначительное снижение количественного содержания тимодепрессина (в пределах 4,5% от исходного) во всех лекарственных формах в процессе ускоренного старения. Согласно ФСП 42-0011-0012-00 на интраназальный раствор тимодепрессина изменение качественного и количественного состава в течение срока годности препарата (24 месяца) во всех образцах спрея укладывается в допустимые пределы (не более 3%). Результаты представлены в табл. 1.

Испытание на стерильность проводилось согласно ГФ XI, вып. 2, с. 187 и изм. 3. Образцы препарата были высеяны на тиогликолевую среду и среду Сабуро. Образцы сохраняли стерильность к концу срока ускоренного хранения.

Таблица 1 – Результаты изучения стабильности раствора тимодепрессина методом ВЭЖХ

Результаты ускоренного старения при 35°C. Моделируемый срок хранения – 3 года												
Спрей	6 мес.		12 мес.		18 мес.		24 мес.		30 мес.		36 мес.	
	содержание, мг/мл	посторонние примеси, %										
нипагин/нипазол	1,022	0,75	1,015	1,45	1,008	2,09	1,001	2,8	0,994	3,45	0,984	4,2
бензалкония хлорид	1,041	0,80	1,033	1,65	1,027	2,15	1,020	2,78	1,014	3,43	1,003	4,18
Хранение при температуре +4°C в течение 1 года												
нипагин/нипазол	1,021	0,79	1,013	1,6	—	—	—	—	—	—	—	—
бензалкония хлорид	1,042	0,75	1,035	1,51	—	—	—	—	—	—	—	—

На рис. 1 показано изменение количественного содержания и содержание посторонних примесей в процессе хранения. Следует отметить линейный характер изменений. Коэффициент корреляции между этими процессами составляет  $-0,99836$ , что свидетельствует об обратной зависимости между снижением содержания действующего вещества и накоплением примесей.

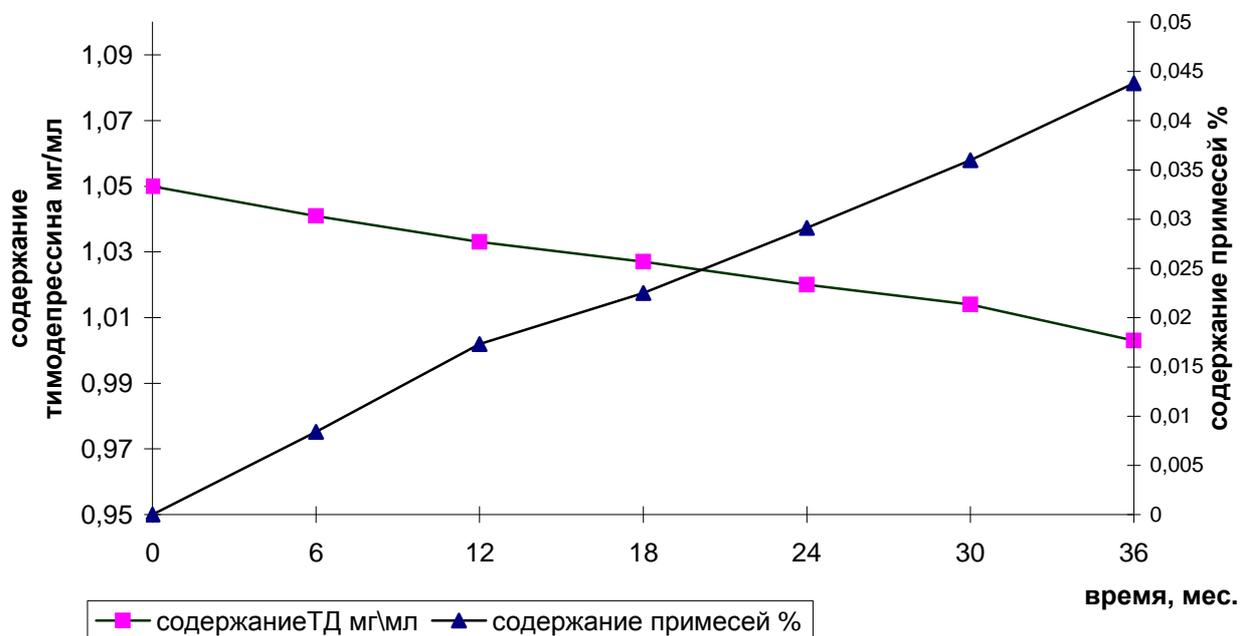


Рисунок 1 – Результаты изучения стабильности раствора тимодепрессина методом ВЭЖХ

### Выводы

1. Проведенные исследования показали возможность создания новой современной и удобной в применении лекарственной формы препарата «Тимодепрессин» – раствора для наружного применения в виде интраназального спрея. Использование в качестве консерванта комбинации нипагина и нипазола или бензалкония хлорида не влияет на стабильность препарата в процессе хранения. Изучение стабильности полученных растворов показало, что возможный срок годности спрея может составлять не менее 3-х лет, что превышает срок годности существующих лекарственных форм с тимодепрессином (2 года).
2. При одинаково высокой бактериостатической активности комбинаций нипагина с нипазолом и бензалкония хлорида и лучшими технологическими свойствами последнего очевидно его предпочтительное применение в качестве консерванта для раствора тимодепрессина, применяемого в форме спрея.

### Библиографический список

1. Разработка новых лекарственных форм препарата тимодепрессин / Т.А. Гудков, И.И. Краснюк, Ю.И. Полтавец, В.И. Дейгин // Человек и лекарство: Тез. докл. XI Рос. нац. конгр. – М., 2004. – С. 866.
2. Гудков, Т.А. Разработка методик анализа тимодепрессина в новых лекарственных формах сложного состава / Т.А. Гудков, Ю.И. Полтавец, И.И. Краснюк // Здоровье и образование в XXI веке: Науч. тр. 5 Междунар. науч.-практ. конф. 21-23 окт. 2004 г. – М., 2004. – С. 101.
3. Применение метода ВЭЖХ в анализе нового оригинального препарата Тимодепрессина / Д.М. Каширин, А.В. Сибилев, В.И. Дейгин и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. – М., 1999. – С. 417.
4. Поваренный, А.М. Геморегуляторные синтетические пептиды / А.М. Поваренный, Ю.Е. Виноградова, А.И. Дейгин // Терапевтический архив. – 2000. – № 7. – С. 74-76.

УДК 547.857.4.057:615.011

**А.В. Давлетьярова, Н.М. Назипов, Ф.А. Халиуллин**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

### Синтез и свойства новых производных 1,3-диметил-8-тиоксантина

На кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета ведутся систематические исследования методов синтеза, химических и биологических свойств азотсодержащих гетероциклических соединений, в том числе содержащих ксантиновый бицикл [4].

Ксантины и их производные находят широкое применение в медицине как бронхолитические, спазмолитические, гипотензивные, противовоспалительные, противовирусные, противоопухолевые средства [2].

С целью расширения ассортимента биологически активных веществ, а также изучения их физико-химических свойств и спектральных характеристик, мы синтезировали неизвестные ранее соединения на основе реакций 1,3-диметил-8-тиоксантина с оксиранами. Оксираны широко применяются для алкилирования 8-замещенных 1,3-диметилксантинов. Этот факт объясняется доступностью реагентов, их достаточной устойчивостью, отсутствием лакриматорного действия и высокой реакционной способностью [3]. Кроме того, введение остатков оксиранов в положение 7 или 8 ксантинового бицикла дает возможность получить различные биологически активные вещества.

В качестве исходных соединений были использовали выпускаемые промышленностью вещества: 6-амино-1,3-диметил-5-нитрозоурацил, хлорметилоксиран (эпихлоргидрин), гидроксиметилоксиран (глицидол) и его производные – аллил-, фенил-, п-нитрофеноксиметилоксираны.

1,3-Диметил-8-тиоксантин (8-меркаптотеофиллин) (3) получают реакцией этилксантогената калия с 5,6-диамино-1,3-диметилурацилом (2), синтезированным восстановлением 6-амино-1,3-диметил-5-нитрозоурацила (1) металлическим железом в кислоте хлороводородной (схема 1). Выход и константы соответствуют литературным данным [1].

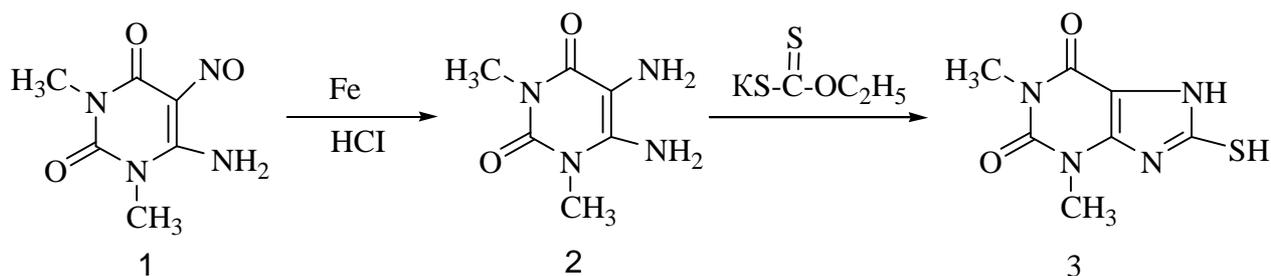
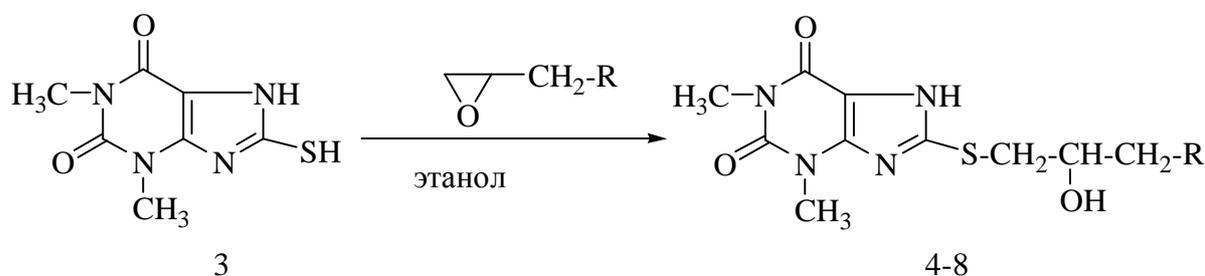


Схема 1

8-Меркаптотеофиллин (3) реагирует с эквимольным количеством оксиранов при кипячении в спирте этиловом в течение 1-4 часов (схема 2). Установлено, что алкилирование проходит по 8-SH-группе, при этом присутствия катализаторов основного характера не требуется. Как и следовало ожидать, происходит раскрытие оксиранового цикла по наиболее гидрированному атому углерода.



R = Cl (4), OH (5), OCH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (6), OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (7), OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-n (8)

Схема 2

Образование соответствующих производных 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1)тиоксантина (4-8) идёт с выходом 52-78%.

Синтезированные производные 8-меркаптотеофиллина (4-8) представляют собой порошки желтоватого или жёлтого цвета, с различной растворимостью в этаноле, диметилформамиде и хлороформе, растворимые в щелочах. Исследования с помощью ТСХ показывают их чистоту и индивидуальность, строение полученных соединений доказано данными элементного анализа, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ИК спектроскопии.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H 1,3-диметил-8-(3-аллилокси-2-гидроксипропил-1)тиоксантина (6), снятом в дейтерированном хлороформе, содержатся синглеты двух NCH<sub>3</sub>-групп ксантинового бицикла и характерные сигналы протонов аллилоксипропильного остатка. Сигналы SCH<sub>2</sub>- и OCH<sub>2</sub>-групп пропильного остатка перекрываются и проявляются в виде сложного мультиплета в интервале 3,20-3,67 м.д. (4H). Сигнал OCH<sub>2</sub>-группы аллильного остатка проявляется вместе с сигналом OCH-группы в виде мультиплета (3H) в интервале 3,84-4,40 м.д. Мультиплет C=CH<sub>2</sub>-протонов обнаруживается в интервале 5,12-5,41 м.д. (2H), C=CH-протона – в интервале 5,70-6,12 м.д. (1H).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H 1,3-диметил-8-(2-гидрокси-3-феноксипропил-1)тиоксантина (7), снятом в дейтерированном диметилформамиде, кроме синглетов двух NCH<sub>3</sub>-групп ксантина, содержится сигнал SCH<sub>2</sub>-группы (2H) в интервале 3,46-3,71 м.д. в виде двух АВ-подспектров, сигнал OCH<sub>2</sub>-группы в виде дублета с центром при 4,12 м.д. (2H, J=5,2 Гц), мультиплет (1H) OCH-группы в интервале 4,25-4,32 м.д. Система протонов ароматического цикла в виде мультиплета (5H) обнаруживается в интервале 6,90-7,30 м.д.

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединения 7 также подтверждает предлагаемую структуру: сигнал SCH<sub>2</sub>-группы находится при 36,86 м.д., сигналы OCH- и OCH<sub>2</sub>-групп феноксипропильного остатка проявляются при 69,35 м.д. и 71,15 м.д. соответственно. Углероды ароматического цикла проявляются при 115,06 м.д. (C<sup>3</sup>,C<sup>5</sup>), 121,22 м.д. (C<sup>4</sup>), 130,02 м.д. (C<sup>2</sup>,C<sup>6</sup>) и 159,49 м.д. (C<sup>1</sup>). Сигналы атомов углерода ксантинового бицикла обнаруживаются в ожидаемых областях.

В ИК спектре (в калия бромиде) 1,3-диметил-8-[2-гидрокси-3-(4-нитрофеноксипропил-1)]тиоксантина (8) содержатся характеристические полосы поглощения валентных колебаний ксантинового бицикла и

п-нитрофеноксипропильного остатка. Наличие связи N-N подтверждается присутствием полосы поглощения в области  $3136 \text{ см}^{-1}$ , поглощение связи O-H проявляется в области  $3400 \text{ см}^{-1}$ , симметричные и асимметричные валентные колебания связей  $\text{NO}_2$ -группы имеют полосы поглощения в области  $1344$  и  $1460 \text{ см}^{-1}$ .

Исследование биологической активности синтезированных соединений показало, что производные 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1)тиоксантина (6,7) являются умеренно и малотоксичными веществами и обладают спазмолитическим миотропным и бронхорасширяющим действием.

#### Библиографический список

1. Красовский, И.А. Синтез, свойства и превращения производных 6,8-диметилтиазоло[3,2-f]ксантина: Дис. ... канд. хим. наук / И.А. Красовский. – Запорожье, 1985. – 158 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарства XX века / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна». – 1998. – 320 с.
3. Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы / Под ред. Л.С. Эфроса. – Л.: Госхимиздат, 1962. – 964 с.
4. Поиск новых лекарственных веществ в ряду тиетансодержащих аналогов теофиллина / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Филипенко, А.В. Давлетьярова, А.З. Саитгалина // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: Материалы XI Междунар. конф. – Ялта-Гурзуф, 2003. – С. 96-97.

УДК 547.789.1.77:615.285.7.012.1:632.951.954

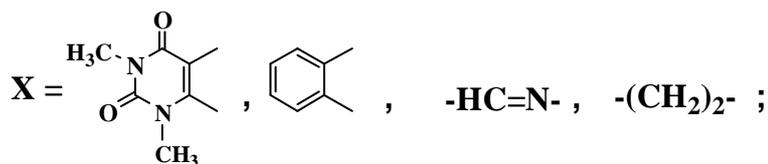
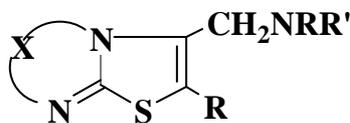
В.М. Дианов, М.Х. Зелеев, И.А. Гайлюнас

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

### Инсектицидная и гербицидная активность 2(6),3(7)-дизамещённых тиазолоазолов

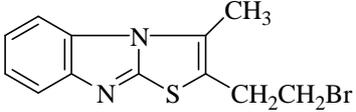
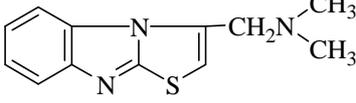
Поиск биологически активных соединений среди природных и синтетических источников – одна из тех немногих задач, которую приходится решать химикам совместно с фармакологами, биологами, программистами и другими специалистами, выбирая из огромной массы химических веществ наиболее перспективные.

С целью создания новых эффективных лекарственных препаратов и средств защиты растений и животных нами синтезированы 2(6)-моно- и 2(6)-3(7)-дизамещённые тиазолоазолы [1,2,3], и проведён их всесторонний биоскрининг на одной из ведущей мировой компании «ДЮПОН» при содействии АОЗТ ИНТЕРБИОСКРИН (г. Москва).



Первичный инсектицидный скрининг соединений проводился с целью обнаружения веществ, обладающих общей или селективной активностью в отношении основных видов вредителей сельскохозяйственных культур. Как правило, активность соединений выявляется посредством системного поиска и с использованием типов тестов (TYPE TEST) (табл. 1): EVAL – оценочный тест (эвольюейшн скрин), EVDT – определение замедленной токсичности по эвольюейшн скрин, EVFF – системное решение по эвольюейшн скрин, SESY – системное решение по селекшен скрин. RATE PPM – норма применения по любым показателям в данном ряду. В колонках приведены процентные данные по уровню контроля (от 0 до 100). Результаты испытаний анализируются в группе по фунгицидам на каждой стадии тестирования и по видам вредителей: FAW – смертность походного червя (*Spodoptera Frugiperda*); SCRW – смертность южной блошки длинноусой (*Diabrotica Undecimpunctata*); DT – смертность походного червя (тест на замедленную токсичность); TSSM – смертность клещика паутинового двупятнистого, (*Tetranychus Urticae*); L8 – снижение популяции менее чем на 80%, L9 – снижение популяции менее чем на 95% по отношению к контролю.

Таблица 1

Соединение	RATE PPM	TYPE TEST	FAW DT	FAW DT	SCRW	TSSM	CPN	GPA
	250 250 250 250	EVAL EVDT EVFF SESY	10	L9	20	L8 L9	L8	L8
	250 250 250 250	EVAL EVDT EVFF SESY	10	L9	0	L8 L9	L8	L8

Первичный гербицидный скрининг проводится с целью обнаружения соединений, обладающих общей или селективной активностью в отношении основных видов сорняков (*Ipomea hederacea* – ипомея, *Xanthium pensylvanicum* – дурнишник, *Abutilon theophrasti* – канатник Теофраста, *Chenopodium album* – марь белая и другие) при применении до или после появления всходов. Активность соединений первоначально проверялась на сорняках при использовании только высоких норм (Разведочный Гербицидный Тест) по отношению к сорнякам: осоки (CPN) горца вьющегося (GPA). Соединения, показавшие противосорняковую активность, проверяются при более низких нормах расхода на сельскохозяйственных культурах в присутствии сорняков (Тест по определению Ведущих Гербицидов). В том случае, если соединение обладало достаточной активностью или селективной активностью в отношении сельхозкультур, оно проходило Вторичный Тест. Такое соединение должно иметь рейтинг подавления сорняков в пределах 9-10, проявить активность в отношении более одного вида растений при норме расхода 2 кг/га или ниже, не оказывая при этом вредного воздействия на соответствующие сельхозкультуры. На основании проведённых испытаний можно сделать вывод о том, что исследуемые соединения показали умеренную инсектицидную и слабую гербицидную активности.

Таким образом, синтез аналогов тиазолоазолов с галогеналкильными заместителями представляет интерес в связи с возможностью получения более активных по показателям инсектицидной и гербицидной активности соединений.

#### Библиографический список

1. Дианов В.М., Лифанов В.А., Халиков Р.А. и др. // Сборник научных трудов / Под ред. Насырова Х.М. – Уфа, 1988. – 11 с.
2. Сибиряк С.А., Строкин Ю.В., Садыков Р.Ф., Дианов В.М. // Хим.-фарм. журн. 1990, № 11. – С. 19-24.
3. Дианов В.М., Зелеев М.Х., Еникеев Д.А. и др. // Башк. хим. журн. – 2004, Т. 11. – № 3. – С. 32-33.

УДК 543.551.4:519.248

А.Б. Дмитриев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Источники погрешностей при кулонометрическом титровании кислот

Кулонометрическое титрование с электрохимической генерацией титранта известно как высокоточный безэталонный метод количественного определения ряда веществ, в том числе кислот и оснований. В работе проанализированы источники возможных погрешностей (случайных и систематических), возникающих при практическом выполнении кулонометрического титрования кислот, и проведен поиск путей их уменьшения.

Для проверки правильности результатов анализа использовали стандартные растворы кислот, приготовленные из стандарт-титров. Установка для кулонометрического титрования состояла из источника постоянного тока силой до 15 мА, амперметра класса точности 1,5 и электронного секундомера. Генераторный электрод – платиновый, вспомогательный – графитовый. Индифферентный электролит – сульфат натрия. Расчётная формула для вычисления результата определения [1]:

$$m = \frac{I \cdot t \cdot M}{n \cdot F} \cdot \frac{W}{V_A}$$

Расчёт экспериментального t-критерия Стьюдента проводили по формуле:

$$t = \frac{\bar{X} - X_{\text{ист.}}}{S} \cdot \sqrt{n}$$

Число параллельных определений  $n=6$ .

По закону распространения погрешностей [2] для косвенных измерений, включающих измерения нескольких величин, относительная погрешность результата определения рассчитывается по формуле:

$$\frac{s_x}{x} = \sqrt{\sum_i \left( \frac{s_i}{x_i} \right)^2}$$

где  $s_x$  – стандартное отклонение результата определения  $x$ ,  $s_i$  – стандартное отклонение  $i$ -той измеряемой величины  $x_i$ .

Из возможных погрешностей, возникающих на каждой стадии выполнения методики измерения, можно пренебречь погрешностями взятия навески анализируемого вещества (менее 0,1% при навеске не менее 0,3 г) и погрешностями мерной колбы  $W$  (0,1% для мерной колбы вместимостью 100 мл) и пипетки  $V_A$  (0,2% для пипетки вместимостью 10 мл). Значения молярной массы ( $M$ ), числа электронов ( $n$ ) и константы Фарадея ( $F$ ) считаются известными с высокой точностью. Остальные источники погрешностей можно разделить на две группы – инструментальные, связанные с погрешностями измерительного прибора (амперметра и секундомера), и методические, определяемые способом фиксирования точки конца титрования (т.к.т.) и возможным наличием мешающих веществ. Кроме того, возможны субъективные погрешности, связанные с неточностями работы аналитика – одновременное включение тока в цепи ячейки и отсчета времени, неточная визуальная фиксация т.к.т. по изменению цвета индикатора.

Величина погрешности измерительного прибора – амперметра – определяется его классом точности и может быть уменьшена применением более высокоточного прибора, например, класса точности 0,5. Погрешность электронного секундомера составляет менее 0,1% при времени генерации титранта не менее 200 секунд. Таким образом, определяющий вклад в общую погрешность анализа вносят погрешности фиксирования т.к.т. Наибольшую погрешность имеет визуальный способ, так как глаз человека недостаточно чувствителен к изменениям интенсивности окраски. Из инструментальных способов установления т.к.т. потенциометрический способ – титрование до определенного значения pH, может давать погрешность, вызванную замедленным откликом стеклянного электрода на изменение pH раствора, а биамперметрический – титрование до определенного значения силы тока в индикаторной цепи, требует наличия в титруемом растворе обратимой окислительно-восстановительной пары, что при анализе кислот неосуществимо. В связи с этим наиболее воспроизводимым можно считать оптический способ установления т.к.т., причем в качестве датчика можно использовать простейшее фотореле, настраиваемое на достижение раствором определенной оптической плотности при фиксированном количестве подходящего цветного индикатора. При срабатывании фотореле одной парой контактов размыкает цепь тока ячейки, а второй – цепь электронного секундомера, что полностью исключает субъективные ошибки. Систематическую погрешность, связанную с наличием мешающих веществ (при анализе кислот это, в основном, оксид углерода (IV) из воздуха), можно полностью скомпенсировать, проводя предварительное титрование так называемого «холостого» раствора, не содержащего определяемой кислоты, до момента срабатывания датчика конца титрования.

Проведённые эксперименты (табл. 1) показали, что систематическая погрешность определения кислот кулонометрическим титрованием при использовании оптического способа определения т.к.т. статистически незначима, в то время как визуальная индикация т.к.т. имеет как значимо большую дисперсию (критерий Фишера равен 13,44, что больше табличного 5,05), так и значимую систематическую погрешность. Величина случайной относительной погрешности при определении концентрации порядка  $10^{-3}$  моль/л не превышает 1,5%, что связано с классом точности используемого амперметра. Время одного определения около 5 минут.

Таблица 1

Кислота	Серная (взято 7,356 мг)		Щавелевая (взято 6,533 мг)
	Найдено с визуальной индикацией т.к.т., мг	Найдено с оптической индикацией т.к.т., мг	Найдено, мг
	7,573±0,14	7,370±0,04	6,538±0,06
Стандартное отклонение, $s$	0,132	0,036	0,056
Относительная погрешность, %	1,8	0,5	0,9
t-критерий эксперимент	4,02	0,95	0,22

## Библиографический список

1. Агасян, П.К. Кулонометрический метод анализа / Агасян П.К., Хамракулов Т.К. – М.: Химия, 1984. – 168 с.
2. Систематические и случайные погрешности химического анализа / Черновянц М.С., Щербакова И.Н., Цыганков Е.М. и др. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. – 157 с.

УДК 615.281.8:615.322

Е.Н. Евтухова, Е.А. Ивановская

Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск

**Количественное определение кетонала методом прямой инверсионной вольтамперометрии в модельных растворах**

Исследуемый препарат «Кетонал» (кетопрофен) относится к фармакотерапевтической группе нестероидных противовоспалительных средств. Обладает противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим действием.

Областью применения данного препарата является симптоматическое лечение острого болевого синдрома при воспалении костно-мышечной системы, послеоперационные и посттравматические боли, что сделало возможным применение кетонала в комплексе с препаратом лидокаина гидрохлоридом для анестезиологического обеспечения сеансов общей управляемой гипертермии. Общая анестезия во время сеансов гипертермии позволяет блокировать стрессовые реакции, связанные с применением высоких температур. В этой связи возникла необходимость углубленного изучения фармакокинетики препаратов, обеспечивающих безопасность выполнения сеансов гипертермии.

Для получения сведений о концентрации лекарственного вещества в организме требуются высокочувствительные и избирательные методы анализа. В последнее время растёт популярность электрохимических методов, в частности инверсионной вольтамперометрии.

Количественное определение кетонала проводили методом прямой инверсионной вольтамперометрии. Чувствительность метода –  $10^{-12}$  г/мл, ошибка определения – не более 0,5%.

Экспериментальные данные были получены на вольтамперометрическом анализаторе ТА-4 с программным компьютерным управлением, в качестве рабочего электрода был использован ртутно-пленочный электрод, электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод. Деаэрирование анализируемого раствора в стадии электролитического накопления осуществляли газообразным азотом.

Первым этапом в разработке методики является выбор оптимальных условий обнаружения аналитического сигнала: состав и концентрация фонового электролита, время электролиза, потенциал накопления, природа рабочего электрода.

В качестве фонового электролита использовали 0,1 М раствор калия гидроксида. В ходе работы было доказано, что данный состав и концентрация фона обеспечивает минимальный остаточный ток, необходимую площадь для качественной обработки пика и максимальное значение силы тока аналитического сигнала.

На рис. 1 представлены вольтамперные кривые кетонала.

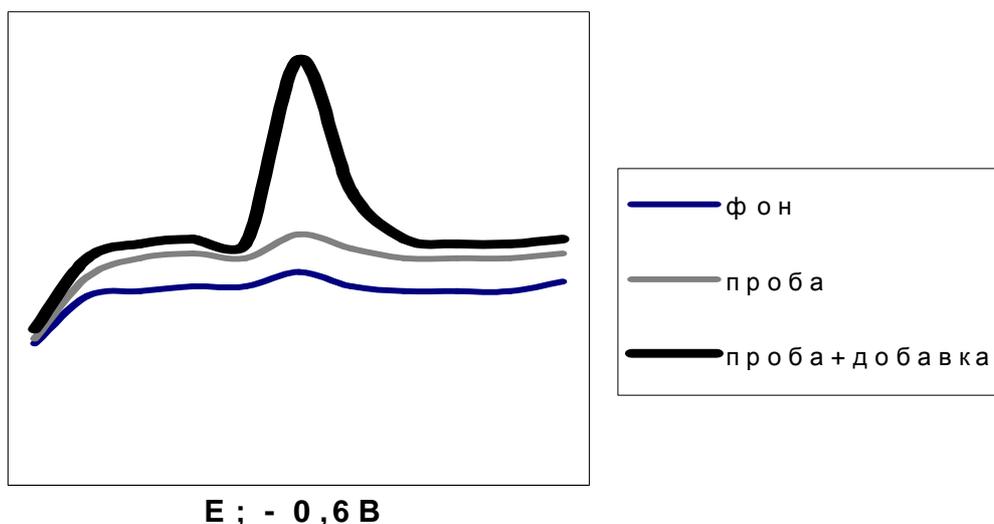


Рисунок 1 – Вольтамперограмма кетонала на ртутно-пленочном электроде на фоне раствора

Потенциал и время электролиза являются определяющими факторами методики. Экспериментальным путем было установлено оптимальное значение  $E_3 = -1,4$  В. При этом достигается максимальное значение величины аналитического сигнала и хорошая воспроизводимость для количественного определения кетонала.

Длительность процесса электролиза также была выбрана экспериментально на основе раствора стандартного образца с концентрацией  $5 \times 10^{-5}$  мг/мл.

Правильность установленных параметров методики проверяли методом «введено – найдено» (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты вычисления правильности методики

Введено, $с \times 10^{-7}$ , мг/л	Найдено, $с \times 10^{-7}$ , мг/л
5,0	5,4
5,0	5,3
5,0	5,6

Относительное стандартное отклонение (Sr) не превышало 0,5.

Полученную методику на модельных растворах можно перенести на биологические среды, адаптировать её и применить для фармакокинетических исследований.

#### Библиографический список

1. Мискиджян, С.П. Полярграфия лекарственных препаратов / Мискиджян С.П., Кравченко Л.П. – Киев, 1976.
2. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышиников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 93.
3. Ивановская, Е.А. Определение аскорбиновой кислоты в биологических средах методом инверсионной вольтамперометрии / Е.А. Ивановская, Р.С. Карпов // Аналитическая химия. – 1997. – Т. 52, № 7. – С. 773–774.

УДК 547.583.5:615.262.1:615.276

О.С. Ендальцева, Л.М. Коркодинова, Г.А. Вейхман

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Константы липофильности в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот в изучении связи структура – активность

Исследование связи структура-активность, позволяющее проводить целенаправленный синтез новых соединений с определённым видом биологической активности, является одним из перспективных направлений в фармации. С этой целью сделана попытка установления количественной зависимости между экспериментально определёнными константами липофильности и противовоспалительного действия в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот [1]. Константы липофильности играют существенную роль при интерпретации механизма действия лекарственных веществ. Они характеризуют транспортные способности биологически активных веществ и гидрофобное связывание с отдельными участками рецепторов.

С этой целью нами определены константы липофильности 11 производных в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот (табл. 1). В основу экспериментального нахождения этих констант положен спектрофотометрический метод в системе октанол – вода [2]. Концентрация исследуемых растворов  $5 \times 10^{-3}$  моль/л. Интервал значений  $\lg P$  лежит в пределах 0,56–3,42.

Все соединения также исследованы на противовоспалительную активность на модели торможения каррагенинового отёка у белых мышей [2]. Интервал активности лежит в пределах 11–68%.

Мерой биологического ответа служил логарифм противовоспалительного действия ( $\lg$  ПВД).

Получено 2 статистически значимых корреляционных уравнения, связывающих противовоспалительное действие с константами липофильности:

$$1. \lg \text{ПВД} = 12,48 + \lg P \cdot 10,25 \quad r = 0,78$$

$$2. \lg \text{ПВД} = 0,078 + \lg P^{2+} \cdot 12,17 + \lg P \cdot 10,49 \quad r = 0,80$$

Линейное соотношение 1 подразумевает, что биологическая активность увеличивается при повышении липофильности заместителей, поэтому роль липофильности в процессе транспорта лекарства лучше описывается параболой.

Уравнение 2 представлено классической параболой. Наибольшее противовоспалительное действие наблюдается у соединения, имеющего адамантильный заместитель. Представляло интерес проверить пригодность полученных корреляционных уравнений для прогнозирования ПВД в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот. По уравнениям 1 и 2 рассчитаны предполагаемые ПВД, которые составляли соответственно 31,5 и 42% в сравнении с 33 и 48% экспериментально полученными ПВД (табл. 2).

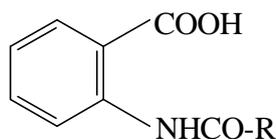


Таблица 1 – Константы липофильности и противовоспалительное действие N-ацилзамещённых антралиловых кислот

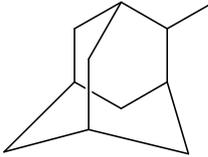
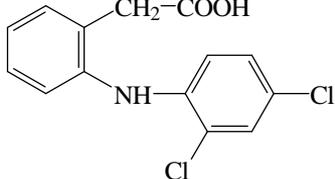
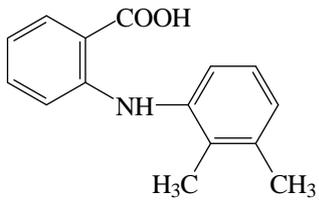
R	ПВД экспериментальное, %	Ig P практическое	ПВД <sub>1</sub> расчётное, %	ПВД <sub>2</sub> расчётное, %
CH <sub>2</sub> Cl	33,5	0,79	20,11	20,14
CH <sub>3</sub>	25,4	1,17	24,85	24,83
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	11	0,56	17,2	17,33
CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	14,5	0,99	22,6	22,61
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	24,9	1,99	35	35
2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	39,8	2,06	36	35,86
2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	52,2	3,02	53	47,95
3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	11,1	1,5	27	29
	61,8	2,56	55	54,8
	54,3	3,04	48,2	48,2
	48,5	3,09	48,81	48,84

Таблица 2 – Константы липофильности, противовоспалительное действие (ПВД<sub>расч</sub> и ПВД<sub>эсп</sub>) N-ацилзамещённых антралиловых кислот

R	ПВД <sub>1</sub> расчётное, %	ПВД <sub>21</sub> расчётное, %	ПВД экспериментальное, %
CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	31,47	31,2	33
CH <sub>2</sub> -CH=CCl-CH <sub>3</sub>	41,33	41,28	48,5

Таким образом, корреляционные уравнения 1 и 2 могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования противовоспалительного действия в ряду новых производных N-ацилзамещённых антралиловых кислот.

#### Библиографический список

1. Гайдужевич, А.Н. СиМГ исследования количественных соотношений «структура-активность» в ряду тиосемикарбазидных производных фенилантралиловых кислот / А.Н. Гайдужевич, Е.Н. Свечникова, И.А. Зупанец // Хим.-фармац. журн. – 1996. – № 12. – С. 43-45.
2. Тринус, Ф.П. Методические рекомендации по экспериментальному изучению НПВФВ / Ф.П. Тринус, Б.М. Клебанов, В.И. Кондратюк. – М., 1983.

УДК 615.453+615.33]:615.23

*Л.Н. Ерофеева, Н.Д. Афонина, С.З. Пискунов, О.А. Медведева, Л.В. Неваленная*

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Изучение плёнок с цефазолином и цефалексином для лечения ринитов

Одной из проблем ринологии и фармации является создание рациональных препаратов для лечения ринитов. С целью предупреждения и уменьшения воспалительных явлений применяют антимикробные средства, в том числе антибиотики. Выбор антибиотиков проведен нами в результате анализа видового состава микроорганизмов, вызывающих инфекционные процессы в полости носа у больных областной клинической больницы № 1 г. Курска за последние пять лет, и их чувствительности к антибиотикам. Установлена высокая чувствительность выделенной микрофлоры к цефазолину и цефалексину (от 51 до 86% штаммов). Успех лечения зависит не только от правильного выбора антибиотика, но и лекарственной формы, пути её введения. Для лечения ринитов, сопровождающихся повышенной секрецией, рационально использование полимерных плёнок, обеспечивающих точность дозирования, стабильность и высокую терапевтическую эффективность.

Цель работы – биофармацевтические исследования плёнок с цефазолином и цефалексином для лечения ринитов.

Оптимальное содержание цефазолина и цефалексина в плёнках ( $3 \text{ мг/см}^2$ ) определяли на основании минимальной подавляющей концентрации, специфической активности методом диффузии в агар по зонам угнетения роста тест-микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Bacillus subtilis* 6633 (ГФ XI) и отсутствия негативного влияния на слизистую оболочку по методике С.З. Пискунова, Ф.Н. Завьялова и Л.Н. Ерофеевой.

Для дальнейших исследований разработаны методики качественного и количественного анализа антибиотиков в полимерных плёнках. Определение подлинности и возможных продуктов разложения при изучении стабильности плёнок проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol-UV 254». В качестве подвижной фазы для цефазолина использована система растворителей вода – уксусная кислота – ацетон – этилацетат 10:10:20:50, для цефалексина: ацетон – фосфатный буфер pH=7,4 (7,5:50). Обнаружение цефалексина и цефазолина проводили после проявления в йодной камере в виде желтых пятен, возможных продуктов разложения в УФ свете. Для количественного определения антибиотиков в плёнках спектрофотометрическим методом предварительно были сняты спектры поглощения субстанций цефазолина в водном растворе натрия гидрокарбоната, цефалексина – в воде. Установлено, что цефазолин имеет максимум поглощения при длине волны  $272 \pm 2 \text{ нм}$ , цефалексин – при длине волны  $260 \pm 2 \text{ нм}$ , что соответствует данным литературы. Количественное содержание цефазолина и цефалексина рассчитывали по уравнениям калибровочных графиков, полученным методом наименьших квадратов.

Выбор оптимального полимера-носителя проводили в три этапа: методом диализа через мембрану, с использованием фармакопейного теста «Растворение» и методом диффузии в агар. Диализная среда для цефазолина – раствор натрия гидрокарбоната, для цефалексина – вода очищенная. В качестве полимеров-носителей антибиотиков в плёнках исследованы водорастворимые производные целлюлозы: оксипропилметилцеллюлоза Methocel 65 Hg-50 (ОПМЦ), метилцеллюлоза-100 (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) и полимер голландской фирмы «Hercules» Blanose cellulose gum type 7M31CF (Blanose).

Установлено, что процесс высвобождения антибиотиков из полимерных плёнок имеет определенную закономерность. Максимум перехода цефазолина в диализат наблюдался из плёнок на основах Blanose и Na-КМЦ через 1 час (33,3 и 26,9%), из плёнок с цефалексином на основе ОПМЦ (62,7%) и Na-КМЦ (34,8%) через 3 часа. Из ОПМЦ цефазолин высвобождался равномерно, без выраженного максимума в течение всего периода наблюдения. Минимальное количество цефазолина диализировало из МЦ (8,9%), цефалексина из Blanose (18,6%).

При исследовании плёнок с антибиотиками в приборе «вращающаяся корзинка» установлено, что быстрее всего, уже через 15 минут, происходило растворение цефазолина из плёнок на основах Blanose, Na-КМЦ и ОПМЦ (98,0, 82,6 и 79,8%) и цефалексина из плёнок на основе ОПМЦ (97,9%). Растворение цефазолина из МЦ и цефалексина из Blanose даже через 60 минут не превышало соответственно 76,7 и 56,7%.

Методом диффузии в агар не выявлено достоверной разницы в антимикробной активности плёнок с цефазолином на разных основах и установлена наибольшая активность плёнок с цефалексином на основе ОПМЦ.

Таким образом, максимальное высвобождение, растворение и антимикробную активность цефазолина обеспечивают Blanose, Na-КМЦ и ОПМЦ, а цефалексина – ОПМЦ.

На выбранных основах были изготовлены плёнки методом испарения растворителя. Плёнки готовили в асептических условиях, учитывая требования по микробиологической чистоте к лекарственным формам для введения в полость носа, природу и физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ. Так как цефалексин очень мало растворим в воде, его вводили в полимерную композицию в виде мельчайшего порошка. Цефазолин растворяли в воде и смешивали с раствором полимера. После деаэрации однородную полимерную композицию разливали на подложки и сушили при температуре 40-50°C (цефалексин) и не выше 30°C (цефазолин) в течение 3-4 часов. Плёнки снимали с подложек, разрезали на разовые дозы размером 1×3

см, упаковывали в стерильные полиэтиленовые пакеты и в коробки (цефалексин) и в стерильные флаконы под обкатку (цефазолин), хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте и в холодильнике (цефазолин). Свежеприготовленные плёнки – белые, непрозрачные, однородные, тонкие (толщиной 0,1-0,2 мм), эластичные пластинки. Дисперсологическим анализом установлено, что размер частиц цефалексина не превышал 10 мкм.

Исследование стабильности плёнок в процессе хранения проводили по следующим показателям: внешний вид, средняя масса, растворимость, значение рН водного раствора, эластичность, подлинность, количественное содержание антибиотиков, наличие продуктов разложения, специфическая антимикробная активность.

Результаты анализа показали, что после хранения в холодильнике все плёнки с цефазолином сохранили белую окраску и эластичность. Количественное содержание цефазолина в плёнках на основе Вlanose после 24 месяцев хранения при комнатной температуре и в холодильнике, а также в плёнках на основе Na-КМЦ после 12 месяцев хранения при  $4\pm 2^\circ\text{C}$  находилось в пределах нормы. В норме были и другие показатели. Сдвиг максимума поглощения для плёнок с цефазолином на основе ОПМЦ через 9 месяцев хранения превысил 20 нм, что свидетельствует о деструкции лекарственного вещества.

Плёнки с цефалексином на основе ОПМЦ после хранения в течение 24 месяцев при комнатной температуре немного пожелтели, стали более хрупкими, время растворения увеличилось в 3 раза, но осталось в допустимых пределах (не более 30 мин). Значение рН практически не изменилось и осталось близким к нейтральному, что не оказывает отрицательного влияния на слизистую оболочку. Изменение средней массы находилось в допустимых пределах. При хроматографическом исследовании плёнок дополнительных пятен и существенных изменений  $R_f$ , свидетельствующих о возможном разложении цефалексина, не обнаружено. Снижение количественного содержания антибиотика находится в допустимых пределах. Установлено сохранение специфической антимикробной активности плёнок с цефалексином в течение 24 месяцев, что подтверждают зоны угнетения роста *Vacillus subtilis* ATCC 6633.

Плёнки с цефазолином и цефалексином использованы для лечения ринита. Одной группе добровольцев в левую половину носа один раз в сутки в течение трех дней вводились плёнки с цефазолином на основе Вlanose, в правую – на основе Na-КМЦ. Второй группе аналогично вводились плёнки на основе Na-КМЦ, третьей – плёнки с цефалексином на основе ОПМЦ, свежеизготовленные и после 12 месяцев хранения. Эффективность лечения оценивалась на основании выраженности воспалительной реакции в слизистой оболочке; оценки состояния мукоцилиарной транспортной системы по методу С.З. Пискунова, Л.Н. Ерофеевой и Ф.Н. Завьялова [1]; исследования микрофлоры в содержимом полости носа и термометрии слизистой оболочки до лечения, через 3 и 6 суток после начала лечения. Регрессия симптомов воспаления была одинакова в обеих половинах носа, что свидетельствует о сохранении антимикробной активности плёнок в течение 12 месяцев хранения и одинаковой активности плёнок с цефазолином на основах Na-КМЦ и Вlanose.

Таким образом, экспериментально обоснованы выбор и содержание антибиотиков цефазолина и цефалексина в плёнках для лечения ринитов, установлены оптимальные полимеры-носители, разработана технология плёнок с антибиотиками и установлена стабильность основных показателей их качества в процессе хранения в течение 24 месяцев при  $20\pm 2^\circ\text{C}$  в защищенном от света месте (цефалексин) и в холодильнике (цефазолин).

#### **Библиографический список**

1. Пискунов, С.З. Исследование мукоцилиарной транспортной системы слизистой оболочки у здоровых лиц / С.З. Пискунов, Ф.Н. Завьялов, Л.Н. Ерофеева // *Российская ринология*. – 1995. – № 3-4. – С. 60-62.

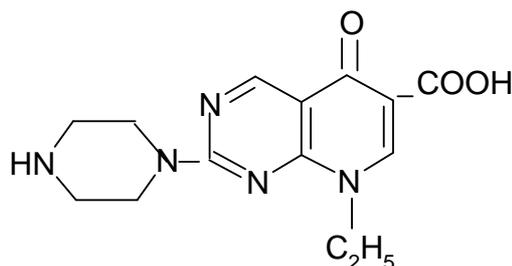
УДК 615.281.074:543.42.062

**В.П. Зайцев, И.П. Крат, Л.И. Иванова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Количественное определение кислоты пипемидиновой в неводных средах**

В медицинской практике нашли достаточно широкое применение гетероциклические кислоты и их производные. При установлении количественного содержания веществ кислотно-основного характера в лекарственных средствах часто применяют кислотно-основное титрование. Однако многие фармацевтические препараты являются химическими соединениями плохо растворимыми в воде. Так, кислота пипемидиновая является действующим веществом лекарственного препарата «Палин» и «Пимидель» класса антибактериальных лекарственных средств, применяемых при лечении урологических заболеваний [1]. Кислота пипемидиновая (2-пиперазин-5-оксо-8-этил-6,8-дигидро-пиридо (2,3-d) пиридин-6-карбоновая кислота) – гетероциклическая карбоновая кислота, производное пиридина:



Литературные данные и ранее проведённые нами исследования [2] показывают, что по растворимости в воде ( $2,6 \times 10^{-3}$  моль/л) кислота пипемидиновая относится к малорастворимым соединениям. Кроме того, константа кислотности её в водных растворах мала и составляет  $2,6 \times 10^{-6}$ . Эти обстоятельства существенно затрудняют количественное определение кислоты пипемидиновой.

Цель настоящего исследования состояла в разработке надежных и простых методик определения кислоты пипемидиновой в лекарственном препарате «Палин» с использованием неводных растворителей. При этом руководствовались тем, что достаточно точными и чувствительными методами количественных определений в неводных средах являются потенциометрическое титрование и спектрофотометрия.

Для выбора неводного растворителя определяли растворимость кислоты пипемидиновой в ацетоне, этиловом спирте, диметилформамиде, формамиде, диметилсульфоксиде, хлороформе, пользуясь известными методиками [3]. Наибольшая растворимость кислоты оказалась в диметилформамиде (ДМФА) –  $5 \times 10^{-2}$  моль/л. Поэтому в дальнейших исследованиях в качестве растворителя использовали ДМФА. Замена полярного водного микроокружения молекулы слабой органической кислоты на малополярное обеспечивает гораздо более высокую растворимость кислоты.

Потенциометрическое титрование проводили с помощью прибора рН-150М. В качестве индикаторного электрода использовали стеклянный электрод [4], в качестве электрода сравнения – хлоридсеребряный. Электроды перед употреблением выдерживали 2 часа в ДМФА. Титровали системы с известным содержанием кислоты пипемидиновой. В качестве титранта использовали 0,05 М этилат калия в этиловом спирте. Объем титранта в точке эквивалентности (т.э.) определяли по дифференциальной кривой по первой производной. Массу кислоты (X, г.) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V \cdot M}{1000}$$

где C – молярная концентрация раствора титранта; V – объем титранта в т.э.; M – молярная масса кислоты пипемидиновой, г/моль.

Статистически обработанные результаты определений представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты определения кислоты пипемидиновой потенциометрическим титрованием**

Введено, г	Найдено, г	Метрологические характеристики (P=0,95)
0,3030	0,2887	$\bar{X} = 0,3012$ $S = 7,7 \times 10^{-3}$ $S_{\bar{x}} = 3,08 \times 10^{-3}$ $\Delta X = 7,9 \times 10^{-3}$ $\epsilon_{\%} = 2,62\%$
0,3025	0,3067	
0,3028	0,3020	
0,3035	0,3105	
0,3020	0,2985	
0,3027	0,3005	

ДМФА относится к апротонным растворителям, поэтому в его среде кислотно-основное равновесие осуществляется без заметного протонно-донорно-акцепторного участия молекул растворителя. В то же время под влиянием растворителя изменяется отношение константы автопротолиза к константе кислотности протолита. Это отношение при переходе от водной среды к среде ДМФА уменьшается, следовательно, улучшаются условия титрования (на кривой титрования наблюдается четкий перегиб, соответствующий т. э.). Данные табл. 1 показывают, что при доверительной вероятности 0,95 и числе опытов 6 относительная ошибка методики количественного определения составила 2,62%. Относительно большая ошибка, по нашему мнению, возникает за счет того, что равновесие в системе «стеклянный электрод – диметилформамид» устанавливается медленно.

Спектрофотометрия. Изучение УФ спектров кислоты пипемидиновой в ДМФА проводили на спектрофотометре СФ-2000 в кварцевых кюветках с толщиной поглощающего слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали ДМФА. Установлено, что растворы кислоты пипемидиновой в ДМФА имеют две полосы поглощения с максимумами при 280,5 и 327 нм. На основании спектральной характеристики предложена методика спектрофотометрического определения кислоты по градуировочному графику. В качестве аналитической выбрана длина волны 280,5 нм, так как в этой области наблюдается более высокая воспроизводимость результатов. УФ спектры кислоты пипемидиновой с различной концентрацией представлены на рис. 1.

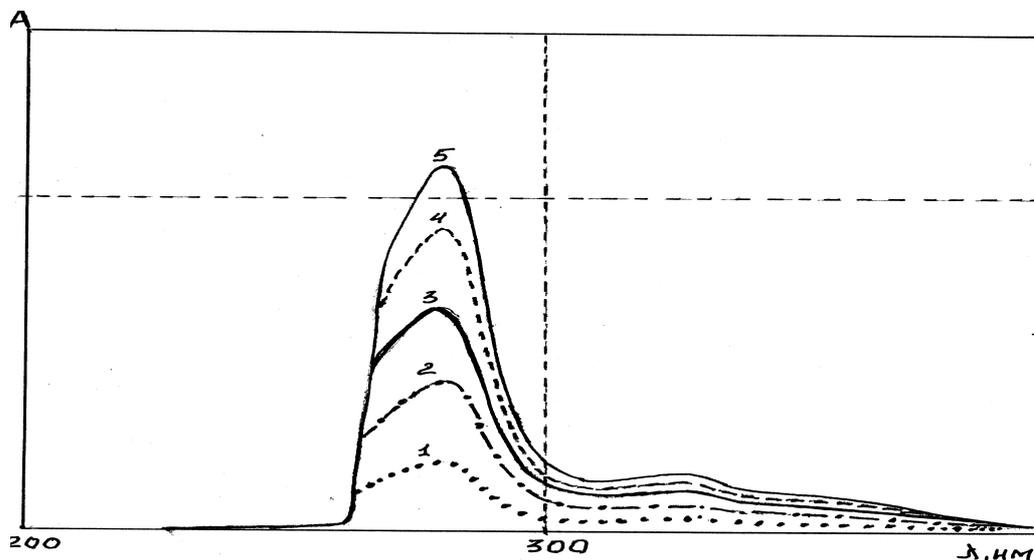


Рисунок 1 – Спектры поглощения пипемидиновой кислоты в ДМФА при различных концентрациях: 1 –  $C=5 \times 10^{-6}$  М; 2 –  $C=1 \times 10^{-5}$  М; 3 –  $C=1,5 \times 10^{-5}$  М; 4 –  $C=2 \times 10^{-5}$  М; 5 –  $C=2,5 \times 10^{-5}$  М

Подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера для растворов кислоты в ДМФА при  $\lambda=280,5$  нм наблюдается в интервале концентраций от 1,0 до 7,0 мкг/мл. Статистически обработанные результаты определений приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты спектрофотометрического определения пипемидиновой кислоты

Введено, г	Найдено, г	Метрологические характеристики (P=0,95)
0,05151	0,05195	$\bar{X} = 0,05110$ $S = 5 \times 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = 2,5 \times 10^{-4}$ $\Delta X = 6,43 \times 10^{-4}$ $\epsilon_{\%} = 1,26\%$
0,05116	0,05086	
0,05168	0,05115	
0,05146	0,05125	
0,05138	0,05073	
0,05155	0,05063	

Спектрофотометрический метод с использованием градуировочного графика позволяет, как показывают данные табл. 2, определять содержание кислоты в разбавленных растворах с достаточной точностью и воспроизводимостью.

#### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 ч. – 12-е изд. перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. – Ч. 2. – С. 352.
2. Зайцев, В.П. Изучение кислотно-основных свойств налidikсовой и пипемидиновой кислот / В.П. Зайцев, И.П. Крат, Л.И. Иванова. – Деп. в ВИНТИ РАН № 333-В-2002, 19.02.02 – 8 с.
3. Фиалков, Ю.Я., Физическая химия неводных растворов / Ю.Я. Фиалков, А.Н. Житомирский, Ю.А. Тарасенко. – Л.: Химия, 1973. – С. 82-84.
4. Денеш, И. Титрование в неводных средах / И. Денеш: Пер. с англ. – М.: Мир, 1971. – С. 171-178.

УДК 615.281.014.27.074543.422.3.062

Г.Г. Израилова, Л.П. Овчаренко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Количественное определение изониазида и рифампицина в модельных смесях методом спектрофотометрии**

При лечении различных форм туберкулёза назначают 3-4 лекарственных вещества, обладающих противотуберкулёзной активностью, поэтому больному необходимо принимать несколько лекарственных форм одновременно. В связи с этим за рубежом были созданы комбинированные лекарственные препараты, содержащие изониазид в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом, рифампицином или этамбутолом [1,2].

Отечественных аналогов этих лекарственных препаратов нет, поэтому целью нашего исследования явилась разработка лекарственного препарата, включающего изониазид и рифампицин. Такое сочетание обеспечивает активность лекарственного препарата по отношению к изониазидустойчивым штаммам микобактерий туберкулёза [2].

Данная работа посвящена разработке методики количественного определения изониазида и рифампицина в модельных смесях.

Для этой цели нами использован метод спектрофотометрии. Для выбора оптимального растворителя изучили спектрофотометрические характеристики растворов исследуемых лекарственных веществ в воде, спирте этиловом 95%, 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, 0,1 М растворе натрия гидроксида. Было установлено, что растворы изониазида и рифампицина только в спирте этиловом стабильны в течение суток.

Готовили 0,05% растворы изониазида и рифампицина в спирте этиловом 95%. Спектры поглощения в растворах веществ с концентрацией 0,00002 г/мл рифампицина и 0,00001 г/мл изониазида измеряли на спектрофотометре СФ-56 в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно спирта этилового 95%. Спектр поглощения спиртового раствора изониазида имеет один максимум при  $264 \pm 2$  нм, а рифампицин имеет два максимума поглощения при  $337 \pm 2$  нм и  $472 \pm 2$  нм (рис. 1).

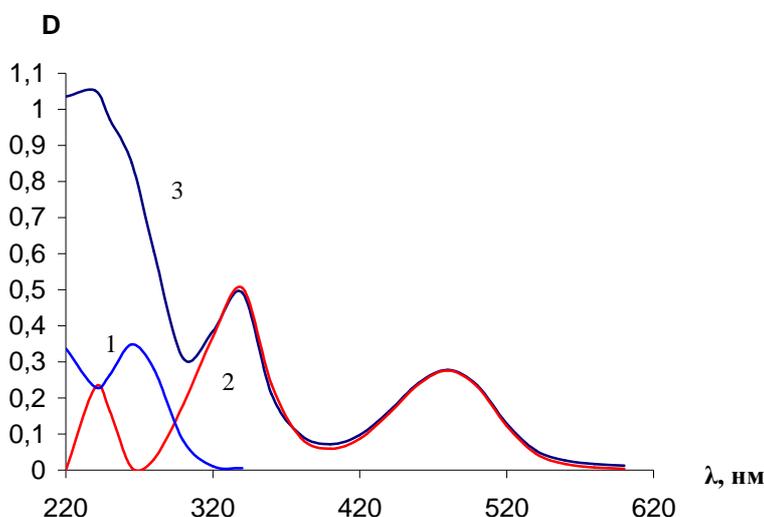


Рисунок 1 – УФ спектры поглощения изониазида (1), рифампицина (2) и их модельной смеси (3)

Наличие высокоинтенсивного максимума поглощения рифампицина при 337 нм позволяет использовать его для количественного определения лекарственного препарата при совместном присутствии с изониазидом ( $C_{риф}$  в г/мл).

В области максимума поглощения изониазида ( $264 \pm 2$  нм) рифампицин имеет полосу поглощения с низкой интенсивностью, что позволяет определять изониазид в присутствии рифампицина ( $C_{из.}$  г/мл). С этой целью использовали аддитивность поглощения изучаемых веществ. Для расчёта содержания изониазида из значения суммарного поглощения ( $A_3$ ) этих веществ вычитали оптическую плотность рифампицина, полученную расчётным путем ( $A_1$ ):

$$A_1 = \frac{A_2 \cdot C_{\text{риф.}}}{C_{\text{ст.риф.}}}, \quad C_{\text{из.}} = \frac{(A_3 - A_1) \cdot C_{\text{ст.из.}}}{A_4}$$

где  $A_2$  – оптическая плотность РСО рифампицина (264 нм);  $A_4$  – оптическая плотность РСО изониазида (264 нм);  $C_{\text{ст.риф.}}$  – содержание рифампицина в растворе РСО в г/мл;  $C_{\text{ст.из.}}$  – содержание изониазида в растворе РСО, г/мл

Статистически обработанные результаты шести параллельных определений для трёх различных концентраций изониазида в модельных смесях с рифампицином приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения рифампицина и изониазида в модельных смесях, г

Взято		Найдено					
изониазид	рифампицин	Метрологические характеристики					
		изониазид			рифампицин		
		$X_{\text{ср.}}$	$\Delta X$	$\varepsilon, \%$	$X_{\text{ср.}}$	$\Delta X$	$\varepsilon, \%$
0,045	0,050	0,0456	0,00035	0,82	0,0503	0,00047	0,93
0,055	0,050	0,0557	0,00028	0,51	0,0500	0,00057	1,15
0,050	0,050	0,0509	0,00042	0,76	0,0499	0,00034	0,61

Результаты, указанные в табл. 1, свидетельствуют о том, что разработанная методика количественного определения изониазида и рифампицина при их совместном присутствии позволяет определять каждый компонент с относительной ошибкой определения от  $\pm 0,6$  до  $\pm 1,2\%$ .

#### Библиографический список

1. Скулкова, Р.С. Туберкулез: Актуальные проблемы медицинской и лекарственной помощи / Р.С. Скулкова // Фармация. – 1998. – Т. 47, № 6. – С. 7-9.
2. Хоменко, А.Г. Современная химиотерапия туберкулеза / А.Г. Хоменко // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 7. – С. 16-20.

УДК 543.42.062

**Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, Е.М. Артасюк**

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### Спектрофотометрическое определение пентоксифиллина по внешним образцам сравнения

Одним из широко применяемых в медицине лекарственных средств является производное пурина – пентоксифиллин, обладающий сердечно-сосудистым действием. Согласно НД количественное определение данного препарата проводится методом неводного титрования, который требует использования высокотоксичных реактивов [1]. Поэтому целью настоящей работы является совершенствование методики количественного определения пентоксифиллина.

Пентоксифиллин (3,7-дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1Н-пурин-2,6-дион) обладает способностью поглощать в УФ свете, поэтому была изучена возможность использования УФ спектрофотометрии для количественного определения этого препарата. Были изучены спектральные характеристики пентоксифиллина в области от 220 до 400 нм в интервале рН 1,1-13,0. Спектры поглощения пентоксифиллина (рис. 1) характеризуются одной полосой поглощения с максимумом при длине волны  $274 \pm 1$  нм. Исследование зависимости оптических характеристик пентоксифиллина от рН в течение трёх суток показало, что в первые сутки существенных изменений с растворами не происходит, а в дальнейшем наблюдается снижение интенсивности поглощения. На рис. 2 представлены результаты изучения стабильности растворов пентоксифиллина с рН 1,1; 6,0; 13,0. Из представленных данных видно, что наиболее устойчивы растворы пентоксифиллина с рН 1,1 и с рН 13,0. В связи с этим, оптимальным растворителем для спектрофотометрического определения пентоксифиллина является 0,1 М раствор кислоты хлороводородной (рН 1,1) либо 0,1 М раствор натрия гидроксида (рН 13,0).

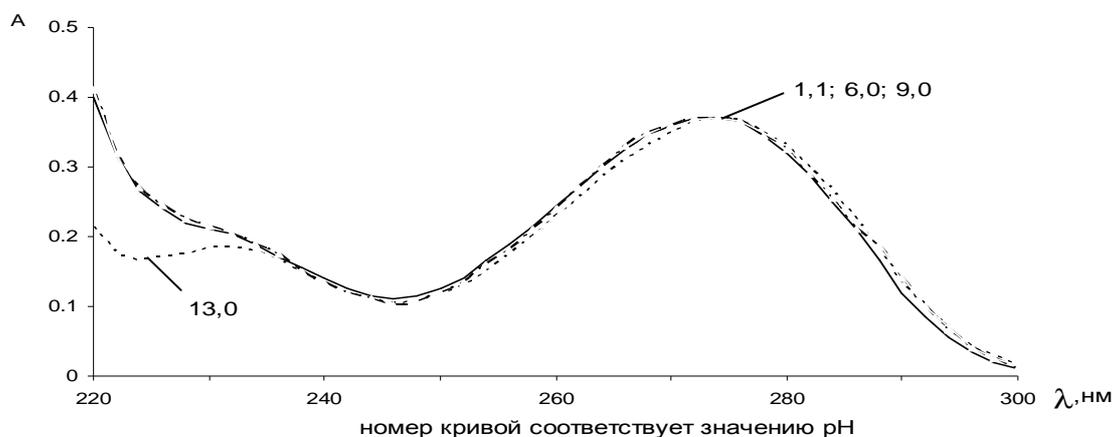


Рисунок 1 – УФ спектр поглощения 0,001% раствора пентоксифиллина

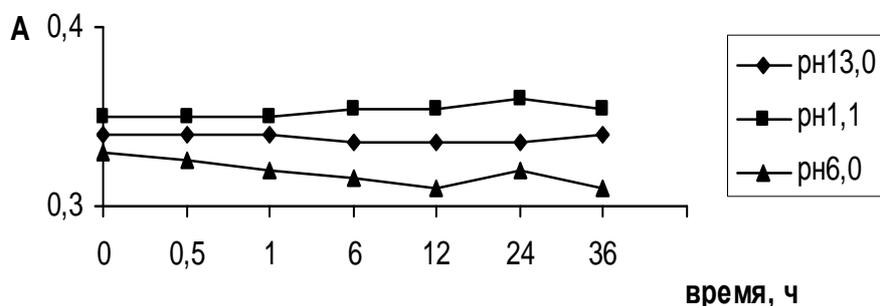


Рисунок 2 – Зависимость оптической плотности растворов пентоксифиллина от времени хранения

Методом наименьших квадратов определены уравнения градуировочных графиков для спектрофотометрического определения пентоксифиллина ( $n=10$ ,  $P=95\%$ ):  $A=(0,0390\pm 0,0013)C$ ,  $S_A=0,019$  – для 0,1 М раствора кислоты хлороводородной,  $A=(0,040\pm 0,0014)C$ ,  $S_A=0,005$  – для 0,1 М раствора натрия гидроксида ( $A$  – оптическая плотность растворов,  $C$  – концентрация растворов, мкг/мл).

Аналитическая длина волны пентоксифиллина (274 нм) входит в интервал, оптимальный для кислоты бензойной, фенолфталеина, калия хромата и гуанина [2]. Пентоксифиллин, кислота бензойная и фенолфталеин имеют сходные спектры поглощения и общий оптимальный растворитель (0,1 М раствор кислоты хлороводородной). Это дает основание предполагать, что кислота бензойная и фенолфталеин являются оптимальными внешними образцами сравнения для спектрофотометрического определения пентоксифиллина при использовании в качестве растворителя 0,1 М раствора кислоты хлороводородной. При спектрофотометрическом определении пентоксифиллина с использованием в качестве растворителя 0,1 М раствора натрия гидроксида (pH 13,0) оптимальными внешними образцами сравнения являются калия хромат и гуанин.

Разработанные оптимальные условия спектрофотометрического определения пентоксифиллина были использованы для количественного определения субстанций и готовых лекарственных форм данного препарата. Результаты количественного определения пентоксифиллина представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты спектрофотометрического определения пентоксифиллина по образцам сравнения

№ серии	Образец сравнения	Метрологические характеристики (n=10, P=95%)						
		$\bar{X}$ , %	S <sup>2</sup>	S	S $\bar{x}$	$\Delta X$	E, %	S <sub>r</sub>
070103	Калия хромат	99,73	0,3550	0,5958	0,1884	0,43	0,43	0,006
	Гуанин	99,99	0,2870	0,5359	0,1695	0,38	0,38	0,005
	Пентоксифиллин (в 0,1М NaOH)	100,07	0,0988	0,3143	0,0994	0,22	0,22	0,003
	Кислота бензойная	99,94	0,2311	0,4807	0,1520	0,34	0,34	0,005
	Фенолфталеин	99,80	0,2489	0,4989	0,1578	0,36	0,36	0,005
	Пентоксифиллин (в 0,1М HCl)	99,78	0,3480	0,5899	0,1865	0,42	0,42	0,006

Нами разработаны методики количественного определения пентоксифиллина в таблетках по 0,1 г и в 2% растворе для инъекций (табл. 2 и 3).

Таблица 2 – Результаты спектрофотометрического определения пентоксифиллина в 2% растворе для инъекций по образцам сравнения

№ серии	Образец сравнения	Метрологические характеристики (n=10, P=95%)						
		$\bar{X}$ , %	S <sup>2</sup>	S	S $\bar{x}$	$\Delta X$	E, %	S <sub>r</sub>
070203	Калия хромат	96,52	1,0939	1,0459	0,3307	0,75	0,77	0,011
	Гуанин	96,75	0,5238	0,7237	0,2289	0,52	0,54	0,007
	Пентоксифиллин (в 0,1М NaOH)	96,82	0,6765	0,8225	0,2601	0,59	0,61	0,008
	Кислота бензойная	95,30	0,7891	0,8883	0,2809	0,63	0,67	0,009
	Фенолфталеин	96,54	0,4354	0,6599	0,2087	0,47	0,49	0,007
	Пентоксифиллин (в 0,1М HCl)	96,04	0,8226	0,9069	0,2868	0,65	0,68	0,009

Таблица 3 – Результаты спектрофотометрического определения пентоксифиллина в таблетках по 0,1 г по образцам сравнения

№ серии	Образец сравнения	Метрологические характеристики (n=10, P=95%)						
		$\bar{X}$ , %	S <sup>2</sup>	S	S $\bar{x}$	$\Delta X$	E, %	S <sub>r</sub>
050403	Калия хромат	99,46	1,1392	1,0674	0,3375	0,76	0,77	0,011
	Гуанин	99,46	0,8480	0,9209	0,2912	0,66	0,66	0,009
	Пентоксифиллин (в 0,1М NaOH)	99,23	2,8566	1,6901	0,5345	1,21	1,22	0,017
	Кислота бензойная	99,98	1,0779	1,0382	0,3283	0,74	0,74	0,010
	Фенолфталеин	99,88	0,8169	0,9038	0,2858	0,65	0,65	0,009
	Пентоксифиллин (в 0,1М HCl)	99,50	0,6388	0,7993	0,2528	0,57	0,57	0,008

Из представленных в таблицах данных следует, что при спектрофотометрическом определении пентоксифиллина в лекарственных формах по образцу сравнения лекарственного вещества и по внешнему образцу сравнения получены близкие результаты. Относительная ошибка определения не превышает 1,22%.

#### Библиографический список

1. ФС 42-3912-00. Пентоксифиллин.
2. Илларионова, Е.А. Модифицированный метод сравнения в спектрофотометрическом методе анализа лекарственных средств / Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, Т.В. Плетенева // Вестник РУДН. – 2003. – Сер.: Медицина, № 5 (24). – С. 66-70.

УДК 547.458

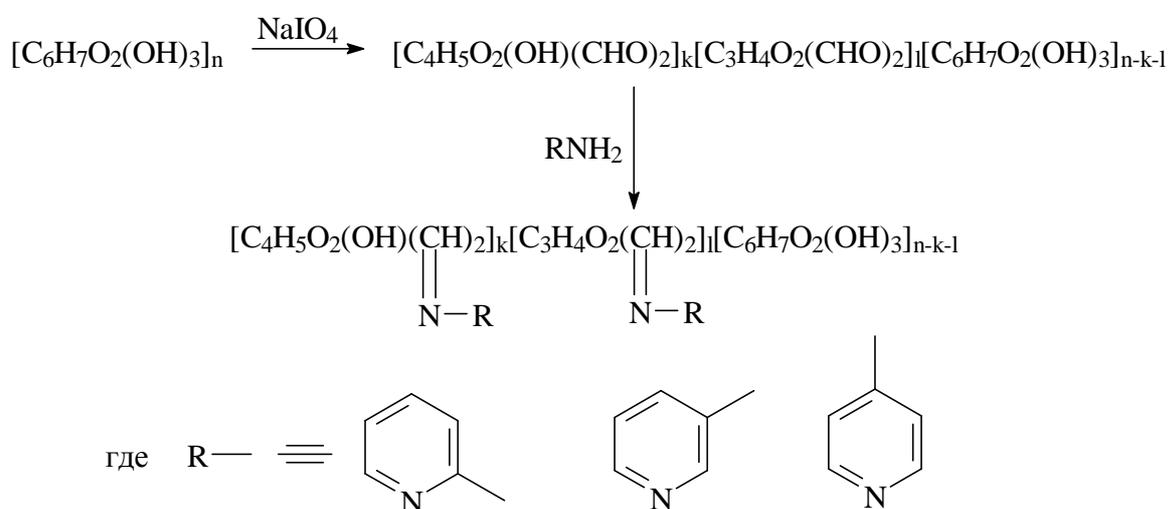
Т.Ю. Ильина, Е.В. Тищенко, А.А. Иозеп

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

**Синтез азометинов декстранполиальдегида с аминопиридинами**

Многие биологически активные вещества являются производными аминопиридинов, поэтому синтез, анализ и изучение производных полисахаридов, содержащих остатки аминопиридинов, являются перспективным направлением поиска новых лекарств. Одним из наиболее простых методов конструирования физиологически активных полимеров (ФАП) могут служить реакции 2-, 3-, 4-аминопиридинов с полисахаридальдегидами, например, декстранполиальдегидом (ДПА). Такие альдегиды могут быть легко получены периодатным окислением полисахарида, позволяющим вводить в полимер заданное число альдегидных групп. Целью настоящей работы была разработка методов связывания 2-, 3- и 4-аминопиридинов с декстранполиальдегидом.

Химическую модификацию декстрана осуществляли по схеме:



Декстран окисляли метапериодатом натрия в 0,1 моль/л формиатном буферном растворе с pH 4 при 6-8°C 48 ч [1]. В работе использовали образец ДПА со степенью замещения  $C_{3a}$  (число альдегидных групп, приходящихся на моносахаридное звено полимера) 0,86.

Реакцию ДПА с гетероциклическими аминами проводили в воде в течение 0,5-5 ч при 20-80°C, избытке амина 3 моль на моль альдегидных групп ДПА и pH 1,1-12,8. После завершения реакции продукт осаждали этанолом, отфильтровывали, промывали спиртом, эфиром и сушили 2-3 ч в вакууме (20-25 мм рт. ст.) при 60°C. Отсутствие низкомолекулярных соединений в синтезированных образцах устанавливали с помощью тонкослойной хроматографии. Выход азометинов колеблется от 50 до 75%.

Полученные соединения представляют собой аморфные порошки белого, кремового или коричневого цвета, растворимые в воде и нерастворимые в спирте, ацетоне, эфире и большинстве других органических растворителях.

В ИК спектрах продуктов реакции обнаружены интенсивные полосы поглощения при 1630  $cm^{-1}$ , которые можно отнести к валентным колебаниям связей C=N гетероциклического фрагмента, и полоса поглощения 1590  $cm^{-1}$ , характерная для пиридинового кольца.

УФ спектры растворов полученных соединений в 0,02 моль/л растворе натрия гидроксида имеют максимумы поглощения при 228-232 и 286-320 нм, отсутствующие в спектре полиальдегида, и аналогичные максимумы поглощения исходного аминопиридина.

О реакционной способности ДПА и аминопиридинов судили по величине степени превращения альдегидных групп в азометиновые  $C_{na}$  (%), которую рассчитывали по формуле  $C_{na} = (C_3/C_{3a}) \times 100\%$ , где  $C_3$  — число гетероциклических фрагментов, приходящихся на моносахаридное звено, вычисленное по результатам элементного анализа, а также количественного определения аминопиридинов с помощью УФ спектроскопии в растворах синтезированных веществ в присутствии гидроксиламина.

Применение УФ спектроскопии позволило значительно упростить и ускорить анализ полученных азометинов при сохранении необходимой его точности. Для определения числа аминопиридиновых фрагментов в дек-

странполиальдегиде в мерную колбу объёмом 25 мл вносили 10 мг (точная навеска) образца полисахарида и доводили объём до метки свежеприготовленным 14% раствором гидроксиламина гидрохлорида в 7% растворе натрия гидроксида. Смесь выдерживали 2 ч при 18-25°C. Оптическую плотность растворов 2-, 3- и 4-аминопиридинов измеряли при длине волны 286, 288, 266 нм, соответственно, на спектрофотометре СФ-56 в кювете с толщиной слоя 1 см. Раствор сравнения – те же компоненты без навески полисахарида. Число моль аминопиридинов определяли по калибровочным графикам. Результаты анализа пиридиновых фрагментов в полисахаридных образцах приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты анализа образца продукта реакции ДПА с 2-аминопиридином

№ опыта	C <sub>з</sub> , определенная по результатам анализа, моль/моль	
	элементного	с использованием УФ спектроскопии
1	0,51±0,013	0,51±0,010
2	0,51±0,010	0,50±0,014
3	0,50±0,021	0,50±0,012
4	0,50±0,019	0,51±0,010
5	0,51±0,012	0,51±0,011

Условия реакции, позволяющие ввести в молекулу полиальдегида наибольшее число аминопиридиновых фрагментов, определяли, изучая влияние температуры, времени реакции и величины pH на степень замещения в продуктах реакции ДПА с 2-аминопиридином.

В интервале от 20 до 80°C степень превращения альдегидных групп ДПА в азометиновые линейно зависит от температуры ( $C_{\text{па}}=0,586t+41,571$ ;  $n=7$ ;  $R^2=0,96$ ), увеличиваясь с 55 до 93%.

При изменении pH реакционной среды от 1,1 до 12,8  $C_{\text{па}}$  сначала уменьшается практически до 0 (pH 4-5), а затем увеличивается до 55%, что объясняется кислотно-основным катализом среды. С повышением кислотности среды растёт концентрация более реакционной протонированной карбонильной группы и одновременно уменьшается концентрация свободного 2-аминопиридина, а при повышении pH среды повышается концентрация свободного амина, но уменьшается концентрация протонированной карбонильной группы. Все это в совокупности приводит к экстремальной зависимости скорости реакции полиальдегида с амином от pH среды.

Как и ожидалось, на выход азометиновых производных ДПА влияет и время реакции. Несмотря на высокомолекулярный характер альдегида, увеличение продолжительности реакции при 20°C до 4 часов позволило достичь  $C_{\text{па}}$  98%.

Согласно полученным результатам, наилучшие условия реакции ДПА с 2-аминопиридином следующие: pH 10,5, 1 ч, 80°C или pH 10,5, 2,5 ч, 20°C.

Проведение реакции ДПА с 2-, 3- и 4-аминопиридинами (pH 8,0, 2 ч, 40°C) показало, что легче всего с ДПА взаимодействует 3-аминопиридин ( $C_{\text{па}}$  66%). Степень превращения альдегидных групп в азометиновые в реакциях ДПА с 2-аминопиридином составляет 60%, а с 4-аминопиридином достигает лишь 30%. Аналогичная зависимость наблюдалась и в реакциях 2-, 3- и 4-аминопиридинов с карбоксиметилдекстраном [2].

Модификацию полисахаридов проводят как в водных средах, так и в органических растворителях, причем в диоксане, несмотря на гетерогенные условия реакции, часто достигаются более высокие степени замещения и выходы продукта, чем в других растворителях [2]. С целью повышения выхода ФАП и упрощения выделения их из реакционной массы мы исследовали реакцию ДПА с 2-аминопиридином в диоксане. При этом было обнаружено, что в 100% диоксане реакция не идет. Учитывая то, что добавление воды в диоксан ускоряет реакцию эфиров и лактонов карбоксиметилдекстрана с аминами [2], нами изучено влияние концентрации воды в диоксане на степень замещения в продуктах реакции ДПА с 2-аминопиридином. Реакцию вели 2 часа в кипящем растворителе при трехкратном избытке амина, затем продукт отфильтровывали и исследовали как в случае реакции в воде. Результаты приведены на рис. 1.

Оказалось, что наибольшая степень превращения альдегидных групп в азометиновые (84%) наблюдается при содержании воды в диоксане более 5%. По-видимому, при синтезе ДПА на стадии выделения его из раствора образующиеся в образце внутренние полуацетальные связи не только снижают число свободных альдегидных групп, но и достаточно жестко «уплотняют» структуру полимера, что затрудняет взаимодействие с аминами. Безводный диоксан не изменяет такую структуру полимера, и реакция с аминопиридином практически не идет ( $C_{\text{па}}$  менее 10%). Наличие воды в диоксане способствует гидролизу полуацеталей, набуханию образца ДПА и ускорению реакции его с аминопиридином. Выход продукта реакции ДПА с 2-аминопиридином увеличился до 95%.

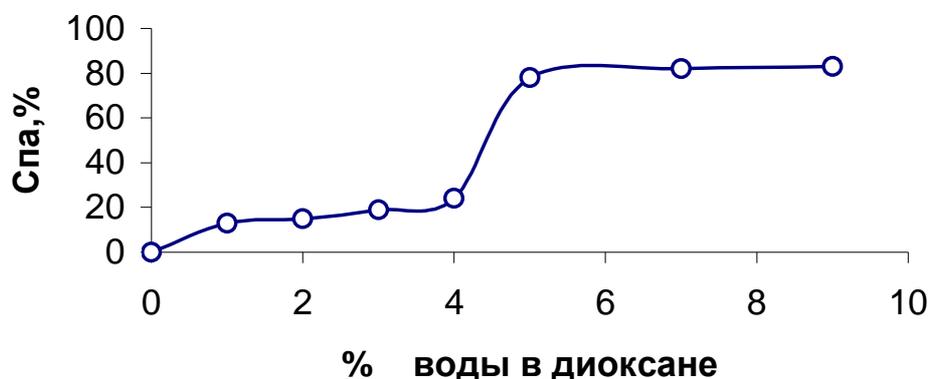


Рисунок 1 – Зависимость степени превращения альдегидных групп ДПА в реакциях с 2-аминопиридином от концентрации воды в диоксане (101°C, 2 часа)

#### Выводы

1. Декстранполиальдегид реагирует с аминопиридинами как в воде, так и в диоксане, что может быть использовано для создания физиологически активных полимеров.
2. Наибольшая степень превращения альдегидных групп в азометиновые в реакциях ДПА с 2-аминопиридином в воде достигается при pH 10,5 и трехкратном избытке амина за 1 ч при 80°C и за 2,5 часа при 20°C, а в кипящем диоксане, содержащем 5-9% воды – за 2 часа.

#### Библиографический список

1. Тищенко, Е.В. Реакции декстранполиальдегида с аминогидрокситиримидинами / Е.В. Тищенко, А.А. Иозеп, Б.А. Ивин // ЖПХ. – 2002. – Т. 75. – Вып. 4. – С. 694-696.
2. Сибикина, О.В. Химическая модификация микробных полисахаридов биологически активными аминами: Автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / О.В. Сибикина. – СПб., 2000. – 22 с.

УДК 615.014.47.033:546.722'723-31:537.624

Г.К. Исмаилова, А.Г. Курегян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Изучение намагниченности насыщения магнетита

Магнетит, как следует из нейтронографических данных, представляет собой обращенную шпинель с формулой  $Fe^{3+}[Fe^{2+}Fe^{3+}]O_4$ . Магнитные моменты ионов железа, находящихся в А- и В- позициях, направлены навстречу друг другу и вдоль оси. Антипараллельность моментов объясняется обменным взаимодействием 3d-электронов ионов железа, обусловленным перекрыванием их волновых функций с волновыми функциями 2p-электронов, принадлежащих ионам кислорода. Величина и характер этих взаимодействий зависят от расстояния между ионами железа и кислорода и от валентных углов Fe-O-Fe, которые в свою очередь определяются положением ионов  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  в структуре шпинели. При этом некоторые взаимодействия отрицательны, что способствует антипараллельной направленности магнитных моментов соответствующих ионов, взаимодействия других ионов положительно и ведет к параллельному упорядочению. Такие соотношения между обменными взаимодействиями приводят к упорядочению магнитных моментов ионов железа в магнетите, характерному для ферримагнетиков [1].

Нами ранее изучены физико-химические, фармакологические характеристики магнетита [2]. Для стандартизации магнетита как вспомогательного вещества, используемого в фармации, необходимым условием является изучение магнитных свойств.

Одним из показателей качества магнитных компонентов лекарственных веществ является намагниченность насыщения. Она представляет собой одну из основных характеристик ферримагнитных минералов, к которым относится и магнетит. Намагниченность насыщения на практике устанавливают по зависимости намагниченности от внешнего магнитного поля, определяемой, например, с помощью вибрационного магнитометра, снабженного электромагнитом [3,4,5].

Вибрационный метод определения намагниченности является относительным, поэтому для определения истинного значения намагниченности магнетита использовался эталонный образец никеля с известным магнитным моментом. Градуировка полезного сигнала проводилась по намагниченности эталонного никелевого образца, магнитный момент которого в насыщенном состоянии был определен в лаборатории сильных магнитных полей ИОФ РАН при  $T=295$  К и составил  $3,1 \times 10^{-3}$  А/м<sup>2</sup>.

В случае колебания исследуемого образца в магнитном поле, в измерительных катушках магнетометра возникает ЭДС, пропорциональная магнитному моменту образца. Образец – таблетированный (прессованный) магнитный порошок в магнитном поле, рассматриваемый как «магнитный диполь». Намагниченности магнетита рассчитывали по следующей формуле:

$$M = \frac{\epsilon_{\text{обр}} \cdot m_{\text{эт}}}{\epsilon_{\text{эт}} \cdot m_{\text{обр}}}$$

где  $\epsilon_{\text{обр}}$  – ЭДС электромагнитной индукции катушки с образцом;  $\epsilon_{\text{эт}}$  – ЭДС электромагнитной индукции катушки с эталоном;  $m_{\text{обр}}$  – масса исследуемого образца магнетита в измерительном контейнере;  $m_{\text{эт}}$  – масса эталона [6].

Напряжённость магнитного поля определяли с помощью измерителя магнитной индукции, при этом погрешность измерения магнитного поля не превышала 2% в интервале от 0-16 кА/м и 1% при более высоких значениях поля. Неоднородность поля в месте расположения контейнера с магнитной жидкостью или магнитным порошком при диаметре 4 см не превышала 0,08%. Максимальное значение поля при таком положении наконечников достигало значения  $9 \times 10^5$  А/м, при токе в обмотке магнита равном 10 А и было достаточным для достижения насыщения намагниченности в исследуемых образцах.

С помощью вибрационного магнетометра, снабженного электромагнитом, была снята первичная кривая намагничивания магнетита и произведен расчёт удельной намагниченности насыщения, удельной остаточной намагниченности, коэрцитивной силы магнетита, которые составили 74,2 А·м<sup>2</sup>/кг, 13,1 А·м<sup>2</sup>/кг, 147 Э, соответственно.

#### Библиографический список

1. Мишин, Д.Д. *Магнитные материалы* / Д.Д. Мишин. – М.: Высш. шк., 1981. – С. 275-290.
2. Беликов, В.Г. *Стандартизация магнетита* / В.Г. Беликов, А.Г. Курегян, Г.К. Исмаилова // *Хим.-фармац. журн.* – 2002. – Т. 36. – № 6. – С. 48-51.
3. Кифер, И.И. *Испытания ферромагнитных материалов* / И.И. Кифер. – М.: Энергия, 1969. – 360 с.
4. Антонов, В.Г. *Средства измерений магнитных параметров материалов* / В.Г. Антонов, Л.М. Петров, А.П. Щелкин. – Л.: Энергоатомиздат. Ленингр. отд-ние, 1986. – 216 с.
5. Чечурина, Е.Н. *Методы и средства измерений магнитной восприимчивости слабомагнитных материалов* / Е.Н. Чечурина, А.П. Щелкин // *Заводская лаборатория.* – 1979. – № 10. – С. 901-908.
6. Павлов, А.В. *Установка для измерения магнитной восприимчивости* / А.В. Павлов, В.Т. Шкарба, Д.Н. Астров // *В кн.: Исследование тепловых и магнитных свойств веществ при низких температурах.* – М.: ВНИИФТРИ, 1973. – С. 224-228.

УДК 547.792.4.057

**Г.Ф. Исхакова, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

#### **Реакции окисления 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов, содержащих тиетановый цикл**

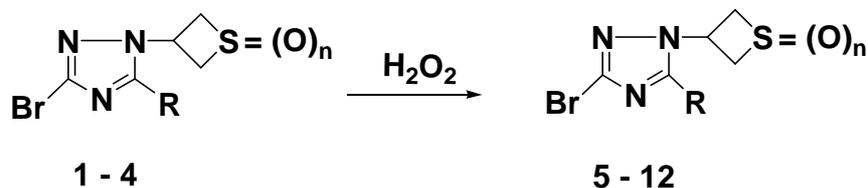
В последние годы большое развитие получили исследования в области синтеза производных 1,2,4-триазола, нашедших применение в медицине, благодаря широкому спектру действия [1,2].

С целью поиска новых биологически активных веществ среди производных 1,2,4-триазола, а также изучения химических свойств 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов, содержащих тиетановый цикл, нами изучена реакция окисления атома серы тиетанового цикла до степени окисления +4 и +6 в различных условиях.

Реакции окисления тиетанового цикла до сульфоксидов и сульфонов изучены на 5-бром- (1) и 5-алкоксизамещенных 3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолах (2-4). В качестве окислителя нами был выбран пергидроль как наиболее доступный и часто используемый реагент [3].

Нами установлено, что при окислении соединений **1-4** двукратным мольным избытком пергидроля в среде кислоты уксусной ледяной при комнатной температуре образуются 5-замещенные 3-бром-1-(1-оксотетанил-3)-

1,2,4-триазолы (5-8) с выходами 43-82%. В результате реакции образуется смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 4:1 с преобладанием цис-изомера [3].



$n = 0$  (1-4), 1 (5-8), 2 (9-12)

$R = \text{Br}$  (1, 5, 9),  $\text{OC}_2\text{H}_5$  (2, 6, 10),  $n\text{-OC}_3\text{H}_7$  (3, 7, 11),  $n\text{-OC}_4\text{H}_9$  (4, 8, 12)

5-Замещенные 3-бром-1-(1,1-диоксотетанил-3)-1,2,4-триазолы (9-12) получены при кипячении соединений **1-4** с 10-кратным мольным избытком пергидроля в среде кислоты уксусной «х. ч. ледяной» с выходами 65-85%.

Окисление тиетанового цикла до тиетаноксидного подтверждается спектром ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **5**, в котором регистрируются мультиплеты протонов тиетаноксидного цикла, соответствующие двум  $\text{S}(\text{CH})_2$ - и  $\text{NCH}$ -группам, в интервалах 3,62-3,80, 3,84-4,05 и 5,70-5,90 м.д. (цис-изомер), а в интервалах 3,45-3,60, 4,15-4,35 и 5,10-5,27 м.д. наблюдаются соответствующие мультиплеты транс-изомера.

Окисление атома серы тиетанового цикла до тиетандиоксидного цикла подтверждается спектром ЯМР  $^1\text{H}$  сульфона **9**, в котором происходит наложение сигналов протонов двух  $\text{S}(\text{CH})_2$ -групп в виде одного мультиплета в интервале 4,66-4,98 м.д. с интенсивностью в 4 H, а сигнал протона  $\text{NCH}$ -группы тиетандиоксидного цикла наблюдается в виде мультиплета в интервале 5,55-5,75 м.д.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **6, 7, 10, 11** также подтверждают окисление атома серы тиетанового цикла до сульфоксида (**6, 7**) и сульфона (**10, 11**). В спектрах также содержатся характерные сигналы протонов остатка этанола и *n*-пропанола.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой по протонам 300 МГц. В качестве растворителя использован дейтерированный хлороформ. В качестве внутренних стандартов использованы сигналы растворителей.

Характеристики синтезированных соединений **5-12** приведены в табл. 1-2, результаты элементного анализа на С, Н, N удовлетворяют вычисленным значениям.

Таблица 1 – Характеристики соединений 5-12

Соединение	T пл., °C	$R_f^a$	Брутто-формула	Выход, %	Перекристаллизация
5	181-183	0,26 <sup>b</sup>	$\text{C}_5\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$	54	<i>n</i> -пропанол
6	157-158	0,11	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$	43	изо-пропанол
7	126-127	0,16	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$	61	этанол
8	81-83	0,18	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$	81	гексан
9	223-224	0,15	$\text{C}_5\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	65	изо-бутанол
10	166-167	0,21	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$	85	изо-пропанол
11	160-162	0,17	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$	71	этанол
12	98-100	0,24	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$	72	гексан

Примечание: *a* – хроматография в системе гексан-этанол (объемное соотношение 8:2); *b* – хроматография в системе гексан-этанол (объемное соотношение 6:4).

Таблица 2 – Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н соединений (5-7, 9-12), δ, м.д.

№ соединения	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	NCH 1H, м	Другие группы
6	3,62-3,80 (цис) 3,45-3,60 (транс)	3,84-4,05 (цис) 4,15-4,35 (транс)	5,70-5,90 (цис) 5,10-5,27 (транс)	-
7	3,45-3,60 (цис) 4,01-4,15 (транс)	3,78-3,95 (цис и транс)	5,75-5,90 (цис) 4,53- 4,65 (транс)	1,42 (3H, т, J 7,1 Гц, CH <sub>3</sub> ), 4,48 (2H, к, J 7,1 Гц, OCH <sub>2</sub> )
8	3,45-3,60 (цис) 4,00-4,18 (транс)	3,80-3,98 (цис и транс)	5,76-5,94 (цис) 4,49-4,67 (транс)	1,00 (3H, т, J 7,4 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1,78-1,92 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 4,38 (2H, т, J 6,7 Гц, OCH <sub>2</sub> )
10	4,66-4,98 (4H, м)		5,55-5,75	-
11	... <sup>a</sup>	4,67-4,83	4,98-5,15	1,46 (3H, т, J 7,0 Гц, CH <sub>3</sub> ), 4,42- 4,58 (4H, м, S(CH) <sub>2</sub> и OCH <sub>2</sub> )
12	... <sup>a</sup>	4,68-4,84	4,96-5,17	1,02 (3H, т, J 7,4 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1,75- 1,95 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 4,34-4,60 (4H, м, S(CH) <sub>2</sub> и OCH <sub>2</sub> )

Примечания: а – сигналы перекрываются с сигналами других протонов.

#### 5-Замещенные 3-бром-1-(1-оксотетанил-3)-1,2,4-триазолы (5-8)

В 20-40 мл кислоты уксусной «х. ч. ледяной» при нагревании растворяют 7 ммоль 5-замещенного 3-бром-1-(тетанил-3)-1,2,4-триазола (**1-4**), охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0,48 г (14 ммоль) пергидроля. Затем реакционную смесь оставляют на 1 час при комнатной температуре, нейтрализуют аммиаком водным, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

#### 5-Замещенные 3-бром-1-(1,1-диоксотетанил-3)-1,2,4-триазолы (9-12)

В 10 мл кислоты уксусной «х. ч. ледяной» при нагревании растворяют 5 ммоль 5-замещенного 3-бром-1-(тетанил-3)-1,2,4-триазола (**1-4**), одновременно добавляют 1,70 г (50 ммоль) пергидроля и кипятят в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

#### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарства XX века / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Новая Волна», 1998. – 320 с.
2. Negwer M. Organic - chemical drugs and their synonyms / Berlin: Academie-Verlag, 1987. – Bd. 1-3.
3. Получение и свойства органических соединений серы / Под ред. Л.И. Беленького. – М.: Химия, 1998. – 560 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

### Анализ препаратов группы фенилалкиламинов методом тонкослойной хроматографии

В настоящее время в практике судебно-химических лабораторий Алтайского края участились случаи отравления лекарственными препаратами группы фенилалкиламина. Среди них часто встречаются такие препараты, как сиднофен, сиднокарб, кетамин, цэфедрин, фенфлурамин, центедрин, фенамин. Сиднофен, сиднокарб и центедрин применяются в клинической практике в качестве психостимулирующих средств, цэфедрин – как транквилизатор. Кетамин используется в лечебной и ветеринарной практике как анестетик, при применении в малых дозировках кетамин вызывает диссоциативное действие на психику человека, напоминая при этом по действию известный наркотик РСР [1]. Фенфлурамин и фенамин запрещены для применения на территории РФ. Они используются в составе таблеток для снижения веса, а также в целях одурманивания. Данные препараты включены в списки ПККН и допинговых средств и запрещены для использования в спортивной медицине [2].

Нами проводятся химико-токсикологические исследования препаратов группы фенилалкиламина. Тонкослойная хроматография широко применяется в судебно-химическом анализе для идентификации этих веществ.

Целью данной работы явилась разработка оптимальных условий анализа препаратов группы фенилалкиламинов методом тонкослойной хроматографии.

Для исследования использовались пластинки “Sorbfil”. В качестве метчиков применялись спиртовые растворы исследуемых веществ концентрациями 1 мг/мл. Проявление осуществлялось реактивом Драгендорфа.

При выборе состава подвижной фазы предпочтение отдавалось однокомпонентным и двухкомпонентным системам, поскольку их состав более стабилен и результаты исследования обладают большей воспроизводимостью [3].

В качестве монофазных систем исследованы следующие растворители: хлороформ, этилацетат, бензол, диэтиловый эфир, ацетон, этанол, изопропанол, бутанол, диоксан. Результаты исследования приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Хроматографическая подвижность препаратов группы фенилалкиламинов в монофазных системах**

Подвижная фаза	R <sub>f</sub>						
	Сиднофен	Сиднокарб	Фенамин	Цэфедрин	Фенфлурамин	Центедрин	Кетамин
Хлороформ	0,00	0,60	0,00	0,40	0,05	0,00	0,33
Этилацетат	0,00	0,80	0,00	0,79	0,00	0,00	0,60
Бензол	0,00	0,25	0,00	0,19	0,00	0,05	0,15
Эфир	0,00	0,79	0,95	0,71	0,00	0,16	0,47
Диоксан	0,00	0,98	0,98	0,95	0,28	0,28	0,69
Ацетон	0,13	0,88	0,87	0,87	0,23	0,71	0,84
Этанол	0,17	0,79	0,29	0,71	0,71	0,64	0,67
Изопропанол	0,23	0,77	0,85	0,69	0,42	0,34	0,62
Бутанол	0,14	0,79	0,54	0,64	0,36	0,40	0,50

Как видно из табл. 1, удовлетворительное разделение исследуемых препаратов достигается при использовании спиртов: этилового, изопропилового и бутилового. Максимальное разделение достигается в бутиловом спирте.

В качестве двухфазных систем исследовались смеси органических растворителей с учётом хроматографической подвижности исследуемых веществ в них: максимальной (ацетон, диоксан, этанол, бутанол) и минимальной (хлороформ, эфир, бензол, этилацетат). Результаты исследования представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Хроматографическая подвижность препаратов группы фенилалкиламинов в двухфазных системах\***

Подвижная фаза	R <sub>f</sub>						
	Сиднофен	Сиднокарб	Фенамин	Цэфедрин	Фенфлурамин	Центедрин	Кетамин
Хлф – диокс (7:3)	0,00	0,87	0,95	0,00	0,05	0,00	0,74
Хлф – диокс (9:1)	0,00	0,71	0,73	0,60	0,00	0,00	0,51
Хлф – ацетон (3:7)	0,00	0,76	0,05	0,69	0,10	0,35	0,63
Хлф – ацетон (1: 1)	0,00	0,88	0,12	0,83	0,18	0,61	0,83
Хлф – ацетон (7:3)	0,00	0,95	0,17	0,95	0,32	0,67	0,95
Бензол – диокс (7:3)	0,00	0,80	0,86	0,79	0,14	0,14	0,69
Этанол – диокс (7:3)	0,36	0,93	0,93	0,86	0,71	0,64	0,79
Этанол – диокс (9:1)	0,31	0,85	0,85	0,80	0,69	0,54	0,74
Этанол – ацетон (7:3)	0,16	0,83	0,30	0,83	0,68	0,76	0,76
Эфир – ацетон (1:9)	0,05	0,93	0,93	0,93	0,67	0,67	0,87
Эфир – ацетон (9:1)	0,00	0,78	0,83	0,75	0,05	0,19	0,54
Эфир – диокс (7:3)	0,05	0,97	0,97	0,97	0,21	0,74	0,89
Бутанол – диокс (8:2)	0,14	0,86	0,89	0,80	0,46	0,66	0,71
Бутанол – этилц (6:4)	0,05	0,94	0,98	0,83	0,33	0,56	0,69
Бутанол – бензол (6:4)	0,05	0,87	0,93	0,73	0,37	0,45	0,60
Бутанол – эфир (8:2)	0,15	0,81	0,91	0,76	0,37	0,49	0,66
Бутанол – эфир (6:4)	0,00	0,85	0,98	0,75	0,28	0,50	0,63
Бутанол – хлф (8:2)	0,05	0,84	0,94	0,72	0,30	0,52	0,60

\* Примечание: Хлф – хлороформ, диокс. – диоксан, этилац – этилацетат.

Как видно из табл. 2, оптимальное разделение исследуемых препаратов наблюдается при использовании систем следующего состава: ацетон – хлороформ (3:7), ацетон – эфир (1:9), бутанол – эфир (8:2).

Для качественной идентификации исследуемых веществ использовались следующие реактивы: кислота концентрированная серная, кислота концентрированная азотная, реактив Марки, реактив Драгендорфа, реактив Бушарда, 1% раствор нингидрина в бутаноле, 5% раствор калия йодплатината, 5% раствор.

Таблица 3 – Результаты идентификации исследуемых веществ

Проявители	Окраски пятен						
	Сиднофен	Сиднокарб	Фенамин	Цэфедрин	Фенфлурамин	Центедрин	Кетамин
В УФ свете	—	Желто-коричнев.	Голубая	—	—	—	—
Реактив Драгендорфа + реактив Бушарда	Красно-оранжевая						Темно-красная
	Изменение окраски от коричневой до бурой						
Кислота серная конц.	—	—	Темно-желтая	—	—	—	—
Железа хлорид (III)	—	—	—	—	—	—	—
К-та конц. азотная	—	—	—	—	—	—	—
Реактив Марки	—	Буро-красная	Лимонно-желтая	—	—	—	—
Нингидрин	—	—	Розовая	Темно-красная	Светло-желтая	Темно-красная	Светло-желтая
Калия йодплатинат	Фиолет.	—	—	Фиолетовая			

В результате проведенных исследований установлено, что для идентификации фенамина и сиднокарба возможно использование УФ света (голубая и желто-коричневая окраски) и реактива Марки (лимонно-желтая и буро-красная окраски); кетамин – последовательное проявление реактивами Драгендорфа и Бушарда (темно-красная окраска); фенфлурамин – нингидрина (светло-желтая окраска). Калия йодплатинат и реактив Драгендорфа образуют окраски со всеми исследуемыми веществами и применимы для групповой идентификации.

#### Выводы

1. Для максимального разделения препаратов группы фенилалкиламина целесообразно использовать следующие хроматографические системы: бутанол, хлороформ – ацетон (3:7), ацетон – эфир (1:9), бутанол – эфир (8:2).
2. Идентифицировать препараты группы фенилалкиламинов возможно в УФ свете, последовательным проявлением реактивами Драгендорфа и Бушарда, 1% раствором нингидрина в бутаноле, 5% раствором калия йодплатината, реактивом Марки.

#### Библиографический список

1. Веселовская, Н.В. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко. – М.: Триада-Х, 2000. – 320 с.
2. Акалаев, А.А. Обнаружение и идентификация сиднофена и сиднокарба в биожидкостях / А.А. Акалаев, В.А. Семенов // Современные методы химико-токсикологического анализа: Сборник научных трудов. – М., 1986. – 279 с.
3. Кирхнер, Ю. Тонкослойная хроматография / Ю. Кирхнер. – Т. 1. – М.: Мир, 1981. – 547 с.

УДК 615.322:547.458].015.25:578.083

Н.Ш. Кайшева, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Исследование распределения кислых полисахаридов  
в системе октанол – вода**

Вещества для оказания желаемого биологического действия должны обладать способностью накапливаться вблизи нужных рецепторов, при соответствии структуры рецептора и вещества может проявиться физиологическое действие веществ. С целью создания высокоэффективных препаратов детоксического действия на основе кислых полисахаридов, способных связывать ионы тяжёлых металлов, необходимо изучение коэффициентов распределения исследуемых веществ в различных биологических жидкостях и тканях. Для предварительного прогнозирования распределения исследуемых веществ в биологических системах нами проведено изучение коэффициентов распределения методом интенсивного встряхивания в системе двух несмешивающихся растворителей [1].

Из органических растворителей, не смешивающихся с водой (н-октанол, бутанол, изобутанол, пентанол, изопентанол, ксилол, гептан, бутилацетат), нами выбран н-октанол в связи с более высокой растворимостью в нём исследуемых веществ, относительной простотой обращения с ним, редкими аномалиями результатов. В качестве объектов исследования использованы пектин, выделенный из жома корнеплодов сахарной свеклы, и альгинат натрия, полученный из слоевищ ламинарии сахаристой.

Для исследования водные растворы пектина (0,4-0,9%) и альгината натрия (1,0-2,4%) были доведены до pH 2 и 7,8 с помощью разбавленных растворов кислоты хлороводородной и натрия гидроксида соответственно, затем смешаны с октанолом в равных объёмах. Растворы интенсивно встряхивали при температуре 38°C. Выбранные условия (pH, температура) позволяют приблизительно смоделировать условия *in vivo*. Начальную и равновесную концентрацию водных растворов кислых полисахаридов определяли методом кислотно-основного титрования с применением для индикации точки эквивалентности метода потенциометрического титрования.

Коэффициент распределения рассчитан как величина, равная отношению концентрации водного раствора к концентрации октанольного раствора в степенях, соответствующих степеням ассоциации, определённым графическим способом.

Статистически обработанные ( $n=10$ ) и достоверные значения ( $\epsilon=4,5\%$ ) коэффициентов распределения (K) показаны на рис. 1.

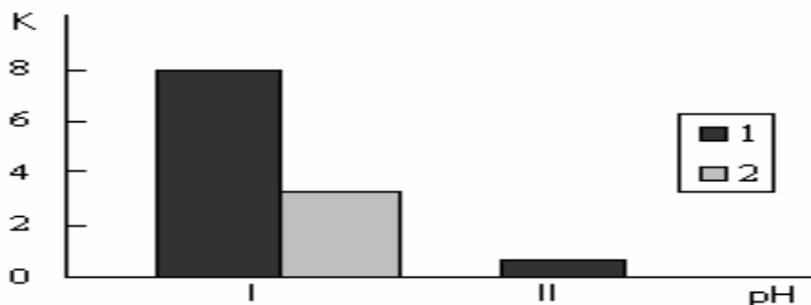


Рисунок 1 – Зависимость коэффициентов распределения пектина (I) и альгината натрия (II) от pH среды при температуре 38°C: I – пектин; II – альгинат натрия; 1 – pH=2,0; 2 – pH=7,8

Полученные результаты свидетельствуют о лучшем распределении полисахаридов из водного слоя в органический слой в условиях сильнощелочной реакции среды. Отсюда можно предположить, что в слабощелочной среде кишечного содержимого может всасываться и распределяться только пектин.

Возможность самопроизвольного процесса распределения полисахаридов в органический слой была определена на основании термодинамических потенциалов. Установлено, что переходу пектина и альгината натрия в органический слой благоприятствует изменение энтальпии данного процесса ( $\Delta H^\circ < 0$ ), но не способствует изменение энтропийного фактора ( $T \cdot \Delta S < 0$ ). При этом вклад энтальпийной составляющей больше, чем энтропийного фактора в изменение изобарно-изотермического потенциала процесса распределения пектина ( $\Delta G^\circ < 0$ ), а для натрия альгината вклад энтальпийной составляющей меньше, чем энтропийного фактора ( $0 < \Delta G^\circ < 40$  кДж/моль). Поэтому для пектина возможен самопроизвольный процесс перехода из полярной фазы в неполярную фазу, а для альгината натрия этот переход может осуществиться при наличии каких-либо активаторов процесса.

Полученные результаты были полностью подтверждены в опытах *in vivo* путём изучения содержания суммы гексуроновых кислот в биологических тканях после перорального введения крысам пектина и альгината натрия [2]. На основании проведённых исследований можно сделать вывод о том, что в связи с возможным распределением пектина в виде гексуроновых кислот в различных тканях, в том числе костной ткани, пектин может быть перспективным антидотом для ионов тяжелых металлов, являющихся остеотропными катионами.

#### **Библиографический список**

1. Альберт, А. *Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии: В 2-х т. / А. Альберт.* – М.: Медицина, 1989. – Т. 1. – С. 95-96.
2. Кайшева, Н.Ш. *Научные основы применения полиуронидов в фармации / Н.Ш. Кайшева.* – Пятигорск: ПятГФА, 2003. – 194 с.

УДК 340.67:615.216.2:543.547.32

**Ю.Н. Карпенко, Т.Л. Малкова**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### **Обнаружение и количественное определение анилокаина в биологических объектах**

Ятрогенная патология за последние годы получила широкое распространение и превратилась в серьёзную медико-социальную проблему. Разновидностью ятрогенных заболеваний являются анафилактические реакции, риск которых при введении различных лекарственных препаратов высок, что отчасти обусловлено высоким уровнем сенсибилизации населения.

Одно из первых мест по частоте развития лекарственных осложнений занимают местноанестезирующие препараты. Проблема побочного действия местных анестетиков возникла с момента внедрения их в широкую лечебную практику. По данным авторов многочисленных работ, посвященных побочному действию средств для местной анестезии, частота возникновения нежелательных реакций от их введения составляет от 1,3 до 5%.

В Пермской государственной фармацевтической академии осуществлены синтез и фармакологическая оценка и совместно с ИТХ УрОРАН доведен до медицинского препарата новый отечественный местный анестетик анилокаин. Приказом МЗ РФ от 03.10.97 № 292 анилокаин включён в Реестр лекарственных средств России.

Препарат прошел широкую клиническую апробацию в городе Перми и области и показал свою эффективность в офтальмологии, эндоскопии, гнойной хирургии, неврологии, для купирования приступов остеохондроза, при ишемической болезни сердца. Решением управления здравоохранения администрации Пермской области 1, 2% инъекционные растворы анилокаина включены в лекарственный формуляр областных лечебных учреждений [1,3].

Помимо инъекционных форм на основе анилокаина разработаны мази «Аниксид» и «Аникол», которые решением Ветфармбиосовета России рекомендованы для применения в ветеринарной практике для лечения острых форм мастита у коров [2].

В связи с всё более возрастающим применением анилокаина в медицинской практике, возможно его токсическое действие на организм человека по причине передозировки либо индивидуальной непереносимости. Таким образом, анилокаин может стать объектом химико-токсикологического анализа. Кроме того, в результате применения препарата в ветеринарии для лечения маститов у коров, возможно загрязнение сельхозпродукции (молока, мясопродуктов).

Целью настоящего исследования является разработка методов изолирования анилокаина из биологических объектов и методов его определения в полученных извлечениях.

Анилокаин по химическому строению является 2-бром анилидом 3-диэтиламинопропановой кислоты гидрохлоридом. При анализе лекарственных форм анилокаина для установления подлинности рекомендуются химические методы (микрорекристаллографическая реакция с пикриновой кислотой) и ИК спектроскопия. Для количественного определения разработан экстракционно-титриметрический метод. Данные методы не подходят для анализа анилокаина в биологических объектах по причине их низкой чувствительности и специфичности.

Перспективным методом, позволяющим решить многие проблемы анализа, является ВЭЖХ, отличающаяся высокой чувствительностью, селективностью и экспрессностью. Применение ВЭЖХ позволяет одновременно осуществить разделение веществ, установить их подлинность и количественное содержание в анализируемом объекте.

Нами изучено хроматографическое поведение анилокаина в обращенно-фазном варианте ВЭЖХ. Разделение анилокаина проводили на хроматографе «Милюхром А-02» с колонкой, заполненной модифицированным силикагелем «Силасорб С18» с размером частиц 5 мкм. Длина колонки – 75 мм, диаметр – 2 мм. Скорость по-

дачи элюента составляла 100 мкл/мин. Объем вводимой пробы – 5 мкл. В качестве детектора использовался УФ детектор.

Анилокаин в своей структуре содержит хромофорные группировки, которые обуславливают его поглощение в УФ области спектра. В качестве рабочей выбрана длина волны 206 нм, которая соответствует максимуму поглощения анализируемого вещества.

Функции подвижной фазы выполняли смеси растворителей: воды бидистиллированной, метанола и ацетонитрила с добавлением модификаторов (фосфатных буферов с различными рН и триэтиламина).

Установлено, что оптимальным для хроматографического разделения анилокаина является элюент следующего состава: фосфатный буфер с рН 3 – ацетонитрил – триэтиламин (69:30:1).

Разработка методики идентификации анилокаина осуществлялась на определении хроматографических и спектральных параметров. Время удерживания анилокаина составило 3,27 мин.

Для установления подлинности анилокаина также рекомендуется УФ спектр вещества в подвижной фазе, который может быть получен в процессе хроматографирования.

Для количественного определения анилокаина предлагается метод абсолютной калибровки. Для оценки количественного содержания вещества использовали параметр площади хроматографического пика.

Для построения калибровочного графика готовили серию стандартных растворов анилокаина в подвижной фазе со следующими концентрациями: 10, 20, 40, 100 мкг/мл. Данные растворы хроматографировали по разработанной методике. Установлено, что в выбранном интервале концентраций наблюдается линейная зависимость площади пика от содержания вещества в испытуемом растворе.

При разработке методов изолирования анилокаина из биообъектов нами предварительно были изучены условия экстракции данного вещества органическими растворителями из водных растворов при различных рН среды.

В качестве органических растворителей использованы: хлороформ, диэтиловый эфир, этилацетат. Для создания определенного рН среды в водных растворах, содержащих анилокаин, использовали универсальные буферные смеси Бриттона-Робинсона. Значение рН контролировали потенциометрически. Изучение экстракции органическими растворителями проводили по следующей методике: в коническую колбу объемом 100 мл вносили 1 мл водного раствора, содержащего 1 мг анилокаина, добавляли 9 мл универсальной буферной смеси Бриттона-Робинсона, имеющей определённое значение рН, 10 мл органического растворителя. Содержимое колбы взбалтывали в течение 15 минут на механическом встряхивателе. Жидкость отстаивали в течение 15 минут для разделения фаз, слой органического растворителя в делительной воронке тщательно отделяли. Растворители выпаривали на водяной бане или при комнатной температуре. Сухой остаток, полученный после испарения экстрагента, растворяли в 10 мл элюента. Содержание анилокаина в полученных извлечениях определяли методом ВЭЖХ по ранее описанной методике.

Установлено, что степень извлечения анилокаина зависит от природы органического растворителя и рН раствора. Проведенные исследования показали, что максимальные количества анилокаина экстрагируются всеми тремя органическими растворителями из щелочных растворов (рН 8-12). При рН 10-12 степень извлечения анилокаина изучаемыми растворителями достигает более 90%.

Нами были разработаны методики изолирования анилокаина из следующих биологических объектов: мочи, молока и мяса.

Методика изолирования анилокаина из мочи заключается в следующем: 10 мл мочи подщелачивали до рН 10-11 раствором аммиака 25% по универсальному индикатору и экстрагировали хлороформом дважды по 5 мл. Смесь взбалтывали в течение 10 минут на механическом встряхивателе, переносили в делительную воронку. После полного разделения слоёв отделяли органическую фазу. Хлороформное извлечение упаривали в токе теплого воздуха до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в 2 мл элюента и исследовали методом ВЭЖХ. Данная методика позволяет извлекать до 95% от внесённого анилокаина.

Пробоподготовку мяса для анализа проводили следующим образом: 20 г измельченного мяса настаивали с 40 мл воды, подкисленной раствором серной кислоты 20% по универсальному индикатору до рН 2-3. Смесь взбалтывали в течение 20 минут на механическом встряхивателе, затем водные извлечения отфильтровывали. Операция проводилась двукратно. Далее водное извлечение очищалось от белковых соединений путём насыщения его сульфатом аммония, настаивания в течение часа и фильтрования образовавшегося осадка. Фильтрат подщелачивали раствором гидроксида натрия 20% и экстрагировали двукратно хлороформом по 10 мл. Органическую фазу отделяли и упаривали до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в 2 мл элюента и исследовали методом ВЭЖХ. Процент извлечения анилокаина составил около 50%.

Изолирование анилокаина из молока осуществлялось по следующей методике: к 10 мл молока добавляли насыщенный раствор хлорида кальция и нагревали на водяной бане до створаживания. После фильтрования сыворотку экстрагировали двумя порциями хлороформа по 5 мл. Хлороформные извлечения объединяли, упаривали. Сухой остаток растворяли в 2 мл элюента и исследовали методом ВЭЖХ. В среднем, из молока изолируется около 60% анилокаина.

Идентификацию анилокаина в полученных извлечениях осуществляли по времени удерживания и УФ спектру поглощения препарата в подвижной фазе. Количественное определение проводили по методу абсолютной калибровки.

Установлено, что соэкстрактивные вещества мочи, мяса и молока не мешают хроматографическому определению анилокаина, поскольку имеют меньшие времена удерживания.

#### **Библиографический список**

1. Давидов, М.И. Опыт применения анилокаина при урологических вмешательствах / М.И. Давидов, В.И. Панцуркин // *Здравоохранение Урала*. – 2002. – № 3. – С. 23-24.
2. Экологически чистый способ лечения острых форм мастита у коров / Савин В.П., Алексеева И.В., Олешко Л.Н. и др. // *Пермский аграрный вестник*. – 2001. – Вып. 4. – Ч. 1. – С. 223-224.
3. Панцуркин, В.И. Анилокаин в офтальмологии / В.И. Панцуркин, Е.Ю. Горячев, Л.Г. Веретенникова // *Здравоохранение Урала*. – 2002. – № 9. – С. 17-18.

УДК 615.235'451.074:543

**Е.В. Компанцева, С.Г. Тираспольская, Т.И. Максименко, Г.И. Лукьянчикова,  
Г.В. Алфимова, Е.В. Симонян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Совершенствование способов анализа лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые»**

Капли нашатырно-анисовые, содержащие масла анисового 2,81 г, раствора аммиака 15 мл, спирта этилового 90% до 100 мл, используются в качестве отхаркивающего средства.

Лекарственный препарат выпускается рядом фармацевтических фабрик России, так как пользуется спросом у населения, благодаря эффективному действию и доступной цене. Согласно фармакопейной статье (ГФ Х, ст. 377) для оценки качества лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые» проводят его стандартизацию по содержанию эфирного масла (метод ГФ XI) [1] и аммиака, которые устанавливают титрованием кислотой хлороводородной (индикатор – метиловый оранжевый). ФС регламентирует содержание анисового масла в пределах 2,7-3,0%, а аммиака должно быть от 1,42 до 1,58%, что не позволяет достаточно объективно оценить качество лекарственного препарата.

Целью наших исследований явилось совершенствование способов анализа лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые» в соответствии с требованиями основного отраслевого стандарта «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» 91500.05.001-00. Работа выполнялась по заказу ЗАО «Ростовская фармацевтическая фабрика». Отсутствие в ФС раздела «Подлинность» послужило основанием разработки методик идентификации входящих компонентов: терпеноидов и спирта этилового.

Для определения терпеноидов в изучаемом лекарственном препарате нами разработаны условия тонкослойной хроматографии (ТСХ) и УФ спектрофотометрии.

В работе использовали пластинки «Сорбфил». Хроматографирование осуществляли восходящим способом в системе растворителей: бензол – ацетон (8:2) [2].

При нанесении на хроматографическую пластинку анетола, эфирного анисового масла с содержанием анетола 80% и капель нашатырно-анисовых установили, что их пятна по окраске и значению  $R_f$  совпадают. Это позволяет идентифицировать терпеноиды без трудоемкой стадии выделения эфирного масла из лекарственного препарата (рис. 1). Результаты получены на основании анализа шести различных серий лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые». Предел обнаружения анетола при облучении УФ светом ( $\lambda=254$  нм) составляет 400 мкг.

Для идентификации анетола, содержащегося в лекарственном препарате, предложено также использовать УФ спектрофотометрический метод, так как установлено, что УФ спектры поглощения растворов лекарственного препарата и анетола в спирте этиловом в области от 220 до 350 нм имеют максимум светопоглощения при  $258\pm 2$  нм и минимум при  $226\pm 2$  нм (рис. 2).

Также нами разработана методика идентификации спирта этилового в лекарственном препарате с раствором дихромата калия в среде концентрированной азотной кислоты [3,5]. В результате окислительно-восстановительной реакции возникает устойчивое синее окрашивание.

Для создания кислой среды оптимальным реактивом оказалась кислота азотная концентрированная, под действием которой, по сравнению с кислотой серной концентрированной, возникает более интенсивное синее окрашивание, стабильное в течение нескольких дней.

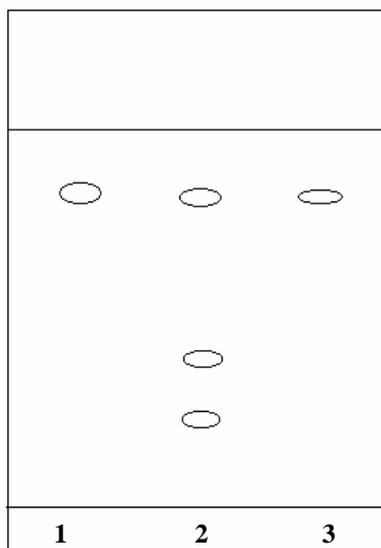


Рисунок 1 – Хроматограмма лекарственного препарата в тонком слое сорбента:  
1 – Анетол; 2 – Масло анисовое; 3 – Капли нашатырно-анисовые

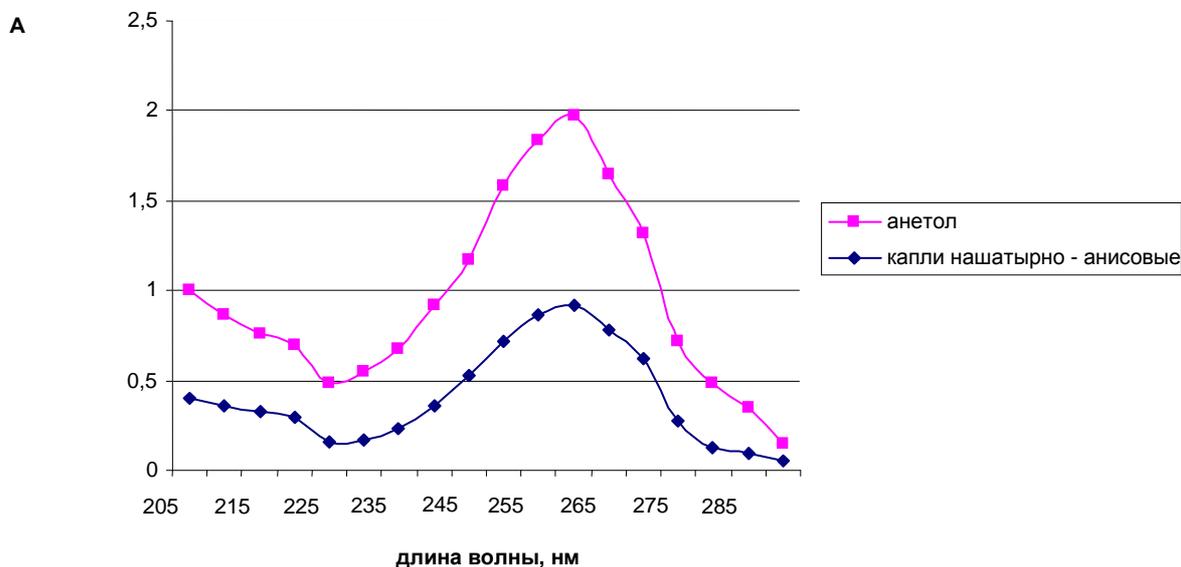


Рисунок 2 – УФ спектры поглощения растворов лекарственного препарата  
«Капли нашатырно-анисовые» и анетолола

Установлено, что синее окрашивание лекарственного препарата с дихроматом калия в азотно-кислой среде по характеру окраски не отличается от окрашивания спирта этилового 90% с теми же реактивами, а масло анисовое и раствор аммония гидроксида не дают этого окрашивания.

Согласно требованиям ОСТа в новую ФСП внесён раздел определения рН, так как лекарственный препарат содержит раствор аммиака. Предварительные теоретические расчёты подтвердили экспериментальные данные

потенциометрического определения значения рН, которое составляет от 10,5 до 11,5. Интервал значения рН был получен путём измерения шести различных серий лекарственного препарата.

В соответствии с требованием ОСТа впервые введён в ФСП раздел «Микробиологическая чистота». С целью выбора методики исследования предварительно изучали антимикробные свойства капель нашатырно-анисовых в условиях испытания (табл. 1).

Таблица 1 – Антимикробное действие лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые»

Разведения препарата	Тест-микроорганизмы по ГФ XI							
	<i>B. cereus</i> АТСС 10702	<i>B. subtilis</i> АТСС 6633	<i>E. coli</i> АТСС 25922	<i>S. abony</i> ГИСК 103/39	<i>P. aeruginosa</i> ГИСК 453	<i>S. aureus</i> АТСС 6538-Р	<i>C. albicans</i> АТСС 885-653	<i>A. niger</i> ВКМФ 1119
1:10	±	—	—	—	—	—	—	—
1:20	±	±	—	—	—	—	±	±
1:50	+	+	+	+	+	+	+	+
1:100	+	+	+	+	+	+	+	+
Контроль культуры микроорганизмов	+	+	+	+	+	+	+	+

Данные таблицы свидетельствуют о том, что в разведении лекарственного препарата 1:10 и 1:20 наблюдается угнетение или полное подавление роста для некоторых исследуемых тест-микроорганизмов, поэтому для определения микробиологической чистоты лекарственного препарата следует использовать разведение 1:50.

Для установления срока годности на лекарственный препарат «Капли нашатырно-анисовые» был использован метод «ускоренного старения». Работа выполнялась согласно «Временной инструкции по проведению работ с целью установления срока годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре» И-42-2-82 [4]. Наблюдение за исследуемыми образцами проводилось по всем показателям предлагаемых нами критериев оценки качества.

Установлено, что капли нашатырно-анисовые остаются стабильными в течение 2-х лет во всех сериях. Через 2,5 года хранения в некоторых образцах лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые» зафиксировано понижение содержания аммиака и изменение значения рН.

Исходя из полученных результатов, для лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые» экспериментальный срок годности при 20°C определен в 2 года.

Таким образом, разработаны методики, позволяющие проводить объективную оценку качества лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые».

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.В. Комиссаренко, С.П. Дмитрук. – Новосибирск: Сиб. отделение. Наука, 1990. – 333 с.
3. Елманов, С.Ф. Контроль качества продукции общественного питания / С.Ф. Елманов, Г.Н. Ловачева, Н.Р. Успенская. – М.: Экономика, 1983. – 206 с.
4. Временная инструкция по проведению работ с целью установления срока годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре И-42-2-82 МЗ СССР. – М., 1983. – 13 с.
5. Швайкова, М.Д. Токсикологическая химия / М.Д. Швайкова. – М.: Медицина, 1975. – 976 с.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова, Л.П. Гокжаева, А.А. Алябьев, Т.М. Васина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение комплексообразования глюкозамина гидрохлорида с ионами никеля (II)

Глюкозамин является одним из наиболее эффективных лекарственных препаратов, используемых в настоящее время для лечения заболеваний суставов, а также в качестве профилактического средства в пищевых добавках. Для количественного определения глюкозамина используют различные физико-химические методы – спектрофотометрию, жидкостную и газожидкостную хроматографию. Наиболее перспективным является спектрофотометрический метод. Однако практически все предложенные на его основе методики имеют ряд недостатков – длительность анализа, использование дорогостоящих и малодоступных реактивов, плохая воспроизводимость [1]. Поэтому поиск и разработка быстрых и простых в выполнении, основанных на использовании доступных реактивов методик спектрофотометрического определения глюкозамина в лекарственных формах и пищевых добавках является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явилось спектрофотометрическое изучение комплексообразования глюкозамина гидрохлорида с ионами никеля (II). Из литературных источников [2] известно, что глюкозамин в виде основания имеет максимум поглощения при 273 нм.

Глюкозамина гидрохлорид в связи с протонированием азота аминогруппы в кислой и нейтральной среде спектра поглощения не имеет. Использование глюкозамина в качестве лиганда обусловлено тем, что он содержит донорные атомы азота и кислорода, при координации с которыми ионов d-элементов с незавершённым d-подуровнем возможно образование хелатов с пятичленными циклами. Комплексообразование возможно только в щелочной среде при  $\text{pH} > 12$ . Так как в этих условиях идет депротонизация азота аминогруппы, поэтому дальнейшие исследования проводили при  $\text{pH} 12$ . Нами изучено взаимодействие глюкозамина с ионами никеля (II) спектрофотометрическим методом. На рис. 1 представлены абсорбционные спектры глюкозамина, никеля (II) сульфата и их комплекса. На основе этих исследований разработана методика количественного определения глюкозамина гидрохлорида.

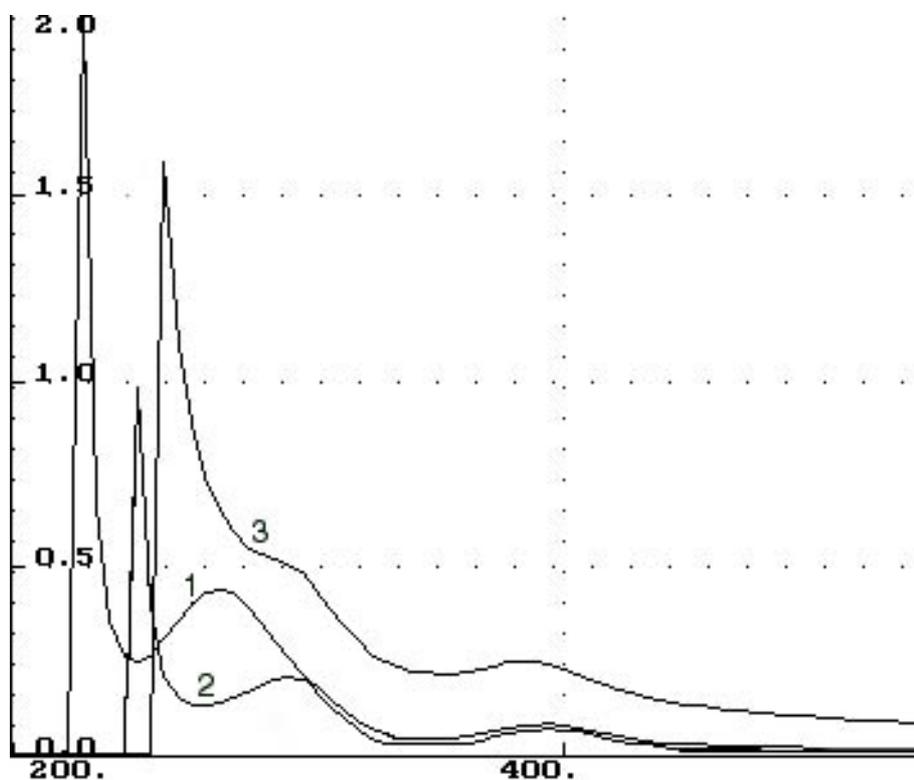


Рисунок 1 – Абсорбционные спектры: 1 – раствор глюкозамина  $[C] = 4,96 \times 10^{-2}$  мг  $\text{мл}^{-1}$ , 2 – раствор никеля (II) сульфата  $[C] (\text{Ni}^{2+}) = 5,0 \times 10^{-1}$  мг  $\text{мл}^{-1}$ , 3 – комплекс глюкозамина с ионами никеля (II)

Как видно из рис. 1, образование комплексного соединения сопровождается исчезновением максимума поглощения глюкозамина и ростом оптической плотности максимума при 300 нм. Соотношение компонентов глюкозамин – никель (II) определялось методом изомолярных серий и прямой линией Асмуса, в обоих случаях оно оказалось равным 1:1.

**Методика определения.** Для определения подчинения закону Ламберта-Бугера-Бера в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали раствор, содержащий 0,25–2,5 мг глюкозамина гидрохлорида, добавляли 3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида (при этом pH раствора должен быть равным 12). Затем приливали 5 мл раствора, содержащего  $0,5 \times 10^{-3}$  моль Ni (II) и доводили объём до метки водой. Содержимое колбы перемешивали и измеряли оптическую плотность при 300 нм на спектрофотометре СФ-56. Линейная зависимость наблюдается в пределах концентрации глюкозамина гидрохлорида 0,02–0,2 мг мл<sup>-1</sup>. Относительное среднее квадратичное отклонение для 10 определений равно 1,15%.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности количественного определения глюкозамина гидрохлорида предлагаемой методикой в лекарственных формах и пищевых добавках.

#### Библиографический список

1. Мартинсон, Э.Э. Биосинтез глюкозаминов в гомогенатах слизистой оболочки желудка и образование их в нём из аммиака / Э.Э. Мартинсон, Л.А. Виллако // Биол. химия. – 1962. – Т. 27. – Вып. 3. – С. 437–441.
2. T. Yamaguchi, M. Inoue, K. Miyachi, H. Tominaga, Y. Fujita Spectrophotometric Determination of Glucosamine and Its Analogous Amino Sugars with *o*-Hydroxyhydroquinonephthalein and Palladium (II) // Analytical sciences. – 2004. – Vol. 20. – P. 387.

УДК 547.91+577+633.88:663.83+615.01

Я.Ф. Копытько

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

#### Состав липофильной фракции чистотела настойки гомеопатической матричной

Отечественный фармацевтический рынок за последнее десятилетие значительно пополнился гомеопатическими лекарственными средствами. В их числе препараты, содержащие гомеопатические разведения чистотела большого настойки гомеопатической матричной (НГМ), например, Хелидониум гомакорд, Холеодорон, Гепатонорм, Гепатодренол, Акнесан, Кьетюд и т.д., которые применяются при заболеваниях печени, органов пищеварения, дыхания, нервной системы и др. [1].

НГМ чистотела большого описана в гомеопатических фармакопеях Германии, Франции, Индии.

Лечебные свойства препаратов чистотела большого (*Chelidonium majus* L., сем. маковых – *Papaveraceae*) обусловлены содержанием биологически активных веществ – изохинолиновых алкалоидов, количество которых в траве может достигать 0,27–2,25%, а в корнях – до 4%, хелидониола, витаминов С и А, органических кислот – хелидоновой, лимонной, яблочной, янтарной, флавоноидов и сапонинов [2–4].

Нами для изготовления НГМ чистотела большого использованы свежесобранные и высушенные корневища с корнями чистотела, заготовленные в апреле 2002 г. в Московской области. НГМ получали мацерацией из свежего и высушенного сырья по методам 3 и 4 соответственно (ВФС 42-2796-96), используя в качестве экстрагента спирт этиловый 90% и 70% (по объёму).

Ранее проводились исследования жирно-кислотного состава НГМ чистотела. При этом в хлороформных извлечениях НГМ, полученных из свежих корней, обнаружены миристиновая, 9-гексадекановая, пальмитиновая, гептадекановая, олеиновая, линолевая и линоленовая кислоты, в извлечениях из НГМ из свежей и сухой травы идентифицированы пальмитиновая, линоленовая и линоленовая кислоты. Линолевая и пальмитиновая кислоты являются доминирующими [5].

Анализ гексановых извлечений из настоек чистотела, полученных из свежесобранного и высушенного сырья проводили методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) на приборе «Saturn-2000.40» (США) типа «ионная ловушка» с кварцевой капиллярной колонкой CP-Sil 24 CB-Low Bleed/MS (газ-носитель – гелий, температура инжектора – 260°C, температурный режим термостата колонки программируемый: 40°C в течение 3 мин от начала анализа, затем нагрев со скоростью 7°C в мин до 280°C и 280°C в течение 40 мин; объёмная скорость газа-носителя – 1,0 см<sup>3</sup>/мин; объём вводимой пробы – 0,2 мкл).

Для приготовления исследуемых растворов 10 мл настойки исчерпывающе экстрагировали н-гексаном, затем экстрагент удаляли под вакуумом и сухой остаток растворяли в 1 мл этилацетата. Идентификацию разделённых компонентов проводили сравнением полученных масс-спектров с библиотечными. Оценку проводили методом внутренней нормировки площадей пиков с использованием системы автоматической обработки данных. Из 53 компонентов идентифицировано 38 веществ, состав и относительное содержание которых приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Компонентный состав извлечений из НГМ чистотела, полученных из свежесобранного и высушенного сырья

№ п/п	Название вещества	Время удерживания	% от общего содержания компонентов		Содержание в (I) относительно (II) (по площадям пиков)
			НГМ из свежего сырья (I)	НГМ из сухого сырья (II)	
1	Тетрадекановой кислоты этиловый эфир C14:1	25,681	0,21	0,10	119,3
2	Тетрадекановая кислота C14:0	26,129	0,03	0,01	164,0
3	Изо-пентадекановой кислоты этиловый эфир C15:0	26,616	0,17	0,06	152,3
4	Пентадекановой кислоты этиловый эфир C15:0	27,155	0,40	0,22	104,1
5	Изо-пальмитиновой кислоты этиловый эфир C16:0	28,052	0,09	0,03	161,8
6	Пальмитиновой кислоты этиловый эфир C16:0	28,179	0,42	0,45	54,8
7	Пальмитиновой кислоты 9-этиловый эфир C16:0	28,277	1,23	0,48	148,2
8	Изо-пальмитиновой кислоты этиловый эфир C16:0	28,576	9,63	6,94	80,6
9	Этиловый эфир C17:2	29,414	0,02	0,01	90,4
10	Этиловый эфир C17:1	29,719	0,07	0,03	139,7
11	Гептадекановой кислоты этиловый эфир C17:0	29,923	0,42	0,31	78,1
12	Линолевая (9,12-октадекандиеновая) кислота C18:2	30,593	2,69	2,46	63,6
13	Изо-линолевая кислота C18:2	30,659	2,30	1,62	82,6
14	Изо-линолевая кислота C18:2	30,844	41,98	32,83	74,2
15	Линоленовая (9,12,15-октадекантриеновая) кислота C18:3	30,917	16,26	8,52	110,9
16	Олеиновой кислоты этиловый эфир C18:1	30,956	1,00	0,74	78,4
17	Изо-стеариновой кислоты этиловый эфир C18:0	31,2	0,45	0,59	44,3
18	Этиловый эфир C19:1	32,286	0,04	0,04	63,1
19	Нонадекановой кислоты этиловый эфир C19:0	32,432	0,01	0,03	16,9
20	Арахидиновой кислоты этиловый эфир C20:1	33,265	0,42	0,59	41,3
21	Изо-эйкозановой кислоты этиловый эфир C20:0	33,33	0,16	0,28	33,2
22	Эйкозановой кислоты этиловый эфир C20:0	33,627	0,48	0,72	39,1
23	Этиловый эфир C21:0	34,81	0,47	0,30	92,6
24	Этиловый эфир C22:2	35,555	0,25	0,57	25,6
25	Этиловый эфир C22:3	35,64	0,16	0,04	230,7
26	Бегеновой кислоты этиловый эфир C22:0	35,859	0,53	2,39	12,7
27	Этиловый эфир C23:0	36,953	0,44	0,67	38,3
28	Лигноцериновой кислоты этиловый эфир C24:0	38,023	0,26	0,75	20,5
29	Сквален	38,216	0,19	0,28	39,5
30	5-β-холест-24-ен	39,974	0,02	0,05	18,8
31	Стигмастан-3,5-диен	42,779	0,02	0,16	7,3
32	D, α-токоферол (Витамин E)	43,281	0,03	0,33	5,6
33	Стигмастерол	48,045	1,89	10,62	10,3
34	Спинастерон	48,901	1,26	3,29	22,1
35	β-Ситостерол	49,999	0,10	4,33	1,3
36	Стигмастерол	51,091	1,99	2,77	41,8
37	Витамин E	52,474	0,00	0,17	0,0
38	Лулеол	60,022	0,04	0,34	7,5

В извлечениях из НГМ обнаружены жирные кислоты, стеролы (5-β-холест-24-ен, стигмастан-3,5-диен, стигмастерол, спинастерол, β-ситостерол), α-токоферол (витамин E), лулеол и сквален. Сумма жирных кислот в настойках составляет около 0,07 и 0,10 % соответственно в НГМ из высушенного и свежего сырья. В извлечении из НГМ обнаружено 22 жирные кислоты, содержащихся в настойках в основном в виде этиловых эфиров. Преобладающей насыщенной кислотой являются пальмитиновая, среди ненасыщенных – линолевая, линоленовая и олеиновая кислоты. В НГМ из свежесобранного сырья содержится больше ненасыщенных жирных кислот, чем в таковых из высушенного сырья. В последних выявлено увеличение концентрации ряда насыщенных

кислот, стеролов, витамина Е, лупеола и сквалена, что может свидетельствовать о происходящих в ходе сушки биохимических процессах, приводящих к изменению химического состава.

#### Библиографический список

1. Вавилова Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика. В 2-х частях / Смоленск: Гомеопатический центр, Москва: Эверест, 1994. – Ч. 2. – С. 243.
2. Атлас лекарственных растений СССР / Москва: Государственное издательство медицинской литературы. – 1962. – С. 634.
3. Shamma M. The Isoquinoline alkaloids. Chemistry and pharmacology / Academic press New York and London. Verlag Chemie GmbH Weinheim. Bergstr. – 1972.
4. Šimanek V. Benzophenanthridine alkaloids. / A. Brossi The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology. Academic Press INC., Harcourt Brace Javanovich, Publishers. – 1985. – Vol. 26. – P. 185-240.
5. Фомичева, Е.А. Исследование жирно-кислотного состава гомеопатических настоек чистотела большого методом хромато-масс-спектрометрии / Е.А. Фомичева, З.П. Костенникова // Фармация. – 2001. – № 1. – С. 39-40.

УДК 658.56+577+633.88:663.83+615.01

Я.Ф. Копытько, О.Л. Жукова, А.А. Кирьянов, Т.Д. Даргаева, Т.А. Сокольская

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

### Контроль качества эхинацеи пурпурной настойки гомеопатической матричной

Одним из признанных эффективных иммуномодуляторов растительного происхождения являются растения рода эхинацея (*Echinacea*). Известно около 70 аллопатических и гомеопатических препаратов, созданных на основе эхинацеи и применяемых для лечения и профилактики респираторных, септических, кожных, гинекологических, урологических и других заболеваний.

В России зарегистрированы около 50 препаратов эхинацеи, из них 33 гомеопатических лекарственных средства (ГомЛС). ГомЛС, содержащих настойку и разведения эхинацеи узколистной (*Echinaceae angustifolia* D.C.) – 21, а в состав которых входит эхинацея пурпурная (*Echinaceae purpurea* (L.) Moench) – 12 наименований.

По данным литературы эхинацея содержит полисахариды, фенольные соединения, гидрофильные и липофильные вещества, алкиламида ненасыщенных кислот, эфирное масло, микро- и макроэлементы и другие вещества [1,2,3]. За иммуностимулирующие свойства, как полагают, ответственны фенолкарбоновые кислоты, полисахариды и алкиламида, но до настоящего времени нет единого мнения о влиянии этих соединений на фармакологическую активность эхинацеи.

Содержание алкиламидов, основные из которых изобутиламид додека-2Е,6Z,8Е,10Е-тетраеновой кислоты, изобутиламиды додека-2Е,4Е,8Z,10Е-тетраеновой и додека-2Е,4Е,8Z,10Z-тетраеновой кислот, в корнях эхинацеи пурпурной достигает 12 мг/г, в траве – от 0,0004-0,039%. Все органы эхинацеи содержат полисахариды и их мономеры – инулин и фруктаны, содержание которых в корнях может превышать 5%. Среди полисахаридов из эхинацеи выделены арабинорамногалактан, арабиногалактан, гетероксилан с разным молекулярным весом и сахаристыми остатками. Среди водорастворимых компонентов в настоящее время из эхинацеи пурпурной выделены и идентифицированы 2-(4-гидроксифенил)—этил-О-α-L-рамнопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозид (эхипуриозид А), (6S,9R)-6-гидрокси-3-он-α-инонол-9-О-β-D-глюкопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозид (ампелопсинозид), фенилметил-6-О-β-D-ксилопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозид и фенилметил-β-D-глюкопиранозид [4].

В траве эхинацеи обнаруживаются следы пирролизидиновых алкалоидов (0,006% на сухое сырье) – туссиллагина и изотуссиллагина; идентифицированы флавоноиды – лютеолин, лютеолин-7-гликозид, кемпферол, рутин, кверцетин, апигенин и др., а также производные кофейной кислоты – её конъюгаты с сахарами, хинной и винной кислотами. Выявлено 7 подобных соединений, среди которых доминирующим компонентом является цикориевая кислота, присутствуют также хлорогеновая, изохлорогеновая, 2-О-кофеилвинная (кафтаровая) кислоты и др.

Содержание цикориевой кислоты в сырье эхинацеи может составлять до 4%, 2-О-кофеилвинной – до 2%.

Количественное содержание производных кофейной кислоты определяют спектрофотометрическим методом, их наличие отражает характерный максимум, соответствующий длине волны около 325 нм [5]. В сырье эхинацеи оценку суммы оксикоричных кислот предложено проводить в пересчете на цикориевую кислоту, которая доминирует в этой группе соединений, в соответствии с разработанной сотрудниками ВИЛАР методикой, включенной в ВФС-42-2371-94 (травя эхинацеи высушенная) и ВФС 42-2373-94 (препарат «Эстифан»).

Эхинацеи пурпурной и узколистной настойки гомеопатические матричные описаны в гомеопатических фармакопеях Германии (ГФГ), Индии и Франции (ГФФ). Количественное определение действующих веществ в них не предусмотрено.

Идентификацию настойки по ГФФ осуществляют по образованию мути при смешении с водой (эфирное масло), реакции с флороглюцином (полисахариды), розовому свечению в УФ области при 365 нм и хроматографией в тонком слое сорбента без стандартных образцов.

Для качественного анализа эхинацеи пурпурной и узколистной настоек матричных гомеопатических по ГФГ в отличие от ГФФ не заложен анализ по флуоресценции в УФ области спектра, остальные методики определения идентичны, дополнительно проводится реакция с раствором железа окисного хлорида.

Таким образом, общими являются реакция с флороглюцином и анализ методом хроматографии в тонком слое сорбента, которые предусмотрены в ГФГ, и ГФФ.

Целью исследования являлась разработка методик стандартизации эхинацеи пурпурной настоек гомеопатических матричных.

Эхинацеи пурпурной настойки гомеопатические матричные изготавливали из свежей и высушенной эхинацеи пурпурной травы (*Echinaceae purpurea* (L.) Moench), заготовленной во время цветения, по методам 3 и 4 общей фармакопейной статьи «Настойки матричные гомеопатические» (ВФС 42-2796-96), используя в качестве экстрагента 90 и 70% (по объему) спирт этиловый соответственно.

В качестве критериев подлинности эхинацеи настойки гомеопатической матричной предложены цветные реакции на фенольные вещества с раствором железа окисного хлорида (появляется чёрно-зелёное окрашивание), на полисахариды – с 1% раствором тимола в 96% спирте этиловом и кислотой серной концентрированной (при нагревании появляется красно-коричневое или темно-коричневое окрашивание), а также ТСХ. Неподвижная фаза – пластинки «Сорбфил ПТСХ-ПА-УФ», подвижная фаза хлороформ – этилацетат – кислота муравьиная безводная (5:4:1). Хроматографическую камеру насыщают в течение 1 часа. В качестве испытуемого раствора используют этилацетатное извлечение из настойки, раствора сравнения – 0,1% спиртовой раствор кофейной кислоты. На линию старта хроматографической пластинки полосой длиной 10 мм наносят 20 мкл извлечения и в точку 5 мкл раствора сравнения и высушивают на воздухе до полного испарения растворителей. Пластинку с нанесенными пробами помещают в хроматографическую камеру и хроматографируют восходящим способом на высоту 8-10 см, затем высушивают в токе теплого воздуха.

В УФ свете с длиной волны 365 нм на хроматограмме раствора сравнения обнаруживаются зона адсорбции кофейной кислоты серого цвета с  $R_f$  около 0,51 ( $R_s=1,0$ ). На хроматограмме извлечения из настойки эхинацеи обнаруживаются зоны адсорбции фенолкарбоновых кислот серого цвета с  $R_s=1,0$  (кофейная кислота),  $R_s=0,50$ , интенсивная зона с  $R_s=0,33$  (цикориевая кислота), с  $R_s=0,07$  (хлорогеновая кислота). В средней и верхней части хроматограммы обнаруживаются несколько зон адсорбции хлорофилла красного цвета, а также зона светлого зеленоватого или голубого цвета с  $R_s=1,50$ . Могут обнаруживаться другие зоны серого цвета.

Оценку суммы оксикоричных кислот в препаратах эхинацеи осуществляли методом спектрофотометрии в пересчете на цикориевую кислоту. Спектры поглощения извлечения из настойки эхинацеи и раствора цикориевой кислоты представлены на рис. 1. Расчёт суммы оксикоричных кислот проводится с использованием удельного показателя поглощения цикориевой кислоты  $E_{1\%}^{1\text{см}} = 782$  в максимуме поглощения при 330 нм. Стандартный образец цикориевой кислоты был получен в лаборатории фитохимии ВИЛАР В.А. Стихиным.

**Методика определения.** В делительную воронку вместимостью 100 мл помещают около 10 г (точная навеска) настойки, прибавляют 10 мл раствора кислоты хлороводородной 0,5 М, 20 мл этилацетата и взбалтывают в течение 5 мин. Экстракцию повторяют еще дважды, каждый раз с 20 мл этилацетата. Этилацетатные извлечения отделяют, помещают в делительную воронку и промывают 20 мл воды. Затем фильтруют через сульфат натрия безводный в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, фильтр с сульфатом натрия по завершении фильтрования промывают 10 мл этилацетата, который сливают в ту же колбу. Объединенные этилацетатные извлечения упаривают под вакуумом при нагревании на кипящей водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 20 мл 96% спирта этилового и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, колбу ополаскивают 3 мл этилацетата, который помещают в ту же мерную колбу, доводят 96% спиртом этиловым до метки, перемешивают. При необходимости фильтруют (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят 96% спиртом этиловым до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность раствора при длине волны 330 нм в кювете с толщиной слоя жидкости 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 96% спирт этиловый.

Содержание суммы оксикоричных кислот в пересчете на цикориевую кислоту в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 25 \times 50}{782 \times m \times 1}$$

где  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $m$  – навеска настойки, г; 782 – удельный показатель поглощения цикориевой кислоты.

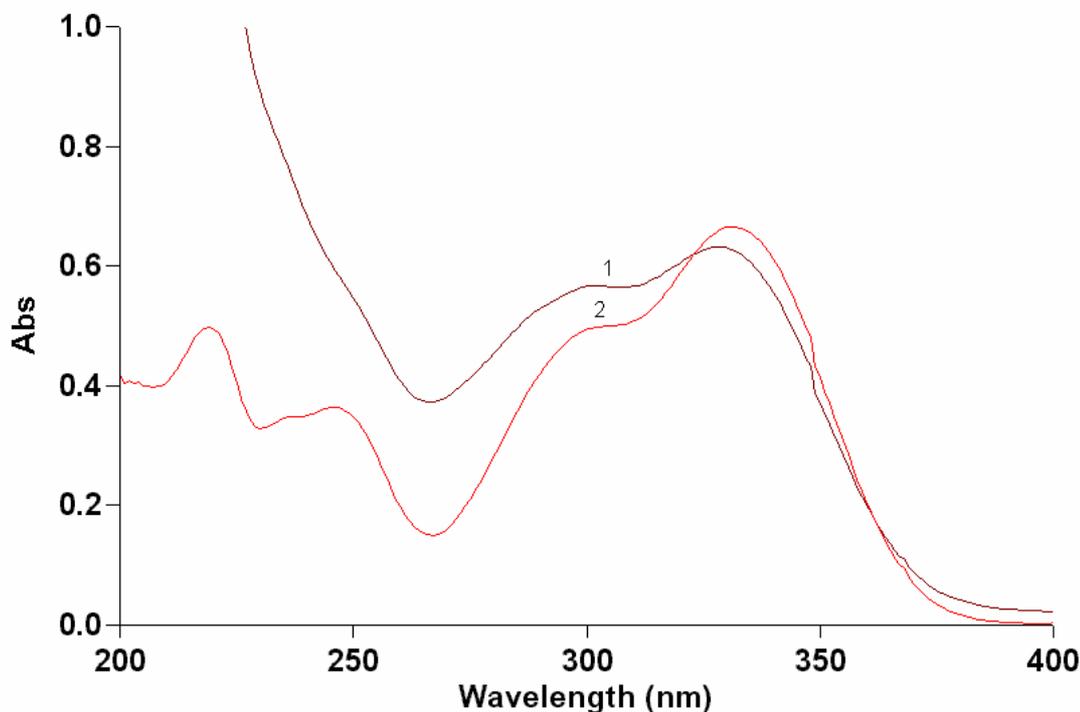


Рисунок 1 – Спектр извлечения из настойки эхинацеи (1), Спектр цикориевой кислоты (2)

На основании полученных данных, содержание суммы оксикоричных кислот в пересчете на цикориевую кислоту составило в изучаемых образцах настойки эхинацеи из высушенного сырья в среднем 0,11%, в настойке эхинацеи из свежего сырья – 0,20%.

Относительная ошибка предложенного метода составляет  $\pm 6,1\%$ . Метрологические характеристики методики количественного определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Метрологические характеристики методики количественного определения суммы оксикоричных кислот в настойках эхинацеи в пересчете на цикориевую кислоту

$\bar{x}$ , %	$S_x^2$	$S_x$	$P_x$	$t(p, f)$	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}$ , %
0,10	$0,25 \times 10^{-5}$	0,0224	0,95	2,78	$\pm 0,0062$	$\pm 6,1$

Определение плотности, содержания сухого остатка, тяжелых металлов проводится в соответствии с ГФ XI, вып. 2.

Срок годности настойки установлен в 2 года, что подтверждено результатами изучения стабильности препарата в течение 2,5 лет.

Показатели качества и критерии подлинности включены в проект ФСЦ на эхинацеи пурпурной настойку гомеопатическую матричную.

#### Библиографический список

1. Куцык, Р.В. Иммунокорректирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ растений рода *Echinacea* Moench. / Р.В. Куцык, Б.М. Зузун, О.В. Рыбак // Провизор (Харьков). – 1999. – С. 1-13.
2. Фитохимический состав представителей рода эхинацея (*Echinacea* Moench.), его фармакологические свойства (обзор) / Самородов В.Н., Поспелов С.В., Моисеева Г.Ф., Сулда А.В. // Хим.-фармац. журн. – 1996. – № 4. – С. 32-37.
3. Bauer R., Wagner H. *Echinacea. Handbuch für Arzte Apotheker und andere Naturwissen, Schafner*. – Stuttgart. – 1990.
4. Изучение водорастворимых компонентов *Echinacea purpurea* / Li J., Wang B., Qiao L., Ai T., Zhao Y. // *Yaohue xuebao=Acta Pharm. Sin.* – 2002. – V. 37. – № 2. – С. 121-123.
5. Трава эхинацеи пурпурной - новое лекарственное растительное сырье / Стихин В.А., Сенина Т.А., Алентьева О.Г., Климахин Г.И. // 1-ый Междунар. симпозиум: Новые и нетрадиционные растения и их практическое значение: Тез. докл. – Пуццино, 1995. – С. 766-768.

УДК 615.225.2.099.074:543.422.3'544.5.068.7

Ю.Г. Косов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Идентификация нифедипина физико-химическими методами**

Нифедипин является препаратом, широко применяемым в медицинской практике в качестве гипотензивного средства [1]. При определённых условиях он может оказать токсическое действие на организм человека и стать объектом химико-токсикологического анализа.

Целью нашего исследования являлась разработка методик идентификации нифедипина в лекарственной форме (драже) с помощью методов УФ спектрофотометрии, ТСХ и ВЭЖХ.

При применении метода УФ спектрофотометрии для анализа многокомпонентной смеси наблюдается влияние других веществ на характер спектра исследуемого вещества [2,3,4].

Ранее нами было изучено влияние на характер УФ спектра нифедипина, природы растворителей – спирта этилового, раствора кислоты хлороводородной при рН 2, спирта этилового и раствора натрия гидроксида при рН 10 [5].

Данный метод использован нами в химико-токсикологическом анализе для обнаружения нифедипина в направленном и ненаправленном анализе лекарственных препаратов.

*Методика исследования лекарственной формы (драже).* 4-5 драже (по 10 мг нифедипина) отмывали от красящей оболочки водой, отмытые драже растирали в ступке, растворяли в кислоте хлороводородной 0,1 М или в растворе натрия гидроксида 0,1 М. Из полученных растворов нифедипин экстрагировали хлороформом. С целью очистки нифедипина от примесей (вспомогательных веществ) использовали метод ТСХ. Часть хлороформных экстрактов упаривали до 0,5 мл и наносили на стартовую линию хроматографической пластинки «Сорбфил». Хроматографирование проводили с использованием систем растворителей: хлороформ – этилацетат – спирт этиловый 96% – аммиака раствор 25% (12:4:2:1); хлороформ – спирт этиловый 96% (10:5). Детектирование пятен «метчика» проводили с помощью реактива Драгендорфа. Зону сорбента на пластинке, соответствующую нифедипину – «метчику» – снимали и элюировали этанолом (10 мл). После испарения этанола, сухой остаток растворяли в кислоте хлороводородной (0,1 М) и измеряли УФ спектры полученных растворов. Оптическую плотность измеряли в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм относительно растворителя на спектрофотометре СФ-56 в интервале длин волн 210-320 нм. В полученных УФ спектрах светопоглощения наблюдался максимум светопоглощения при 238 нм, соответствующий таковому в стандартном растворе нифедипина. Код УФ спектра нифедипина в кислоте хлороводородной – 4/6 [5]. В качестве альтернативного метода нами использован метод ВЭЖХ в изократическом режиме с детекцией по двум аналитическим длинам волн: 220 нм и 234 нм. Условия хроматографирования: колонка: размером 2,0×75 мм, заполненная обращённо-фазовым сорбентом Силасорб С<sub>18</sub>. Подвижная фаза: вода – ацетонитрил (40:60), скорость подачи: 100 мкл/мин, температура колонки: 35°C. С помощью метода ВЭЖХ был идентифицирован нифедипин в этанольном извлечении из драже (рис. 1).

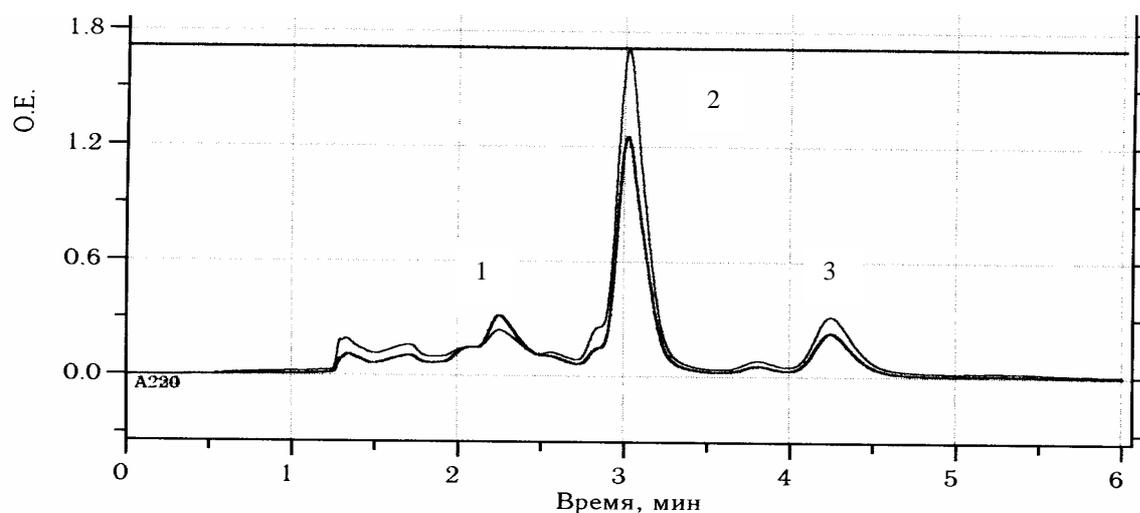


Рисунок 1 – Хроматограмма спиртового извлечения:  
1, 3 – неидентифицированные компоненты драже; 2 – нифедипин

Время удерживания нифедипина на хроматограмме спиртового извлечения (3,01 мин) соответствовало времени удерживания на хроматограмме стандартного раствора нифедипина.

#### Библиографический список

1. Маслова, Л.П. Сравнительная эффективность и прогноз длительного лечения коринфаром мужчин и женщин, страдающих гипертонической болезнью / Л.П. Маслова // *Терапевт. арх.* – 1991. – Т. 63, № 8. – С. 52-55.
2. Вергейчик, Е.Н. Разработка методов производной и дифференциальной спектрофотометрии для анализа лекарственных средств: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Е.Н. Вергейчик. – М., 1988. – 33 с.
3. Дубровкин, И.М. Производная спектрофотометрия: теория, техника, применение / Дубровкин И.М., Беликов В.Г. – Ростов на Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1988. – 144 с.
4. Применение математических методов и ЭВМ в фармацевтическом анализе / Беликов В.Г., Дубровкин И.М., Косов Ю.Г. и др. // *Химики Северного Кавказа – народному хозяйству: Тез. докл. науч. конф.* – Грозный, 1989. – С. 187.
5. Косов, Ю.Г. Использование метода УФ-спектрофотометрии в скрининге ряда лекарственных веществ / Ю.Г. Косов // *Материалы Всерос. съезда фармацевтов.* – Ярославль, 1987. – С. 329-330.

УДК 615.276'454.2.074:543.422.3'7.062

А.П. Кузнецов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка методик количественного определения глюкозамина гидрохлорида в суппозиториях с диклофенаком натрия

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты очень часто применяются в комбинации с лекарственными веществами других групп, например: спазмолитиками и ганглиоблокаторами (новоган), алкалоидами (солпадеин). Известны также комбинации нестероидных противовоспалительных средств с другими анальгетиками, отличающимися по типу действия [1]. При этом комбинируемые лекарственные препараты подбираются в зависимости от тех целей, которые преследуются при их применении. К ним можно отнести разработанный нами лекарственный препарат – суппозитории, содержащие диклофенак натрия и глюкозамина гидрохлорид. Диклофенак натрия является ненаркотическим анальгетиком и входит в группу нестероидных противовоспалительных препаратов. Глюкозамина гидрохлорид является строительным материалом хрящевой ткани суставов.

При разработке новых лекарственных препаратов возникает вопрос об их стандартизации, т.е. о выборе методик качественной и количественной оценки составных компонентов лекарственной формы. При этом методики должны отвечать ряду требований: быть правильными (точными), воспроизводимыми.

Целью настоящего исследования явилась разработка методики количественного определения глюкозамина гидрохлорида в предлагаемой мягкой лекарственной форме.

Для работы были приготовлены модельные смеси, содержащие точные массы диклофенака натрия (0,05 г) и глюкозамина гидрохлорида (0,5 г), а также вспомогательные вещества – лецитин соевый (0,06 г), твёрдый жир до 2 г.

Количественное определение глюкозамина гидрохлорида проводили по описанной методике определения хлоридов – титрование 0,1 М раствором ртути (II) нитрата, 1 мл которого соответствует 0,0215 г глюкозамина гидрохлорида, индикатор – дифенилкарбазон. Для анализа брали 1,0 г (точная масса) модельной смеси, добавляли 50 мл воды и нагревали на водяной бане до растворения основы 40-45°C, тщательно перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали на ледяной бане до 5-10°C и фильтровали. К фильтрату добавляли несколько капель раствора дифенилкарбазона и титровали.

Как следует из полученных результатов (табл. 1), данная методика является воспроизводимой, имеет небольшую относительную ошибку. Однако она позволяет определить количество глюкозамина по гидрохлориду, а по требованиям к методикам количественного определения вещество необходимо определять по фармакологически активной части молекулы, которой является основание глюкозамина.

В связи с этим, для дальнейшей работы нами использовалась специфичная методика фотометрического определения глюкозамина по реакции с ацетилацетоном и п-диметиламинобензальдегидом – метод Эльсона-Моргана, которая имеет высокую чувствительность.

Для определения линейности данной методики строили градуировочный график. Готовили 0,05% раствор глюкозамина гидрохлорида, в пробирки с притертыми пробками вместимостью 50 мл отбирали 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 мл этого раствора, доводили объем водой до 2 мл. Затем с раствором поступали, как описано ниже. По полученным данным строили градуировочный график, представленный на рис. 1. Прямую пропорциональную зависимость наблюдали в пределах концентраций от 0,05 до 0,25 мг/мл.

Таблица 1 – Результаты титриметрического определения глюкозамина гидрохлорида

№	Объем титранта, мл	Найдено глюкозамина гидрохлорида, г	Метрологические характеристики	
			$(x_i - x_{cp})^2$	$S^2 = 0,00000619852$ $S = 0,0023$ $S_x = 0,0010$ $\Delta x = 0,0025$ $E\% = 0,49$
1	12,00	0,506	0,000004	
2	11,90	0,502	0,000004	
3	11,95	0,504	0,000000	
4	11,85	0,500	0,000016	
5	11,95	0,504	0,000000	
6	12,00	0,506	0,000004	
		$X_{cp} = 0,504$	$\Sigma = 0,000028$	

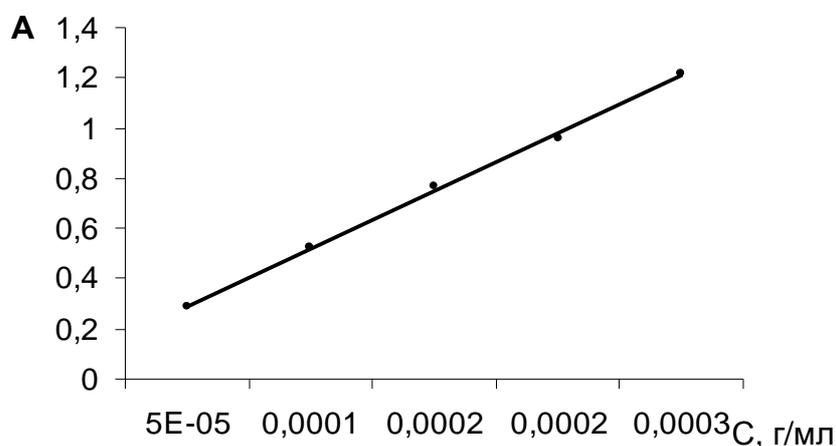


Рисунок 1 – Градуировочный график глюкозамина гидрохлорида

Для оценки линейной зависимости рассчитывали коэффициент корреляции, угловой коэффициент линейной регрессии, свободный член линейной зависимости, координаты центра градуировочного графика, а также величину общей дисперсии. Полученные результаты представлены в табл. 2 [2].

Таблица 2 – Результаты статистической обработки данных, полученных при изучении линейной зависимости вида  $y=bx+a$ 

$f$	$x_{cp}$	$y_{cp}$	$b$	$a$	$r$	$S_0^2$
3	0,7508	0,00015	0,0002166	-0,0000126	1,008	$1,1 \times 10^{-11}$

Для выполнения определения готовили 0,5 г модельной смеси в мерной колбе вместимостью 250 мл, добавляли примерно 100 мл воды и далее поступали, как описано в титриметрической методике. После охлаждения раствор доводили до метки, перемешивали и фильтровали, при этом отбрасывали первые 20 мл фильтрата. Затем в пробирку с притертой пробкой вместимостью 50 мл помещали 0,5 мл фильтрата и 1,5 мл воды, 2 мл свежеприготовленного раствора ацетилацетона (0,75 мл ацетилацетона в 25 мл 0,625 М растворе натрия карбоната) плотно укупоривали. Пробирку помещали на водяную баню и нагревали при температуре 96-98°C в течение 20 минут. Затем раствор быстро охлаждали в токе холодной воды до комнатной температуры, добавляли 20 мл спирта этилового 95%, тщательно перемешивали и добавляли реактив Эрлиха (1,6 г *n*-диметиламинобенальдегида, 20 мл концентрированной соляной кислоты, 30 мл 95% спирта этилового). Через 45 минут измеряли оптическую плотность окрашенного раствора на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 530 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно контрольного раствора.

Таблица 3 – Результаты фотометрического определения глюкозамина гидрохлорида

№	Оптическая плотность, А	Найдено глюкозамина, г	Метрологические характеристики	
			$(x_i - x_{cp})^2$	$S^2 = 0,0000027$ $S = 0,0016$ $S_x = 0,0007$ $\Delta x = 0,0017$ $E\% = 0,34$
1	0,522	0,500	0,00000625	
2	0,526	0,504	0,00000225	
3	0,525	0,503	0,00000025	
4	0,523	0,501	0,00000225	
5	0,525	0,503	0,00000025	
6	0,526	0,504	0,00000225	
		$X_{cp} = 0,503$	$\Sigma = 0,0000135$	

По результатам проведённых исследований были предложены две методики количественного определения глюкозамина гидрохлорида в суппозиториях с диклофенаком и лецитином – титриметрическая методика и фотометрическая методика, основанная на методе Эльсона-Моргана. Определены дисперсии, стандартные отклонения, относительные ошибки обоих методов, а также дана оценка линейной зависимости фотометрической методики.

#### 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. 1. – 159 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 615.284'322:635.21].074:543

И.Я. Куль

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение химического состава овицидного препарата «Пуролат-Бингсти» из проростков картофеля

Согласно литературным данным, растения семейства пасленовые, в том числе картофель, содержат в значительном количестве глюкоалкалоиды. В литературных источниках описан состав и строение глюкоалкалоидов, содержащихся в картофеле, но отсутствуют данные о наличии других биологически активных веществ (БАВ).

В настоящее время из проростков картофеля получен овицидный препарат «Пуролат-Бингсти», однако состав его до настоящего времени не изучен.

Цель работы – изучение химического состава жидкого овицидного препарата «ПУРОЛАТ-БИНГСТИ» из проростков картофеля.

Препарат овицидный «Пуролат-Бингсти» – вещество, имеющее жидкую консистенцию насыщенного зеленого цвета, со специфическим запахом зелени.

Нами исследованы: общий химический состав овицидного препарата «Пуролат-Бингсти» на наличие флавоноидов, глюкоалкалоидов, аминокислот, проведена идентификация указанных БАВ. Кроме того, выполнены общие испытания: определена плотность и сухой остаток овицидного препарата.

Из литературных источников известно, что некоторые растения семейства пасленовые (Solanaceae) характеризуются наличием в их тканях своеобразной группы веществ: глюкоалкалоидов. Наиболее изученным представителем этой группы является соланин, содержащийся в тканях культурного картофеля (*Solanum tuberosum*) [1]. Описано наличие в ботве картофеля липидов, каротиноидов, свободных жирных кислот,  $\alpha$ -токоферола, сложных эфиров тритерпенолов и стероидов, алифатических тритерпеновых спиртов и др. соединений [2].

При изучении состава ботвы картофеля установлено наличие стероидных сапонинов. Критерием оценки служила интенсивность пенообразования [3].

Методами ГЖХ и масс-спектрологии изучен состав летучих компонентов листьев картофеля. Установлено наличие сесквитерпеновых соединений: транс- и цис-кариофиллена,  $\alpha$ -пинена,  $\beta$ -бубонена и др. [3].

В отгоне с водяным паром из листьев картофеля обнаружены ряд БАВ: линалоол,  $\alpha$ -терпинен, гераниол, кариофиллен и др. соединения.

*Определение сухого остатка.* 5 мл овицидного препарата (точная навеска) помещали во взвешенный бюкс, выпаривали на водяной бане досуха и сушили два часа в сушильном шкафу при  $102,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ . Затем охлаждали в эксикаторе 30 мин. и взвешивали. Сухой остаток составил 2,26%.

*Определение плотности.* Испытания проводили по методике ГФ XI [4]. Значение плотности –  $1,023 \text{ г/см}^3$ .  
*Качественные реакции на гликоалкалоиды.*

**а) реакция Биоля (отличие соланина от демисина и томатидина).** 20 мл овицидного препарата помещали в колбу для гидролиза с воздушным холодильником, добавляли 5 мл 1 М раствора серной кислоты и нагревали на водяной бане в течение 3 часов. Гидролизат нейтрализовали раствором гидроксида натрия и отфильтровывали осадок. К 5 мл фильтрата прибавляли 3 мл реактива Биоля, состоящего из 5 мл 25% раствора хлороводородной кислоты, 0,01 г орцина, и 1 каплю 3,5% раствора хлорида железа (III). Полученную смесь выдерживали 15 мин. на кипящей водяной бане. Малиновый цвет раствора указывал на соланиновую природу гликоалкалоида.

**б) с хлоридом сурьмы (обнаружение соланина).** 10 мл овицидного препарата упаривали на водяной бане до объема 1-2 мл. На фильтровальную бумагу наносили  $20 \text{ мм}^3$  полученного раствора и высушивали. На середину пятна капали смесь уксусной кислоты и этилацетата (9:1) до образования вокруг пятна зоны диффузии шириной около 0,5 см. После высушивания на воздухе бумагу погружали в 38% раствор хлорида сурьмы (III) в хлороформе, оставляли на 10 мин. при комнатной температуре. Затем помещали в сушильный шкаф на 1 мин. при  $80^\circ\text{C}$ . Зона диффузии окрашивалась в розовый цвет. Это доказывает наличие в овицидном препарате гликоалкалоида соланина.

**в) капельная реакция на полоске фильтровальной бумаги (обнаружение соланина).** На полоску фильтровальной бумаги ( $20 \times 5 \text{ см}$ ) наносили пробу упаренного раствора. Пятно высушивали на воздухе. Полоску нижним краем опускали в смесь уксусной кислоты и этилацетата (1:1) и давали смеси подняться примерно на 1 см выше верхнего края пятна. Полоску сушили. Соланин виден выше зоны пятен.

*Качественная реакция на аминокислоты.* К 1 мл овицидного препарата прибавляли 1 мл 0,25% раствора натрия карбоната, 2 мл 1% раствора нингидрина в спирте этиловом 95% и нагревали на водяной бане 3 мин. В результате реакции образовалось синее окрашивание.

*Качественная реакция на флавоноиды.* К 1 мл овицидного препарата прибавляли 1 мл 2% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95% и 1 кап. разведенной уксусной кислоты. Через 15-20 мин. появлялось желто-оранжевое окрашивание.

Таким образом, в результате проведенных исследований в овицидном препарате «Пуролат–Бингсти» обнаружены гликоалкалоиды, аминокислоты и флавоноиды.

#### **Библиографический список**

1. Прокошев, С.М. Сравнительное исследование соланина, демисина и томатина / С.М. Прокошев, Е.И. Петроченко, В.З. Баранова // Докл. Акад. Наук СССР. – 1950. – Т. 74, № 2. – С. 339-342.
2. Экспериментальное исследование липидов из надземной части картофеля в качестве противоожогового средства / В.Н. Сыров, З.А. Хушбактова, Т.Г. Жмырко и др. // Хим.-фармац. журн. – 1994. – № 4. – С. 47-49.
3. Обследование растений флоры некоторых районов Северного Кавказа на содержание сапонинов (Сообщение I) / Е.З. Асоева, А.Д. Даукша, Е.К. Денисова и др. // Ученые записки ПГФИ. – 1961. – Т. V. – С. 15-26.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 615.212.7.009.074:543.544.5.068.7'943.3

**Д.С. Лазарян, Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова, Е.М. Сотникова, М.Г. Цыбулина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### **Химико-токсикологический анализ буторфанола хроматографическими методами**

В последние годы широко распространилось злоупотребление производными морфина в сочетании с другими лекарственными средствами. В связи с этим значительно возросло количество случаев комбинированных отравлений смесями лекарственных веществ. Поэтому аналитическая диагностика таких отравлений является весьма актуальной.

Целью данной работы явилась разработка способов идентификации и количественного определения буторфанола в присутствии морфина, кодеина, тримеперидина, прометазина, диазепамы и дифенгидрамина.

Буторфанол является производным морфина, относится к группе антагонистов – агонистов опиатных рецепторов, применяется в медицине как сильный анальгетик для парентерального введения.

Для реализации поставленной цели нами были использованы в качестве скрининговых методов хроматография в тонком слое сорбента (ХТС) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Для выбора оптимальных условий анализа методом ХТС использовали стандартные растворы изучаемых веществ в концентрации 10 мг/мл. Хроматографирование проводили восходящим способом на пластинках «Сорбфил» в индивидуальных растворителях и различных подвижных фазах. Наилучшие результаты разделе-

ния изучаемых веществ получены при использовании следующих систем растворителей:  $S_1$  – циклогексан – толуол – диэтиламин (75:15:10);  $S_2$  – хлороформ – н-гексан – диэтиламин (70:20:10);  $S_3$  – хлороформ – н-гексан – аммиака раствор 25% (70:20:5);  $S_4$  – метанол – аммиака раствор 25% (100:1,5).

Для обнаружения исследуемых веществ хроматограмму обрабатывали раствором кислоты серной 0,05 М, а затем реактивом Драгендорфа, модифицированным по Мунье. Значения  $hR_f$  изучаемых веществ представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Значения  $hR_f$  изучаемых веществ в оптимальных системах растворителей

Вещество	Значения $hR_f$ в оптимальных системах растворителей				Предел обнаружения, мкг
	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$S_4$	
Буторфанол	44	87	35	80	2
Диазепам	45	94	55	72	4
Дифенгидрамин	80	94	76	71	4
Кодеин	15	63	10	53	2
Морфин	10	10	10	58	2
Прометазин	75	92	77	67	1
Тримеперидин	76	92	75	76	3

Как следует из таблицы, буторфанол в системе  $S_3$  можно идентифицировать в присутствии всех изучаемых веществ, в системе  $S_1$  диазепам не разделяется с буторфанолом. В системе  $S_2$  надежно обнаруживается кодеин, система  $S_4$  может быть использована для очистки извлечений из биологических объектов при анализе на морфин или кодеин.

Для разработки методики обнаружения буторфанола методом ВЭЖХ использовали условия, предложенные нами ранее для безэталонной идентификации наркотических и сильнодействующих веществ [1]. Исследования проводились на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» производства ЗАО «Эконова».

При хроматографировании стандартного раствора буторфанола получен один пик с временем удерживания 12,55 мин. В тех же условиях анализа морфин имеет время удерживания 2,79 мин; кодеин – 6,54 мин; тримеперидин – 13,36 мин; дифенгидрамин – 14,76 мин; диазепам – 15,47 мин; прометазин – 16,01 мин.

Таким образом, предложенные условия анализа позволяют идентифицировать буторфанол в присутствии указанных веществ.

Для разработки методики количественного определения мы проводили анализ стандартного раствора буторфанола в условиях хроматографирования, предложенных для обнаружения трамадола в присутствии опийных алкалоидов [2]. Данная методика позволяет идентифицировать буторфанол (время удерживания – 7,98 мин) в присутствии морфина (время удерживания – 3,58 мин) и кодеина (время удерживания – 6,05 мин) и сокращает время анализа в три раза. Линейная зависимость площади пика от концентрации буторфанола наблюдалась в пределах 0,02-20 мг/мл. Предложенная методика апробирована на модельных растворах буторфанола различной концентрации. Относительная ошибка определения не превышает  $\pm 4,9\%$ .

Разработанные методики апробированы на модельных смесях буторфанола с мочой. Изолирование проводили по следующей методике [3]: 50 мл мочи подкисляли кислотой хлороводородной до pH 2 и экстрагировали дважды эфиром порциями по 50 мл. Эфирные извлечения объединяли, перемешивали, делили на 2 части, испаряли до сухого остатка и исследовали методами ХТС и ВЭЖХ.

Водную фазу подщелачивали 25% раствором аммиака до pH 9 и экстрагировали смесью хлороформ – н-бутанол (9:1) дважды порциями по 50 мл. Извлечения объединяли, перемешивали, делили на 2 части, испаряли до сухого остатка и исследовали методами ХТС и ВЭЖХ. Аналогично проводили изолирование из контрольной пробы мочи, не содержащей буторфанол.

При анализе «кислого» извлечения из мочи методом ХТС в системах  $S_1$  и  $S_3$  на хроматограммах после обработки реактивом Драгендорфа зон адсорбции, соответствующих стандарту буторфанола, не обнаружено. На хроматограммах «щелочного» извлечения из мочи детектировались зоны адсорбции, соответствующие по значению  $R_f$  и окраске пятен стандарту буторфанола. Хроматограммы извлечений из контрольных проб мочи окрашенных пятен не содержали.

Вторую часть извлечений подвергали анализу методом ВЭЖХ. При сравнении хроматограмм «кислого» извлечения из исследуемой и контрольной пробы мочи обнаружено по 1 пику с временем удерживания 1,66 мин, соответствующему неидентифицированному компоненту мочи. Пик, соответствующий буторфанолу, на хроматограмме «кислого» извлечения не обнаружен.

Хроматограмма «щелочного» извлечения из мочи содержала 2 пика с временами удерживания 1,66 и 12,55 мин, которые соответствовали пику неидентифицированного компонента мочи и пику буторфанола.

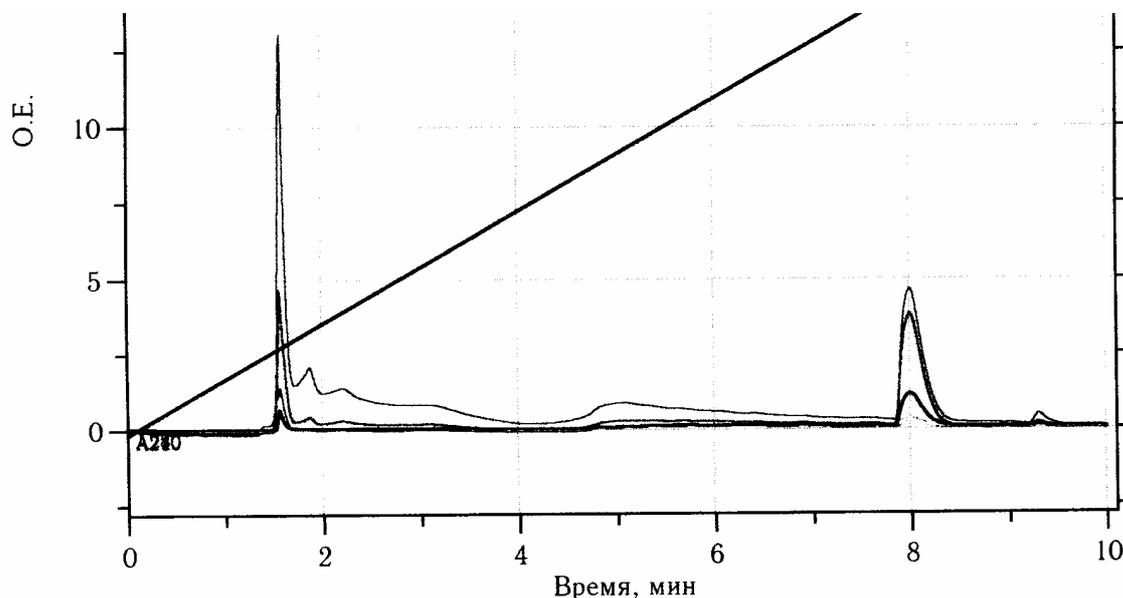


Рисунок 1 – Хроматограмма «щелочного» извлечения из модельной смеси мочи:  
1 – неидентифицированный компонент мочи; 2 – буторфанол

Для количественного определения предварительно хроматографировали стандартные растворы буторфанола (2 мг/мл), измеряли время удерживания и площадь пика [2]. При анализе «щелочного» извлечения из мочи обнаружено 2 пика с временем удерживания 1,57 мин и 7,98 мин (рис. 1). Количественное содержание рассчитывали методом абсолютной градуировки. Установлено, что при экстракции смесью хлороформ – н-бутанол (9:1) из модельных растворов мочи с рН 9 экстрагируется 57,2-62,1% буторфанола.

#### Библиографический список

1. Разработка методик обнаружения наркотических и сильнодействующих веществ с помощью газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии / Т.Х. Вергейчик, Г.Б. Гуськова, Д.С. Лазарян и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 151-153.
2. Обнаружение трамадола в моче / Т.Х. Вергейчик, М.Ф. Правдюк, М.Г. Цыбулина и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. 11 Рос. нац. конгр. 19-23 апр. 2004 г. – М., 2004. – С. 15.
3. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание: Методические указания / Под ред. Б.Н. Изотова. – М., 1989. – 122 с.

УДК 664.12:547.458.88:543.062.062

**Р.К. Лайпанов, Л.В. Лигай, М.М. Магонов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ООО Экспериментальная научно-производственная лаборатория «Природа», г. Пятигорск

#### Качественный и количественный анализ пектинового концентрата

Комплексная переработка отходов пищевой промышленности есть один из наиболее перспективных путей поиска новых высокоэффективных субстанций для производства БАД к пище и лекарств.

Нами изучен состав пектинового концентрата, предоставленный НИИ сахарной промышленности, являющийся отходом при производстве пищевой сахарозы из сахарной свеклы (*Beta vulgaris*).

Качественный и количественный состав макро- и микроэлементов пектинового концентрата (ПК) определяли методом спектрального анализа на кварцевом спектрографе ДФС-8-1. Результат представлен в табл. 1.

Установлено, что элементный состав пектинового концентрата включает более 20 элементов, среди которых доминирующими по содержанию являются калий, железо, кальций, фосфор, алюминий, магний, бор и кремний.

Таблица 1 Содержание элементов в золе пектинового концентрата, %

Элемент	Содержание
Медь	0,3
Цинк	0,2
Свинец	0,01
Серебро	0,00001
Олово	0,0008
Молибден	0,0008
Галий	0,0001
Барий	0,3
Стронций	0,6
Фосфор	1
Литий	0,003
Марганец	0,6
Кобальт	0,001
Никель	0,006
Титан	0,06
Ванадий	0,0001
Хром	0,003
Иттрий	0,0002
Цирконий	0,003
Железо	3
Ртуть	—
Бор	2
Рений	—
Калий	20
Натрий	10
Кальций	10
Магний	10
Алюминий	0,3
Кремний	0,3

Разнообразное и достаточно высокое содержание органически связанных биогенных элементов, а также отсутствие в высокой концентрации тяжелых металлов позволяет рекомендовать использовать пектиновый концентрат в качестве источника незаменимых микроэлементов при изготовлении различных БАД.

Аминокислотный состав пектинового концентрата (в воздушно-сухом состоянии) определяется на аминокислотном анализаторе. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Аминокислотный состав пектинового концентрата

Аминокислота	С, г/%	С, г/л
Асп	1,96	19,61
Тре	0	0
Сер	0,26	2,62
Глю	0,42	4,25
Гем	0,2	2
Ала	0,18	1,8
Вол	0,23	2,26
Мет	0,02	0,23
Изо	0,12	1,24
Лей	0,15	1,5
Тир	0,3	0,297
Фала	0,37	3,1
Гис	0,24	2,41
Леу	0,1	0,99
Арг	0,29	2,88
Всего	4,78	45,187

Хроматографический анализ (ТСХ) в системе: бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5), в присутствии образцов свидетелей: глюкоза ( $R_f=0,1$ ), фруктоза ( $R_f=0,3$ ), сахароза ( $R_f=0,24$ ) позволил предварительно охарактеризовать наличие глюкозы, фруктозы и сахарозы в пектиновом концентрате [3].

Для изучения полисахаридов в пектиновом концентрате нами были выделены водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы (3,7%).

Водорастворимые полисахариды (ВРПС) представляют собой порошок кремоватого цвета, с раствором йода не даёт реакцию на крахмал.

Выделенные пектиновые вещества (ПВ) представляют собой порошок коричневого цвета, медленно растворимый в воде. При действии на водные растворы пектина 1% раствора аммония хлорида выделяются осадки пектинатов.

Содержание пектина, обладающего детоксицирующими свойствами (способность к связыванию токсичных элементов и радионуклидов) составляет около 30%.

Гемицеллюлозы (ГЦ) представляют собой после высушивания массу в виде пластинок серо-коричневого цвета, без запаха, трудно растворимы в воде.

Количественное содержание отдельных фракций полисахаридов определяли гравиметрически после высушивания: ВРПС – 5%; ПВ – 30%; ГЦ-А – 3,3%; ГЦ-Б – 6,6% [2].

Хроматографией на бумаге в системе: бутанол – уксусная кислота – вода (4:3:2) и обработкой раствором бромфенолового синего были обнаружены органические кислоты. Идентифицирование проводили по значениям  $R_f$  в сравнении со стандартными растворами. В результате хроматографического анализа установлено наличие в водном растворе пектинового концентрата лимонной ( $R_f=0,36$ ) и аскорбиновой ( $R_f=0,65$ ) кислот.

Фотометрическое определение бетаина осуществлялось по методу Г.А. Луковниковой и А.И. Есюниной, основанному на измерении оптической плотности оранжево окрашенного комплексного соединения бетаина с солью Ренейке в 70% ацетоне. Колориметрирование осуществлялось на ФЭК-56М с синим светофильтром при длине волны 440 нм. Содержание бетаина рассчитывали по калибровочному графику. Содержание последнего составляет 0,155% [1].

#### Библиографический список

1. Кочетков, Н.К. *Химия биологически активных природных соединений* / Н.К. Кочетков. – М., 1970. – 486 с.
2. Лигай, Л.В. *Изучение полифенолов и полисахаридов некоторых растений семейства Мальвовых: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук* / Л.В. Лигай. – Пятигорск, 1992. – 24 с.
3. Степаненко, Б.Н. *Химия и биохимия углеводов (полисахариды)* / Б.Н. Степаненко. – М., 1978. – 256 с.

УДК 615.324:[638.124.48.+638.138.1].074

**В.Г. Макарова, Н.А. Шувалова, Е.Н. Якушева, А.В. Артамонов**

Рязанский государственный государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

### **Анализ минерального состава цветочной пыльцы (обножки), прополиса и прополиса настойки**

Цветочная пыльца (обножка) обладает антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антитоксическим, анаболическим, гепатопротекторным, стимулирующим регенерацию и другими видами действия (В.Г. Макарова и др.). Биологическая и фармакологическая активность пыльцы определяется её химическим составом. Цветочная пыльца имеет богатый и сложный состав: белки, липиды, углеводы, витамины, минеральные вещества, энзимы, гормоны и т.д. Содержание минеральных веществ в пыльце колеблется от 1 до 7% (С. Шкендеров и др.). В составе золы пыльцы установлено наличие 28 химических элементов. Пыльца особенно богата соединениями калия, фосфора, кальция, магния, железа, меди и кобальта. Количество макро- и микроэлементов в цветочной пыльце варьирует в широких пределах, зависит от ботанического состава её смеси, времени сбора (М.Ф. Шеметков и др.). Сравнительной оценки состава цветочной пыльцы в зависимости от региона получения не проводилось, однако это важно для стандартизации и качественного контроля данного биологически активного продукта пчеловодства (БАПП).

Прополис обладает антимикробным, противовирусным, стимулирующим регенерацию, противовоспалительным, капилляростабилизирующим и др. видами действия (В.Г. Макарова и др.). Известно, что биологическая активность прополиса и его фракций определяется химическим составом. В состав прополиса входит более 50 компонентов. Разнообразен состав минеральных веществ прополиса (М.Ф. Шеметков). Однако в литературе не приводятся данные по количественному содержанию минеральных элементов в прополисе и его препаратах.

Целью настоящего исследования явилось количественное определение минерального состава цветочной пыльцы (обножки), прополиса из различных регионов Рязанской и Липецкой областей, прополиса настойки для стандартизации и выбора продукта для последующего фармакотерапевтического применения в эксперименте.

Анализ проводили методом атомно-абсорбционной спектрометрии (В. Прайс). Определяли содержание следующих макро- и микроэлементов: калий, натрий, кальций, магний, медь, цинк, железо, марганец. Подготовка образцов проводилась методом сухого озоления (А.И. Ермаков) с последующей обработкой проб раствором кислоты азотной (1:1) и постепенном прокаливании образцов до 450°C до получения золы белого цвета. Анализ прополиса настойки (ОАО «Московская фармацевтическая фабрика») проводили без предварительной подготовки. Количество макро- и микроэлементов выражали в мг/100 г. Эти единицы измерения общеприняты и выбраны для удобства сравнения полученных результатов с данными литературы. Рассчитывались средние данные 5-7 определений. Для статистической обработки использовали следующий формат: медиана (нижний квартиль; верхний квартиль).

Результаты количественного определения макро- и микроэлементов в цветочной пыльце (обножке) представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Содержание макро- и микроэлементов в цветочной пыльце (обножке) некоторых регионов Центральной России**

Микроэлемент, мг/100 г	Рязанская обл., Шацкий район	Рязанская обл., Рыбновский район	Липецкая обл., Чаплыгинский район
Калий	4700 (4500; 4850)	2100 (1960; 2200)	3300 (3160; 3420)
Натрий	260 (230; 280)	420 (410; 450)	390 (360; 400)
Кальций	630 (620; 660)	310 (260; 380)	380 (350; 420)
Магний	370 (350; 410)	240 (200; 280)	260 (240; 290)
Медь	12 (11; 14)	15 (13; 18)	22 (20; 23)
Цинк	8,0 (7,2; 10,0)	17 (16; 19)	27 (25; 28)
Железо	74 (71; 75)	45 (41; 47)	177 (169; 181)
Марганец	23 (21; 24)	31 (27; 34)	16 (14; 18)

Выявлено, что пыльца, собранная в Шацком районе Рязанской области, более богата макроэлементами, в ней в 1,5-2 раза больше калия и кальция. Пыльца, собранная в разных регионах Центрального района РФ, характеризуется относительно невысоким содержанием натрия с разбросом показателя от 260 до 390 мг/100 г. Пыльца, собранная в Липецкой области, содержит больше микроэлементов. Например, содержание железа в ней в 2,4 и 3,9 раза больше, количество меди в 1,8 и 1,5 раза выше, уровень цинка в 3,9 и 1,9 раза больше, чем в пыльце, собранной в Шацком и Рыбновском районах соответственно. Такое различие можно объяснить разным характером почвы двух областей, более высоким содержанием ряда металлов в почве. Полученные данные свидетельствуют о том, что минеральный состав пыльцы зависит от региона сбора, это необходимо учитывать при стандартизации БАПП и проведении апитерапии.

Результаты количественного определения макро- и микроэлементов прополиса и прополиса настойки представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Содержание макро- и микроэлементов в прополисе и прополиса настойке**

Микроэлементы прополиса, мг/100 г	Рязанская обл., Шацкий район	Липецкая обл., Чаплыгинский район	Прополиса настойка, мг/100 мл
Калий	244,7 (229,8; 258,3)	212,6 (201,4; 225,2)	77,0 (73,8; 86,4)
Натрий	114,0 (110,9; 119,3)	83,5 (81,8; 85,7)	29,6 (25,7; 33,8)
Кальций	85,7 (83,9; 88,0)	61,5 (59,7; 63,4)	12,6 (11,7; 13,9)
Магний	57,1 (55,8; 60,1)	44,9 (42,9; 45,6)	17,3 (15,6; 17,9)
Медь	1,7 (1,5; 2,0)	0,4 (0,3; 0,5)	Менее 0,1
Цинк	1,8 (1,7; 2,0)	8,3 (7,9; 8,7)	Менее 0,1
Железо	62,5 (61,2; 63,8)	88,7 (86,9; 91,0)	2,6 (2,4; 2,9)
Марганец	1,4 (1,3; 1,6)	11,5 (10,8; 12,7)	0,4 (0,3; 0,5)

Минеральный состав прополиса различен в зависимости от региона сбора, однако менее вариабелен по сравнению с составом цветочной пыльцы (обножки), что видимо обусловлено более ограниченным и стабильным количеством видов растений, с которых пчелы его собирают.

При определении уровня макро- и микроэлементов выявлено, что содержание калия, натрия, кальция, магния и меди выше в прополисе, собранном в Рязанской области; количество цинка и марганца выше в образцах из Липецкой области. Наибольшие различия выявлены именно в содержании цинка и марганца в прополисе, собранном в Липецкой области, их уровни больше в 4,6 и 8,2 раза соответственно.

Минеральный состав прополиса настойки характеризует гораздо более низким содержанием макро- и микроэлементов по сравнению с нативным прополисом. Так, содержание макроэлементов в прополисе настойке в 3-5 раз ниже, чем в исходном продукте; в нем присутствуют минимальные количества железа и марганца, следы меди и цинка. Низкое содержание микроэлементов можно объяснить тем, что многие металлы содержатся в природных органических соединениях в виде водорастворимых комплексов с биологически активными веществами, например, полисахаридами, и не извлекаются органическими экстрагентами.

**Выводы.** Цветочная пыльца (обножка) является БАПП с высоким уровнем основных макро- и микроэлементов (калия, кальция, магния, меди, железа, цинка, марганца). Минеральный состав пыльцы зависит от региона сбора. Прополис содержит основные макро и микроэлементы, их количество зависит от региона сбора. Прополиса настойка содержит в 3-5 раз меньшие количества калия, натрия, кальция и магния по сравнению с нативным прополисом и следы микроэлементов.

#### Библиографический список

1. Методы биохимического исследования растений / Ермаков А.И., Арасимович В.Е., Смирнова-Иконникова М.И. и др. – Л.: Колос, 1972. – 455 с.
2. Основы апitherпии: Учебное пособие / Макарова В.Г., Кривцов Н.И., Лебедев В.И. и др. – Рязань: РязГМУ, 2004. – 248 с.
3. Прайс, В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия / В. Прайс. – М.: Мир, 1976. – 351 с.
4. Шеметков, М.Ф. Продукты пчеловодства и здоровье / Шеметков М.Ф., Шапиро Д.К., Данусевич И.К. – Минск, 1987. – 99 с.
5. Шкендеров, С. Пчелиные продукты / Шкендеров С., Иванов Ц. – София: Земиздат, 1985. – 265 с.

УДК 615.28.073/074

**Т.С. Малолеткина**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### Анализ смеси порошка «Колдрекс» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

В настоящее время лекарственные смеси, содержащие парацетамол (колдрекс, панadol-экстра, солпадеин и др.), занимают одно из ведущих мест в России на безрецептурном фармацевтическом рынке. Это, прежде всего, связано с тем, что парацетамол является ненаркотическим анальгетиком и, благодаря современным технологиям, малотоксичным соединением. Побочные эффекты возникают редко и связаны, как правило, с передозировкой.

Контроль за качеством парацетамолсодержащих лекарственных смесей за рубежом проводят в основном с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), но эти методики не применимы в наших условиях ввиду различных причин: малодоступные сорбенты, приборы, детекторы [1,3,4]. По нормативной документации [2] при анализе таблеток «Колдрекс» для определения аскорбиновой кислоты предлагается титриметрический метод, основанный на восстановительных свойствах препарата с 2,6-дихлорфенолиндофенолом, а для определения парацетамола, кофеина и мезатона используется метод ВЭЖХ, причем определение парацетамола и кофеина проводят в одних условиях (подвижная фаза – раствор метанола 30%), а мезатона – в других условиях (раствор ацетонитрила 35% с рН=3,0).

Целью нашего исследования явилось изучение оптимальных условий определения компонентов в «Колдрексе» методом ВЭЖХ.

В качестве объекта исследования была взята лекарственная смесь – порошок «Колдрекс».

Работу проводили на отечественном приборе «Милихром-1», колонки стальные, заполненные лихросорбом RP-18. Элюирование проводили в градиентном режиме, при этом скорость подачи элюента составляла 100 мкл/мин, время измерения – 0,3 сек. Скорость ленты самописца – 0,6 мм/сек. Детектирование проводили в УФ области при длине волны 270 нм.

*Методика определения компонентов в порошке «Колдрекс».* Около 5 г (точная навеска) порошка помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяли в горячей воде. После охлаждения доводили объем водой до метки (раствор А), затем 10 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили водой до метки (раствор Б). Раствор Б центрифугировали при 2000 об/мин в течение 15 мин. Элюирование проводили в градиентном режиме (ступенчатый тип) с использованием подвижной фазы: 5% метанола – 800 мкл, 20% метанола – 750 мкл. Растворы подвижной фазы готовили в фосфатном буфере с рН=4,0. Для аскорбиновой кислоты чувствительность составляла 0,8, через 350 мкл переключали на 0,2 (для мезатона) и через 650 мкл – на 1,6 (для парацетамола). Время удерживания для компонентов составило: для аскорбиновой кислоты – 1,67 мин, для мезатона – 4,73 мин и для парацетамола – 9,67 мин.

*Приготовление модельной смеси.* Для этого готовили 0,1% водные растворы аскорбиновой кислоты, парацетамола, мезатона. Затем во флакон на 10 мл вносили 7,37 мл 0,1% раствора парацетамола, 0,098 мл 0,1% рас-

твор мезатона и 0,59 мл 0,1% раствора аскорбиновой кислоты. Полученный раствор перемешивали и центрифугировали при тех же условиях, что и исследуемую пробу. Содержание препаратов проводили по формуле:

$$C_x = \frac{A_x \times C_{ст.} \times 100 \times 100 \times P_{ср}}{A_{ст.} \times 0,01 \times 100}$$

где  $C_x$  – содержание препарата в исследуемой пробе, мкг;  $C_{ст.}$  – содержание препарата в модельной смеси, мкг;  $A_x$  – оптическая плотность препарата в пробе исследуемого образца;  $A_{ст.}$  – оптическая плотность препарата в пробе модельной смеси;  $P_{ср.}$  – средний вес порошка, г; 0,01 – объём пробы исследуемого образца, взятого для анализа, мл.

Результаты количественного определения приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты количественного определения парацетамола, аскорбиновой кислоты и мезатона в порошке «Колдрекс»**

Наименование препарата	Оптическая плотность в модельной смеси	Оптическая плотность в исследуемой пробе	Найдено препарата		Метрологические характеристики
			мг	%	
Парацетамол, 750 мг	8,848	8,787	727,95	97,06	$\bar{x} = 97,62$
		8,794	728,53	97,14	$\sigma = 0,5033$
		8,850	733,17	97,76	$\sigma_x = 0,2247$
		8,874	735,15	98,02	$J_{0,95} = 0,6246$
		8,885	736,07	98,14	$A = 0,64\%$
					$A = 97,62 \pm 0,62$
Аскорбиновая кислота, 60 мг	0,724	0,724	61,94	103,23	$\bar{x} = 105,17$
		0,717	61,34	102,23	$\sigma = 2,3761$
		0,756	64,67	107,79	$\sigma_x = 1,061$
		0,741	63,39	105,65	$J_{0,95} = 2,9489$
		0,750	64,16	106,93	$A = 2,80\%$
					$A = 105,17 \pm 2,95$
Мезатон, 10 мг	0,012	0,011	8,98	89,83	$\bar{x} = 94,73$
		0,012	9,80	98,00	$\sigma = 4,4749$
		0,012	9,80	98,00	$\sigma_x = 2,0012$
		0,012	9,80	98,00	$J_{0,95} = 5,5633$
		0,011	8,98	89,93	$A = 5,86\%$
					$A = 94,73 \pm 5,56$

Относительная ошибка определения для аскорбиновой кислоты составила 2,80%; для парацетамола – 0,64%; для мезатона – 5,86%.

#### Выводы

1. Разработана методика для качественного и количественного определения компонентов в порошке «Колдрекс» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, применяемая к отечественному оборудованию.
2. Разработанная методика позволяет определять аскорбиновую кислоту и мезатон в присутствии с другими компонентами в одной пробе.

#### Библиографический список

1. Михайлова, С. Качественные и количественные методы анализа препарата «Паракофдал» (таблетки) / С. Михайлова, Ж. Тенчева, П. Чакъярова // Проблемы фармакологии и фармации. – 1989. – № 2. – С. 107-115.
2. Фармакопейная статья 42-1075-91.
3. Determination of aspirin by precolumntantracetyllation reaction of 3-aminophenol and reversed phase high-performance liquid chromatography: simultaneous determination of aspirin, acetaminophen and caffeine / Verma Krishna K., Sanghi Sunil K., Jain Archana, Gupta Dayashanker // J. Pharma Sci. – 1987. – Vol. 76, № 7. – P. 551-553.
4. HPLC method for quantitative determination of ascorbic acid, phenylphrine, paracetamol and caffeine mixture / El-Shanawany A., Neugeyaur M., El-Sadek M., Abuikhicr A., Rucker G. // Indian J. Pharm. Sci. – 1990. – Vol. 52, № 4. – P. 182-185.

УДК 615.22.074:543.422.3.061.062

Г.А. Мартыросова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Использование УФ спектрофотометрического метода для определения триметазида дигидрохлорида в таблетках**

В нормативной документации на лекарственный препарат таблетки триметазида дигидрохлорида (НД 42-2855-00, Сервье, Франция), покрытые оболочкой, для качественного и количественного анализа используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ВФС 42-10947-00 (ЗАО «Верофарм», Россия) в качестве альтернативного предложен метод УФ спектрофотометрии с использованием спирта метилового. Известно, что спирт метиловый является высоко токсичным соединением [3], в связи с чем мы посчитали целесообразным заменить его на другой нетоксичный растворитель.

Для решения этой задачи необходимо провести изучение спектральных характеристик триметазида дигидрохлорида в различных растворителях и выбрать оптимальные условия для разработки методик качественного и количественного определения триметазида дигидрохлорида в таблетках.

Для выбора оптимальных условий спектрофотометрического [1,2] анализа были изучены спектры поглощения триметазида дигидрохлорида в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, 0,1 М растворе натрия гидроксида, спирте этиловом 95%, спирте метиловом и воде (табл. 1). Спектр поглощения триметазида дигидрохлорида измеряли в области 220–280 нм на спектрофотометре СФ-56, в кюветах с толщиной слоя 10 мм.

**Таблица 1 – Характеристики УФ спектров триметазида дигидрохлорида в различных растворителях**

Растворитель	Максимум полосы поглощения, нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	Максимум полосы поглощения, нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	Минимум полосы поглощения, нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$
0,1 М раствор хлороводородной кислоты	232	347	269	26	256	26
0,1 М раствор натрия гидроксида	225-232	322-233	272	24	250	12
Спирт этиловый 95%	225-232	448-341	271	57	251	19,5
Спирт метиловый	225-232	307-285	271	40	250	14,5
Вода	225-232	317-284	270	37	250	15,5

Из представленных спектральных характеристик (табл. 1) следует, что во всех растворителях спектр поглощения триметазида дигидрохлорида имеет слабый по интенсивности максимум в длинноволновой области спектра ( $270 \pm 2$  нм). Спектр поглощения триметазида только в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной имеет интенсивно выраженный максимум при длине волны  $232 \pm 2$  нм, тогда как в других растворителях наблюдается плечо при длинах волн в области 225-232 нм.

Изучение стабильности растворов при длине волны 232 нм свидетельствует о том, что в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной оптическая плотность стабильна в течение 48 часов (рис. 1).

Таким образом, предварительные исследования показали, что для спектрофотометрического анализа вместо спирта метилового может быть использован раствор 0,1 М кислоты хлороводородной. Кроме того, изучение влияния вспомогательных веществ таблеток свидетельствует об отсутствии поглощения в области максимума триметазида дигидрохлорида (рис. 2).

Спектр триметазида дигидрохлорида в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной может быть использован для определения его подлинности в таблетках.

При количественном анализе расчёт содержания триметазида в таблетках проводили, используя оптическую плотность раствора РСО. Сравнительная оценка статистической обработки результатов спектрофотометрического анализа таблеток в спирте метиловом и в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной показали, что спирт метиловый можно заменить на последнюю (табл. 2). Относительная ошибка предлагаемой методики составила  $\pm 1,8\%$ .

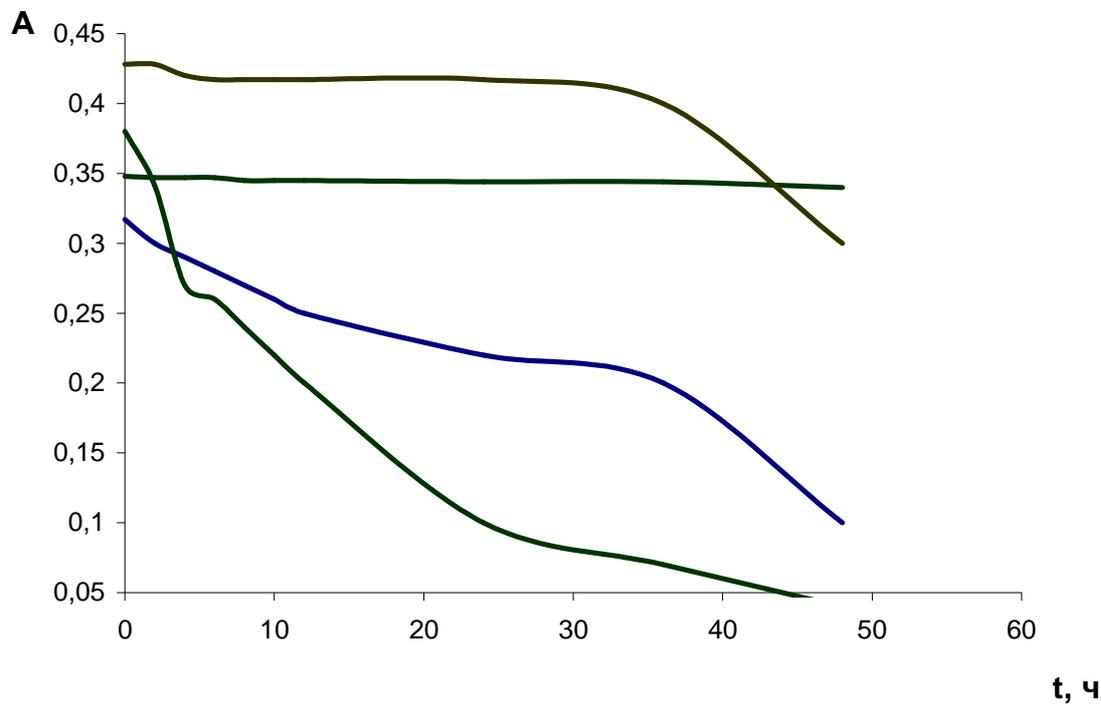


Рисунок 1 – Изучение стабильности триметазидина дигидрохлорида в различных растворителях:  
1 – в воде очищенной; 2 – в 0,1 М растворе гидроксида натрия;  
3 – в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной; 4 – в спирте этиловом 95%

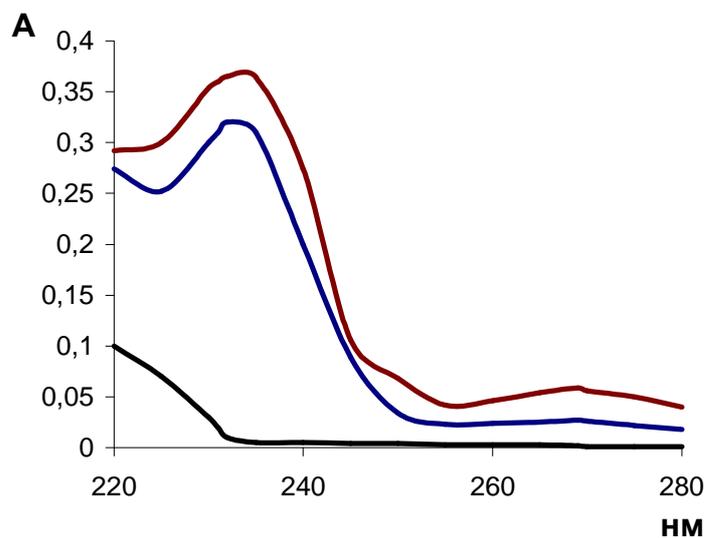


Рисунок 2 – Спектры поглощения раствора субстанции триметазидина дигидрохлорида (1), раствора таблеток триметазидина дигидрохлорида (2) и извлечения из вспомогательных веществ (3) в 0,1 М хлороводородной кислоты

Таблица 2 – Результаты количественного определения спектрофотометрией триметазида дигидрохлорида в таблетках (модельная смесь)

$A_{исп}$	$C\%, x_i$	Метрологические характеристики	$A_{исп}$	$C\%, x_i$	Метрологические характеристики
в 0,1 М кислоте хлороводородной			в спирте метиловом		
0,562	0,0204	$\bar{X}=0,0203$	0,610	0,0202	$\bar{X}=0,0201$
0,557	0,0198	$S=0,0004$	0,601	0,0199	$S=0,0002$
0,576	0,0205	$S_{\bar{x}}=0,0001$	0,605	0,0200	$S_{\bar{x}}=0,0001$
0,577	0,0203	$\Delta \bar{X}=\pm 0,0004$	0,598	0,0198	$\Delta \bar{X}=\pm 0,0003$
0,560	0,0199	$\epsilon=1,8\%$	0,619	0,0205	$\epsilon=1,3\%$
0,588	0,0207	$t=2,57$	0,625	0,0201	$t=2,57$
$A_{ст.}$	0,562		$A_{ст.}$	0,605	

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что предложенная методика характеризуется достаточной точностью, чувствительностью и воспроизводимостью и может быть использована для установления подлинности и количественного определения триметазида дигидрохлорида в таблетках.

#### Библиографический список

1. Берштейн, И.Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / И.Я. Берштейн, Ю.Л. Каминский. – Л.: Химия, 1975. – 227 с.
2. Миронов, В.А. Спектрофотометрия в органической химии / В.А. Миронов, С.А. Янковский. – М.: Химия, 1985. – С. 5-23.
3. Clarke, S. Isolation and identification of drugs. – London: the Pharmaceutical press, 1986. – Vol. 2. – P. 145-146.

УДК 615.014.474.015.25:547.457.88

Л.М. Мыкоц, И.П. Крат, Л.И. Иванова, Н.А. Туховская

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Связывание пектином ионов олова (II) в продуктах лечебно-профилактической направленности

Одной из актуальных проблем современной медицины является профилактика и лечение диабета [1]. Поэтому необходим поиск путей для коррекции углеводного обмена. Одним из них является создание лечебно-профилактических продуктов питания.

При нарушении обмена веществ, вызванном диабетом, развиваются сосудистые осложнения жизненно важных органов. Однако при соблюдении режима питания и лечения многие осложнения могут долгие годы не проявляться клинически, а в ряде случаев происходит и их обратное развитие. При легких формах заболевания больные могут вообще не прибегать к антидиабетическим препаратам, а пользоваться лишь диетотерапией как самостоятельным методом лечения.

Поэтому вопросы повышения качества лечения больных связаны не только с применением лекарственных препаратов, но и употреблением продуктов лечебно-профилактической направленности. Важной задачей является также реабилитация и профилактика населения, проживающего и работающего в экологически загрязненных зонах. В качестве профилактических средств эффективны карбоксиполимеры – пектины. Особый интерес представляет роль пектина в корреляции липидного и углеводного обмена при использовании пектиновых диет. Установлено, что пектины оказывают гипогликемическое действие: снижают гликемию после еды, уменьшают глюкозурию и повышают толерантность к углеводам у больных сахарным диабетом [2]. Они сорбируют и прочно удерживают токсины, ионы тяжелых металлов, мочевины, холестерин, обладают иммуномодулирующим действием. При этом свекловичный пектин относится к числу пектинов с наибольшей комплексообразующей способностью [3]. Актуален поиск и разработка продуктов, содержащих пектин, в которых сохраняются его лечебно-профилактические и детоксицирующие свойства.

Нами изучалась комплексообразующая способность пектина свекловичного относительно ионов олова (II), которые могут попадать в продукты в процессе хранения в жестяной таре или при переработке сырья, завезенного из экологически неблагоприятных районов. Поглощенное организмом олово может осаждаться в почках, печени, в мягких тканях, в большей степени – в костях. Период полувыведения олова – около 100 дней. Аккумуляция в организме человека олова (II) в 4 раза выше, чем олова (IV). Полагают, что в основе механизма токсического действия олова лежит взаимодействие ионной формы металла с различными функциональными группами белков [4].

Сорбционная способность пектина изучалась на диабетических продуктах из растительного и животного сырья: икра кабачковая (ИКБ) и паштет мясной (ПМ) с соевыми добавками, которые разработаны на кафедре технологии консервов и пищекоцентрагов Пятигорского государственного технологического университета. Растительные продукты – главные поставщики витаминов и минералов, кроме того, они препятствуют развитию ацидоза, к чему имеется предрасположенность у инсулин зависимых больных. Недостаток животного белка ослабляет иммунную систему организма, избыток – приводит к повышенному накоплению в тканях азотистых продуктов.

В анализе использовали 0,025 М водный раствор олова (II) хлорида. Для уменьшения гидролиза добавляли кислоту серную до pH 1-2. Полученный раствор стандартизировали обратным комплексонометрическим титрованием. Для этого к 10 мл раствора олова (II) хлорида прибавляли 20 мл 0,025 М раствора комплексона III и 10 мл аммиачного буферного раствора. Раствор титровали первичным стандартным раствором магния сульфата с индикатором хромогеном синим до лилово-фиолетовой окраски [5]. Результаты титрования показали, что содержание ионов олова (II) в растворе после взаимодействия с пектином уменьшилось на 21,7%. В 0,025 М раствор олова (II) хлорида вводили диабетические продукты массой  $1 \pm 0,0002$  г, перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 мин, отфильтровывали и определяли содержание ионов олова (II). Опыт повторяли, добавляя пектин свекловичный.

Результаты эксперимента показали, что содержание ионов олова (II) в растворе при добавлении ИКБ уменьшилось на 11,5%, при добавлении ПМ – на 18,0%. Введение пектина уменьшило содержание ионов олова (II) на 33,4 и 40,2% соответственно. Следовательно, по сравнению с контрольным опытом, добавление пектина уменьшает содержание ионов олова (II) в среднем на 22%. Приведенные результаты позволяют рекомендовать добавление пектина свекловичного в диабетические пищевые продукты, что позволяет не только сделать их более безопасными, но и обогащенными биологической добавкой, нормализующей углеводный и липидный обмен больных диабетом.

#### **Библиографический список**

1. Дедов, И.И. Основные достижения по научным исследованиям направления «Сахарный диабет» / И.И. Дедов // Вест. РАМН. – 1998. – № 4. – С. 24-29.
2. Донченко, Л.В. Производство пектина / Донченко Л.В., Карпович Н.С., Симкович Е.Т. – Кишинев, 1993. – С. 160.
3. Исследование взаимодействия пектиновых веществ с солями меди, ртути, цинка и кадмия / Г.Н. Кацева, Е.П. Кухта, З.П. Панова и др. // Химия природных соединений. – 1998. – № 2. – С. 171-175.
4. Кузубова, Л.И. Элементы – экотоксиканты в пищевых продуктах / Кузубова Л.И., Шуваева О.В., Аношин Г.Н. – Новосибирск, 2000. – С. 18.
5. Спиваковский, В.Б. Аналитическая химия олова / Спиваковский В.Б. – М.: Наука, 1975. – С. 45.

УДК 615.453.3.014.47.015.14

**Н.В. Никитина, С.Н. Степанюк, С.Н. Щербак, В.А. Компанцев**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Обоснование технологии и стандартизация гранул, содержащих кислоту янтарную, яблочный пектин и кислоту аскорбиновую**

Известно, что кислота янтарная и кислота аскорбиновая широко применяются в качестве иммуностимулирующих средств.

Основываясь на свойствах действующих веществ, в качестве лекарственной формы были выбраны гранулы, позволяющие сочетать общеукрепляющие и антиоксидантные свойства и вкусовые качества. Кроме того, присутствие пектина приводит к затвердеванию таблеток. Для получения гранул очень важным является выбор вспомогательных веществ, которые должны обеспечивать их прочность, хорошую высвобождаемость и стабильность входящих в них лекарственных веществ: кислоты аскорбиновой (0,05), янтарной (0,05) и яблочного пектина (0,05-0,1). Кроме того, они должны обладать хорошими связывающими и разрыхляющими свойствами. Исходя из этого, в качестве вспомогательных веществ для изготовления гранул были использованы: крахмал, лактоза, маннит, аэросил-300, тальк, кальция стеарат, спирт этиловый 50% [2]. Выбор оптимального состава и количества вспомогательных веществ проводили после наработки отдельных серий гранул с различными наполнителями, которые подвергали анализу по технологическим параметрам и характеристикам. Изучение фракционного состава гранул показало, что оптимальными вспомогательными веществами являются крахмал и лактоза.

Далее нами изучались такие параметры, как сыпучесть, истираемость, угол естественного откоса, насыпная плотность по общепринятым методикам. Результаты проведенных испытаний приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты изучения технологических характеристик гранул

№ серии	Сыпучесть, г/сек	Истираемость, %	Угол естественного откоса, град.	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>
1	9,37	98,2	31,23	0,54
2	11,84	98,6	33,23	0,56
3	10,11	99,3	35,63	0,55
4	9,56	97,4	28,43	0,56
5	11,50	98,2	30,23	0,51
6	10,98	99,4	30,63	0,53

Как свидетельствуют полученные данные, гранулы, содержащие вспомогательные вещества крахмал и лактозу, соответствуют требованиям ГФ XI.

Для изучения биофармацевтических свойств использовали тест «Растворимость», который позволяет судить о биологической доступности исследуемых лекарственных веществ.

Для количественной оценки растворимости кислоты янтарной и аскорбиновой в гранулах использовали разработанные нами методики анализа [1].

Полученные результаты показали, что за 45 мин из анализируемых гранул происходит высвобождение кислоты янтарной и аскорбиновой в количестве 76,3 и 79,7% соответственно, что соответствует требованиям ОФС 42-0003-00 по тесту «Растворение».

С целью стандартизации исследуемых гранул были разработаны методики контроля таких показателей качества, как испытание на подлинность кислоты янтарной, аскорбиновой и яблочного пектина, количественное определение указанных компонентов в лекарственной форме.

Для идентификации кислоты аскорбиновой были использованы известные реакции, основанные на ее окислительно-восстановительных свойствах. Предварительно было установлено, что присутствующие компоненты гранул влияния на них не оказывают. Для подтверждения подлинности кислоты янтарной была применена реакция, основанная на дегидратации кислоты янтарной кислотой серной концентрированной с образованием её ангидрида, который вступает в реакцию конденсации с резорцином. Кроме того, было установлено, что кислота янтарная не вступает в реакции, характерные для кислоты аскорбиновой.

В связи с тем, что пектины бывают различных видов: яблочный, свекловичный и цитрусовый, необходимо было установить их аналитическое отличие друг от друга. Для этой цели был применен метод УФ-спектрофотометрии. Наблюдаемая полоса поглощения в УФ спектрах полиуронидов относится к  $n \rightarrow \pi$  переходу карбоксильной (хромофор) и карбоксиметильной (ауксохром) групп [3]. В связи с тем, что в гранулах содержатся компоненты, поглощающие в УФ области оптического спектра, яблочный пектин в гранулах отделяли 96% этанолом. При этом было установлено, что яблочный пектин можно отличить от других пектинов по характеру спектра. У свекловичного пектина наблюдается два максимума поглощения при длинах волны 286 и 325-335 нм, у цитрусового пектина – при 282 нм, у яблочного – при 273 нм. Контроль количественного содержания кислоты янтарной, аскорбиновой и яблочного пектина в гранулах проводили по разработанным нами методикам [1].

Таким образом, в результате проведенных исследований обоснован состав новой лекарственной формы – гранул и изучены её технологические характеристики. Исследованы биофармацевтические свойства предлагаемых гранул. Разработаны методики стандартизации качества полученной лекарственной формы.

#### Библиографический список

1. Количественное определение кислоты янтарной яблочного пектина и кислоты аскорбиновой в гранулах / С.Н. Щербак, С.Н. Степанюк, В.А. Компанцев, Н.В. Никитина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 233-234.
2. Технология лекарственных форм / Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – Т. 2. – 554 с.
3. Жбанков, Р.Г. Исследование водородной связи в углеводах по тонкой структуре полосы (ОН) / Р.Г. Жбанков, Д.К. Буслов // Журнал прикладной спектроскопии. – 1983. – Т. 38, № 1. – С. 33-41.

УДК 615.281.8:615.322

Л.В. Пашкова, А.А. Приставка

Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск

### Количественное определение пролонгированного препарата амфотерицина В

Амфотерицин В (amphotericin) – антибиотик, получаемый из бактерий *Streptomyces nodosus*, обладает противогрибковой активностью.

Амфотерицин В отличается высокой токсичностью. Токсичность всегда была главной проблемой противогрибковой терапии. Самый серьезный токсический эффект стандартной лекарственной формы амфотерицина В – повреждение почечных канальцев. В связи с этим возникает задача проведения фармакокинетических исследований у больных с грибковыми заболеваниями. Основное внимание в этих исследованиях следует обратить на расчёт дозировок, влияния побочных заболеваний на действие препарата в организме. Доказать действие препарата возможно лишь после проведения фармакокинетических исследований. Для подобных исследований необходим высокочувствительный, специфичный метод, которым является инверсионная вольтамперометрия, чувствительность, которой достигает  $10^{-12}$  г/мл и, благодаря автоматизации этого метода, возможно получать и более низкие концентрации при количественном определении лекарственного препарата не только в модельных растворах, но и в биологических объектах.

Цель данной работы – выбор рациональных условий обнаружения аналитического сигнала: состав и концентрация фонового электролита, время электролиза, потенциал накопления, природа рабочего электрода и разработка методики количественного определения амфотерицина В в модельных растворах.

Приборы и материалы: автоанализатор ТА-2 с совместимым компьютером, электроды (сравнения – хлор-серебряный, рабочие: стеклоуглеродный, ртутно-пленочный), фоновые электролиты, стандартный раствор модифицированного амфотерицина В.

Исследования показали, что перспективным фоновым электролитом является 0,1 моль/л раствор алюминия нитрата (рис. 1). В растворах других электролитов вольтамперограммы амфотерицина В, подходящие для аналитических целей, зарегистрированы не были.

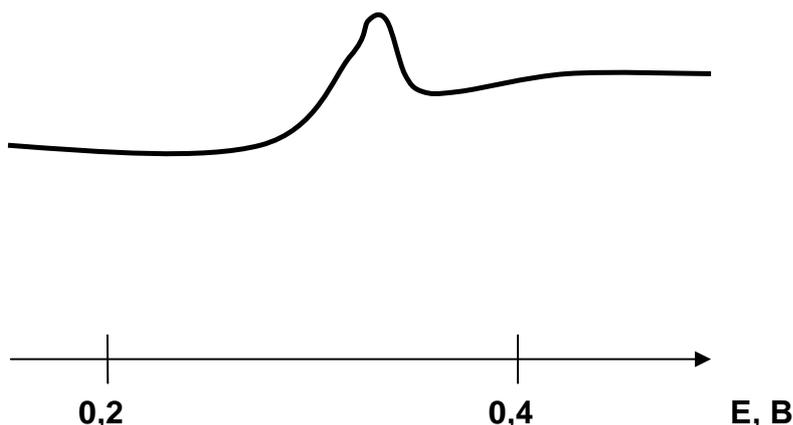


Рисунок 1 – Вольтамперограмма амфотерицина В на ртутно-пленочном электроде на фоне раствора алюминия нитрата

При постановке вольтамперометрической методики необходимо подобрать условия нахождения и определения количественного препарата в растворе. Для этого были изучены зависимости силы тока от времени (t), от потенциала ( $\phi$ ), от концентрации (с). Минимальная чувствительность определяемого вещества в модельном растворе составила порядка  $10^{-9}$  г/мл.

Правильность установленных параметров методики определяли методом «введено – найдено».

Разработанная методика количественного определения пролонгированного амфотерицина В в модельных растворах позволит адаптировать её на биологические объекты для дальнейших исследований препарата.

#### Библиографический список

1. Брайнина, Х.З. Инверсионная вольтамперометрия твердых тел / Х.З. Брайнина. – М.: Химия, 1973. – С. 146.
2. Мискиджян, С.П. Полярография лекарственных препаратов / Мискиджян С.П., Красченюк Л.П. – Киев, 1976.
3. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышиников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 93.
4. Ивановская, Е.А. Определение аскорбиновой кислоты в биологических средах методом инверсионной вольтамперометрии / Е.А. Ивановская, Р.С. Карпов // Аналитическая химия. – 1997. – Т. 52, № 7. – С. 773–774.

УДК 615.214.074:543.544.5.068.7:519.242

С.В. Печинский

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Использование математической модели эксперимента для установления оптимальных условий определения кофеина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Эмпирический подход к выбору условий проведения эксперимента не всегда позволяет определить оптимальные значения, а также не является кратчайшим путем к ним. Математическая модель дает возможность при меньшем количестве опытов найти наиболее близкую область к оптимальным значениям, а, кроме того, позволяет корректировать условия в зависимости от изменившихся факторов, что является актуальным при разработке методик анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Выбор оптимальных условий в ВЭЖХ зависит от очень многих факторов, таких как химическая природа сорбента, состав растворителя и его модификаторов, учёт химической структуры и свойств разделяемых компонентов [1,2]. Нами было предложено выявить влияние наиболее значимых факторов: значение pH подвижной фазы ( $X_1$ ), скорость подвижной фазы ( $X_2$ ), мкл/мин; концентрация органического модификатора ( $X_3$ ), %. Интервалы варьирования факторов составили 0,1 pH, 5 мкл/мин и 1% соответственно. Параметром оптимизации служил коэффициент разделения [1].

Для выбора условий хроматографического анализа кофеина использовали метод последовательного симплекс-планирования, который по сравнению с классическими методами позволяет выявить оптимальную область при меньшем количестве опытов [3,4].

Предварительными исследованиями установлено, что использование ВЭЖХ в комбинации с математическим моделированием эксперимента может существенно повысить уровень таких критериев анализа, как точность и воспроизводимость.

Последовательность проведения опытов рандомизировалась [3]. Математическое описание процесса по данным проведенного трехфакторного эксперимента получили в виде уравнения регрессии:

$$y=0,78+0,05x_3+0,025x_2x_3$$

Некоторые из коэффициентов регрессии были пренебрежительно малыми – незначимыми. Математическая модель позволяет установить влияние каждого фактора на хроматографический процесс в целом. Так, наибольшее значение имеет концентрация органического модификатора, а также совместное влияние скорости подвижной фазы и концентрации органического модификатора. Это, скорее всего, связано с гидрофобностью кофеина.

Полученные данные было предложено апробировать на лекарственном препарате «Кофетамин», содержащем кофеин и эрготамин гидротартрат. Исходя из полученной математической модели, были выбраны следующие параметры хроматографирования: pH элюента 3,0, скорость подвижной фазы 70 мкл/мин и концентрация органического модификатора 55%. Определение проводили при двух длинах волн 270 и 315 нм, в соответствии с максимумами поглощения кофеина и эрготамин гидротартрата.

Идентификацию компонентов лекарственного препарата «Кофетамин» проводили по времени удерживания. Для этого параллельно в тех же условиях хроматографировали растворы РСО кофеина и эрготамин гидротартрата. Отклонение в абсолютных значениях времен удерживания раствора РСО и определяемого компонента не превышало  $\pm 0,05$  мин. Так для кофеина время удерживания составило  $8,65 \pm 0,05$  мин и для эрготамин гидротартрата –  $11,35 \pm 0,05$  мин.

Количественное содержание компонентов рассчитывали методом внешнего стандарта, в качестве измеряемой величины использовали площадь хроматографического пика.

Предлагаемая методика определения компонентов лекарственного препарата «Кофетамин» методом ВЭЖХ позволяет одновременно проводить идентификацию и расчёт содержания компонентов в одной пробе. Относительная погрешность определения для кофеина находится в пределах  $\pm 1,0\%$ , для эрготамин гидротартрата –  $\pm 1,7\%$ , что превосходит фармакопейную методику,  $\pm 2,3\%$ ,  $\pm 2,4\%$  для кофеина и эрготамин гидротартрата соответственно.

Таким образом, разработан подход к выбору условий проведения ВЭЖХ анализа, основанный на использовании математической модели, описывающей хроматографическое поведение кофеина. Предлагаемый подход дает возможность при меньшем количестве опытов находить оптимальные значения параметров хроматографирования, а также позволяет проводить корреляцию условий в зависимости от изменившихся факторов.

#### Библиографический список

1. Стыскин, Е.Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Стыскин Е.Л., Ицксон Л.Б., Брауде Е.В. – М.: Химия, 1986. – 272 с.

2. Энгельгардт, Х. Жидкостная хроматография при высоких давлениях / Энгельгардт Х.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – 245 с.
3. Морозов, Ю.В. Основы высшей математики и статистики / Ю.В. Морозов. – М.: Медицина, 2001. – 232 с.
4. Пономарев, В.Д. Математические методы в фармации / Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Коковкин-Щербак Н.И. – М.: Медицина, 1983. – 232 с.

УДК 615.31.014.24'4

И.П. Ремезова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Определение сроков годности «КМВ-виталя»**

«КМВ-виталя» является раствором для приёма внутрь, содержащим известные лекарственные средства: экстракт элеутерококка, овса настойку КМВ и апилак. Были проведены исследования по выбору оптимального состава и технологии лекарственного препарата [3]. Изучаемые составы отличались по качественному и количественному содержанию аминокислот, деценовых кислот.

Препарат содержит лабильный ингредиент апилак и спиртовые растворы с разной концентрацией растворителя. Поэтому с целью выбора оптимального состава препарата «КМВ-виталя» была изучена стабильность четырех составов методом «ускоренного старения» при температуре  $60 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение периода, соответствующего 30 месяцам хранения в естественных условиях.

Были исследованы следующие показатели «КМВ-виталя», изменяющиеся в процессе хранения: описание, подлинность, содержание спирта, сухой остаток, содержание суммы аминокислот. Показатель «Описание» изучался органолептически. Подлинность определяли методом ТСХ. В препарате идентифицировали сумму деценовых кислот и аминокислоты. Для идентификации деценовых кислот использовали пластину «Сорбфил» и смесь растворителей н-гексан – диэтиловый эфир – вода в соотношении 75:25:25:2. Хроматограмму проявляли парами йода. Проявившиеся пятна соответствовали проявившимся пятнам рабочего стандартного образца апилака (деценовые кислоты) в течение периода, соответствующего 30 месяцам хранения в естественных условиях. Для определения аминокислот в составах в качестве свидетелей использовали глютаминовую кислоту, серин, аспарагин, валин, пролин, изатин, аспарагиновую кислоту, D-L-лейцин, L-гистидин. Для идентификации аминокислот применяли пластину «Сорбфил» и смесь растворителей н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода в соотношении 4:1:1. Хроматограмму проявляли 1% раствором нингидрина в спирте этиловом. В конце срока хранения в составе № 1 не обнаруживался изатин, в составе № 2 – пролин и изатин, в составе № 3 – пролин, изатин, D-L-лейцин, в составе № 4 – аспарагин, изатин.

Содержание спирта и сухой остаток определяли фармакопейным методом [1,2]. Количественное определение суммы аминокислот выполняли спектрофотометрическим методом по реакции с 1% раствором нингидрина в спирте этиловом. Расчёт содержания суммы аминокислот проводили по рабочему стандартному образцу кислоты глютаминовой.

Проведённые исследования показали, что наблюдалось появление осадка в составах № 1-3, в течение срока, соответствующего 12 месяцам хранения в естественных условиях, в составе № 4 – через 18 месяцев. Содержание спирта, сухой остаток в течение срока хранения, соответствующего 30 месяцам в естественных условиях, изменялись незначительно. Результаты изменений содержания суммы аминокислот в процессе хранения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения содержания суммы аминокислот в процессе хранения, %

Состав	Период хранения				
	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	30 мес.
Овса настойка КМВ, экстракт элеутерококка, апилак	0,026	0,022	0,021	0,018	0,015
Овса настойка КМВ, экстракт элеутерококка, апилак, вода очищенная	0,096	0,090	0,080	0,078	0,076
Овса настойка КМВ, экстракт элеутерококка, апилак, раствор натрия хлорида 0,9%	0,200	0,199	0,162	0,148	0,129
Овса настойка КМВ, экстракт элеутерококка, апилак, спирт этиловый 70%	0,230	0,200	0,190	0,187	0,180

Полученные данные свидетельствовали о том, что деценовые кислоты присутствовали во всех четырех составах в течение всего периода хранения. Состав № 1 обладал большим многообразием аминокислот по сравнению с другими составами, но метод получения состава № 4 обеспечивал наибольшее сохранение и широкий

качественный спектр биологически активных веществ. На основе контроля качества четырех составов по разработанным параметрам установлено, что наибольшей стабильностью обладает состав № 4, что обеспечивает хранение лекарственного препарата «КМВ-витал» в течение 1,5 лет.

#### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Линников, М.В. Разработка препарата «КМВитал» / М.В. Линников, И.П. Ремезова, Е.П. Федорова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VI Междунар. съезда. – СПб., 2002. – С. 90-92.

УДК 661.12:615.2/3.074:543.064

**М.С. Родовниченко, Н.С. Онегова, С.В. Клочков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Разработка условий газохроматографического анализа летучих токсичных соединений в лекарственных веществах**

В результате производственного процесса, отгрузки и хранения лекарственных веществ возникают условия для накопления в них микроколичеств летучих токсичных соединений. Эта группа представлена ядовитыми алкилгалогенидами (метилхлорид), алифатическими спиртами (метанол, изопропанол), кетонами (ацетон). Остаточное содержание их регламентируется соответствующей нормативной документацией [1]. Учитывая летучие свойства перечисленных веществ, анализ проводят с использованием газожидкостной хроматографии.

Газо-хроматографический метод отвечает необходимым требованиям для определения токсических растворителей, обеспечивая возможность проведения серийных анализов в малом количестве объекта за короткое время [2]. Объекты исследования на остаточные растворители часто представляют собой многокомпонентные смеси с диапазоном концентраций летучих веществ 60-600 мкг/г. В таком случае высокие требования предъявляются к селективности и чувствительности применяемой методики. В нормативной документации на импортные лекарственные субстанции и препараты рекомендовано использовать не всегда доступную аппаратуру для проведения газохроматографического исследования. Однако, достоверные результаты дает анализ и на отечественных приборах с применением валидированных хроматографических колонок.

Выбор условий хроматографирования основывают на оценке полярности исследуемых веществ и неподвижной жидкой фазы. Для разделения летучих токсических растворителей наиболее приемлемы полярные фазы, например, полиэтиленгликоли. В литературе приведены методики с использованием как насадочных, так и капиллярных хроматографических колонок [3]. Последние демонстрируют лучшую разрешающую способность по сравнению с набивными. 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, различные по физико-химическим параметрам, для улучшения их разделения и ускорения анализа рекомендуется программирование температуры колонки [2].

Выполнение перечисленных требований возможно с использованием газожидкостного хроматографа отечественного производства «Кристалл 2000 М» (ЗАО «СКБ «Хроматэк», г. Йошкар-Ола). Преимуществом его является высокая воспроизводимость результатов анализа, уменьшение процента ошибки оператора за счёт автоматизации процесса хроматографирования и обработки информации. Конструктивные особенности прибора дают возможность увеличить чувствительность детектора, что позволяет обнаруживать меньшие концентрации определяемых веществ.

Нами выбраны условия разделения и обнаружения летучих растворителей в некоторых лекарственных субстанциях с использованием капиллярной колонки HP-FFAP с полярной неподвижной жидкой фазой (модифицированный полиэтиленгликоль). Температурный режим работы хроматографа – изотермический: детектор – 200°C, испаритель – 160°C, колонка – 80°C, скорость потока азота, воздуха и водорода – 1,634, 300 и 30 мл/мин соответственно.

Готовили 0,05% растворы ацетона, метанола, изопропанола и метилхлорида в воде. По 1 мкл полученного раствора вводили в испаритель хроматографа. Исследование проводили в течение 10 мин. Идентифицировали исследуемые вещества с помощью пламенно-ионизационного детектора по величинам времени удерживания. Полученные хроматографические характеристики представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Хроматографические характеристики токсичных растворителей

Название вещества	Время удерживания, мин	Чувствительность, мкг/г	Критерий разделения (R), %
(I) Ацетон	3,52	10,3	I-II – 98,6 II-III – 99,7 III-IV – 98,9
(II) Метанол	4,58	7,4	
(III) Изопропанол	5,20	10,5	
(IV) Метиленхлорид	7,43	12,8	

Оценка степени разделения пиков отклика по критерию разделения R (не менее 98,6%) и высокая чувствительность детектирования (не более 12,8 мкг/г) показали, что выбранные условия для обнаружения микроколичеств летучих соединений вполне пригодны и могут быть использованы для выполнения анализа лекарственных веществ по показателю «Остаточные растворители». Полученные результаты дают возможность рассчитать количественно остаточное содержание алкилгалогенидов, спиртов и ацетона в лекарственных веществах.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Система химико-токсикологического анализа технических жидкостей в диагностике и лечении острых отравлений: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А.Е. Клюев. – М., 1999. – 21 с.
3. Обнаружение летучих токсичных веществ в биологических жидкостях организма методами газовой хроматографии и хромато-масспектрометрии / С.А. Савчук, А.Н. Веденин, Б.Н. Изотов // Наркология. – 2002. – № 3. – С. 37-45.

УДК 615.28:615.454.2].07:543.544.943.3

А.Ю. Саенко, Е.В. Компанцева, И.Я. Куль

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение стабильности ингредиентов противотуберкулёзных ректальных суппозиториях

В настоящее время отечественной и зарубежной фармацевтической промышленностью выпускаются комбинированные лекарственные препараты, содержащие изониазид в сочетании с другими противотуберкулёзными средствами и протекторами [1,2]. Особое значение приобретает сочетание в них противотуберкулёзных лекарственных средств I и II ряда, что позволяет усилить терапевтический эффект и предотвратить появление резистентных форм микобактерий туберкулёза.

Ранее нами предложен состав ректальных суппозиториях, содержащих противотуберкулёзные лекарственные вещества: изониазида и этионамида по 0,175 г, пиридоксина гидрохлорида 0,03 г, разработана технология и способы их стандартизации [3].

Для установления сроков годности предлагаемых суппозиториях необходимо было изучить стабильность входящих в их состав ингредиентов. С этой целью нами был использован метод хроматографии в тонком слое сорбента. Разделение ингредиентов проводили на пластинках «Сорбфил» в системе хлороформ – этанол – аммиака раствор 25% (10:10:1).

Пластинки проявляли реактивом Драгендорфа, в иодной камере или в УФ свете. Наименьший предел обнаружения определяемых веществ установлен при использовании УФ света. При облучении светом с длиной волны 254 нм на желто-зеленом фоне обнаруживали пятна пиридоксина гидрохлорида – светло-сиреневого, изониазида – темно-фиолетового, этионамида – коричневого цвета. При облучении хроматограммы светом с длиной волны 365 нм, лекарственные вещества обнаруживались в виде темных пятен на фиолетовом фоне. Значения  $R_f$  определяемых ингредиентов и предел их обнаружения приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Значения  $R_f$  и предел обнаружения лекарственных веществ

Лекарственное вещество	$R_f$	Предел обнаружения
изониазид	0,65±0,01	1 мкг
этионамид	0,81±0,02	3 мкг
пиридоксина гидрохлорид	0,49±0,02	5 мкг

Для изучения продуктов деструкции, образующихся из компонентов при хранении суппозиториях, было проведено термическое разложение изониазида, этионамида и пиридоксина гидрохлорида, а также их сочетаний: изониазида с этионамидом, изониазида с пиридоксина гидрохлоридом, этионамида с пиридоксина гидро-

хлоридом и искусственной смеси трех ингредиентов. Термическое разложение проводили при нагревании в сушильном шкафу при температуре 105°C.

Установлено, что после 72 часов нагревания обнаружены дополнительные пятна продукта деструкции этионамида как в индивидуальном препарате, так и в парных композициях (изониазид с этионамидом и этионамид с пиридоксина гидрохлоридом), а также в искусственно приготовленной смеси, содержащей все три ингредиента. Пятно коричневого цвета на желто-зеленом фоне продукта деструкции этионамида обнаруживали при облучении светом с длиной волны 254 нм, а при длине волны 365 нм это пятно имело темную окраску на фиолетовом фоне ( $R_f=0,73$ ).

У изониазида только через 120 часов термического разложения обнаружен продукт деструкции в виде голубого пятна при облучении светом с длиной волны 254 нм, а при 365 нм в виде темного пятна на фиолетовом фоне ( $R_f=0,57$ ).

Продукт разложения пиридоксина гидрохлорида был обнаружен только через 168 часов нагревания в виде пятна с голубой флуоресценцией ( $R_f=0,45$ ).

Таким образом, установлено, что в первую очередь в лекарственной форме подвергается деструкции этионамид и по дополнительному пятну продукта разложения можно сделать заключение о стабильности, качестве лекарственного препарата и установить сроки его хранения.

Считая, что продукт деструкции по химической структуре будет незначительно отличаться от этионамида, мы сочли возможным в качестве свидетеля примеси наносить раствор этионамида, содержащий 5 мкг (предел его обнаружения составляет 3 мкг).

Для установления срока годности суппозиторий готовили модельную смесь, содержащую указанные ингредиенты, которую хранили, как и лекарственную форму, в условиях холодильника. Периодичность анализа составляла 6 мес.

Для выполнения анализа измельчали один суппозиторий (или брали соответственно прописи 0,38 г модельной смеси), помещали в колбу вместимостью 50 мл и обрабатывали 10 мл спирта этилового 95%, слегка нагревая на водяной бане в течение 3 минут. Раствор охлаждали и фильтровали. На линию старта наносили порцией 2 мкл полученного извлечения из суппозиторий и модельной смеси. В качестве свидетеля наносили раствор, содержащий 5 мкг этионамида. Пластинку хроматографировали, высушивали на воздухе и просматривали в УФ свете при длине волны 254 нм. Дополнительные пятна с  $R_f=0,73$  были обнаружены через 30 месяцев хранения в условиях холодильника. Это позволило установить срок годности суппозиторий 24 месяца (2 года).

#### Библиографический список

1. НД 42-8538-98. – Таблетки «Майрин». – М., 1998. – 6 с.
2. ВФС 42-3437-99. – Таблетки «Фтизопирам». – М., 1999. – 7 с.
3. Степанова, Э.Ф. Разработка ректальной лекарственной формы с туберкулостатиками / Э.Ф. Степанова, А.Ю. Куль // Человек и лекарство: Тез. докл. 8 Рос. нац. конгр. 2-6 апр. 2001 г. – М., 2001. – С. 624-625.

УДК 547.857.4:615.22-23

**А.З. Саитгалина, Ф.А. Халиуллин**

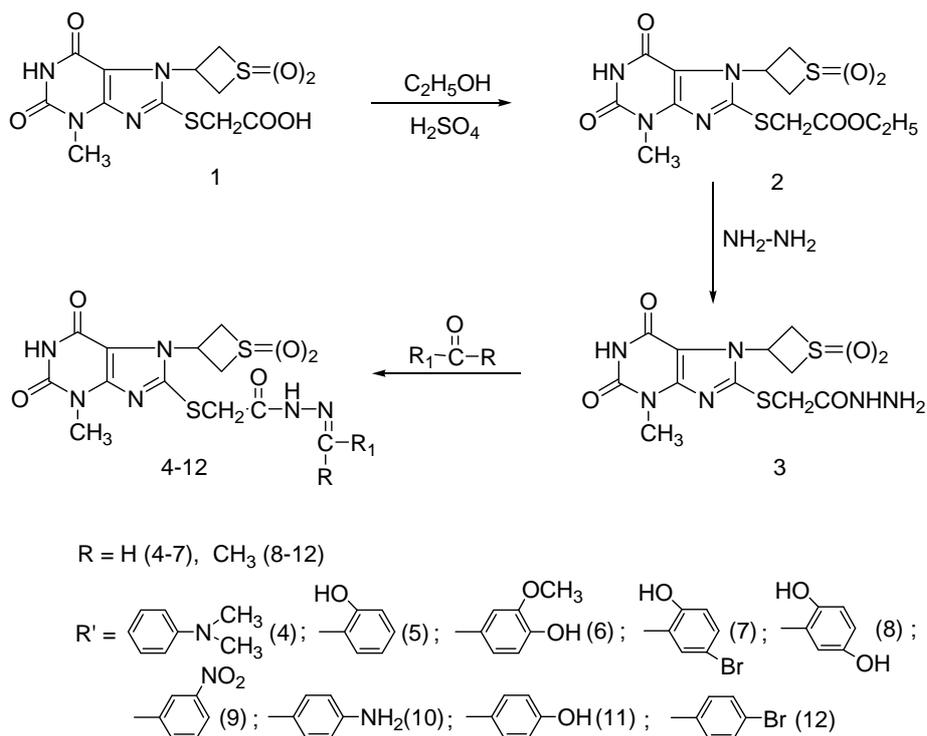
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

### Синтез илиденгидразидов 2-(3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл

Ксантины, аналоги пуриновых алкалоидов, находят широкое применение в качестве исходных соединений для получения потенциальных терапевтических средств. Среди 7,8-дизамещенных ксантинов найдены соединения, обладающие противовоспалительным, антибактериальным, фунгицидным и т.д. действием [1,2].

С целью поиска новых перспективных лекарственных средств нами синтезирован ряд новых производных 3-метилксантина, содержащих в 7-ом положении тиетановый цикл.

В данной работе приведены результаты изучения реакций 2-[7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (1) с этанолом в присутствии кислоты серной, изучение реакций синтезированного этилового эфира (2) с гидразин-гидратом, а также изучения реакций гидразида тиоуксусной кислоты (3) с ароматическими альдегидами и кетонами (4-12), исследования физико-химических свойств и спектральных характеристик синтезированных соединений.



В качестве исходного соединения нами использовался 8-бро-3-метилксантин, который синтезирован по описанному в литературе методу [3].

Тиетановый цикл в положение 7 ксантинового бицикла вводится взаимодействием с эпитиохлоргидрином в водной среде в присутствии щелочи. При этом образуется 8-бро-7-(тиетанил-3)-3-метилксантин. Далее проводят окисление тиетанового цикла до тиетандиоксидного под действием перекиси водорода при кипячении в среде ледяной уксусной кислоты. Замещение атома брома в 8-ом положении на остаток тиогликолевой кислоты происходит при кипячении в водной среде в присутствии щелочи.

Этиловый эфир 2-[7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (2) получен при кипячении кислоты (1) в течение 7 часов в среде этанола в присутствии серной кислоты.

Гидразид тиоуксусной кислоты (3) получен при нагревании в этаноле соответствующего эфира с 5-кратным мольным избытком гидразин-гидрата в течение 5 часов.

Установлено, что оптимальными условиями для протекания реакции гидразида (3) с п-диметиламинобензальдегидом (4), салициловым альдегидом (5), ванилином (6), 5-бро-2-гидроксибензальдегидом (7), 2,5-дигидроксиацетофеноном (8), 3-нитроацетофеноном (9), 4-аминоацетофеноном (10), 4-гидроксиацетофеноном (11), 4-бромацетофеноном (12) является протекание реакции в среде этанол-вода при кипячении реагентов в течение 30-60 минут, при этом происходит образование соответствующих илиденпроизводных гидразида 2-[7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4-12).

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными ТСХ и спектральными характеристиками.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения 2, снятый в дейтерированном хлороформе, содержит сигналы протонов диоксо-тиетанового цикла в виде 3-х мультиплетов при 4,49-4,63 м.д., 4,96-4,5,10 и 5,35-5,45 м.д., принадлежащих двум S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-группам и NCH-группе соответственно. Квартет с центром при 4,11 м.д. принадлежит протонам OCH<sub>2</sub> группы спиртового остатка. Сигнал SCH<sub>2</sub>-группы тиогликолевой кислоты перекрывается сигналом OCH<sub>2</sub> группы с образованием мультиплета. Сигнал NCH<sub>3</sub>-группы 3-метилксантина дает синглет при 3,32 м.д., наличие спиртового остатка также доказывает триплет с центром при 1,18 м.д. Окисление серы тиетанового цикла до сульфона приводит к смещению сигналов протонов 2-х S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-групп тиетанового цикла в слабополюсную область, а сигнала протона NCH-группы в сильнополюсную область.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соединения 3 наблюдается характерный для тиетанового цикла вид сигналов. Сигнал SCH<sub>2</sub>-группы остатка тиогликолевой кислоты регистрируется в виде 2-х синглетов разной интенсивности, что свидетельствует о наличии Z,E-изомерии.

#### Библиографический список

1. Negver M. *Organic-chemical drugs and their synonyms*. – Berlin: Academie-Verlag, 1987. – Bd. 1-3.

2. Машковский, М.Д. *Лекарства XX века* / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Новая волна», 1998. – 320 с.
3. Мавзотов, В.Р. *Синтез и свойства новых производных тиазилтеофилина: Дис. ... канд. фармац. наук* / В.Р. Мавзотов. – Уфа, 1996. – 180 с.

УДК 615.216.2.074:543.062

**И.И. Самокиш**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Совершенствование способа количественного анализа тримекаина

Лекарственный препарат тримекаин (диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида гидрохлорид) из группы препаратов производных диалкиламиноацетанилида. Тримекаин является местноанестезирующим средством наряду с ксикаином этой же группы.

По НД тримекаин определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с помощью титранта 0,1 М раствора кислоты хлорной с индикатором кристаллическим фиолетовым. Добавление в процессе анализа ртути (II) нитрата для связывания хлорид иона приводит к образованию высоко токсичного продукта ртути (II) хлорида [1]. Работа с агрессивными неводными растворителями и высоко токсичными продуктами реакции в условиях аптек и контрольно-аналитических лабораторий связана с определёнными трудностями.

Нами поставлена задача разработать экологически чистый способ анализа препарата тримекаина с использованием химических реагентов, безвредных для здоровья работников. Это позволит улучшить санитарное состояние и безопасность работы в аптеках и лабораториях по контролю качества, не будет оказывать вредного влияния на окружающую среду. При выполнении эксперимента были получены хорошие результаты количественного определения тримекаина химическим титриметрическим методом с помощью титранта 0,1 М раствора калия бромата. Разработана методика анализа тримекаина, приемлемая для работы в аптеках и контрольно-аналитических лабораториях.

Нами проводился качественный и количественный анализ тримекаина, получены следующие результаты.

*Подлинность.* К 1 мл 0,5% раствора тримекаина в пробирке с притёртой пробкой прибавляют 0,1 г бромида калия, 5 мл разведенной серной кислоты и 3 мл 0,1 М раствора калия бромата. Образуется белый осадок (предположительно дибром-тримекаин).

К 0,5 мл 0,5% раствора тримекаина, прибавляют 4 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра, появляется белый творожистый осадок (хлорид ион).

*Количественное определение.* Потенциометрический метод титрования. Титруют из микробюретки. *Тримекаин.* 3 мл 0,5% раствора тримекаина переносят пипеткой в стакан потенциометрической ячейки, прибавляют туда же 15 мл разведенной серной кислоты. В раствор опускают электроды: рабочий – платиновый высокотемпературный (ЭПВ-1) и сравнения – хлорсеребряный. Поляризация рабочего электрода анодная (+), кнопка анионы-катионы на приборе отжата. Потенциал (E mV) измеряют при включенной кнопке mV (но не рХ). Раствор непрерывно перемешивают с помощью магнитной мешалки так, чтобы стержень мешалки не ударял по электродам.

Отсчёт величины потенциала (E мВ) на приборе проводят после прибавления каждой последующей порции титранта и после остановки стрелки гальванометра. Титрант – 0,1 М раствор калия бромата ( $УЧ=f=1/6$ ). Прибор – иономер универсальный. При данном объёме титруемого 0,5% раствора тримекаина (3 мл) титруют из микробюретки вместимостью 2 мл, добавляя первые две порции титранта по 0,5 мл, а затем через 0,1 или 0,05 мл до 2 мл.

По данным измерений строят калибровочный график дифференциальной кривой. Точку эквивалентности определяют графически по зависимости дифференциальной кривой титрования  $\Delta E/\Delta V - V$  мл, или по таблице, или расчётным путём по ГФ XI [2].

1 мл 0,1 М раствора калия бромата соответствует 0,0094942 г  $C_{15}H_{25}N_2OCl$  (тримекаина), которого в 1 мл препарата должно быть от 0,0045 до 0,0055 г.

После окончания титрования раствора нами обнаружен в продуктах реакции бромид ион по реакции окисления с хлорной водой и извлечения брома хлороформом. Это даёт основание считать, что в химической реакции участвует 6 электронов и  $УЧ=f=1/6$ . Реакцию на бромид ион проводили в пробирке, куда помещали анализируемый раствор, прибавляли 3-4 капли разведенной кислоты серной, 1 мл хлороформа, 2-3 капли хлорной воды и встряхивали. Хлороформный слой окрашивался в жёлто-бурый цвет за счёт извлечения выделившегося брома. [3].

Реакция с флуоресцеином на бромид ион также положительная. Для проведения реакции брали в пробирку 6-10 капель раствора после титрования, смешивали с небольшим количеством оксида свинца IV ( $PbO_2$ ), прибавляли уксусную кислоту и пробирку накрывали фильтровальной бумажкой, пропитанной раствором флюо-

ресцеина. Содержимое пробирки слегка подогревали. Выделившиеся пары брома окрашивали бумажку в красный цвет за счёт образования эозина (тетрабромфлюоресцеина) [3].

#### **Выводы**

1. Разработана методика анализа прямым броматометрическим титрованием.
2. Использован потенциометрический метод индикации точки эквивалентности и определения объёма титранта, затраченного в точке эквивалентности, что позволяет избежать возникновения индикаторной ошибки при анализе.
3. Разработанная методика анализа позволяет: а) проводить анализ с помощью доступных реагентов, безвредных для здоровья работников, б) улучшить санитарное состояние и безопасность работы в аптеках и лабораториях по контролю качества, в) не оказывать вредного влияния на окружающую среду.

#### **Библиографический список**

1. Беликов, В.Г. *Фармацевтическая химия* / В.Г. Беликов. – М.: Высшая школа, 1985. – С. 358.
2. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа* / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 120-122.
3. Крешков, А.П. *Основы аналитической химии* / А.П. Крешков. – М., 1976. – Т. 1. – С. 350-357.

УДК 615.453.8.014.47.015.07:543

**А.С. Саушкина, Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, В.А. Карпенко, Н.Г. Агеева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Центральный военный санаторий Министерства обороны РФ, г. Пятигорск

### **Технология и анализ стоматологических лекарственных плёнок с кислотой аскорбиновой и рутином**

В настоящее время для местного лечения тканей пародонта применяют стоматологические лекарственные плёнки (СЛП). Популярность этой лекарственной формы у врачей и населения обусловлена удобством их применения, возможностью добиться пролонгирующего эффекта, целенаправленностью лечебного воздействия и другими положительными свойствами. На наш взгляд, целесообразна разработка СЛП с кислотой аскорбиновой и рутином для лечения и профилактики пародонтита, вследствие их комплексного воздействия на проницаемость капилляров и заживление тканей.

В качестве плёнокообразователей были использованы желатин и производные целлюлозы – метилцеллюлоза (МЦ) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ). В эксперименте были изучены плёнокообразующие свойства 2-3% растворов МЦ, 7-10% растворов NaКМЦ и 6-7% растворов желатина. В качестве пластификатора использовали глицерин, который добавляли в концентрации 2-9%. При изготовлении пленочной массы учитывали свойства полимеров.

Кислоту аскорбиновую вводили в плёночную массу в виде водного раствора, рутин, учитывая его низкую растворимость, в виде тонкодисперсного порошка. Рутин диспергировали сначала с небольшим количеством глицерина, а затем – с приготовленной пленочной массой. Оптимальную концентрацию плёнокообразователя выбирали на основе изучения кинетики высвобождения действующих веществ методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве диализной среды использовали воду для кислоты аскорбиновой и 70% спирт – для рутина.

Плёнки готовили на стеклянных подложках, смазанных вазелиновым маслом, методом полива с последующим высушиванием при комнатной температуре в течение 72 часов. По истечении указанного срока плёнки легко снимались с подложки. Плёнки, полученные на основе гелей указанных полимерных материалов, по внешнему виду представляют собой однородные прозрачные пластины.

Количественное определение кислоты аскорбиновой в пробах диализата проводили методом иодатометрии, рутина – методом спектрофотометрии. В результате установлено, что повышение концентрации геля плёнокообразователя во всех случаях снижает высвобождение лекарственных веществ из СЛП. В то же время наивысшую степень и скорость высвобождения действующих веществ из СЛП обеспечивает основа, полученная на 6% геле желатина с добавлением в качестве пластификатора 7% глицерина.

Изучение структурно-механических свойств указанной плёночной массы, проведенное на ротационном вискозиметре РВ-8 при 20°C, показало, что она относится к структурированным системам и обладает тиксотропностью (пластическая вязкость составляет 46,11 Па·с, предельное напряжение сдвига – 41,64 Па/см<sup>2</sup>).

Стандартизацию СЛП с кислотой аскорбиновой и рутином проводили по следующим показателям: средняя масса плёнки, время растворения, осмотическая активность, рН водного раствора, потеря в массе при высушивании, механическая прочность на разрыв, подлинность и количественное определение действующих веществ.

Установлено, что время растворения СЛП составляет 35-37 минут, рН 1% водного раствора СЛП – 5,8-6,1, потеря в массе при высушивании – менее 10%, осмотическая активность – 495-510%, механическая прочность – 3,39-3,42 Па. Полученные значения показывают, что СЛП не раздражают слизистые оболочки полости рта и обладают дренирующим действием. Время растворения и механическая прочность СЛП соответствуют предъявляемым к ним требованиям.

При разработке способов идентификации ингредиентов в СЛП были изучены реакции, основанные на окислительно-восстановительных свойствах кислоты аскорбиновой и цветных реакциях рутина. В результате установлено, что достоверно позволяет идентифицировать наличие кислоты аскорбиновой в СЛП реакция с нитратом серебра, рутина – реакция с реактивом Фелинга.

Количественное определение ингредиентов в СЛП проводили по методике анализа таблеток «Аскорутин», модифицированной нами. Кислоту аскорбиновую определяли методом иодатометрии в аликвотной части после растворения навески пленочной массы в воде при нагревании. В качестве индикатора использовали крахмал.

Для разработки методики количественного определения рутина методом спектрофотометрии изучено влияние плёнообразующих веществ на спектр поглощения и полноту экстракции рутина из СЛП. Установлено, что плёнообразующие вещества не поглощают в максимуме поглощения рутина при  $362 \pm 1$  нм. Это создает возможность количественного определения рутина методом изолированной абсорбции, используя способ расчёта количественного содержания по оптической плотности стандартного образца. Разработанная методика позволяет проводить количественное определение в СЛП кислоты аскорбиновой с относительной погрешностью  $\pm 0,4\%$ , рутина  $\pm 1,7\%$ .

Апробацию СЛП с кислотой аскорбиновой и рутином проводили на базе стоматологического отделения Центрального военного санатория Министерства обороны г. Пятигорска. Было проведено обследование и комплексное лечение 30 больных в возрасте от 30 до 50 лет с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Фоновая соматическая патология была выявлена у 25 пациентов. Больные были разделены на 2 равные группы – основную и контрольную. Оценку исходного состояния пародонта проводили по величине пародонтального индекса (ПИ), который отражает воспаление десны, образование карманов, резорбцию альвеолярной кости, потерю функции зубов. В эксперименте участвовали пациенты с ПИ от 1,2 до 3,0. При клиническом обследовании у больных отмечались явления гингивита, периодическая кровоточивость десен, десневые и пародонтальные карманы глубиной до 5 мм. Различия в лечении заключались в том, что в основной группе наряду со стандартным лечением применялись аппликации СЛП, содержащими рутин и кислоту аскорбиновую, в контрольной – аппликации ватными тампонами с растворами тех же лекарственных веществ.

Эффективность комплексной терапии оценивали по клиническим показателям: цвет, консистенция, степень кровоточивости десен, наличие и глубина пародонтальных карманов, наличие и характер выделений из них, подвижность зубов. Одновременно использовали объективные показатели эффективности лечения: пробу Писарева-Шиллера, капиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, стойкость капилляров по Кулаженко, индекс периферического кровоснабжения.

В результате эксперимента установлено, что уже после 4-5 сеансов лечения у 93% пациентов основной группы значительно уменьшилась отечность, гиперемия, кровоточивость десен. В контрольной группе указанные улучшения отмечались у 80% пациентов через 6-7 сеансов. Индекс периферического кровообращения в основной группе изменился с 0,08 до 0,6, в контрольной – с 0,025 до 0,5. Проба Писарева-Шиллера стала отрицательной на 2 дня раньше в основной группе по сравнению с контрольной. Указанные различия обусловлены тем, что СЛП постоянно десорбирует в очаг заболевания необходимую концентрацию лекарственных веществ.

Таким образом, разработана технология и способы анализа СЛП, содержащих кислоту аскорбиновую и рутин. Проведенные клинические испытания позволяют рекомендовать указанные СЛП для внедрения в стоматологическую практику для лечения заболеваний пародонта.

#### Библиографический список

1. Применение фитопленок в профилактике и лечении стоматологических заболеваний / Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Е.Н. Антонова и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. V Рос. нац. конгр. 1998 г. – М., 1998. – С. 134.
2. ФС 42-2577-95. Таблетки «Аскорутин». – 7 с.
3. Лекарственные пленки / Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Ю.Г. Пищуков и др. – Пятигорск: ПГФА, 2001. – С. 3-23.
4. Онищенко, Г.А. Применение желатиновых пленок с лекарственными веществами при лечении заболеваний пародонта / Г.А. Онищенко // Применение лекарственных пленок в практической медицине: Тез. докл. I-ой Респ. науч. конф. – Тюмень, 1999. – С. 37-38.

УДК 615.322'451.07:543.062

В.А. Северцев, Е.А. Замковая, О.В. Северцева

Фармацевтическое предприятие «Фармапол», Московская область

### Валидация метода стандартизации лекарственного препарата природного происхождения – тимьяновый сироп

Валидации подвергнута методика исследования на точность определения содержания действующих веществ в препарате природного происхождения – тимьяновый сироп.

**Аппаратура.** Жидкостной хроматограф высокого давления HP 1100 Series, колонка длиной 15 см, с внутренним диаметром 4,6 мм. Наполнение колонны: Nucleosil C-18 с грануляцией 5  $\mu\text{m}$ . Температура хроматографирования – 30°C, подвижная фаза: метанол – 0,5% фосфорная кислота (70:30), скорость подвижной фазы – 1,2 мл/мин, длина волны детекции – 225 нм, величина впрыскиваемой пробы – 20  $\mu\text{l}$ .

**Проверка хроматографической системы.** Повторяемость изменений  $S_r$ , % (относительное стандартное отклонение, рассчитанное измерением пиков определяемых соединений в результате трех введений в колонку) составляет 0,7%. Коэффициент распределения  $R_{a,b}$  определяемых веществ составляет более 3. Коэффициент симметрии пика  $WS$ , определенный для компонентов эфирного масла тимьяна, составляет 1,6.

**Подробное описание аналитического метода.** Обозначение общего содержания тимола, урсоловой и олеаноловой кислот (в % к общему содержанию эфирного масла).

1. *Подготовка раствора образца.* В измерительную колбу емкостью 100 мл точно отмеряли 5 мг образца эфирного масла тимьяна обыкновенного, растворяли в 80 мл метанола и доводили метанолом до метки.

2. *Подготовка исследуемого раствора.* В колбу объемом 100 мл точно отмеряли 2 г тимьянового сиропа и добавляли 80 мл метанола. Взбалтывали в течение 1 часа и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу емкостью 100 мл. Фильтр промывали и доводили метанолом до метки.

3. *Проведение анализа.* В инжектор хроматографа трижды последовательно вводили по 20  $\mu\text{l}$  растворов стандартного и исследуемого образцов. По результатам разделения рассчитывали площади поверхности под пиками определяемых соединений. Далее рассчитывали содержание суммы трех соединений (timoла, урсоловой и олеаноловой кислот) в процентах к общему содержанию эфирного масла.

**Параметры валидации.** Точность методики характеризуется разбросом измеряемых величин, получаемых в результате применения метода. Параметры, описывающие точность метода: средняя арифметическая результатов исследования ( $X$ ), стандартное отклонение ( $S$ ), относительное стандартное отклонение ( $S_r$ ), стандартное отклонение средней ( $S_x$ ), дисперсия ( $V$ ), доверительный интервал средней величины ( $P=X+\Delta x$ ). При установлении доверительного интервала, принятый уровень значимости –  $\alpha=0,05$  ( $P=95\%$ ), а количество результатов –  $n=7$ .

Результаты анализов, проведенных согласно представленному аналитическому методу в повторяемых условиях, представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определений при валидации аналитического метода

№ пробы	Содержание суммы определяемых веществ, мг
1	0,96
2	0,96
3	0,97
4	0,96
5	0,96
6	0,95
7	0,97

Статистическая оценка полученных результатов осуществлялась при помощи программы Microsoft Excel и представлена в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты статистической оценки аналитического метода

Параметры	Результаты
$X$	0,961429
$S$	0,006901
$S_r$	0,007178
$S_x$	0,002608
$V$	0,0000476238
$P$	0,961429 $\pm$ 0,005112

Точность метода позволяет оценивать соответствие результатов, получаемых благодаря применяемому аналитическому методу с величиной, признанной за правдивую. Точность показывает систематические погрешности метода. Для этих целей были подготовлены пробы сиропа величиной 80, 90, 100, 110 и 120% по отношению к декларированной величине в аналитическом методе (т.е. навеска препарата составляла 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 и 2,4 г).

Теоретическое содержание эфирного масла в отдельных пробах установлено на основании перерасчёта средней величины ( $X=0,961429\%$ ) на миллиграммы. Подобным образом произведен расчёт результатов, полученных во время анализа.

На основании теоретического и обозначенного содержимого был определен % регенерации. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Оценка соответствия теоретических и практических результатов

Обозначение, %	Навеска препарата, г	Теоретическое содержание эфирного масла, мг	Обозначенное содержание эфирного масла, мг	% регенерации
80	1,6023	15,40	15,41	100,06
90	1,8015	17,32	17,50	101,03
100	2,0003	19,23	19,27	100,21
110	2,2012	21,16	21,12	99,81
120	2,4033	23,11	23,28	100,74

**Линейность метода** – это способность получения результатов обозначения, прямо пропорциональных содержанию в пробе обозначаемой субстанции. Мерой линейности является коэффициент корреляции (R). Если величина коэффициента корреляции близка единице, то совокупность пунктов можно описать прямой линией. Для этого производили анализ регрессии и определяли кривую регрессии  $y=ax+b$  (где a – тангенс угла наклона прямой, b – определяет точку пересечения прямой с осью y) по данным, представленным в табл. 4.

Таблица 4 – Результаты оценки линейности аналитического метода

Взвешенное количество (x)	Обозначенное количество (y)
15,40	15,41
17,32	17,50
19,23	19,27
21,16	21,12
23,11	23,28

Кривая регрессии и коэффициент корреляции R были определены при помощи расчётного листа Microsoft Excel (рис. 1).

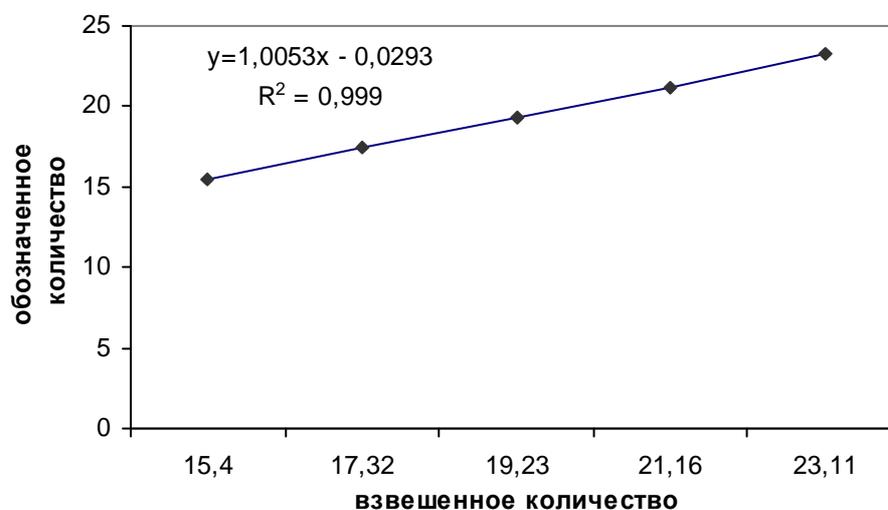


Рисунок 1 – Кривая регрессии и коэффициент корреляции

Уравнение прямой регрессии:  $y=1,0053x-0,0293$ , коэффициент корреляции  $K=0,999$ , коэффициент наклона прямой  $a=1,0053$ , свободный член  $b=-0,0293$ .

#### Библиографический список

1. *Технология и анализ матричных гомеопатических настоек: Методическое пособие / Саакян Е.И., Лесиовская Е.Е., Кабишев К.Э. и др. – СПб., 2004. – 20 с.*
2. *Северцева, О.В. Валидация лекарственных средств природного происхождения / О.В. Северцева // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 7 Междунар. съезда. – СПб., 2003. – С. 4.*
3. *Северцева, О.В. Валидация аналитических методов контроля качества таблеток, экстракта из листьев боярышника / О.В. Северцева // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 6 Междунар. съезда. – СПб., 2002. – С. 291-294.*

УДК 615.322.07:543.062

**О.В. Северцева, В.А. Северцев, Е.А. Замковая, Л.В. Болотнова**  
Фармацевтическое предприятие «Фармапол», Московская область

### Валидация аналитического метода лекарственных средств природного происхождения

Валидации подвергнута методика исследования точности, а также определение содержания действующих веществ в препаратах природного происхождения: таблетки экстракта из листьев толокнянки обыкновенной; таблетки экстракта корня валерианы; таблетки экстракта из листьев боярышника.

#### Аппаратура

Спектрофотометр HEXIOS α UV-VIS фирмы UNISCAM. Спектрофотометр PU 8620 UVNS/NTR фирмы PHILIPS. Хроматограф HP 1100 series. Колонка: длина – 15 см, внутренний диаметр – 4,6 мм. Подвижная фаза: метанол – 0,5% фосфорная кислота (70:30). Длина волны – 225 нм. Температура – 30°C. Величина впрыскиваемой пробы – 20 μl.

#### Аналитический метод на тождественность лечебных веществ в препаратах

*а) Спектрофотометрический метод.* Растирают в ступке 10 таблеток. Взвешивают 2,5 г порошка (что соответствует 1,0 г сухого экстракта), добавляют 100 мл 70% этилового спирта и 5 мл соляной кислоты (73 г/л). Нагревают с обратным холодильником в течение 90 мин., охлаждают и фильтруют. Берут 5 мл фильтра, добавляют 20 мл 70% этилового спирта. Тщательно перемешивают. Полученный раствор исследуют спектрофотометрически  $q$  при длине волны от 400 до 700 нм по отношению к раствору, содержащему 10 мл 70% этилового спирта и 0,1 мл соляной кислоты. Исследуемый раствор показывает максимальную оптическую плотность при длине волны 540 нм.

*б) Тонкослойная хроматография.* Исследуемый раствор (А). Растирают в ступке 10 таблеток. Взвешивают 2,5 г порошка и растворяют в 25 мл 60% этилового спирта. Перемешивают в течение 15 мин. Фильтруют.

*Образец (Б)* Растворяют 5 мг кислоты хлорогеновой в 10 мл метанола.

*Образец (В)* Растворяют 5 мг гипериозиды в 20 мл метанола.

*Образец (Г)* Растворяют 5 мг рутина в 20 мл метанола.

*Образец (Д)* Растворяют 5 мг рамнозида витексина в 10 мл метанола.

На клетку, покрытую железом  $F_{254}$ , предварительно стабилизированную в течение 1 часа при температуре 105°C наносят по 10 мкл исследуемого образца (А), а также образцы растворов Б, В, Г и Д. Хроматограмму проявляют в фазе: безводная муравьиная кислота – вода – метилэтилкетон – этилацетат (10:10:30:50) до высоты 15 см. Оставляют плитку до высушивания, опрыскивают метаноловым раствором дифунилборана аминэтила (10 г/л), а после этого раствором PEG 400 (Makrogol 400) с концентрацией 50 г/л. Плитку высушивают и осматривают при ультрафиолетовом свете (336 нм). На хроматограмме исследуемого образца должны присутствовать четыре пятна, отвечающие пятнам на хроматограммах образцовых растворов (оранжевое – рутина, светло-зелёное – рамнозида витексина, голубое – кислоте хлорогеновой, оранжевое – гипериозиды).

#### Параметры валидации

*Специфичность метода* основана на возможности однозначной идентификации активного вещества в присутствии составных основы (вспомогательных веществ). Описанные выше определения проведены одновременно для препаратов (растительный экстракт + основа) и для смеси составных частей, из которых состоит основа, а также для растительного экстракта, употреблённого для продукции таблеток. Сравнены спектрофотометрические спектры, а также хроматограммы TLC, в результате анализа на хроматограммах полученных для смеси вспомогательных веществ не установлено присутствие каких либо пятен, которые могли вли-

ять на результат исследования тождественности экстракта. Полученные результаты позволяют подтвердить данную методику как правдивую.

#### Содержание активных веществ в таблетках методом ВЭЖХ

*Условия работы.* Неподвижная фаза: колонна LiChrospher RP 18 5  $\mu\text{m}$ , 250×4,6 mm фирмы SUPELCO или NUCLEOSIL 100-5, C18 (состав Li ChroCARD 250-4,6 фирмы MERCK). Подвижная фаза: вода – тетрагидрофуран – изопропиловый спирт (80:20:5), доводят до pH=2,1 фосфорной кислотой 85%. Длина волны – 340 нм. Объем пробы – 20 мкл. Течение – 1 мл/мин.

*Приготовление стандартного раствора.* Навешивают точно около 6 мг стандарта гиперозида и растворяют в 10 мл метанола. Аналогично приготавливают раствор рамнозида витексина с такой же концентрацией. Берут точно 1 мл образца гиперозида и точно 2 мл образца рамнозида витексина, переносят в колбу объемом 50 мл и дополняют до метки подвижной фазой. Концентрация, например флавоноидов, в так приготовленном растворе выносит соответственно 12 мкг/мл для гиперозида и 24 мкг/мл для рамнозида витексина.

*Приготовление исследуемого раствора.* Растирают в ступке 10 таблеток. Взвешивают тщательно около 2,6 г порошка в коническую колбу объемом 200 мл. Добавляют около 90 мл 60% этилового спирта. Раствор помещают в ультразвуковую баню или механическую мешалку на 20 минут. Переносят количественно в мерную колбу объемом 100 мл. Доводят до метки водой и фильтруют. 5 мл фильтрата переносят в колбу объемом 25 мл. Дополняют до метки фазой. Производят по три впрыска образца и исследуемого раствора.

#### Определение содержания флавоноидов в пересчете на сумму гиперозида и рамнозида витексина

а) Содержание гиперозида в 1 таблетке определяется по формуле:

$$Z_h = \frac{A_{Ph} \times m_h \times m_{sr}}{A_h \times m}$$

где  $A_{Ph}$  – площадь под пиком гиперозида содержащегося в исследуемом образце;  $A_h$  – площадь под пиком гиперозида стандартного образца;  $m_h$  – навеска эталона гиперозида, мг;  $m_{sr}$  – средняя масса таблетки;  $m$  – величина навески, взятой для определения, мг.

б) Содержание рамнозида витексина в 1 таблетке препарата определяется по формуле:

$$Z_r = \frac{A_{pr} \times m_r \times 2 \times m_{sr}}{A_r \times m}$$

где  $A_{pr}$  – площадь под пиком рамнозида витексина, содержащегося в исследуемом образце;  $A_r$  – площадь под пиком образца рамнозида витексина;  $m_r$  – навеска эталона рамнозида витексина, мг;  $m_{sr}$  – средняя масса таблетки;  $m$  – навеска исследуемого экстракта, мг; 2 – коэффициент растворения.

Сумму флавоноидов (в мг) в таблетке определяют по формуле:

$$X = Z_h + Z_r$$

*Параметры валидации.* Точность методики характеризуется разбросом измеряемых величин, получаемых в результате применения метода. Параметры, описывающие точность метода, это: среднее арифметическое результатов исследования ( $X$ ), стандартное отклонение единичного результата ( $S$ ), относительное стандартное отклонение ( $S_r$ ), коэффициент изменений ( $W_z$ ), стандартное отклонение средней ( $S_x$ ), дисперсия ( $S^2$ ), доверительный интервал средней величины ( $P=x+\Delta x$ ). При установлении доверительного интервала, принятый уровень значимости  $\alpha=0,05$  ( $P=95\%$ ), а количество результатов  $n=6$ . Результаты анализов, проведенных согласно представленному аналитическому методу в повторяемых условиях, представлены в табл. 2.

Таблица 1 – Результат анализа

	Экстракт боярышника		Экстракт боярышника	
	Гиперозид, мг/таб.	Рамнозид витексина, мг/таб.	Гиперозид, мг/таб.	Рамнозид витексина, мг/таб.
1	1,30	2,42	1,32	2,38
2	1,28	2,40	1,31	2,36
3	1,27	2,37	1,32	2,34
4	1,28	2,38	1,30	2,40
5	1,32	2,44	1,29	2,36
6	1,32	2,43	1,32	2,34

С целью обнаружения и удаления сомнительных результатов проведен тест Q-Dixона; для каждого результата  $Q < Q_{кр}$ .

Таблица 2 – Результаты аналитического метода, мг/таб.

Параметр	Экстракт боярышника		Экстракт боярышника	
	Гиперозид	Рамнозид витексина	Гиперозид	Рамнозид витексина
X	1,30	2,41	1,31	2,36
S	0,0217	0,0280	0,0126	0,0234
S <sub>f</sub>	0,0167	0,0117	0,00966	0,00989
W <sub>z</sub>	1,67	1,17	0,966	0,989
S <sub>x</sub>	0,00885	0,0115	0,00516	0,00955
S <sup>2</sup>	0,00047	0,00079	0,00016	0,00055
P	1,27-1,33	2,37-2,44	1,29-1,33	2,33-2,39

**Заключение.** На основании полученных результатов признано, что данная методика характеризуется хорошей достоверностью.

**Точность метода** позволяет оценивать соответствие результатов, получаемых благодаря применяемому аналитическому методу с величиной, признанной за правдивую. Точность показывает систематические погрешности метода. Выражена как процент (%) регенерации точно взвешенного количества обозначенной субстанции.

Для этих целей подготовлены пробы таблетной массы 80, 90, 100, 110 и 120% лекарственного экстракта, по отношению к декларированной, а после этого проведено обозначение содержания флавоноидов (гиперозида и рамнозида витексина) согласно описанному методу. Содержание каждого из флавоноидов рассчитано на основании их содержания в сырье, а также доли сырья в таблеточной массе. Полученные результаты представлены в табл. 3а и 3б.

Таблица 3а – Результаты точности аналитического метода, полученные для гиперозида

Содержание экстракта в таб. (по отношению к декларированной)	Содержание экстракта, мг, в пересчете на одну таб.	Реальное содержание гиперозида, мг, в пересчете на одну таб.	Обозначенное содержание гиперозида, мг, в пересчете на одну таб.	Регенерация, %
80%	169	1,15	1,12	97,4
90%	190	1,29	1,27	98,8
100%	211	1,43	1,39	97,2
110%	232	1,58	1,54	97,5
120%	253	1,72	1,69	98,3
Средняя				97,8

Содержание экстракта в таб. (по отношению к декларированной)	Содержание экстракта, мг, в пересчете на одну таб.	Реальное содержание рамнозида витексина, мг, в пересчете на одну таб.	Обозначенное содержание рамнозида витексина, мг, в пересчете на одну таб.	Регенерация, %
97,8%	169	2,03	1,99	98,0
90%	190	2,28	2,26	99,1
100%	211	2,53	2,57	101,6
110%	232	2,78	2,79	100,4
120%	253	3,04	3,01	99,0
Средняя				99,6

**Заключение.** Точность методики удовлетворительная. Средняя регенерации гиперозида – 97,8%, а для рамнозида витексина – 99,6%. Все полученные результаты находятся в пределе 97-100%.

**Линейность метода.** Линейность (в данном пределе) – это способность получения результатов обозначения прямо пропорциональных содержанию в образце обозначаемой субстанции. Мерой линейности является коэффициент корреляции (R). Если величина коэффициента корреляции близка единице, то совокупность

пунктов можно описать прямой линией. Для этого производят анализ регрессии и определяют кривую регрессии:  $y=ax+b$ , где  $a$  – является тангенсом угла наклона прямой, а  $b$  – определяет точку пересечения прямой с осью  $Y$ .

Для этого готовят 5 образцов, содержащих флавоноиды, с концентрацией: 80, 90, 100, 110, 120% по отношению к содержанию, декларированному в готовом препарате. После этого проводят анализ согласно описанному хроматографическому методу.

Таблица 4 – Линейность метода

Концентрация флавоноидов (по отношению к декларированному содержанию), %	Концентрация гиперозида, мг/мл	Показания аппарата (поле площади под пиком)	Концентрация рамнозида витексина, мг/мл	Показания аппарата (поле площади под пиком)
80	10,4	387	20,8	707
90	11,7	435	23,4	798
100	13,0	486	26,0	886
110	14,3	534	28,6	977
120	15,6	587	31,2	1070

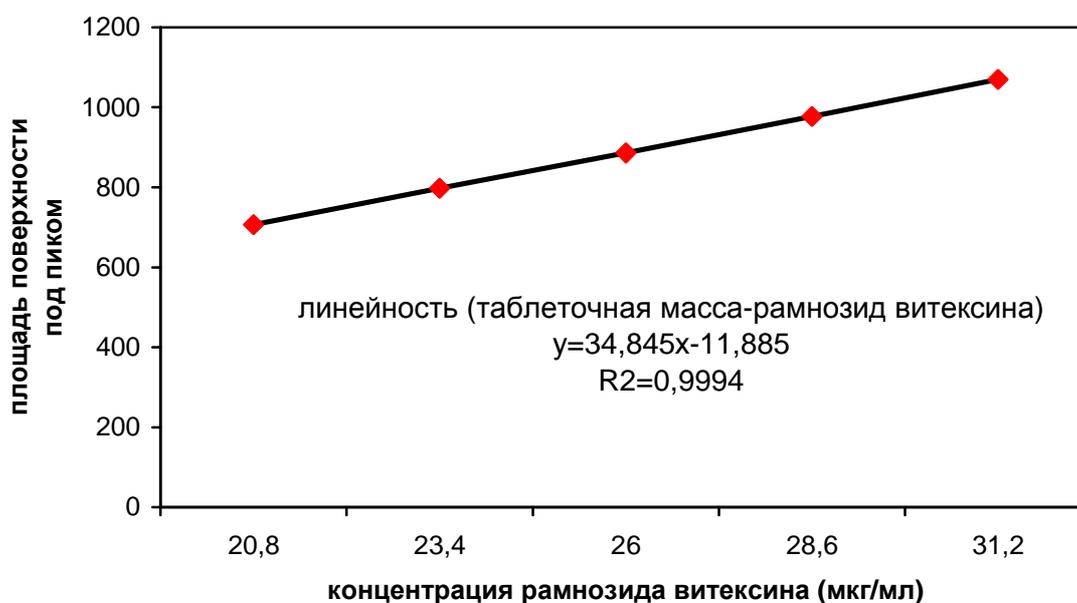


Рисунок 1 – Концентрация рамнозида витексина, мг/мл

**Заключение.** На основании полученных результатов можно утверждать, что существует линейная зависимость между полученными результатами аппаратуры (значения поверхности поля пиков полученных для исследуемой серии образцов) и содержанием обозначенных производных флавоноидов в исследуемых образцах.

**Специфичность метода** – это способность к точному обозначению содержания лечебного вещества в присутствии составных основы (вспомогательных веществ), продуктов распада или производных субстанций. С целью проверки специфичности выбранного аналитического метода приготовлены образцы таблеточной массы (экстракт + плацебо), содержания 80, 90, 110 и 120% экстракта по отношению к декларированному содержанию, после чего проведено определение содержания активных веществ согласно описанному методу. Аналогично приготовлены образцы обозначенных флавоноидов (в таких же самых концентрациях), не содержащих составных основы, а также образцы, содержащие только основу.

**Заключение.** На хроматограммах основы не установлено присутствия пиков, которые могут влиять на результат определения. Методика считается правильной. Это заключение также подтверждает сравнение коэффициентов направления кривых регрессии, полученных для обозначенных образцов флавоноидов, а также для образцов таблеточной массы, которая отвечает количеству экстракта.

**Коэффициент направления кривых регрессии, полученных для гиперозида** (растворы образца и растворы гиперозида, содержащиеся в таблеточной массе):

$$a_w(h) = 34,4$$

$$a_m(h) = 39,7$$

**Коэффициент направления кривых регрессии, полученных для рамнозида витексина** (растворы образца и растворы рамнозида витексина, содержащиеся в таблеточной массе):

$$a_w(rw) = 34,8$$

$$a_m(rw) = 34,8$$

На основании проведенных исследований установлено, что описанная методика характеризуется корректной точностью, линейностью и специфичностью.

#### Библиографический список

1. Регистр лекарственных средств России (РЛС). – 7-е изд. – М.: Ремако, 2000. – 519 с.
2. Громова, Л.И. О валидации фармацевтических производств / Л.И. Громова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 5 Междунар. съезда. – СПб., 2001. – С. 29.
3. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб., 2001. – 71 с.
4. Steinegger E., Haensel R.: *Lehrbuch der Pharmakognosie and Phitherapie*. Springer Vlg, Berlin. – 1998. – S. 580.

УДК 543.06+543.062+541.182+668.58:615.32

**О.А. Сёмкина, А.Е. Бурова, И.И. Краснюк, Т.В. Денисова**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

#### Качественный и количественный анализ мягких лекарственных форм эвкалимина

Эвкалимин – оригинальный отечественный фитопрепарат, выделенный из листьев или побегов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis Labil*) семейства миртовых (*Myrtaceae*), представляющий собой очищенную сумму терпеноидных фенолоальдегидов флороглюцинового ряда (эглобалей) и тритерпеноидов. Эвкалимин обладает широким спектром антимикробной активности и оказывает высокое бактериостатическое действие на стафилококки, стрептококки (в том числе энтерококки, пневмококки), возбудителей дифтерии, спорообразующие бактерии, включая антибиотикорезистентные штаммы; умеренно активен в отношении бактерий группы *Enterobacter*; слабо активен в отношении мицелиальных грибов рода *Microsporum*, *Trichophyton*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, патогенных простейших. Кроме того, препарат оказывает противовоспалительный эффект [1,2].

Сотрудниками Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений и кафедры технологии лекарственных форм ММА им. И.М. Сеченова проведены исследования с целью разработки состава и технологии изготовления мягких лекарственных форм эвкалимина (гель и крем). Выбор и количество вспомогательных веществ осуществляли с учётом совместимости компонентов основы с лекарственным средством, его растворимости в различных средах, а также стабильности экспериментальных образцов. Для изготовления крема эвкалимина использовали эмульсионную основу, а для изготовления геля эвкалимина – редкосшитые акриловые полимеры (РАПы) [3,4].

Важным фактором стабильности мягких лекарственных форм (МЛФ) является постоянство количественного содержания в них лекарственных веществ, а также отсутствие продуктов их разложения. Целью настоящей работы являлась разработка методики качественного и количественного анализа эвкалимина в мягких лекарственных формах (гель и крем).

Для стандартизации эвкалимина в МЛФ модифицированы методики качественного и количественного определения активного вещества, описанные в нормативной документации на субстанцию (ФС 42-3605-98 «Эвкалимин») и препараты эвкалимина (ФС 42-3607-98 «Растворы с эвкалимином спиртовые 1% и 0,25%»). Разработана методика для определения подлинности эвкалимина в МЛФ методом тонкослойной хроматографии.

#### Разработка методики количественного определения эвкалимина в МЛФ

Из данных ФС 42-3605-98 «Эвкалимин» известно, что максимум поглощения эвкалимина равен  $278 \pm 2$  нм. В связи с тем, что поглощение раствора РАП (структурообразователя) имеет высокие значения в области 240 нм, разработана методика количественного определения, предусматривающая предварительное удаление полимера, что достигается прибавлением к спиртовому раствору полимера насыщенного раствора калия хлорида, приводящего к разрушению гелевой структуры, с последующим удалением выпавшего в осадок полимера.

Для удаления основы (воск эмульсионный, моноглицериды дистиллированные), при разработке методики количественного определения крема эвкалимина, также использован насыщенный раствор калия хлорида. В

процессе исследования выявлено, что консерванты (нипагин/нипазол) поглощают в области спектра, близкой к спектру поглощения эвкалимина ( $\lambda_{\text{max}}=258$  нм), что приводит к смещению влево спектра поглощения раствора геля эвкалимина с добавлением консервантов и спектра поглощения основы с добавлением консервантов (placebo) относительно раствора ГСО эвкалимина и геля эвкалимина без консервантов (рис. 1). В связи с этим, для более качественного воспроизведения методики количественного определения, в качестве раствора сравнения использован раствор placebo геля и крема в подкисленном спирте этиловом 95% концентрации. Из данных графика (рис. 2) видно, что максимум поглощения раствора геля эвкалимина с добавлением консервантов на фоне placebo и раствора ГСО эвкалимина совпадают, т.е. раствор геля эвкалимина на фоне placebo и раствор ГСО поглощают УФ излучение при длине волны 278 нм.

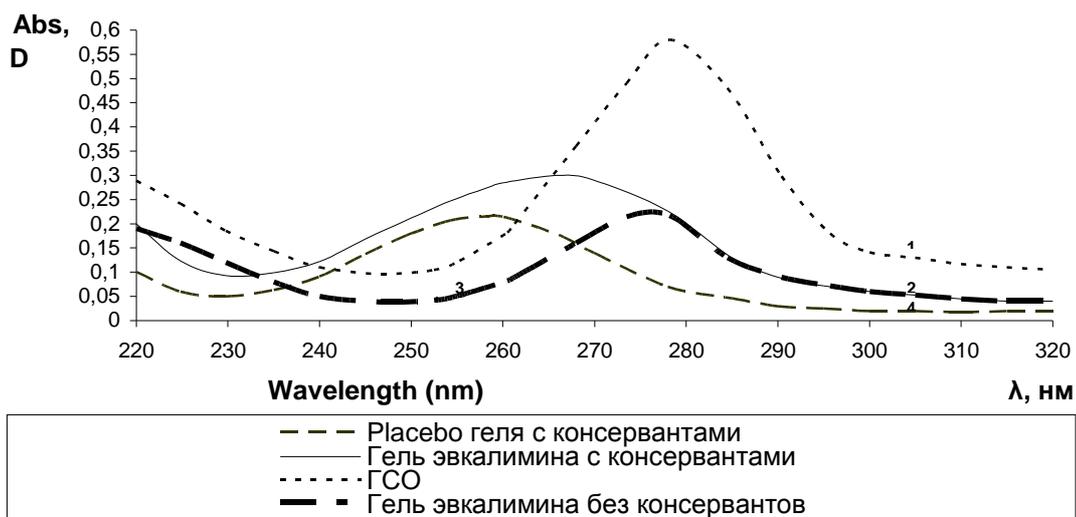


Рисунок 1 – Спектры поглощения растворов ГСО эвкалимина, геля с консервантами и без добавления консервантов и placebo геля с консервантами на фоне подкисленного спирта

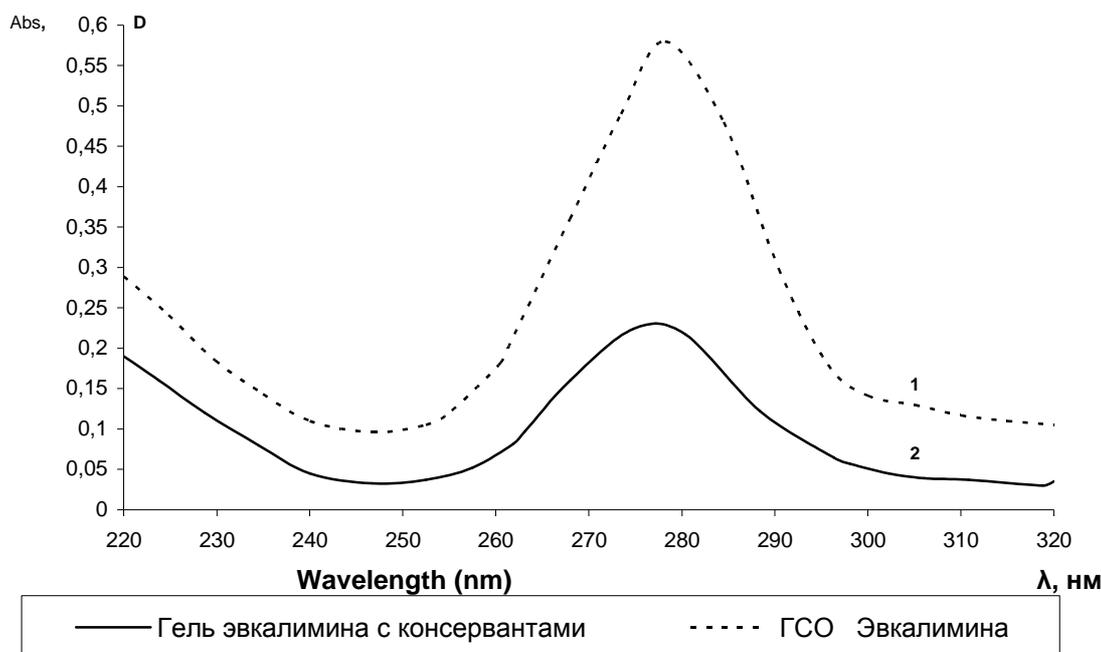


Рисунок 2 – Спектр поглощения раствора геля эвкалимина с консервантами на фоне placebo и спектр поглощения раствора ГСО эвкалимина

Основываясь на полученных данных, сделан вывод о целесообразности измерения оптической плотности рабочего раствора на фоне плацебо для предотвращения искажения результатов из-за поглощающей способности консервантов, входящих в состав геля и крема эвкалимина.

#### **Методика количественного определения эвкалимина в геле**

В химический стакан помещают 5,0 г (точная навеска) геля, прибавляют 30 мл подкисленного спирта этилового 95% концентрации. Перемешивают на магнитной мешалке в течение 20 минут, декантируют в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95% концентрации, перемешивают (раствор 1). 25 мл раствора помещают в сухой химический стакан, добавляют 3 мл насыщенного раствора калия хлорида. Перемешивают на магнитной мешалке в течение 5-7 минут, затем декантируют в мерную колбу вместимостью 50 мл без фильтрации раствора, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95% концентрации (раствор 2). Раствор 2 помещают в конические пробирки, центрифугируют 5 минут при скорости вращения центрифуги 3000 мин<sup>-1</sup>. Раствор из конических пробирок сливают в химический стакан, 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95% концентрации (раствор 3).

Измеряют оптическую плотность раствора 3 на спектрофотометре при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО эвкалимин. Раствором сравнения служит раствор плацебо геля.

#### **Методика количественного определения эвкалимина в креме**

Около 5,0 г (точная навеска) крема помещают в коническую колбу, прибавляют 50 мл подкисленного спирта этилового 95%, нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 минут. Колбу с содержимым охлаждают при комнатной температуре в течение 15 минут, раствор переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95% концентрации (раствор 1). 25 мл раствора 1 помещают в сухой химический стакан, добавляют 4 мл насыщенного раствора калия хлорида. Перемешивают на магнитной мешалке в течение 5-7 минут, затем декантируют в мерную колбу вместимостью 50 мл без фильтрации раствора, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95% концентрации (раствор 2). Раствор 2 фильтруют через бумажный фильтр. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95% концентрации (раствор 3).

Измеряют оптическую плотность раствора 3 на спектрофотометре при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО эвкалимин. Раствором сравнения служит раствор плацебо. Содержание эвкалимина в геле и креме вычисляют в процентах (x) по формуле:

$$X = \frac{A_1 \times a_0 \times 1 \times 100 \times 50 \times 25 \times 100}{A_0 \times a_1 \times 50 \times 25 \times 25 \times 1} = \frac{A_1 \times a_0 \times 400}{A_0 \times a_1}$$

где  $A_1$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора ГСО эвкалимина;  $a_0$  – навеска ГСО эвкалимина, г;  $a_1$  – навеска препарата в граммах.

С целью проверки воспроизводимости разработанной методики проанализированы образцы одной серии геля и крема эвкалимина 0,5% концентрации в 10 независимых повторностях. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Полученные результаты показывают, что содержание эвкалимина в препаратах составляет от 0,48 до 0,52%, при относительной ошибке определения 2,65% для геля и 2,90% для крема. Данная методика количественного определения характеризуется достаточной точностью и высокой воспроизводимостью.

#### **Методика определения подлинности эвкалимина в исследуемых лекарственных формах**

Изготовление испытуемых растворов МЛФ.

1) Навеску крема (5,0 г) помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 18 мл подкисленного спирта этилового 95% концентрации, нагревали на водяной бане с обратным холодильником при температуре 50±5°C в течение 40 минут. Колбу с содержимым охлаждали при комнатной температуре в течение 15 минут. После охлаждения прибавляли 8 мл насыщенного раствора калия хлорида, перемешивали на магнитной мешалке 8 минут. Содержимое фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 25 мл, при необходимости доводили до метки (испытуемый раствор).

2) Навеску геля (5,0 г) помещали в химический стакан вместимостью 100 мл, прибавляли 18 мл подкисленного спирта этилового 95% концентрации, перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 минут. Добавляли 7 мл насыщенного раствора калия хлорида, перемешивали на магнитной мешалке 8 минут. Содержимое фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 25 мл, при необходимости доводили до метки (испытуемый раствор).

Таблица 1 – Результаты количественного определения эвкалимина

Лекарственная форма	№	Концентрация эвкалимина в образце	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	Метрологические характеристики
Гель эвкалимина	1	0,502	0,0014	0,000002	$\bar{X} = 0,5006$ $S^2 = 0,0000345$ $S = 0,00587272$ $f = 9$ $t(p, f) = 2,26$ $\Delta x = 0,0132723$ $\varepsilon\% = 2,65\%$
	2	0,510	0,0094	0,000088	
	3	0,490	0,0106	0,000112	
	4	0,505	0,0044	0,000019	
	5	0,500	0,0006	0,000000	
	6	0,495	0,0056	0,000031	
	7	0,503	0,0024	0,000006	
	8	0,495	0,0056	0,000031	
	9	0,505	0,0044	0,000019	
	10	0,501	0,0004	0,000000	
Крем эвкалимина	1	0,491	0,007	0,000049	$\bar{X} = 0,498$ $S^2 = 0,00004089$ $S = 0,006394$ $f = 9$ $t(p, f) = 2,26$ $\Delta x = 0,0144514$ $\varepsilon\% = 2,90\%$
	2	0,493	0,005	0,000025	
	3	0,505	0,007	0,000049	
	4	0,503	0,005	0,000025	
	5	0,495	0,003	0,000009	
	6	0,487	0,011	0,000121	
	7	0,506	0,008	0,000064	
	8	0,497	0,001	0,000001	
	9	0,501	0,003	0,000009	
	10	0,502	0,004	0,000016	

**Качественная реакция.** 2 мл испытуемого раствора, приготовленного с использованием навески геля или крема эвкалимина, помещали в пробирку, прибавляли 0,5 мл 1% спиртового раствора железа окисного хлорида; появляется темно-коричневое окрашивание (реакция на фенольные компоненты).

**Тонкослойная хроматография.** Пластинку «Sorbfil» ПТСХ-П-А без УФ индикатора размером 10×15 см размечали вдоль на 3 полосы. На линию старта первой и второй полосы наносили 20 мкл (20 мкг) испытуемого раствора, приготовленного с использованием навески геля или крема эвкалимина в виде полоски длиной 1 см, на третью полосу таким же образом наносили 40 мкл (20 мкг) раствора ГСО эвкалимина. Пластинку с нанесенными пробами высушивали в токе тёплого воздуха, помещали в вертикальную камеру, насыщенную системой растворителей хлороформ: спирт этиловый (7:3), и хроматографировали в течение 1 часа. Когда фронт растворителей достигал края пластинки, её вынимали из камеры, сушили при комнатной температуре в течение 30 минут в вытяжном шкафу. Затем обрабатывали 1% спиртовым раствором железа окисного хлорида, прогревали в сушильном шкафу в течение 5 минут.

На хроматограмме испытуемого образца должно наблюдаться коричневое пятно на уровне пятна ГСО эвкалимина (рис. 3).

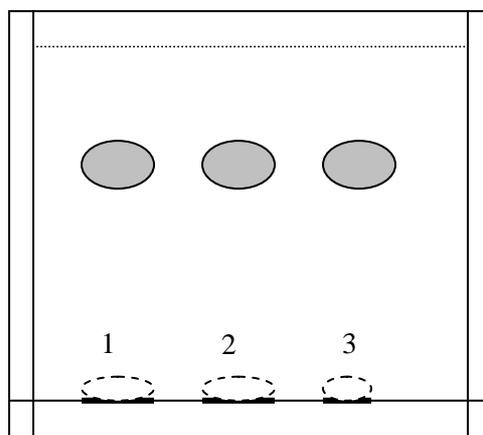


Рисунок 3 – Хроматограмма растворов геля и крема эвкалимина: 1 – раствор геля эвкалимина; 2 – раствор крема эвкалимина; 3 – раствор ГСО эвкалимина

Спектр поглощения раствора, приготовленного для количественного определения в области от 220 до 300 нм, имеет максимум поглощения при  $278 \pm 3$  нм и минимум поглощения при  $243 \pm 3$  нм (рис. 4). Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре СФ-26 и Scan Analysis Report (Германия).

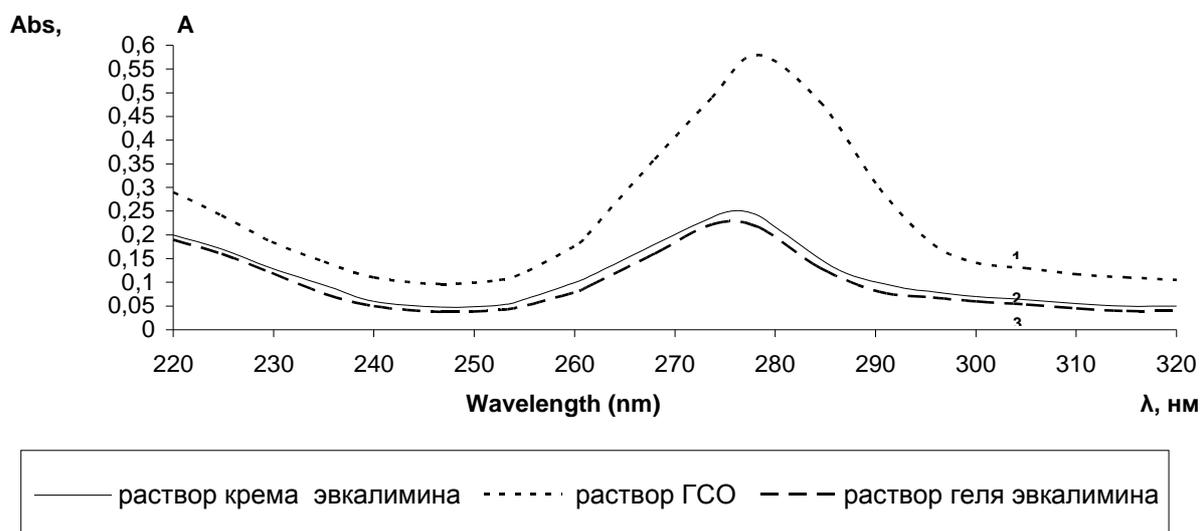


Рисунок 4 – Спектры поглощения растворов эвкалимина, геля и крема эвкалимина

Методики качественного и количественного анализа, разработанные с целью стандартизации эвкалимина в мягких лекарственных формах, включены в соответствующие разделы нормативной документации, необходимой для осуществления их промышленного выпуска.

#### Библиографический список

1. Вичканова, С.А. Эффективность эвкалимина в клинике / С.А. Вичканова, Н.М. Крутикова // *Практическая фитотерапия*. – 1998. – № 1. – С. 12-14.
2. Крутикова, Н.М. Эвкалимин – новый растительный препарат антибактериального действия: Автореф дис. ... канд. мед. наук / Н.М. Крутикова. – М., 1997. – 19 с.
3. Охотникова, В.Ф. Разработка состава и технологии крема эвкалимина / В.Ф. Охотникова, О.А. Сёмкина, Т.В. Денисова // *Человек и лекарство: Тез. докл. XI Рос. нац. конгр. 19-23 апреля 2004 г.* – М., 2004. – С. 889-890.
4. Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм эвкалимина / О.А. Сёмкина, И.И. Краснюк, В.Ф. Охотникова, Т.В. Денисова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов.* – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 121-222.

УДК 615.01(001.8)+541.18+668.58+615.45:615.32

О.А. Сёмкина, Т.В. Денисова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

#### Исследование стабильности геля, крема и линимента эвкалимина

Среди лекарственных препаратов, применяющихся для лечения и профилактики гнойно-воспалительных инфекций кожи и слизистых оболочек, наиболее широко используются лекарственные формы, предназначенные для местного применения. Среди них самую большую группу составляют мази, гели, кремы и линименты. Преимуществами данных лекарственных форм являются: доступность, экономичность, высокая терапевтическая активность, а также возможность создания необходимой концентрации лекарственных веществ в очаге поражения.

Известно, что одним из основных требований, предъявляемых к мягким лекарственным формам (МЛФ) является стабильность. Процессы, происходящие при хранении лекарственного препарата, могут привести к изменению химического состава, физических свойств и к постепенной потере его фармакологического действия [2].

Цель настоящего исследования – изучение стабильности геля, крема и линимента эвкалимина в естественных условиях хранения.

Изучение стабильности геля, крема и линимента проводили с помощью физико-химических, химических и микробиологических методов анализа. С этой целью изготовлены три серии геля, крема и линимента эвкалимина 0,5% концентрации по разработанному и экспериментально изученному составу, затем расфасованы по 10 г в алюминиевые тубы (ТУ-64-7-678-90) с внутренним лакированным покрытием на основе клея БФ-2. В момент изготовления и далее через 3, 6, 12 месяцев, 1 год и 6 месяцев, 1 год и 8 месяцев образцы контролировали визуально, определяли подлинность и количественное содержание эвкалимина, значения рН водного извлечения, микробиологическую чистоту и реологические показатели МЛФ.

Для количественного определения эвкалимина использован метод спектрофотометрического анализа. Оптическую плотность растворов измеряли в максимуме поглощения при длине волны 278 нм, после предварительного удаления основообразующих компонентов. Значение рН водного извлечения геля, крема и линимента измеряли потенциометрически в соответствии с методикой ГФ XI. Результаты экспериментальных исследований стабильности лекарственных форм эвкалимина представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты изучения стабильности эвкалимина в лекарственных формах

Лекарственная форма	Показатель	Срок хранения, месяцы					
		исходн.	3	6	12	18	20
Крем эвкалимина	Значения рН от 5,4 до 6,1	5,6	5,57	5,61	5,6	5,7	5,69
	Содержание эвкалимина от 0,48 до 0,52	0,5	0,49	0,49	0,51	0,5	0,49
	Микробиологическая чистота	Препарат удовлетворяет требованиям ГФ XI, изм. № 3, в 1 г не более 100 бактерий и грибов (суммарно)					
Гель эвкалимина	Значения рН от 5,5 до 6,5	5,62	5,7	5,56	5,64	5,6	5,61
	Содержание эвкалимина от 0,48 до 0,52	0,5	0,49	0,5	0,51	0,5	0,49
	Микробиологическая чистота	Препарат удовлетворяет требованиям ГФ XI, изм. № 3, в 1 г не более 100 бактерий и грибов (суммарно)					
Линимент эвкалимина	Значения рН от 5,5 до 6,5	5,64	5,7	5,56	5,62	5,6	5,68
	Содержание эвкалимина от 0,48 до 0,52	0,5	0,49	0,49	0,51	0,5	0,51
	Микробиологическая чистота	Препарат удовлетворяет требованиям ГФ XI, изм. № 3, в 1 г не более 100 бактерий и грибов (суммарно)					

Использование в качестве упаковки алюминиевых туб при различных температурных режимах показало, что изменение концентрации эвкалимина для всех лекарственных форм укладывается в ошибку методики количественного определения. Подлинность эвкалимина в образцах, заложенных на хранение, подтверждалась методами тонкослойной хроматографии, спектрофотометрии в УФ области и проведением качественной реакции. Внешний вид геля, крема и линимента, цвет, запах, а также значения рН водных вытяжек в процессе хранения не изменяются. При проведении испытаний не наблюдалось выделения масляной или водной фазы.

Реологические исследования по изучению структурной стабильности МЛФ, хранившихся в течение 1 года и 8 месяцев в алюминиевых тубах, свидетельствуют о неизменности структурно-механических характеристик препаратов. Кроме того, для подтверждения антимикробной стабильности проведены микробиологические исследования [1], доказывающие неизменность геля, крема и линимента, так как количественное содержание сапрофитных бактерий свежеприготовленных образцов и образцов, хранившихся в течение 20 месяцев, не превышает нормы (Изменение № 3 «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» от 19.06.03, категория 2).

Таким образом, совокупность данных, полученных в результате проведённых исследований, позволяет говорить о стабильности геля, крема и линимента эвкалимина. Установлено, что рациональной упаковкой для МЛФ являются алюминиевые тубы, обеспечивающие качество в течение 20 месяцев (время наблюдения).

#### 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. Пилько, Е.К. Исследование стабильности лекарственных препаратов и пути её повышения: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Е.К. Пилько. – М., 1992. – 58 с.

УДК 615.37.012:576.852.24.8.095.192

С.П. Сенченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Выбор оптимальных условий получения гидролизатов молочнокислых бактерий термокислотным способом

В настоящее время в качестве перспективных фармакологически активных средств можно рассматривать белковые гидролизаты. Для их получения используют различные способы: термокислотный, аутолиз, двухстадийный (аутолиз + термокислотный), кратковременной и длительной стерилизации, ферментативный. Однако все методики, даже в рамках одного способа получения, сильно различаются между собой: предлагается использовать различные соотношения белковой массы с водой, кислотой или ферментом; резко отличающиеся по продолжительности, температуре и рН условия проведения гидролиза; разнообразные способы очистки полученных гидролизатов от балластных соединений.

Целью настоящей работы является поиск оптимальных условий получения гидролизатов на основе белковых субстратов. Исследования проводили на примере термокислотного способа. В качестве субстрата использовали бактериальную массу молочнокислых бактерий штамма *Lactobacillus acidophilus* В 2505. При проведении исследований был использован метод математического планирования эксперимента по плану Плакетта-Бермана [1].

В ходе эксперимента были получены 5 различных гидролизатов при одинаковых соотношениях бактериальной массы и воды, процедурах очистки гидролизатов и изменяющихся условиях (рН, температура и время гидролиза). Малую продолжительность обработки (максимум – 5 часов) компенсировали тем, что гидролиз проводили под давлением в автоклаве.

При получении каждого из 5 гидролизатов к бактериальной массе с влажностью около 50% прибавляли воду очищенную (1:1) и кислоту хлороводородную концентрированную до получения значения рН согласно выбранного плана эксперимента и гидролизировали в автоклаве (табл. 1).

Таблица 1 – Условия для получения гидролизатов молочнокислых бактерий термокислотным способом

Номер гидролизата	рН	Температура, °С	Время гидролиза, час
1	3,0	100	5
2	4,0	100	1
3	3,0	120	1
4	4,0	120	5
5	3,5	110	3

Полученные гидролизаты охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, разливали во флаконы и стерилизовали в автоклаве при 120°С в течение 10 мин.

В полученных продуктах количественное содержание общего азота определяли спектрофотометрически по реакции с реактивом Несслера после минерализации кислотой серной концентрированной.

Количество пептидов с молекулярной массой 700-1500 D определяли по биуретовой реакции, после осаждения белков и пептидов 20%-ным раствором кислоты трихлоруксусной. Интенсивность окраски определяли спектрофотометрически. В [2] приводится информация о том, что именно эта фракция пептидов (М.м. 700-1500) оказывает биологическое действие на макро- и микроорганизмы (ускоряет рост, стимулирует иммунитет, повышает резистентность к радиационному облучению и др.).

Общее содержание белков в гидролизатах определяли тем же методом, но без предварительного добавления раствора кислоты трихлоруксусной.

Так как на глубину гидролиза указывает соотношение пептидной и аминокислотной фракций, то методом формольного титрования находили содержание аминного азота.

Количество аминсахаров, входящих в состав пептидогликанов бактерий и также обуславливающих иммуностимулирующее действие гидролизатов, устанавливали спектрофотометрически по реакции Эльсона-Моргана, в пересчёте на глюкозамин.

В результате реакции Maillard между восстанавливающими углеводами и белками или аминокислотами при нагревании образуются меланоидины, соединения от желтого до коричневого цвета. В настоящее время их действие на здоровье человека мало изучено, но высказываются предположения об их антиоксидантных и иммуномодулирующих свойствах. Содержание меланоидинов рассчитывали по молярному показателю поглощения, который при 420 нм равен 477 (+/- 50) л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup> в пересчёте на глюкозо-казеин [3].

Параллельно проводили 3 определения. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты анализа гидролизатов молочнокислых бактерий, полученных термокислотным способом

Показатель	Гидролизат				
	1	2	3	4	5
Общий азот, %	0,152±0,006	0,559±0,016	1,100±0,044	0,515±0,015	0,485±0,012
Белки, %	0,175±0,007	0,200±0,009	0,560±0,011	0,412±0,010	0,330±0,009
Пептиды, %	0,108±0,003	0,155±0,006	0,258±0,008	0,260±0,007	0,209±0,006
Аминный азот, %	0,049±0,002	0,058±0,002	0,140±0,005	0,110±0,005	0,095±0,003
Аминосахара, %	0,0005±0,00002	0,0008±0,00003	0,0011±0,00004	0,0011±0,00004	0,0009±0,00003
Меланоидины, моль/л	0,0012±0,00004	0,0026±0,00008	0,0150±0,00015	0,0054±0,00010	0,0035±0,00009

По полученным результатам (табл. 2) были рассчитаны уравнения регрессии, которые адекватно описывали поверхность отклика в области исследования. Анализ уравнений показал, что все изменяемые факторы влияли на изучаемые показатели качества гидролизатов. Сильнее всего на их прирост влияла температура, при которой проводился гидролиз бактериальной массы.

Между продолжительностью гидролиза и величинами всех исследуемых показателей наблюдалась обратно пропорциональная зависимость. Снижение при этом концентрации аминного азота можно объяснить происходящим параллельно с гидролизом белковых соединений образованием меланоидинов, которые, в свою очередь, также подвергаются разрушению.

Наименьшее влияние оказывало значение рН среды, причём его повышение приводило к повышению концентрации аминосахаров и снижению всех остальных показателей.

Для характеристики полноты гидролиза бактериальной массы молочнокислых бактерий были рассчитаны коэффициенты гидролиза и протеолиза (табл. 3). В качестве пептидных и пептидно-аминокислотных препаратов для перорального применения могут использоваться гидролизаты, у которых содержание аминного азота по отношению к общему ниже 15%, а пептидов по отношению к количеству белков – более 50%; из них основная доля должна приходиться на фракцию с М.м. выше 1000 D [2].

Таблица 3 – Характеристики степени гидролиза бактериальной массы молочнокислых бактерий термокислотным способом

Коэффициент	Гидролизат				
	1	2	3	4	5
Гидролиза	0,332	0,104	0,127	0,214	0,196
Протеолиза	0,617	0,775	0,461	0,631	0,633

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в наибольшей степени требованиям к пептидным препаратам для перорального применения (табл. 3), с учётом абсолютных значений каждого из показателей содержания азотсодержащих веществ (табл. 2), отвечают гидролизаты 4 и 5. Несмотря на высокий коэффициент протеолиза, способ получения гидролизата 1 не может быть признан удовлетворительным из-за низких количеств продуктов гидролиза.

#### Библиографический список

1. Дёрффель, К. Статистика в аналитической химии / Дёрффель К.: Пер. с нем. – М.: Мир, 1994. – 268 с.
2. Телишевская, Л.Я. Белковые гидролизаты. Получение, состав, применение / Л.Я. Телишевская. – М.: Аграрная наука, 2000. – 295 с.
3. Brands, C.M. Quantification of melanoidin concentration in sugar-casein systems / C.M. Brands, B.L. Wedzicha, M.A. Boekel // J. Agric. Food Chem. – 2002. – Vol. 50, № 5. – P. 1178-1183.

УДК 615.07: 615.322

Ю.А. Серебренникова, Е.И. Саканян, К.Э. Кабишев, К.М. Саканян

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

### Разработка методов стандартизации бальнеологических лекарственных форм

Как известно, бальнеологический метод лечения широко применялся и применяется в народной медицине и различных традиционных медицинских системах, а в последние годы наблюдается его включение и в медицинскую практику. Он характеризуется доступностью, относительной безвредностью и достаточно высокой эффективностью; следует отметить наличие синергизма местного лечебного действия на поверхность кожи и

слизистых с воздействием на организм в целом. Для проведения бальнеотерапии возможно использование как минеральных вод, так и их сочетаний с водными извлечениями из лекарственного растительного сырья.

В ходе исследований, проведенных на кафедрах Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, были разработаны серии лекарственных бальнеологических препаратов на основе сухого экстракта «Табан Аршан» и сухого экстракта череды в виде гранул и шипучих водорастворимых таблеток на их основе. В процессе проведения комплексных исследований возникла необходимость разработки методик количественного определения основных групп действующих веществ в препаратах, а также методик адекватной оценки их биодоступности.

Для стандартизации данных экстрактов были предложены числовые показатели качества, представленные в табл. 1.

Таблица 1 – Показатели качества бальнеологических экстрактов «Табан Аршан» и череды, %

Регламентируемый показатель	Показатели качества	
	Водорастворимый экстракт «Табан Аршан»	Водорастворимый экстракт череды
Влажность	не более 5	не более 5
Тяжелые металлы	не более 0,05	не более 0,05
Дубильные вещества	не менее 20,0	
Флавоноиды	не менее 0,70	не менее 0,56
Полисахариды		не менее 15,0

Стандартизацию бальнеологических таблеток с экстрактами череды предложено проводить по количественному содержанию полисахаридов (не менее 6,50%), определенному гравиметрическим методом, а также спектрофотометрически с использованием антронсерного реактива, и флавоноидов (не менее 0,15%), определяемому спектрофотометрически с использованием в качестве стандартного образца лютеолина. Стандартизацию бальнеологических таблеток с экстрактом сбора «Табан Аршан» проводили по количественному содержанию дубильных веществ (не менее 0,57%), определенному титриметрически, и флавоноидов (не менее 0,20%), определяемому спектрофотометрически с использованием стандартного образца кверцетина.

При создании таблеток, как уже было отмечено ранее, особое внимание было уделено вопросам их растворимости. Для изучения растворимости таблеток в данном случае за основу был взят тест «растворение»; в эксперименте оценивалось время растворения и полнота высвобождения действующих веществ. Хотя общеизвестен факт, что тест «растворение» больше применим для таблеток, предназначенных к внутреннему употреблению, в данном случае он все же использован, так как предполагается не столько поверхностное действие бальнеологических процедур, сколько проникающее. Об этом свидетельствуют показания к применению ванн с экстрактом «Табан Аршан», предназначенных для лечения опорно-двигательной и мочеполовой систем, а с экстрактом череды – для нормализации обменных процессов. Полученные результаты свидетельствуют о практически полном растворении таблеток в течение 5 минут и последующим высвобождением действующих веществ.

Для проведения биофармацевтических исследований нами использованы методы *in vivo* и *in vitro*, позволяющие провести корреляцию между количественным содержанием указанных групп биологически активных веществ в исследуемых экстрактах и лекарственных формах. В качестве модели для проведения опытов *in vitro* нами была разработана двухкамерная система, разделенная полупроницаемой мембраной, с размером пор, соответствующим размеру пор кожных покровов. Первая камера заполнялась исследуемым, а вторая физиологическим раствором. Исследования проводились при температуре 37-40°C. В ходе экспериментов в диализатах бальнеологических таблеток обнаружены такие основные группы действующих веществ, как флавоноиды и дубильные вещества, что позволяет проводить дальнейшие исследования по разработке методик количественной оценки этих групп БАВ.

Оценку эффективности бальнеологических таблеток с растительными экстрактами осуществляли в экспериментах на животных путем проведения бальнеологических процедур и параллельно нанесением линейных кожных ран.

Результаты ранозаживляющего действия таблеток с экстрактом череды, выполненные на модели линейных ран, приведены в табл. 2.

У всех животных, получавших бальнеологические процедуры с лекарственными формами сухого экстракта череды, раны были сухие, без гнойных выделений. Наиболее выраженный прирост прочности рубца по сравнению с контролем наблюдался в составах с сорбиновой кислотой, что может быть обусловлено её собственной фармакологической активностью. Установлено, что по ранозаживляющей активности бальнеологические препараты превосходили препарат сравнения – экстракт хвойный натуральный.

Таблица 2 – Исследование ранозаживляющей активности на модели линейной раны

Название препарата	M±m	% относительно контроля	% относительно препарата сравнения
Контроль (вода), ванны	355,0±35,55	100	94,1
Экстракт хвойный натуральный, ванны	375,0±16,41	106,2	100,0
Таблетки череды с янтарной кислотой	517,0±19,14	128,8	121,1
Таблетки череды с сорбиновой кислотой	580,0±12,5	144,4	135,9
Таблетки «Табан аршан» с янтарной кислотой	462,5±10,2	115,1	108,4
Таблетки «Табан аршан» с сорбиновой кислотой	599,0±14,1	149,1	140,3

Таким образом, предложенные нами методы оценки качества бальнеологических субстанций и препаратов могут быть включены в соответствующие нормативные документы как ФС, ФСП, а также использоваться при проведении экспериментальных исследований, связанных с разработкой этой категории лекарственных средств.

#### Библиографический список

1. 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. 101-105.
2. Перцев, И.М. Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств / Перцев И.М., Сало Д.П., Денисенко В.Ф. – Харьков, 1978. – 27 с.
3. ОФС 42-0003-00 Растворение.
4. «Чжуд-ши» – памятник средневековой тибетской культуры. – Новосибирск, 1989. – 352 с.

УДК 577.123+547.85

О.Г. Сим, М.С. Новиков, А.А. Озеров

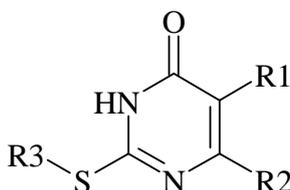
Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### Синтез новых производных пириимидин-4(3H)-онов и изучение их противовирусных свойств

С целью получения новых противовирусных агентов, активных в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1, нами были получены новые пириимидин-4(3H)-оны и их аналоги.

Синтез 5,6-дизамещенных 2-[[ω-(арилокси)алкил]тио]пириимидин-4(3H)-онов и 2-(алкилтио)пириимидин-4(3H)-онов состоит из трех стадий. На первом этапе получали β-кетозфиры (синтез этил 2-(арилметил)-3-оксобутаноатов и 2-[2-(арилокси)этил]-3-оксобутаноатов). На втором этапе проводили конденсацию этил 2-(арилметил)-3-оксобутаноатов и 2-[2-(арилокси)этил]-3-оксобутаноатов с тиомочевинной (синтез 5-(арилметил)-6-метил-2-тиоурацилов и 5-[2-(арилокси)этил]-6-метил-2-тиоурацилов. На третьем этапе проводили S-алкилирование 2-тиоурацилов различными алкилирующими агентами.

В результате были получены новые соединения, не описанные ранее в литературе. Исследования вирусингибирующих свойств в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1 проводились в НИИ инфекционных заболеваний г. Фредерик, штат Мериленд, США *in vitro* в культуре CEMSS-клеток.



Из синтезированных соединений выраженную анти-ВИЧ-1 активность проявили 5-[2-(2-метилфенокси)этил]-6-метил-2-тиоурацил и 5-[2-(2-метилфенокси)этил]-6-метил-2-(этилтио)-4(3H)-пириимидин-он в концентрации меньше 0,3 μM; 2-[[2-(3,5-диметилфенокси)этил]тио]-6-бензилпириимидин-4(3H)-он, 2-[[2-(3,5-диметилфенокси)этил]тио]-6-(2,6-дифторбензил)пириимидин-4(3H)-он и 2-[[2-(3,5-диметилфенокси)этил]тио]-6-(1-нафтилметил)-пириимидин-4(3H)-он в концентрации 1,3 μM, 11,2 μM, 40,8 (ИК<sub>25</sub>) (см. табл. 1). Наиболее активным соединением оказался 2-[[2-(3,5-диметилфенокси)этил]тио]-6-бензилпириимидин-4(3H)-он, имеющий индекс селективности, равный 56,1.

Таблица 1 – Противовирусная активность, цитотоксические свойства и индекс селективности производных пиримидин-4(3Н)-онов

Соед.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	ИК <sub>50</sub> , μМ	ЦК <sub>50</sub> μМ	ИС
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>100	7,5	-
2	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	< 0,3	0,3	<1
3	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	< 0,3	0,3	<1
4	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	>100	5,5	—
5	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	>100	5,5	—
6	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>100	1,6	—
7	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	>100	6,2	—
8	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>100	>100	—
9	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>100	46,0	—
10	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	>100	17,9	—
11	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>100	45,0	—
12	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1,8	16,3	9,0
13	H	CH <sub>3</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	>200	39,4	—
14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	>200	46,2	—
15	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1,3	72,9	56,1
16	H	2,6-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	11,2	90,0	8,0
17	H	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	40,8 (ИК <sub>25</sub> )	61,7	—
18	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	>100	92,7	—
19	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	>100	>100	—
20	H	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> OCH <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	123 (ИК <sub>25</sub> )	>200	—

Интересен тот факт, что соединения, имеющие в положении 5 пиримидиновой системы 2-(арилокси)этильные радикалы, оказались неактивными в отношении ВИЧ-1, но проявили высокую цитотоксическую активность, что может быть использовано в поиске новых противоопухолевых агентов. Следует отметить, что токсичность изменяется в зависимости от природы радикала в арильном фрагменте и от его расположения. Так, например, соединения, имеющие метильные радикалы, менее токсичны, чем хлорсодержащие соединения, а вещества, имеющие во втором положении ароматической системы, более токсичны, чем остальные. Так, наиболее токсичным оказался 5-[2-(2-хлорфенокси)этил]-6-метил-2-(этилтио)урацил. Характер радикала при атоме серы большого влияния на токсичность не оказал.

#### Библиографический список

1. 5- And 6-substituted 2-thiouracils / Anderson G.W., Halverstadt I.F., Miller W.H., Roblin R.O // J. Am. Chem. Soc. – 1945. – № 67. – P. 2197-2200.
2. 3,4-Dihydro-2-alkoxy-6-benzyl-4-oxypyrimidines (DABOs): a new class of specific inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 / Artico M., Massa S., Mai A. et al // Antiviral Chem. Chemother. – 1993. – Vol. 4, № 6. – P. 361-368.
3. Potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) by 5-ethyl-6-phenylthiouracil derivatives through their interaction with the HIV-1 reverse transcriptase / Baba M., De Clercq E., Tanaka H. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1991. – № 88. – P. 2356-2360.
4. Highly potent and selective inhibition of HIV-1 replication by 6-phenylthiouracil derivatives / Baba M., Shigeta S., Tanaka H. et al. // Antiviral Res. – 1992. – № 17. – P. 245-264.
5. Danel K., Nielsen C., Pedersen E.B. Anti-HIV active naphthyl analogues of HEPT and DABO // Acta Chem. Scand. – 1997. – № 51. – P. 426-430.

УДК 615.276:615.453

И.Е. Смехова, О.А. Ватанская, Б.Л. Молдавер

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

### Изучение фармацевтической эквивалентности таблеток метамизола натрия по тесту «Растворение»

Метамизол натрия (анальгин, дипирон, баралгин М) – производное пиразолона с анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным действием – появился на фармацевтическом рынке в 1921 г. и широко использовался во всем мире как безрецептурный препарат. Однако выявление серьезных побочных реакций, прежде всего поражение системы кроветворения, а также случаи летального исхода, послужило причиной от-

зыка метамизол натрия с фармацевтического рынка многих стран начиная с 60-х гг. XX века. В целом (с разными формулировками) все лекарственные формы и препараты, содержащие метамизол натрия, запрещены или не разрешены к применению в 19 странах. Единственным регионом, где метамизол натрия продолжает широко использоваться, остается Восточная Европа, включая Россию [1].

Метамизол натрия входит в список наиболее популярных препаратов безрецептурного отпуска. Он в виде таблеток в упаковках выпускается 27 предприятиями фармацевтической промышленности, размещенными в десяти экономических районах Российской Федерации. Производство препаратов метамизола натрия постоянно растет. Так, выпуск таблеток анальгина ведущими предприятиями промышленности в 2000 г. составил 96,2 млн. упаковок, что на 5,4% выше уровня соответствующего периода предыдущего года [2].

В связи с тем, что в последнее время становится актуальной проблема фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов, выпускаемых различными фирмами, представляло интерес сравнить качество таблеток метамизола натрия по тесту «Растворение», что и явилось целью настоящего исследования. Испытание препаратов по тесту «Растворение» используется в настоящее время как контроль качества, так как отражает постоянство их свойств, которое свидетельствует о надлежащих условиях производственного процесса, а также в определенной степени оценивает биодоступность.

#### Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны представленные в аптеках Санкт-Петербурга таблетки метамизола натрия 500 мг 9 отечественных производителей (33% предприятий отрасли, выпускающих метамизол натрия в упаковках), представляющих 6 (60%) экономических районов России (всего 14 серий), а также 2 зарубежных (табл. 1). Наибольшее количество предприятий (44,4%), поставляющих таблетки анальгина в Санкт-Петербург, относится к Уральскому району, занимающему 2 место в ранжире экономических районов по двум критериям: концентрации предприятий, выпускающих метамизол натрия в упаковках, и объемам производства этой продукции [2].

Таблица 1 – Исследуемые объекты

Район	Предприятие-производитель	Серия	Условное обозначение
Северо-западный	ХФАО «ICN Октябрь»	01102	С-1
		620902	С-2
Центральный (Московская обл.)	ФП «Оболенское»	93052000	О-1
		931101	О-2
Центрально-Черноземный	ОАО «ICN-Лексредства», г. Курск	47102001	Л-1
		42102001	Л-2
Поволжский (Республика Татарстан)	КПХФО «Татхимфармпрепараты», г. Казань	491201	Т-1
Уральский	ЗАО «Медисроб», г. Пермь	059072002	М-1
		061122001	М-2
	ОАО «ICN-Полифарм» г. Челябинск	21002	П-1
	ОАО «Ирбитский ХФЗ» г. Ирбит	941202	И-1
		25082000	И-2
АКО «Синтез», г. Курган	190801	К-1	
Западно-Сибирский	ФГУП «Тюменский» ХФЗ	121101	Х-1
Беларусь	Борисовский ЗМП	2251201	Б-1
Индия	Hoechst	022023	Г-1

Все исследованные образцы соответствовали требованиям нормативной документации (НД). Анализ НД различных производителей на таблетки метамизола натрия 500 мг показал различие по некоторым разделам. Так, разделы «Описание», «Средняя масса таблетки», «Подлинность», «Распадаемость», «Количественное определение» аналогичны во всех статьях. Не отличаются таблетки и составом вспомогательных веществ. Однако раздел «Растворение» предусмотрен только НД 42-7805-97 АО «Белмедпрепараты», Беларусь. Определение растворения таблеток проводят на приборе «Вращающаяся корзинка» при скорости вращения 200 об/мин, в качестве среды растворения предлагается использовать 1000 мл воды очищенной. За 45 мин должно высвободиться не менее 75% метамизола натрия, количество которого определяют йодометрически.

В связи с тем, что НД на многокомпонентные препараты для количественной оценки растворения метамизола натрия из таблеток используют метод спектрофотометрии, нами была установлена возможность использования этого метода и для определения растворения метамизола натрия из монопрепаратов.

Растворение метамизола натрия из таблеток различных производителей изучали на аппарате Erweka DT 6 (Германия) по методике НД 42-7805-97. Пробы отбирали через 5, 10, 20, 30 и 45 мин, количество растворившегося активного ингредиента определяли спектрофотометрически, а в конечной точке и йодометрически. Результаты представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Растворение метамизола натрия из таблеток 500 мг различных производителей (% к минуте, n=6, P=0,95)\***

Время, мин		5	10	20	30	45
Образцы						
О-1	1	28,0±6,9	29,4±3,8	42,5±3,7	56,9±5,7	69,6±7,0
	2	61,3±1,8	66,5±1,5	73,5±2,3	79,1±2,8	80,8±4,4
О-2	1	29,1±0,6	35,6±1,4	47,3±6,9	63,2±3,2	75,1±8,3
	2	48,5±2,9	68,7±1,9	73,8±1,3	76,3±1,3	77,7±0,3
Б-1	1	31,4±3,6	42,8±3,0	40,2±1,8	47,3±4,1	61,6±1,2
	2	37,5±4,7	58,2±3,6	67,4±1,4	71,3±4,6	78,4±1,7
М-1	1	26,3±1,9	35,5±4,3	54,9±8,5	72,6±1,3	81,9±1,5
	2	54,9±8,4	74,7±3,2	78,3±1,5	78,6±0,4	81,6±1,8
М-2	1	25,6±2,1	30,0±0,7	43,2±0,5	52,3±4,1	62,9±2,8
	2	37,2±2,2	45,5±0,7	50,6±4,7	78,1±4,1	82,9±1,0
Т-1	1	23,8±1,6	39,7±5,1	56,4±5,8	66,2±9,7	76,5±5,5
	2	51,9±0,8	74,5±4,6	76,5±1,7	77,6±3,8	78,2±4,4
Л-1	1	18,8±2,8	30,3±0,8	44,8±3,5	55,5±4,8	70,2±4,3
	2	30,5±2,2	69,8±9,4	73,3±2,3	72,7±3,3	85,9±4,9
Л-2	1	22,5±2,3	42,8±2,7	40,2±1,8	47,4±4,1	61,6±1,2
	2	51,2±3,0	76,9±3,2	79,5±3,3	82,4±3,1	84,9±3,2
С-1	1	26,7±9,1	32,4±2,5	49,0±2,7	65,3±2,0	86,7±1,7
	2	63,2±6,2	75,0±0,6	82,2±2,5	82,3±0,4	82,5±0,5
С-2	1	17,9±4,3	24,2±3,2	35,8±2,4	45,9±1,6	71,5±5,1
	2	62,2±1,7	68,9±1,0	82,1±1,4	83,1±3,7	81,9±4,4
П-1	1	34,9±6,2	53,7±4,6	74,0±5,6	78,3±4,6	78,1±4,7
	2	73,9±1,4	82,7±2,0	83,6±0,1	83,5±1,6	84,1±3,6
И-1	1	23,2±1,2	33,4±3,8	48,3±2,7	61,9±3,3	75,2±2,7
	2	43,2±1,4	66,5±2,1	73,4±4,2	74,9±3,1	76,2±2,1
И-2	1	23,9±1,0	30,8±1,6	43,0±1,0	54,3±1,7	66,9±0,9
	2	47,3±6,7	68,1±1,8	77,4±2,3	78,8±1,9	79,1±0,7
К-1	1	18,9±0,5	25,7±1,7	39,1±1,7	49,7±1,5	64,3±4,6
	2	42,3±1,5	66,1±1,5	74,4±1,9	75,4±2,7	76,2±1,7
Х-1	1	16,6±1,9	22,1±0,6	34,2±3,1	44,9±2,5	58,3±2,4
	2	40,3±1,6	60,7±3,8	72,8±2,7	73,9±1,5	74,5±0,9
Г-1	1	50,2±4,3	73,2±2,8	75,5±4,6	77,3±1,9	77,9±0,7
	2	95,2±3,4	92,6±8,1	82,2±5,5	81,2±4,4	81,5±4,4

\* Примечание: 1 – скорость вращения корзинки 100 об/мин; 2 – скорость вращения корзинки 200 об/мин.

Установлено, что к 45 мин из всех исследуемых образцов высвобождалось более 75% вещества. Однако скорость растворения метамизола натрия из препарата отличалась.

С наибольшей скоростью метамизол натрия растворялся из таблеток производства Hoechst и “ICN-Полифарм”: уже к 5 мин в раствор перешло 95 и 74% метамизола натрия, соответственно. Различие в растворении метамизола натрия из таблеток наблюдалось только в первые 10 мин., к 45 же мин. различие исчезало.

Учитывая, что селективность приборов падает с увеличением скорости вращения рабочего элемента [3,4], а также то, что для аппарата «вращающаяся корзинка» фармакопеи США, Великобритании и России (ОФС 42-0003-00 «Растворение») рекомендуют скорость вращения 100 мин<sup>-1</sup>, представляло интерес изучить растворение исследуемых образцов таблеток и при этой скорости.

Снижение скорости вращения корзинки с 200 до 100 мин<sup>-1</sup> позволило выявить существенное различие (до 20%) как в скорости растворения, так и в количестве метамизола натрия, растворившегося из таблеток различных производителей.

С наибольшей скоростью, так же как и при скорости вращения 200 мин<sup>-1</sup>, метамизол натрия растворялся из образцов производства Hoechst и "ICN-Полифарм". Уже к 5 мин в раствор перешло более 50% вещества, однако, это меньше, чем при скорости 200 мин<sup>-1</sup>. Различие в растворении метамизола натрия наблюдалось в течение 30 мин. К 45 мин из таблеток производства Борисовского ЗМП и Тюменского ХФЗ растворилось лишь около 60%, что не соответствовало требованиям НД.

Следует отметить, что различие в растворении наблюдалось не только между образцами таблеток различных производителей, но и между сериями одного и того же предприятия. Так, из образцов таблеток производства "ICN-Лексредства" разных серий количество высвободившегося метамизола натрия (при скорости вращения 100 об/мин) составило 70 и 60% (разница статистически достоверна), тогда как при скорости вращения корзинки 200 мин<sup>-1</sup> из обеих серий растворилось 85% вещества.

Таким образом, снижение скорости вращения корзинки позволяет выявить различия в растворении метамизола натрия, как между образцами разных производителей, так и между сериями одного производителя.

Т.к. по современным требованиям фармацевтически эквивалентными считаются препараты, из которых за 15-20 мин высвобождается не менее 80% лекарственного вещества, то по результатам эксперимента таковыми можно считать образцы таблеток метамизола натрия производства Hoechst и "ICN-Полифарм"<sup>2</sup>.

**Выводы.** Для предотвращения выпуска фармацевтически неэквивалентных лекарственных препаратов, а также для повышения их качества, считаем необходимым включение в ФС на таблетки метамизола натрия 500 мг раздела «Растворение», при этом рекомендуем использовать скорость вращения корзинки 100 об/мин.

#### Библиографический список

1. Ушкалова, Е.А. Проблема безопасности анальгина / Е.А. Ушкалова, А.А. Астахова // *Фарматека*. – 2003. – № 1. – С. 75-79.
2. Захарова, В. Региональный выпуск анальгина в упаковках / В. Захарова, С. Романова, О. Умнова // *Ремедиум*. – 2002. – № 5. – С. 67-70.
3. Жердев, В.П. Корреляция *in vitro-in vivo*: может ли тест «Растворение» заменить исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов? / В.П. Жердев, Г.Б. Колыванов, А.А. Литвин // *Фармация*. – 2003. – № 3. – С. 109-111.
4. Vinod P. Shah, Michael Gurbarg, Assad Noory and et. Influence of Higher Rates of Agitation on Release Patterns of Immediate-Release Drug Products // *J. Pharm. Sci.* – 1992. – V. 81. – № 6. – P. 500-503.

УДК 615.216.2'454.1.074:543

**Д.А. Стрельцов, Е.В. Компанцева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка методик анализа анестезина в мази бишофита с димексидом и анестезином

Основной фармакологический эффект бишофита при местном воздействии связан с его противовоспалительным, рассасывающим, антиспазмическим, сосудорасширяющим и иммуностропным действием. Поэтому бишофит в настоящее время рекомендуют использовать при различных травматических поражениях суставов и мягких тканей, также актуален вопрос о введении в такие мази местноанестезирующего вещества.

Целью настоящих исследований явилась разработка методики определения анестезина, входящего в состав мази.

Для определения количественного содержания анестезина изучали возможность использования спектрофотометрического метода [1]. В качестве основного растворителя навески мази нами использован спирт этиловый 95%, однако для конечного разведения путём сравнительной оценки точности определения анестезина в спирте и 0,001 М растворе кислоты хлороводородной была показана возможность использования 0,001 М раствора кислоты хлороводородной. Установлено, что вспомогательные вещества в области поглощения анестезина не влияют на его спектральные характеристики.

Для определения посторонних примесей в НД на анестезин используется метод ТСХ. Однако при попытке применить этот метод для разработанной мази, мы обнаружили, что как бишофит, так и полиэтиленгликоли не дают возможность определять примесь, так как нанесенная проба остается на линии старта. Поэтому мы остановили свой выбор на ВЭЖХ, позволяющей разделить анестезин и продукты его деструкции [2,4]. При выборе подвижной фазы исходили из данных литературы по определению анестезина [2,3]. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил и полярный компонент системы, фосфатный буферный раствор со значением

<sup>2</sup> В настоящее время фармацевтическое предприятие "ICN-Полифарм" закрыто (прим. редакции).

pH 3,0. Определение влияния концентрации ацетонитрила на время удерживания примеси проводили при содержании органического модификатора в подвижной фазе от 15 до 70%, интервал варьирования был установлен в 5%.

Установлено, что при низких концентрациях ацетонитрила значительно увеличивается время удерживания как примеси, так и анестезина, что приводит к увеличению времени анализа. В то же время высокие концентрации ацетонитрила приводили к получению пиков с большой асимметрией.

Таким образом, достаточно хорошее разделение анестезина и его примеси (п-аминобензойная кислота) наблюдается в подвижной фазе ацетонитрил – фосфатный буферный раствор в соотношении 40:60 при pH 3,0 и скорости подачи элюента 70 мкл/мин.

Установлено, что в выбранных нами условиях оказалось возможным определять анестезин в присутствии продуктов его деструкции.

Используя для расчётов площади пиков РСО, мы предложили методику количественного определения анестезина и его примеси в мази бишофита с димексидом и анестезином. Относительные ошибки определения составили: 2,1% для анестезина, 3,5% для примеси.

На основании полученных данных мы провели валидационную оценку 2 методов количественного определения анестезина: прямой спектрофотометрии и ВЭЖХ по параметрам специфичность, линейная зависимость, аналитическая область, предел обнаружения, воспроизводимость, систематическая ошибка, пригодность хроматографической системы, установление необходимого числа параллельных определений, сходимости двух параллельных определений.

Установлено, что методика УФ спектрофотометрического определения анестезина в отличие от методики ВЭЖХ является не специфичной, т.к. при использовании данной методики невозможно определение примесей. Обе методики воспроизводимы и не отягощены систематической ошибкой, а относительная погрешность определения находится в пределах ошибки метода. Для получения результатов с относительной ошибкой определения достаточно провести только одно измерение. Поэтому данные методики предложены нами как альтернативные.

#### Библиографический список

1. Садивский, В.М. Спектрофотометрическое определение некоторых первичных ароматических аминов в заводских лекарственных формах / В.М. Садивский, В.В. Петренко // Фармация. – 1993. – № 3. – С. 53-54.
2. Лайпанов, А.Х. Применение ВЭЖХ в анализе лекарственных средств содержащих местные анестетики / А.Х. Лайпанов, В.Э. Сланский // Фармация. – 1991. – Т. 40, № 1. – С. 28-31.
3. Воцинина, Н.А. Химико-токсикологическое исследование производных п-аминобензойной кислоты: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Н.А. Воцинина. – Курск, 2000. – 24 с.
4. Хабаров, А.А. Использование метода ВЭЖХ при изучении возможных химических взаимодействий в комбинированных мазях терминальных анестетиков / А.А. Хабаров, Т.А. Панкрушева, О.А. Новиков // Решение актуальных задач фармации на современном этапе: Тез. докл. науч. конф. – М., 1994. – С. 233.

УДК 615.454.014.074:616.31

**С.Г. Тираспольская, Г.И. Лукьянчикова, Г.В. Алфимова, Т.И. Максименко, Т.Ф. Маринина, Л.И. Иванова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка состава, технологии и стандартизация стоматологических лекарственных плёнок антибактериального, противовоспалительного и регенеративного действия

В последние годы отмечается значительный рост заболеваний, связанных с воспалительным поражением пародонта. Это гингивит, пародонтит, пародонтоз, пародонтомы [3].

В связи с этим актуальной является задача разработки лекарственных форм, которые обладают антибактериальной активностью, противовоспалительным действием, способностью усиливать регенерацию тканей пародонта. Этим требованиям отвечают лекарственные препараты нитрофуранового ряда, сульфаниламидные препараты, характеризующиеся широким спектром фармакологического действия, а также мочевины – биологически активное вещество, свободно проникающее в межклеточные пространства и клетки, влияющее на их проницаемость, усиливающее регенеративные процессы [4,5].

С целью повышения терапевтического эффекта предприняты исследования по разработке состава, технологии и стандартизации стоматологических лекарственных плёнок (СЛП), содержащих фурацилин и сульфацил-натрия и мочевины.

Для приготовления СЛП были изучены плёнообразующие свойства метилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), поливинилового спирта, желатина в концентрации от 3 до 10%, а также пластификаторов, обеспечивающих плёнкам достаточную эластичность, технологичность и оптимальные органолептические свойства – глицерина в концентрациях от 1 до 30% и поливинилпирролидона – от 0,2 до 1%. В качестве растворителя использовали воду очищенную.

Для приготовления плёнок использовали метод полива пленочной массы на стеклянную поверхность в чашках Петри, предварительно смазанных вазелиновым маслом.

С целью прогнозирования оптимальной матрицы, обеспечивающей максимальный эффект воздействия стоматологических лекарственных плёнок, определяли степень и скорость высвобождения фурацилина и сульфацила-натрия. Для этого методом диализа через полупроницаемую мембрану (целлофан толщиной 0,45 мкм) была изучена кинетика высвобождения фурацилина и сульфацила-натрия из матриц различного состава. Установлено, что наибольший процент высвобождения фурацилина (25%) и сульфацила-натрия (90%) наблюдается при использовании 5% раствора Na-КМЦ.

Для получения плёнок пролонгированного действия наиболее приемлемо использование 5%-ного раствора Na-КМЦ, обладающего наиболее водопоглощающими свойствами.

В результате предложены следующие составы СЛП (на 100 г плёночной массы), г:

а) Фурацилина 0,2	б) Сульфацила-натрия 2,5
Мочевины 1,0	Мочевины 1,0
Na-КМЦ 5,0	Na-КМЦ 5,0
Глицерина 2,0	Глицерина 2,0
Воды очищенной до 100,0	Воды очищенной до 100,0

Технология СЛП состояла в следующем: после набухания полимера Na-КМЦ и получения однородной массы вводили тщательно растёртые смеси фурацилина, мочевины, глицерина или сульфацила-натрия, мочевины, глицерина. Перемешивали и добавляли остальное количество воды очищенной, гомогенизировали. Смеси выдерживали при комнатной температуре в течение 40 минут для деаэрации. Полученные поливочные смеси наносили на стеклянную поверхность и осуществляли сушку в сушильном шкафу в течение 3-х часов с принудительной циркуляцией воздуха. Затем досушивали на воздухе в течение суток и дозировали таким образом, чтобы плёнки имели размеры 2,0×1,0 см.

Для стандартизации полученных СЛП основными показателями выбраны качественные реакции и количественное определение действующих веществ.

Полученные плёнки также были подвергнуты исследованиям по определению основных технологических показателей (в соответствии с ГОСТом).

По внешнему виду плёнки с фурацилином – однородные, светло-жёлтого цвета, СЛП с сульфацилом-натрия – однородные, бесцветные.

Среднюю массу СЛП определяли взвешиванием 20 плёнок, затем находили отклонение каждой СЛП от средней массы. Отклонения не превышают допустимых значений по ГФ XI (ст. «Таблетки») [2].

Время растворения осуществляли путём помещения одной плёнки в 25 мл воды очищенной с последующим встряхиванием. Время растворения СЛП с фурацилином и сульфацилом-натрия составляет 60 минут.

Значение pH измеряли потенциометрически: pH-водного раствора с фурацилином равно 6,0-6,5, плёнок с сульфацилом-натрия 6,0-7,0.

Для установления остаточной влажности, а, следовательно, стабильности СЛП, фиксировали потерю в массе воды при высушивании (по ГФ XI). Потеря в массе при высушивании СЛП с фурацилином и сульфацилом-натрия равна  $9,65 \pm 1,3\%$  [1].

Механическую прочность или способность плёнок противостоять разрушению под действием растяжения, сжатия, изгиба определяли под действием предельной нагрузки при растягивании до разрыва и рассчитывали предел прочности. Механическая прочность СЛП с фурацилином и сульфацилом-натрия составляет  $3,52 \pm 0,09$  кг/м<sup>2</sup>.

Достаточная эластичность, которую определяли сгибанием и разгибанием плёнок, была достигнута при использовании глицерина. Оптимальная масса глицерина на одну плёнку составляла 2,0 г.

В предложенных нами лекарственных формах фурацилин идентифицировали с раствором гидроксида натрия, а сульфацил-натрия – по реакции образования азокрасителя. Мочевина этих реакций не даёт. Её идентифицировали с помощью щавелевой кислоты по выпадению белого кристаллического осадка [6].

Для количественного определения фурацилина и сульфацила-натрия в присутствии мочевины оптимальным оказался спектрофотометрический метод. Измеряли оптическую плотность водных растворов фурацилина при 275 нм и сульфацила-натрия при 260 нм. Раствор сравнения – вода очищенная. Параллельно измеряли оптическую плотность водных растворов РСО фурацилина и сульфацила-натрия. Относительная погрешность определения фурацилина составляет  $\pm 0,53\%$ , сульфацила-натрия –  $\pm 0,91\%$ .

Спектр поглощения водного раствора мочевины не имеет выраженного максимума светопоглощения в области от 220 до 320 нм.

Предложенные качественные реакции на фурацилин, сульфацил-натрия, мочевины и методики спектрофотометрического количественного определения фурацилина и сульфацила-натрия были применены и в биофармацевтических исследованиях.

Антимикробную активность изучали методом диффузии в агар способом колодцев на восьми тест-культурах микроорганизмов. Установлено, что сочетание мочевины с фурацилином и сульфацилом-натрия повышает антимикробное действие по сравнению с антимикробной активностью как фурацилина, так и сульфацила-натрия.

Для установления сроков годности предложенные СЛП были заложены на хранение в темное место при комнатной температуре. Периодически контролировали внешний вид, значение pH, количественное содержание фурацилина и сульфацила-натрия.

При хранении в течение одного года и шести месяцев изменений показателей качества не произошло и, следовательно, можно утверждать, что экспериментальный срок хранения СЛП фурацилина с мочевиной и сульфацила-натрия с мочевиной составляет один год.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Иванов, В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: Медфармагенство, 1998. – 234 с.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – 539 с.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд. / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2000. – Т. 2. – 608 с.
6. Методы анализа лекарств / Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. – Киев: Здоровье, 1984. – 224 с.

УДК 615.218'453.4.014.67.074:543.422.3

**С.Г. Тираспольская, О.В. Мичник, Л.А. Мичник, Г.В. Алфимова, Т.И. Максименко, Г.И. Лукьянчикова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии и способов анализа микрокапсул (медул) с фенкаролом

Цель исследования заключается в разработке нового лекарственного препарата пролонгированного действия – микрокапсул (медул) с фенкаролом, исключающих раздражающее действие его на слизистую желудка [3].

Для получения микрокапсул применили метод испарения летучего растворителя из жидкой среды. Выбор метода определялся сыпучестью порошка, растворимостью фенкарولا в полярных и неполярных растворителях, устойчивостью его к нагреванию и материалом оболочек микрокапсул. Пролонгирование действия лекарственного препарата осуществляли с помощью желатина и ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ). Получение микрокапсул с содержанием 0,05 г фенкарولا проводили по типовой схеме [1].

Для изучения влияния материала оболочки на высвобождение фенкарولا из лекарственного препарата был использован метод диффузии через полупроницаемую мембрану (целлофан). Средой для диализа служил 0,1 М раствор натрия гидроксида для микрокапсул с АФЦ и вода очищенная для микрокапсул с желатином. Процесс диализа вели в термостате при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Для сравнения степени высвобождения использовали модельные смеси фенкарولا с желатином (№ 1) и фенкарولا с АФЦ (№ 2), приготовленные в соотношениях 1:1. Содержание фенкарولا в диализатах определяли спектрофотометрически. При этом установлено, что скорость высвобождения фенкарولا из микрокапсул с желатиновой оболочкой уменьшается на 30% по сравнению с модельной смесью № 1, а с оболочкой из АФЦ на 5,8% меньше, чем из модельной смеси № 2. Это свидетельствует о более равномерном высвобождении фенкарولا в течение всего времени диализа, что подтверждает пролонгирование действия микрокапсул фенкарولا. Для сравнительной оценки биофармацевтической доступности фенкарولا в виде микрокапсул и его таблеток заводского изготовления в опытах *in vitro* рассчитали константу скорости высвобождения (K) и период полувыведения ( $T_{50\%}$ ). Установлено, что константа скорости высвобождения фенкарولا из медул в 7,9 раза меньше, чем из таблеток, что подтверждает пролонгированный эффект фенкарولا в виде микрокапсул. На основании полученных данных по скорости и полноте высвобождения фенкарولا из различных микрокапсул мы предлагаем ввести в одну медулу микрокапсулы как с желатиновой оболочкой, так и с оболочкой из АФЦ, что позволит обеспечить более равномерное поступление фенкарولا в организм. Содержание в медуле микрокапсул с различными оболочками, как водорастворимыми, так и растворимыми в щелочах, позволит фенкаролу растворяться как в желудке, так и в тонком кишечнике, и уменьшит его раздражающий эффект на слизистую желудка. Полученные микрокапсулы подвергали стандартизации по технологическим показателям: описание, средняя масса, отклонение от средней массы, распадаемость, размер микрокапсул, остаточная влажность. По всем показателям они соответствовали требованиям, предъявляемым к микрокапсулам [1,2].

Стандартизацию микрокапсул проводили с помощью разработанных методик, используемых для испытаний подлинности и количественного определения фенкарولا. С целью идентификации изучили спектральные

характеристики в воде и спирте в области 220-320 нм. В УФ спектре растворов фенкарولا имеется выраженный максимум при  $263 \pm 2$  нм. Для подтверждения подлинности фенкарولا в разработанных медулах нами предложены химические реакции с реинекатом аммония (хинуклидин), реактивом Марки (фенильные радикалы) и серебра нитратом (хлорид-ионы).

Количественное определение фенкарولا в медулах проводили спектрофотометрическим методом в том же максимуме поглощения – 263 нм. Растворитель – вода очищенная. Подчинение закону Бера наблюдается в области концентраций 0,08-0,48 мг/мл. Предварительно установлено, что вспомогательные вещества не поглощают свет при 263 нм. Расчёт содержания фенкарولا проводили по РСО, в качестве которого использовали фенкарол, соответствующий требованиям ФС [4]. Результаты спектрофотометрического определения фенкарولا в модельной смеси и фармацевтической композиции приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты спектрофотометрического определения фенкарولا в медулах

Содержание фенкарولا в медулах (модельная смесь), %	Содержание фенкарولا в медулах (фармацевтическая композиция), г	Допустимые отклонения [2]
$\bar{X} = 99,85$	0,045	±10% (0,045-0,055 г)
$\sum (\bar{X} - X_i)^2 = 5,3486$	0,046	
$S_{\bar{X}} = 0,42$	0,054	
$\epsilon_{0,95} = 1,09$	0,050	
$A = 99,9 \pm 1,1\%$	0,052	
	0,048	

Относительная погрешность спектрофотометрического определения фенкарولا в медулах (модельная смесь) составляет  $\pm 1,1\%$ , что позволяет определять фенкарол в медулах, приготовленных в условиях фармацевтического производства, с ошибками, не превышающими допустимые нормы отклонений.

Таким образом, нами разработан оптимальный состав и технология микрокапсул (медул) с фенкаролом, обладающих пролонгированным действием. Предложены методики для стандартизации разработанного лекарственного препарата.

#### Библиографический список

1. Афанасьев, А.Г. Микрокапсулирование и некоторые области его применения / А.Г. Афанасьев. – М.: Химия, 1992. – 54 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Новая волна», 2000. – Т. 1.
4. ФС 42-1836-95. Фенкарол.

УДК 615.23:547.915].074:543.544.32

Л.С. Ушакова, М.В. Гаверилин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Определение масла анисового в препарате «Капли нашатырно-анисовые» методом газожидкостной хроматографии

Нашатырно-анисовые капли находят применение в медицинской практике в качестве отхаркивающего средства, однако методика анализа масла анисового в них требует совершенствования. Для качественной идентификации и количественного определения масла анисового в препарате наиболее целесообразно использовать метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ), который рекомендован для этих целей действующими изданиями Европейской и Британской фармакопей.

Нами разработана методика определения масла анисового в препарате методом ГЖХ. Исследования проводили на хроматографе Цвет-500. Условия хроматографирования выбирались экспериментально с учётом методик Европейской и Британской фармакопей для анализа масла анисового. Хроматографирование проводили на колонке длиной 1,8 м с внутренним диаметром 0,3 см, заполненной сорбентом инертном super 15% Реоплекс 400 в режиме программирования температуры. Начальная температура колонки – 100°C, конечная температура колонки – 190°C, скорость подъёма температуры – 5 град/мин, температура испарителя – 200°C, температура детектора – 220°C, скорость газа-носителя (азота) – 30 мл/мин, детектор – пламенно-ионизационный.

При хроматографировании образца масла анисового установлено, что хроматографический профиль масла соответствует зарубежным фармакопеям. Хроматограмма приведена на рис. 1.

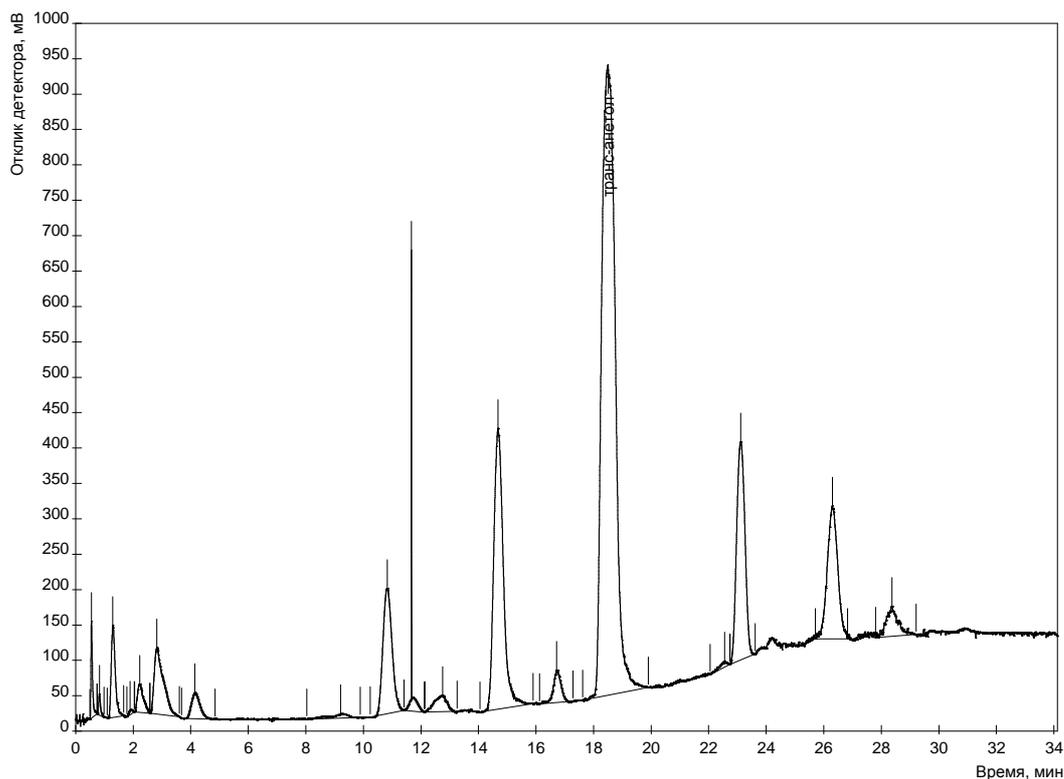
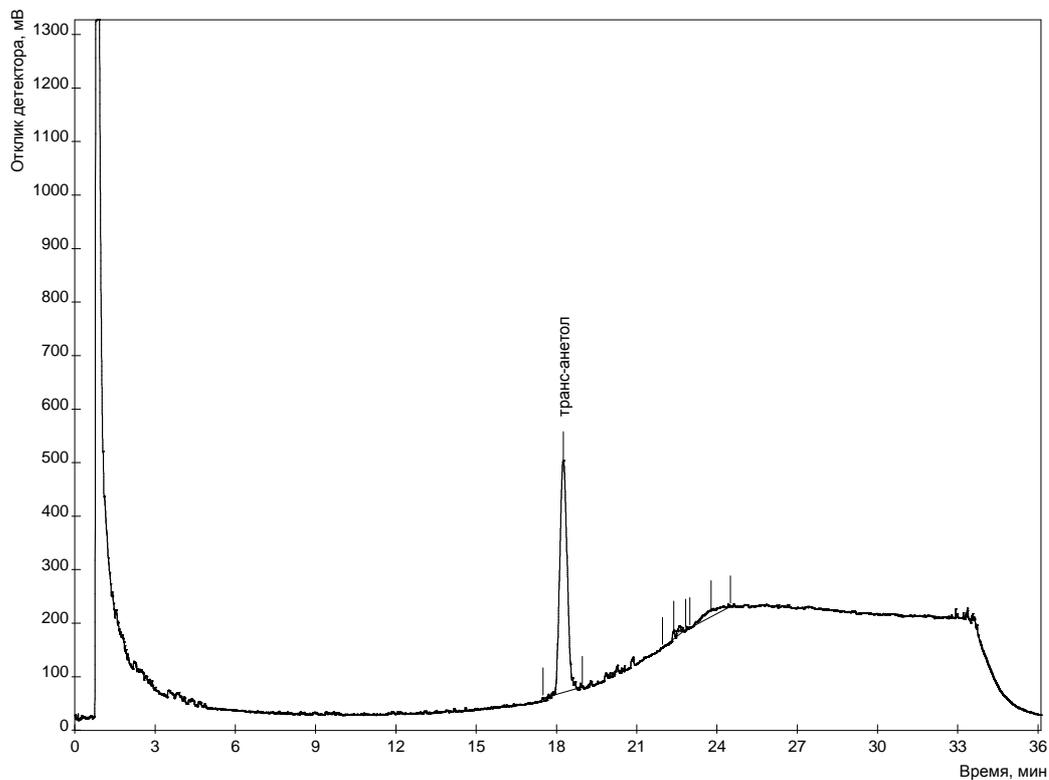


Рисунок 1 – Хроматограмма масла анисового

В связи с тем, что основным компонентом масла является *транс*-анетол (рис. 2), можно считать целесообразным разработку методики количественного определения масла анисового в препарате в пересчёте на *транс*-анетол.

Рисунок 2 – Хроматограмма *транс*-анетола

Для выбора оптимальных условий анализа изучали зависимость площади пика *транс*-анетола от концентрации анализируемого раствора. Полученные данные представлены на рис. 3.

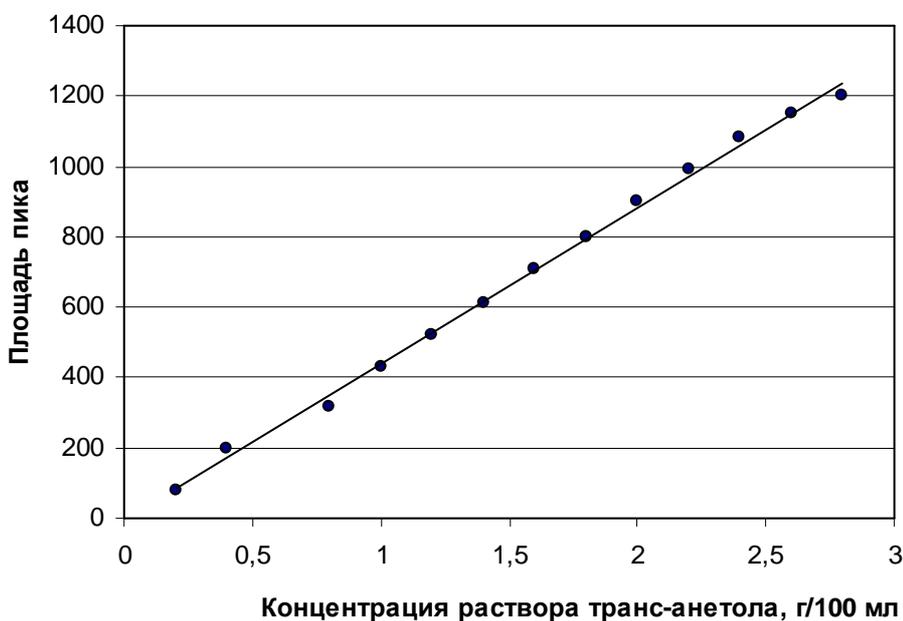


Рисунок 3 – Зависимость площади пика от концентрации стандартного раствора *транс*-анетола

Как следует из представленных данных, линейная зависимость наблюдается в таком диапазоне концентраций, который позволяет проводить анализ препарата без разведения. Хроматограмма препарата «Капли нашатырно-анисовые» представлена на рис. 4. На основании этого была разработана методика анализа препарата: 1 мкл препарата хроматографируют не менее 3 раз в выбранных условиях. Параллельно в этих же условиях 3 раза хроматографируют по 1 мкл раствора стандартного образца *транс*-анетола (Sigma) (2,0 г/100 мл спирта этилового), затем площади всех пиков усредняют.

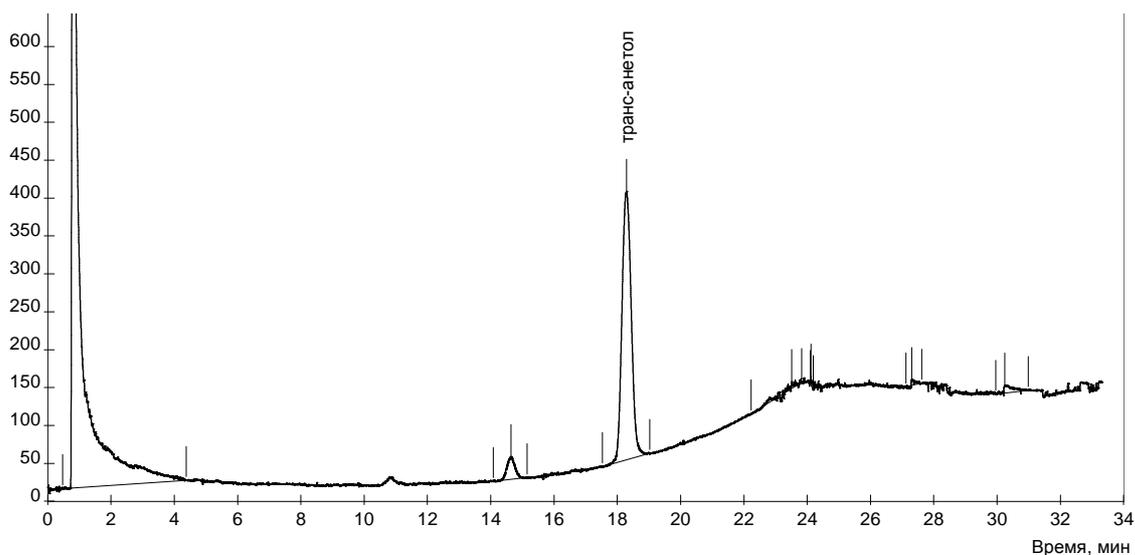


Рисунок 4 – Хроматограмма препарата «Капли нашатырно-анисовые»

Содержание масла анисового в препарате в граммах на 100 мл (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{\sum S_x \cdot m_{ст}}{S_{ст}}$$

где  $\sum S_x$  – сумма площадей пиков на хроматограмме препарата (кроме пика растворителя), мм<sup>2</sup>;  $S_{ст}$  – площадь пика СО *транс*-анетола, мм<sup>2</sup>;  $m_{ст}$  – навеска СО *транс*-анетола, г.

С использованием полученной методики были проанализированы 6 серий препарата. Полученные результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты количественного определения препарата «Капли нашатырно-анисовые»**

Результат анализа	$(X_i - X)^2$	Метрологические характеристики
2,85	0,0003	X=2,87%
2,83	0,0013	S=0,0413
2,92	0,0028	$S_x=0,0169$
2,91	0,0019	$\Delta x=0,0433$
2,82	0,0022	$\sigma=1,51\%$
2,87	0,000011	$\varepsilon=1,50\%$

Как следует из представленных результатов, относительная ошибка определения и величина относительного стандартного отклонения не превышали 2%, что является достаточным для анализа лекарственной формы [1]. Результаты проведенных исследований использованы для разработки проекта ФСП «Капли нашатырно-анисовые».

#### Библиографический список

1. Эпштейн, Н.А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) / Н.А. Эпштейн // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 4, № 38. – С. 40-56.

УДК 547.857.4:615.22-23

**Ю.В. Филипенко, Ф.А. Халиуллин**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

### Синтез и свойства тиеансодержащих производных ксантина

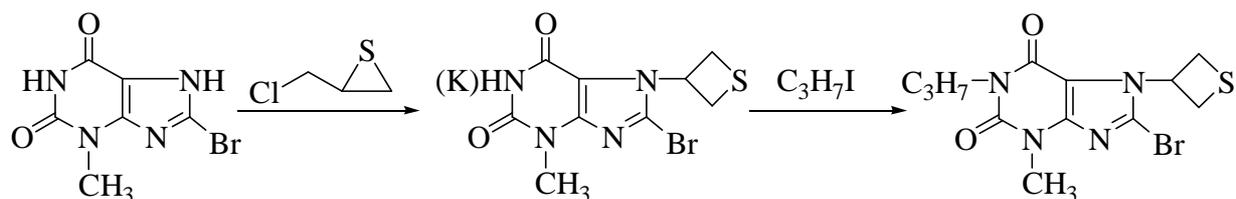
Известна высокая биологическая активность природных метилксантинов – кофеина, теофиллина и теоброммина. Из синтетических аналогов пуриновых алкалоидов в медицине находят применение препараты с сосудорасширяющим, антиагрегационным (пентоксифиллин, ксантинола никотинат), бронхолитическим действием (дипрофиллин) [1]. Кроме того, в настоящее время проводится интенсивный поиск новых лекарственных веществ среди производных ксантина, обладающих различными видами активности.

С целью поиска и создания новых биологически активных веществ нами синтезированы тиеансодержащие производные на основе ксантина. В качестве исходного соединения мы использовали 8-бром-3-метилксантин, позволяющий синтезировать различные 1,7,8-тризамещенные производные.

Первоначально проводили введение тиеанового цикла в положение 7 ксантина реакцией 8-бром-3-метилксантина с эпителиохлоргидрином (2-хлорметилтиираном) в водной среде в присутствии эквимольного количества щелочи. В этих условиях 2-хлорметилтииран претерпевает тиран-тиетановую перегруппировку и образуется 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин.

Следующим этапом было введение заместителя в положение 1. По литературным данным [2] синтез большинства известных производных ксантина осуществляется из 5,6-диаминоурацила или его 1,3-дизамещенных производных по Траубе (в том числе промышленный синтез пуриновых алкалоидов). Но этим методом трудно синтезировать несимметрично 1,3-дизамещенные ксантины. Методы прямого N-1-замещения в ксантинах являются наиболее удобными для получения больших серий соединений.

Алкилирование 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина проводили йодистым пропилом в среде диметилформамида в присутствии щелочи при комнатной температуре в течение 4 часов или алкилировали предварительно синтезированную калиевую соль 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина по атому азота в положении 1 в аналогичных условиях без добавления щелочи. Установлено, что в этих условиях тиеановый цикл сохраняется и его алкилирование не происходит, образуется 8-бром-3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантин с выходом 78%.

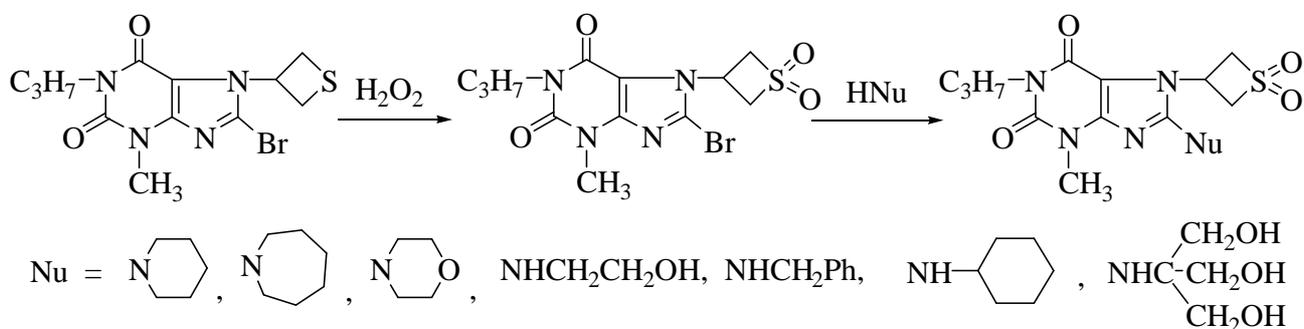


Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  8-бром-3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантина, снятый в дейтерированном хлороформе, содержит характерные сигналы протонов тиетанового цикла в интервалах 3,28-3,37 м.д. и 4,36-4,46 м.д. с интенсивностью по 2H, соответствующие двум  $\text{S}(\text{CH}_2)$  группам; мультиплет в интервале 5,93-6,09 м.д. с интенсивностью в один протон, соответствующий  $\text{NCH}$  группе. В спектре также наблюдается синглет метильной группы при 3,55 м.д. Пропильный остаток представлен в виде триплета при 0,98 м.д. ( $\text{CH}_3$ ) и двух мультиплетов в интервалах 1,63-1,78 м.д. ( $\text{CH}_2$ ) и 3,98-4,07 м.д. ( $^1\text{NCH}_2$ ).

С целью повышения электрофильных свойств тиетанового цикла 8-бром-3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантин был окислен до сульфона под действием десятикратного избытка водорода перекиси в кислоте уксусной ледяной. Выход 8-бром-3-метил-1-пропил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантина составил 56%.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированного 8-бром-3-метил-1-пропил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантина наблюдаются сдвиги сигналов метиленовых протонов тиетанового цикла в область слабых полей примерно на 1,1 м.д. по сравнению с неокисленным тиетаном, что обусловлено присутствием электроноакцепторной  $\text{SO}_2$  группы.

Поскольку атом брома при действии различных нуклеофильных реагентов легко замещается на остаток соответствующего нуклеофила, нами исследовано взаимодействие синтезированного сульфона с аминами. С пиперидином, гексаметиламином, морфолином, моноэтаноламином и бензиламином реакции проводили в спирте этиловом при кипячении в течение 5 часов, с циклогексиламином и трисамином – в диметилформамиде при кипячении в течение 1 часа. Для связывания выделяющейся кислоты бромистоводородной и более полного протекания реакций использовали трехкратный мольный избыток аминов. Использование большого избытка аминов и проведение реакций в высококипящих растворителях (диметилформамид) не приводит к раскрытию тиетанового цикла, что свидетельствует о его высокой устойчивости к действию нуклеофильных реагентов. 8-Аминозамещенные 3-метил-1-пропил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантина образуются с выходами 31-88%.



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  8-гексаметиламино-3-метил-1-пропил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантина, снятый в дейтерированном хлороформе, кроме сигналов протонов метильного и пропильного остатков, содержит характерные сигналы протонов тиетанового цикла в интервалах 4,18-4,28 и 5,16-5,26 м.д., соответствующие двум  $\text{S}(\text{CH}_2)$  группам; мультиплет в интервале 4,98-5,13 м.д., соответствующий  $\text{NCH}$  группе. В спектре также наблюдаются широкий сигнал метиленовых протонов и мультиплет  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  группы остатка гексаметиламина. Замещение атома брома на остаток амина приводит к смещению мультиплета  $\text{NCH}$  группы в сторону сильных полей примерно на 0,5 м.д.

Синтезированные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, диметилформамиде, при нагревании – в спирте этиловом. Индивидуальность подтверждена методом тонкослойной хроматографии, строение доказано спектральными методами.

Химические сдвиги и вид сигналов свидетельствуют о сохранении тиетанового и тиетандиоксидного циклов. Нуклеофильное замещение атома брома подтверждается наличием в спектрах сигналов соответствующих аминов.

Таким образом, синтезированы производные ксантина, содержащие четырехчленный тиетановый цикл, свойства которого до настоящего времени остаются практически не изученными, исследованы реакции окисления до диоксотиеганового цикла и реакции с аминами.

Синтезированные соединения являются потенциальными биологически активными соединениями.

#### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х т.* / М.Д. Машковский. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1. – 560 с.
2. Гулевская, А.В. Синтез N-замещенных ксантинов / Гулевская А.В., Пожарский А.Ф. // *Химия гетероциклических соединений.* – 1991. – № 1. – С. 3-27.

УДК 615.281.8:615.322

**М.А. Хахулина, О.В. Нестерова, Е.В. Бекетов, С.В. Кондрашев**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### Новый способ стандартизации черемухи обыкновенной плодов методом спектрофотометрии по сумме флавоноидов

В последнее время стала наблюдаться тенденция использовать при производстве стоматологических препаратов природное сырьё, экстракты, масла, вытяжки, соки растений. Они призваны оказывать лечебное и лечебно-профилактическое действие при заболеваниях пародонта за счёт антимикробного, противовоспалительного, регенерирующего действия [2]. Ведутся активные разработки по внедрению в практику новых лекарственных растений (ЛР). Черемуха обыкновенная стала одним из таких объектов.

Интерес к этому растению вызван обширной сырьевой базой на территории РФ, а значит доступным и экономически выгодным отечественным лекарственным растительным сырьём (ЛРС). Черемухи плоды богаты химическими компонентами (флавоноидами, дубильными веществами, органическими кислотами, сахарами, витаминами, микроэлементами) и способны оказывать разностороннее фармакологическое действие.

В стоматологии известны препараты, содержащие дубильные вещества и применяемые как вяжущие, антибактериальные средства при воспалении слизистой оболочки полости рта в виде полосканий, присыпок, аппликаций [2].

Наибольший интерес представляют флавоноиды плодов черемухи, оказывающие антиоксидантное действие, благодаря которому восстанавливается red/ox потенциал полости рта, нарушенный из-за воздействия патогенной микрофлоры, способствующей развитию заболеваний полости рта [1].

Черемуха оказывает комплексное воздействие: вяжущее, антибактериальное, противовоспалительное, антиоксидантное, что является перспективой создания новых стоматологических форм и внедрения их в стоматологическую практику.

В основе методики количественного определения флавоноидов в лекарственном сырье плодов черемухи обыкновенной лежит метод спектрофотометрии, основанный на реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом, как достаточно специфической реакции для этой группы соединений. Эта реакция селективна и даёт bathochromный сдвиг спектра в длинноволновую область, что позволяет отделить флавоноиды от большой группы сопутствующих веществ.

Первым этапом является разработка оптимальной технологической схемы получения экстракта, позволяющей подобрать условия, способствующие наиболее полному выходу целевых веществ.

В результате проделанной работы были подобраны следующие условия экстрагирования: частицы измельчённых черемухи плодов должны проходить сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, соотношение сырья и экстрагента – 1:20, кратность экстракций – 2, время – 45 и 30 мин. В качестве экстрагента использовали 50, 70, 90% спирт. Для проведения реакции комплексообразования использовали 2% спиртовой раствор алюминия хлорида.

Установлено, что наиболее стабильные результаты получаются при соотношении экстракта и раствора комплексообразователя 1:1. Время комплексообразующей реакции составило 30 мин. По истечении этого времени измеряют оптическую плотность испытуемых растворов на спектрофотометре в диапазоне длин волн от 320 до 440 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, представляющий собой извлечения, которые доводят 90% спиртом до метки.

В ходе исследований было установлено, что максимум поглощения растворов отмечается при длине волны 418 нм. Аналогичный максимум поглощения отмечен для комплекса государственного стандартного образца (ГСО) рутина, что дало возможность использовать его в методике в качестве стандартного образца. Содержание флавоноидов (%) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_x \times m_0 \times 50 \times 100 \times 100}{A_0 \times m_x \times 100 \times (100 - W)}$$

где  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность ГСО рутина;  $m_x$  – масса сырья, г;  $m_0$  – масса ГСО рутина, г;  $W$  – потеря в массе при высушивании.

Результаты исследования показали, что наибольший выход флавоноидов достигался при использовании 50% спирта – 2,44%.

Разработанная методика количественного определения суммы флавоноидов может быть использована для оценки качества черемухи обыкновенной плодов и её экстракта в лекарственных формах.

#### **Библиографический список**

1. Ушаков, Р.В. Микрофлора полости рта и её значение в развитии стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.И. Царев // *Стоматология для всех*. – 1998. – № 3(4). – С. 22.
2. *Заболевания пародонта: Атлас / Под ред. Н.Ф. Данилевского*. – М.: Медицина, 1993. – 320 с.
3. Беликов, В.В. Реакция комплексообразования в анализе флавоноидов. Фенольные соединения и их физиологические свойства / В.В. Беликов, Т.В. Точкова. – Алма-Ата: Наука, 1973. – С. 168-172.

УДК 615.453.6.014.21.07.035.4

**А.М. Шевченко, В.В. Шатило, С.В. Волокитин, С.В. Ключков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Совершенствование методов анализа шипучих таблеток с адаптогенами и витаминами**

В настоящее время шипучие таблетки находят всё большее применение в медицинской практике. Их основные преимущества – высокая биологическая доступность и удобство применения. Для обеспечения этих преимуществ в состав шипучих таблеток, помимо действующих компонентов, входит целый ряд вспомогательных веществ, на которые обычно приходится более половины массы таблетки. Это создаёт определенные особенности при выборе методов анализа, обеспечивающих объективный контроль их качества.

Целью настоящей работы явился выбор оптимального состава и методов количественного анализа шипучих таблеток, содержащих настойку женьшеня, аскорбиновую кислоту и рибофлавин (условное название «Панаксовит»), а также экстракт элеутерококка и аскорбиновую кислоту (условное название «Элесан»).

Выбор вспомогательных компонентов и способа получения гранулята для шипучих таблеток «Панаксовит» и «Элесан» проводился на основании определения критической скорости потери массы за счет выделения диоксида углерода [1]. Конечными показателями, характеризующими качество полученных таблеток, служили время растворения, количество выделившегося диоксида углерода и внешний вид. Последний показатель зависел от адгезии массы к пресс-инструменту во время таблетирования, что количественно оценивалось по давлению выталкивания таблетки из матрицы [2].

Оказалось, что совместная вакуум-грануляция с помощью спиртовых растворов ВМВ приводит к пассивации поверхности взаимодействующих компонентов, вследствие чего при таблетировании не требуется создавать в цехах микроклимат с пониженной влажностью воздуха. В результате установлено, что в качестве газообразующих компонентов целесообразно использовать смесь гидрокарбоната натрия и безводной лимонной кислоты в соотношении 1,1:1, в качестве связующего – спиртовый раствор коллидона-25, в качестве антиадгезионной добавки – полиэтиленгликоль 6000. Выбор корригентов запаха, вкуса и цвета проводился по девятибальной оценочной шкале, описанной в литературе [3,4]. Полученные таблетки средней массой 3,9 г упакованы в полипропиленовые пеналы с влагопоглотителем. Кроме рекомендуемых ГФ XI, ст. «Таблетки» методик оценки качества [5], для разработанной лекарственной формы предложены следующие показатели: содержание диоксида углерода, время растворения.

Содержание вспомогательных веществ в шипучих таблетках «Панаксовит» и «Элесан» составляет 79,7 и 93,4% соответственно. Подобная сложность состава предъявляет определенные требования к методам анализа, главными из которых являются селективность и чувствительность.

Нами установлено, что для количественного определения аскорбиновой кислоты наиболее приемлем метод иодометрического титрования с вольтамперометрической регистрацией точки эквивалентности. Сопутствующие компоненты не мешают ходу анализа. Метод прост, экономичен и обеспечивает высокую точность определения. Погрешность определения не превышает 1,0%. Для количественного определения рибофлавина использован спектрофотометрический метод. Изучение спектров поглощения сопутствующих веществ (пищевые добавки, ароматизаторы и др.) показало, что в УФ области спектра имеет место значительное перекрытие полос поглощения. Это влияние сводится к нулю в видимой области спектра, что позволяет применять данный метод при длине волны 445 нм. При использовании в качестве стандарта РСО рибофлавина погрешность определения не превышает 3,5%.

Наиболее сложным был выбор метода при определении веществ адаптогенного действия – панаксозидов и элеутерозидов. Это объяснялось их низким содержанием в исследуемых объектах. Для количественного определения этих веществ мы предложили использовать метод ВЭЖХ после соответствующей пробоподготовки и концентрирования. Погрешность определения составила в среднем 6,9%, что вполне обеспечивает достоверность полученных результатов.

### Выводы

1. На основании определения физико-химических и органолептических показателей гранулятов проведен выбор оптимального состава вспомогательных веществ для шипучих таблеток «Панаксовит» и «Элесан».
2. Разработаны методики количественного определения адаптогенов и витаминов в указанных объектах.

### Библиографический список

1. Шевченко, А.М. Критерии выбора вспомогательных компонентов и способа гранулирования для шипучих лекарственных форм / А.М. Шевченко, Э.Ф. Степанова, Н.Н. Богдашев // Фармация. – 2004. – № 1. – С. 32-34.
2. Шевченко, А.М. Обоснование выбора вспомогательных веществ для производства шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 1. – С. 68-72.
3. Николаева, М.А. Товарная экспертиза / М.А. Николаева. – М.: Деловая литература, 1998.
4. Родина, Т.Г. Дегустационный анализ продуктов / Родина Т.Г., Вукс Г.А. – М.: Колос, 1994.
5. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.276:547.459.5].07:543.422.3.062

**Л.И. Щербакова, А.А. Алябьев**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка спектрофотометрической методики количественного определения глюкозамина гидрохлорида

Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника, артриты, артрозы и периартриты различных локализаций, находятся на четвертом месте по распространенности после болезней кровообращения, дыхания и пищеварения. Неслучайно ВОЗ объявила первые 10 лет нового тысячелетия декадой борьбы с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В Российской Федерации, согласно официальным статистическим данным, ежегодно в лечебно-профилактические учреждения по поводу этих заболеваний обращаются около 11 млн. чел.

Пятигорской государственной фармацевтической академией, совместно с АО «Севрыба» разработан препарат – «Глюкозамина гидрохлорид», получаемый из панциря крыля и креветки на ООО «НТЦ Экобиотек-Мурманск» и обладающий выраженным противоартрозным и противовоспалительным действием [1,2].

Для количественного определения глюкозамина используют различные физико-химические методы – спектрофотометрию, высокоэффективную жидкостную хроматографию. Наиболее перспективным является спектрофотометрический метод, однако практически все предложенные на его основе методики имеют ряд недостатков – длительность анализа, использование дорогостоящих реактивов, плохая воспроизводимость [3]. Поэтому поиск и разработка быстрых и простых в выполнении, основанных на использовании доступных реактивов методик спектрофотометрического определения глюкозамина в лекарственных формах и пищевых добавках является актуальной задачей. Целью настоящего исследования явилась разработка спектрофотометрической методики, которая была бы более чувствительной и менее трудоёмкой.

Из литературных источников [4] известно, что глюкозамин в виде основания имеет максимум поглощения при 273 нм. Глюкозамина гидрохлорид в связи с протонированием азота аминогруппы в кислой и нейтральной среде спектра поглощения не имеет. Поэтому нами была предпринята попытка получения спектра в щелочной среде. Для этого были приготовлены растворы глюкозамина гидрохлорида с рН 7-14. Подщелачивание проводили концентрированным раствором натрия гидроксида. Величину рН контролировали потенциометрически. Нами установлено, что депротонизация азота аминогруппы происходит в сильнощелочной среде при рН>11. При этом спектрофотометрически определяется вещество с максимумом поглощения при 273 нм (рис. 1).

С целью установления, является ли данное вещество глюкозамином или продуктом его распада, постепенно понижали рН до 3 с шагом в 1. При этом спектр вещества не изменялся, что говорит, о том, что в сильнощелочной среде глюкозамина гидрохлорид разрушается с образованием продукта, дающего максимум поглощения при 273 нм. Химизм данного процесса будет являться предметом наших дальнейших исследований.

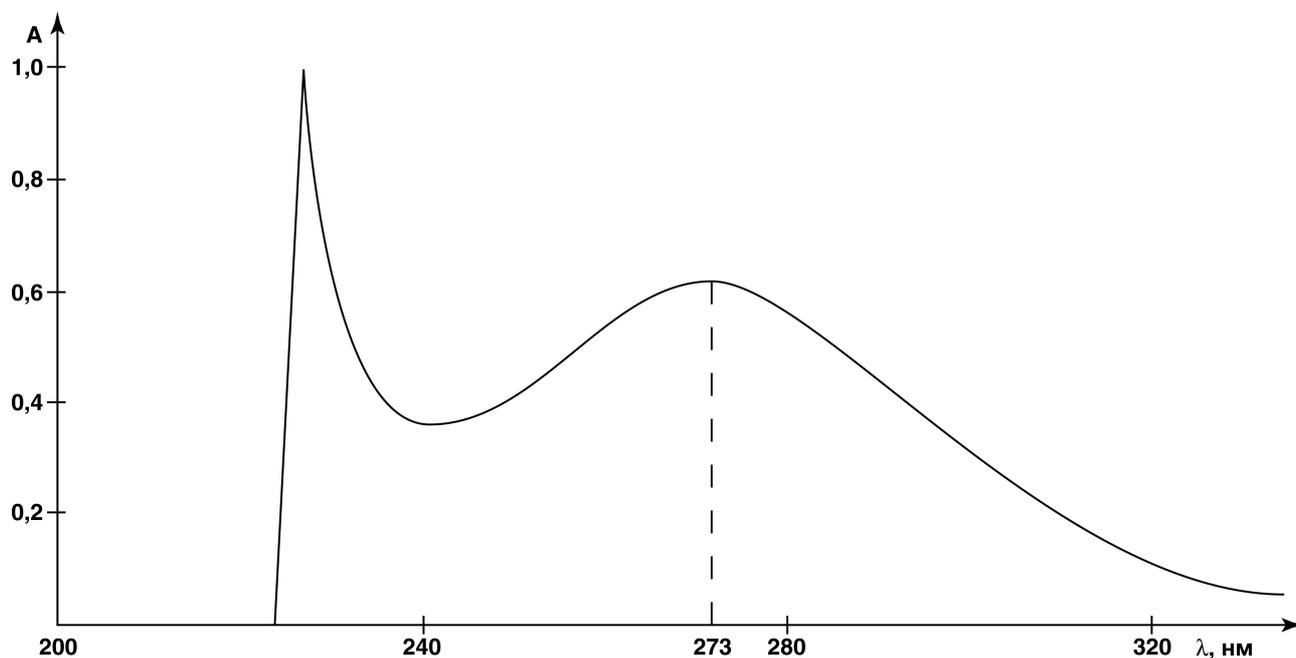


Рисунок 1 – Спектр поглощения раствора глюкозамина гидрохлорида при pH=12

Кроме того, было установлено, что с течением времени оптическая плотность раствора возрастает. Исследования кинетики данного процесса показали, что оптическая плотность возрастает в течение 10 часов, после чего её значение стабилизируется. С целью ускорить данный процесс мы подвергали растворы нагреванию. Нагревание проводили при температурах от 40 до 90°C с шагом в 10°. При этом спектр вещества не изменялся, что говорит о том, что полученное вещество стабильно при различных температурах и во времени. Кроме того, было установлено, что скорость увеличения оптической плотности раствора была прямо пропорциональна температуре нагревания. Полученные данные также показали, что оптическая плотность раствора глюкозамина гидрохлорида, нагреваемого при температуре 90°C, стабилизируется через 40 минут.

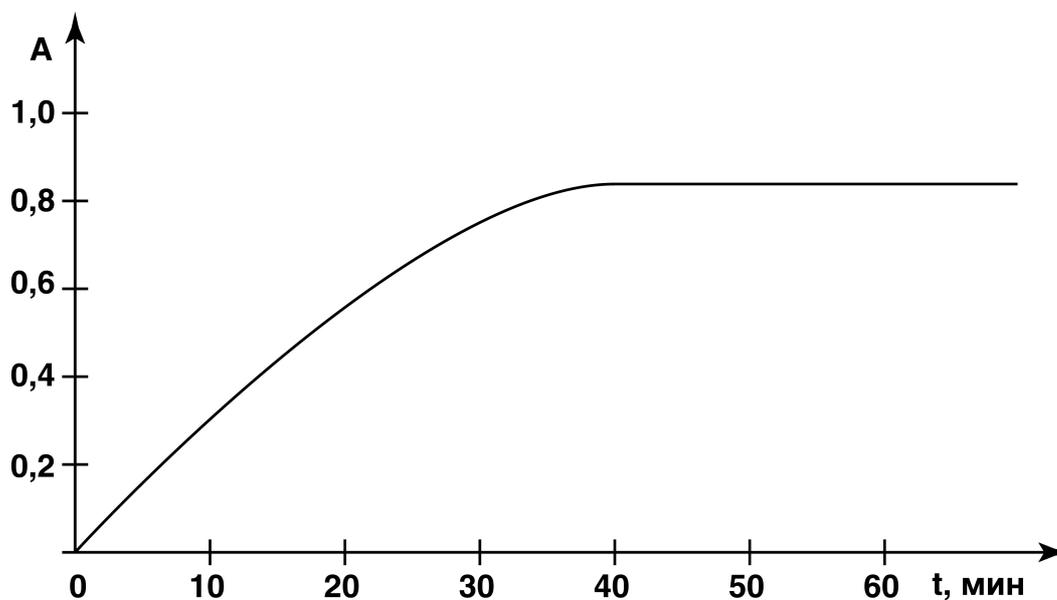


Рисунок 2 – Кинетика увеличения оптической плотности раствора глюкозамина гидрохлорида при нагревании

Для определения наименьшей концентрации глюкозамина, которую возможно определить данным методом, нами был применен метод изомолярных серий. Было установлено, что данный метод позволяет определить

менее 0,001 г глюкозамина в пробе. В данный момент нами ведутся исследования по проверке подчинения данной методики закону Ламберта-Бугера-Бера.

**Библиографический список**

1. Совершенствование технологии таблеток глюкозамина гидрохлорида / А.М. Шевченко, Д.В. Компанцев, А.А. Алябьев и др. // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (56; 2001; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2001. – С. 79.
2. Совершенствование технологии гранул глюкозамина гидрохлорида / А.М. Шевченко, Д.В. Компанцев, Л.П. Гокжаева и др. // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (56; 2001; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2001. – С. 80.
3. Компанцев, В.А. Аминогликаны. Методы получения, исследования и медицинское применение: Монография / Компанцев В.А., Самокиш И.И. // Хим.-фармац. пр-во: Обзор. информ. – М.: НИИСЭНТИ, 1994. – Вып. 6. – 28 с.
4. Дроздова, Т.В. Хитин и меланоиды. Промежуточные продукты меланоидной реакции / Т.В. Дроздова // Биохимия. – 1957. – Т. 22. – Вып. 3. – С. 486-494.

**Фармакологическое  
исследование биологически  
активных соединений**

УДК 615.31'273.55.015:612.13-084

А.В. Арльт, И.П. Кодониди, М.М. Магонов, М.Н. Ивашев, С.Х. Муцуева, Л.П. Смирнова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Влияние п-аминобензойной кислоты и её нового производного на параметры системной гемодинамики**

Производные 4-оксопиримидина влияют на параметры системной гемодинамики животных, что было отражено в ряде ранее опубликованных работ [1]. Данный вид биологической активности является актуальным, поэтому в продолжение исследований по целенаправленному синтезу производных 4-оксопиримидина этому направлению уделяется особое внимание [2].

На основании логико-структурного анализа и результатов расчёта компьютерной программы PASS осуществлён прогноз биологической активности производного 4-оксопиримидина, обладающего структурными признаками зарегистрированного препарата кислоты п-аминобензойной (ПАМБА).

Реализация синтеза нового производного ряда 4-оксопиримидина осуществлялась кипячением эквимольных количеств N-ацетил-2-фенилацетацеаида и п-аминометилбензойной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты с последующей очисткой путём перекристаллизации. Полученное вещество (2,6-диметил-,5-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиримидил-1)-метилбензойная кислота (лаб. шифр П-295) исследовалось с позиции влияния на параметры системной гемодинамики животных.

Эксперименты выполнялись на 18 бодрствующих крысах массой 280-300 г. Животным за 24 часа до начала эксперимента под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг) вживляли полиэтиленовый катетер в сонную артерию [3]. Регистрацию данных производили с использованием одноразовых датчиков СП-01 (США) и компьютерной программы «Bioshell ver. 1.00» на базе персонального компьютера IBM. Препарат ПАМБА и вещество П-295 вводили в виде водных растворов внутривенно в дозе 50 мг/кг. В качестве контроля использовали введение физ. раствора в эквивалентном объеме [4].

Через 30 мин после введения ПАМБА достоверно повышал САД по отношению к контролю на 17,6±3,4% и исходному уровню на 20,3±4,6%, а к 60 мин САД возвращалось в норму. ЧСС в период повышения САД достоверно уменьшалось по отношению к контролю на 11,4±3,9% к исходному уровню, что можно объяснить рефлекторной реакцией на повышение САД. Вещество П-295 через 5 минут после введения значительно снижало САД (на 39,6±1,9% к исходному уровню), через 60 минут после введения САД оставалось пониженным (в среднем на 10-12% от исхода). К 5 минуте от введения также значительно снижалась ЧСС (на 50,8±1,9% от исхода), к 15 минутам от введения ЧСС возвращалась к норме, далее она возрастала, достигая к 40 минуте максимального уровня (+29,9±2,9%). К 60 минутам от введения ЧСС оставалась повышенной (+23,8±2,0% от исхода).

ПАМБА непродолжительно повышает САД и при этом урежает ЧСС. Производное ПАМБА – вещество П-295 – снижает САД. В отношении ЧСС оно обладает двухфазным действием (сначала снижает, затем повышает).

Как видно из табл. 1, производное 4-оксопиримидина с лаб. шифром П-295 вызывало снижение максимального левожелудочкового давления (МЛЖД) у бодрствующих крыс в течение всего эксперимента. Оно было достоверным относительно контроля и исхода эксперимента на 10, 30, 50 и 60 минутах эксперимента.

**Таблица 1 – Влияние производного 4-оксопиримидина с лаб. шифром П-295 на динамику изменения МЛЖД, ЧСС и ИЭЗС у бодрствующих животных, (M±m, n=6, Δ%)\***

Время после введения, мин.	МЛЖД, мм. рт. ст.	ЧСС, уд./мин	ИЭЗС, мм. рт. ст. уд./мин
Исход	106,3±3,8	360,8±12,8	38,4±2,0
Через 10	-31,3±1,6&\$	-35,1±2,7&\$	-55,4±2,3&\$
30	-9,9±1,0&\$	19,8±4,7\$	8,0±4,9
40	-3,4±1,2	22,6±2,9&\$	18,6±4,2&\$
50	-14,1±1,4&\$	19,5±0,8&\$	2,6±1,2
60	-11,7±1,7&\$	17,1±2,6&\$	3,5±3,8

\* Примечание: & – достоверно относительно исхода; \$ – достоверно относительно физиологического раствора с добавлением твина-80.

Максимальное изменение показателей у бодрствующих крыс под влиянием вещества П-295 в дозе 50 мг/кг наблюдали через 10 минут после введения, когда наблюдали выраженное уменьшение значений МЛЖД (-31%), частоты сердечных сокращений (ЧСС) (-35%) и индексов энергетических затрат сердца (ИЭЗС) (-55%). В течение

ние эксперимента МЛЖД у бодрствующих крыс оставалось пониженным, при закономерном увеличении ЧСС и соответственно ИЭС.

#### Библиографический список

1. Биологическая активность производных 4-оксопиримидина с фрагментом  $\gamma$ -аминомасляной кислоты / А.В. Арльт, И.П. Кодониди, М.М. Магонов, М.Н. Ивашев // Регион. конф. по фармации фармакологии и подготовке кадров (54; 1999; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 1999. – С. 128.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Фисенко В.П., Арзамасцев Е.В., Бабаян Э.А. и др. – М.: Изд-во «Ремедиум», 2000. – 399 с.
3. Мурашев, А.Н. Руководство по экспериментальной физиологии кровообращения / Мурашев А.Н., Медведев О.С., Давыдова С.А. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1992. – 110 с.
4. Ching-Jiunn T. Antihypertensive effects of AT-112, a newly synthesized quinazoline derivative, in spontaneously hypertensive rats / Ching-Jiunn T., Shao-Yuan C., Pao-Luh T. // *Proceedings of the National Science Council.* – 1995. – № 19. – P. 159-165.

УДК 615.15:371.711:616.45-001.1/3

**И.В. Богдашев**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Оценка психо-эмоционального состояния студентов в процессе учебы и экстремальных ситуациях

Вопросы устойчивости людей к экстремальным ситуациям являются во многом ключевыми для понимания психологических механизмов эффективности и надежности профессиональной деятельности.

Проблема психической устойчивости студентов к экстремальным ситуациям находится в сфере изучения психологии труда, эргономики, гигиены труда, медицины.

Будущая профессиональная деятельность студентов претерпевает изменения в особых, неблагоприятных и экстремальных условиях труда. Экстремальные условия деятельности характеризуются постоянным действием интенсивных экстремальных факторов, представляющих потенциальную опасность.

Целью данной работы явилось изучение и последующая оценка уровня стрессоустойчивости, личностной тревожности и психической работоспособности во время экзаменационной сессии. Для этого использовались следующие методики: определение уровня психической работоспособности (по Крепелину), определение уровня личностной тревожности (по Спилбергеру-Ханину), определение эмоционального состояния – тест САН (самочувствие, активность, настроение), определение уровня стрессоустойчивости (Н.В. Киршева, Н.В. Рябчикова).

Оценка функционального состояния студентов основывается на совокупности признаков, характеризующих активность вегетативной нервной системы, уровень психо-эмоционального и психомоторного тонуса, и позволяет выделить 3 группы лиц:

1 группа – здоровые лица (функциональная норма), характеризуются наличием вегетативного баланса в покое, умеренным снижением или увеличением тонуса парасимпатической нервной системы, отсутствием симптомов дезадаптации в психо-эмоциональной сфере; данная реакция может быть охарактеризована как адаптивная (72%). Лицам, относящимся к этой группе, выдаются рекомендации по режиму труда и отдыха, режиму двигательной активности.

2 группа – лица с нарушениями вегетативного баланса, характеризуются напряжением в психо-эмоциональной сфере, с высоким уровнем тревожности, нейротизма, повышенной активностью симпатической нервной системы (24%). Психопрофилактическая помощь лицам, нуждающимся в корректировке индивидуально-психологических особенностей, состоит преимущественно в снятии высокого психо-эмоционального напряжения и связана с дифференцированным применением различных методов психологического воздействия. Выбору психопрофилактического метода способствуют данные психодиагностического исследования, позволяющие дать структурную характеристику особенностей личностей.

3 группа – лица со сниженным резервом адаптации, характеризуются бипериодическим переходным процессом, возможны нарушения вегетативного баланса, патологические стереотипы поведения (4%). Профилактические и оздоровительные мероприятия среди лиц, имеющих отклонения в состоянии здоровья проводятся в кабинете психологической коррекции, где обследуемые обучаются саморегуляции, подвергаются воздействию музыкотерапии, гипноза, фитотерапии, у-шу, йоги.

Вторая и третья группы характеризуют компенсаторный тип адаптивной реакции [4].

Исследования проведены на пятидесяти студентах. Способами, влияющими на психическую устойчивость, явились: психолого-педагогический, социально-психологический и валеологический.

Результаты проведенного исследования показали, что стрессоустойчивость студентов в большинстве случаев была выше среднего уровня (в среднем 35 баллов). При этом отмечался достаточно высокий уровень пси-

хической работоспособности (число выполненных операций составило 93,8 балла, число ошибок – 2,1). Состояние нервной системы в целом оценено испытуемыми как малоудовлетворительное, а уровень личностной тревожности – высокий (48,2 балла).

Таким образом, можно сделать вывод, что определение психо-эмоционального состояния студентов в процессе учебы и экстремальных ситуациях позволяет выделить три основные группы лиц по уровню личностной тревожности, психической работоспособности, стрессоустойчивости и эмоциональному состоянию и провести их психологическую коррекцию.

#### **Библиографический список**

1. Селье, Г. *Стресс без стресса* / Г. Селье. – М.: Прогресс, 1979. – 123 с.
2. Кричевский, Р.Л. *Социальная психология: личность и общение* / Р.Л. Кричевский. – М.: РАГС, 2000. – 158 с.
3. Казин, Э.М. *Основы индивидуального здоровья человека* / Казин Э.М., Блинова Н.Г., Литвинова Н.А. – М.: ВЛАДОС, 2000. – 192 с.
4. Казначеев, В.П. *Индивидуальные особенности адаптационных реакций у человека и проблемы донозологической диагностики* / В.П. Казначеев, Р.М. Бавский // *Адаптационные проблемы общей патологии: Тез. докл. Всесоюз. конф.* – Новосибирск, 1974. – Т. 2. – С. 2-9.

УДК 615.322:615.254.1

**В.Н. Бубенчикова, И.Л. Дроздова**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Сравнительное изучение диуретической активности экстракта сухого и настоя из листьев земляники лесной (*Fragaria vesca* L.)**

Род земляника насчитывает около 20 видов, из которых к медицинскому применению допущена только земляника лесная.

Земляника лесная (*Fragaria vesca* L.) – многолетнее травянистое растение, семейство розоцветные (Rosaceae), широко распространенное почти по всей Европейской части России (кроме крайнего севера, районов Причерноморья и низовьев Волги), на Кавказе и в Сибири [1,4]. Земляника лесная растёт в освещённых лесах, на лесных полянах, лугах, опушках, вырубках, в зарослях кустарников, реже – на сухих травянистых склонах, по обочинам дорог, по берегам рек в елово-пихтовых лесах [4].

В народной медицине листья этого растения нашли широкое применение как потогонное, витаминное, противовоспалительное, ранозаживляющее средство [4].

В настоящее время земляники листья входят в Государственный реестр лекарственных средств России в качестве спазмолитического, желчегонного, диуретического, гипогликемического орального, жаропонижающего, гиполипидемического, противомикробного, повышающего аппетит средства [2].

Нами был получен сухой экстракт из листьев земляники лесной как наиболее рациональный тип экстракта.

Использование суммарных сухих экстрактов вместо настоев и отваров более рационально и экономично, так как при этом обеспечивается максимальный выход биологически активных веществ из лекарственного сырья, повышается фармакотерапевтический эффект, облегчается проблема дозировки препарата. Таким образом, разработка и создание экстракционных препаратов из лекарственных растений является актуальной проблемой.

Цель данной работы заключалась в сравнительном исследовании диуретической активности сухого экстракта и настоя из листьев земляники лесной.

Объектами исследования явились сухой экстракт и настой из листьев земляники лесной (*Fragaria vesca* L.). Сырьё для получения препаратов заготавливали в Курской области в 2002-2003 гг. в период массового цветения растений.

Сухой экстракт получали путем фильтрационной экстракции воздушно-сухого измельченного сырья листьев земляники лесной 70% этиловым спиртом (1:5). Этиловый спирт удаляли на лабораторной установке с вакуумным насосом. Сгущенный экстракт досушивали при температуре 60°C.

Полученный сухой экстракт представляет собой гигроскопичный порошок светло-коричневого цвета, горьковатого вкуса, легко растворим в воде, практически нерастворим в органических растворителях.

Настои получали по методике ГФ XI [3], из сухого экстракта готовили 4% водный раствор.

Диуретическую активность изучали в эксперименте на белых крысах массой 180-200 г по методике В.В. Гацура [5].

Исследуемые препараты вводили однократно перорально через зонд (экстракт – в дозе 200 мг/кг, настой – в дозе 1 мл). Затем животные помещались в специальные мочевые камеры на сутки. Животные находились в свободном доступе к воде и пище. Через сутки определяли количество потребляемой воды и объем выделяемой мочи. Контролем являлись интактные крысы. В каждой группе использовали по 10 крыс.

Результаты обработаны статистически по ГФ XI [3].

Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние препаратов из листьев земляники лесной на диурез\*

Исследуемый препарат, доза	Количество мочи, мл	Увеличение диуреза	
		мл	%
Контроль	7,3±0,47	—	—
Настой, 1 мл	9,0±0,49*	1,7	23,29
Сухой экстракт, 200 мг/кг	9,9±0,77*	2,6	35,62

\* Примечание: «\*» – результаты статистически достоверны по сравнению с контролем (n=10, P<0,05)

В результате проведенных исследований установлено, что однократное введение сухого экстракта листьев земляники лесной в дозе 200 мг/кг увеличивает количество выделяемой мочи на 35,62% по сравнению с контролем; настой в дозе 1 мл увеличивает диурез на 23,29%.

Таким образом, показано, что сухой экстракт из листьев земляники лесной по диуретической активности не уступает водному извлечению – настою, что позволяет рекомендовать его в качестве мочегонного средства и расширить номенклатуру лекарственных форм из сырья земляники лесной.

#### Библиографический список

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / Под ред. П.С. Чикова. – М., 1976. – 340 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2000. – 1204 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Нудрангевые-Налобрангевые. – Л., 1987. – 326 с.
5. Сернов, Л.М. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.М. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.

УДК 615.835:616-056.52(470.638)

Л.А. Буркова, Ю.К. Василенко, В.П. Боряк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Санаторий «Родник», г. Пятигорск

### Влияние фитоаэроионизации на показатели метаболического, гормонального и гематологического статуса отдыхающих с повышенной массой тела

Ожирение в настоящее время является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о стремительном росте числа больных ожирением во всех странах. Ожирением страдают от 9 до 30% взрослого населения развитых стран мира. Наряду со столь высокой распространенностью ожирение является одной из основных причин ранней инвалидизации и летальности больных трудоспособного возраста [1]. Известно благоприятное воздействие на эту категорию больных курортного лечения [2] и фитотерапии [3]. Вместе с тем остается невыясненным механизм этого воздействия. В этой связи мы попытались выяснить динамику метаболического, гормонального и гематологического статуса лиц с ожирением, принимающих фитоаэроионизацию на пятигорском курорте.

Обследованы две группы отдыхающих санатория «Родник» пятигорского курорта. Одна численностью 69 человек получала лишь курортные лечебные факторы (контрольная группа), вторая численностью 59 человек дополнительно получала сеансы фитоаэроионизации (исследуемая группа). Обе группы схожи по возрастному и половому признакам. Возраст отдыхающих в группах колебался от 26 до 63 лет (в основном 40-45 лет). Основным диагнозом являлась вертеброгенная цервикалгия, часть исследуемых имела диагноз вертеброгенная люмбагия и гипертоническая болезнь.

Общей характеристикой для всех отдыхающих была повышенная масса тела: если в норме индекс массы тела по Броку [4] составляет 90-100%, то в обследуемых группах лиц он находился в пределах 110-202%. Большая часть отдыхающих в обеих группах имела вторую степень ожирения (130-160%). Лица в контрольной группе в качестве лечебного комплекса получали углекисло-сероводородные ванны, гидрокарбонатно-натриевую воду источника № 24, массаж, физиотерапевтические процедуры по показаниям, терренкур № 1, ЛФК, диету № 8, а в исследуемой группе дополнительно получали сеансы фитоаэроионизации.

Суть способа фитоаэроионизации заключалась в том, что в воздухе помещения, в котором отпускаются процедуры, распыляется мелкодисперсный аэрозоль водной эмульсии смеси эфирных масел: шалфея, лаванды и мяты в равных количествах. Из смеси масел готовили водную эмульсию при соотношении масло/вода – 1/1000. Заправляли этой водной эмульсией прибор (фитоаэроионизатор), который превращал водно-масляную эмульсию в мелкодисперсный аэрозоль. Процедуры проводились ежедневно в течение всего срока лечения (21

день) по 20-30 минут. Обследуемых располагали в комнатах отдыха на расстоянии 1,5-2 метра от фитоаэроионизатора в удобных креслах.

У всех отдыхающих до и после курортного лечения в крови определяли:

1) метаболические показатели с использованием наборов реактивов фирмы «HUMAN» – глюкозу натощак и толерантность к глюкозе (сахарную кривую), триглицериды, холестерин, бета-липопротеиды, аполипопротеиды В, альфа-липопротеиды, аполипопротеиды А;

2) гормональные показатели иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирм «Алкор», «ДАКО» – кортизол, тироксин, тиреотропный гормон (ТТГ), инсулин;

3) гематологические показатели согласно руководству [5] – гемоглобин, СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарную формулу.

Цифровые результаты исследований анализировались с привлечением методов статистической обработки с определением средней арифметической величины (М) и её средней ошибки (m), показателя существенной разницы (t), вероятности (P), проводимых путём сопоставления различных групп и в динамике на одной группе разностным методом.

Проведённый анализ показал, что в процессе курортного лечения наиболее лабильными оказались гематологические показатели.

Обращает на себя внимание увеличение под влиянием лечения гемоглобина в крови. В среднем по контрольной группе содержание гемоглобина до лечения составило 137 г/л, после – 141 г/л ( $t=2,3$ ;  $p<0,02$ ). В среднем по исследуемой группе содержание гемоглобина до лечения составило 138 г/л, а после лечения – 141 г/л. Достоверность изменений подтверждается статистической обработкой:  $t=2,82$ ;  $p<0,01$ . Одновременно у обследованных лиц обеих групп после лечения выявлено снижение величины СОЭ: в контрольной группе с 11,9 до 10,7 ( $t=2,1$ ;  $p<0,05$ ), в исследуемой с 11,6 до 10,2 ( $t=2$ ;  $p<0,05$ ). Заметных изменений общего количества лейкоцитов крови в обеих группах выявить не удалось. Некоторые изменения лейкоцитарной формулы наблюдались в исследуемой группе. Характерно достоверное увеличение количества лимфоцитов ( $t=2,04$ ;  $p<0,05$ ); снижение показателей проявилось на палочкоядерных лейкоцитах ( $t=2,15$ ;  $p<0,05$ ), которые в среднем по группе были на верхней границе нормы и выше нормы до лечения, и эозинофилах (уменьшение с 3,2 до 2,5 в среднем по группе;  $t=2,5$ ;  $p<0,02$ ). Заметных изменений со стороны сегментоядерных лейкоцитов и моноцитов не выявлено.

Приведенные результаты наблюдений указывают на происходящие в процессе курортного лечения положительные сдвиги, способствующие улучшению обеспечения тканей организма кислородом, снижению активности воспалительных процессов, повышению иммунологических свойств организма и нормализации адаптационных возможностей обследуемых.

Результаты исследования метаболических и гормональных показателей представлены на рис. 1 и 2.

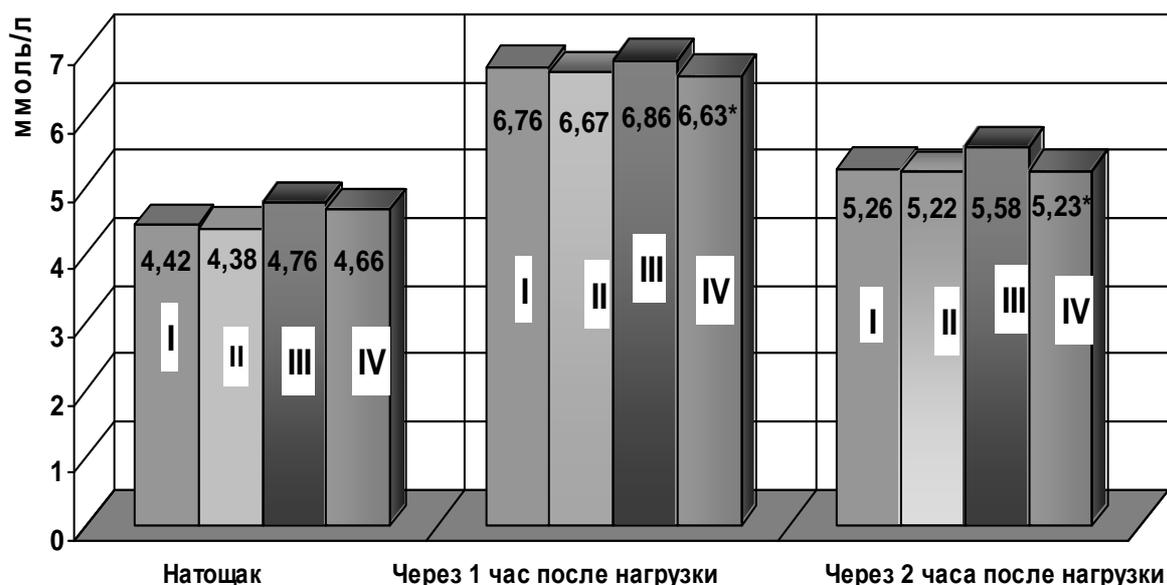
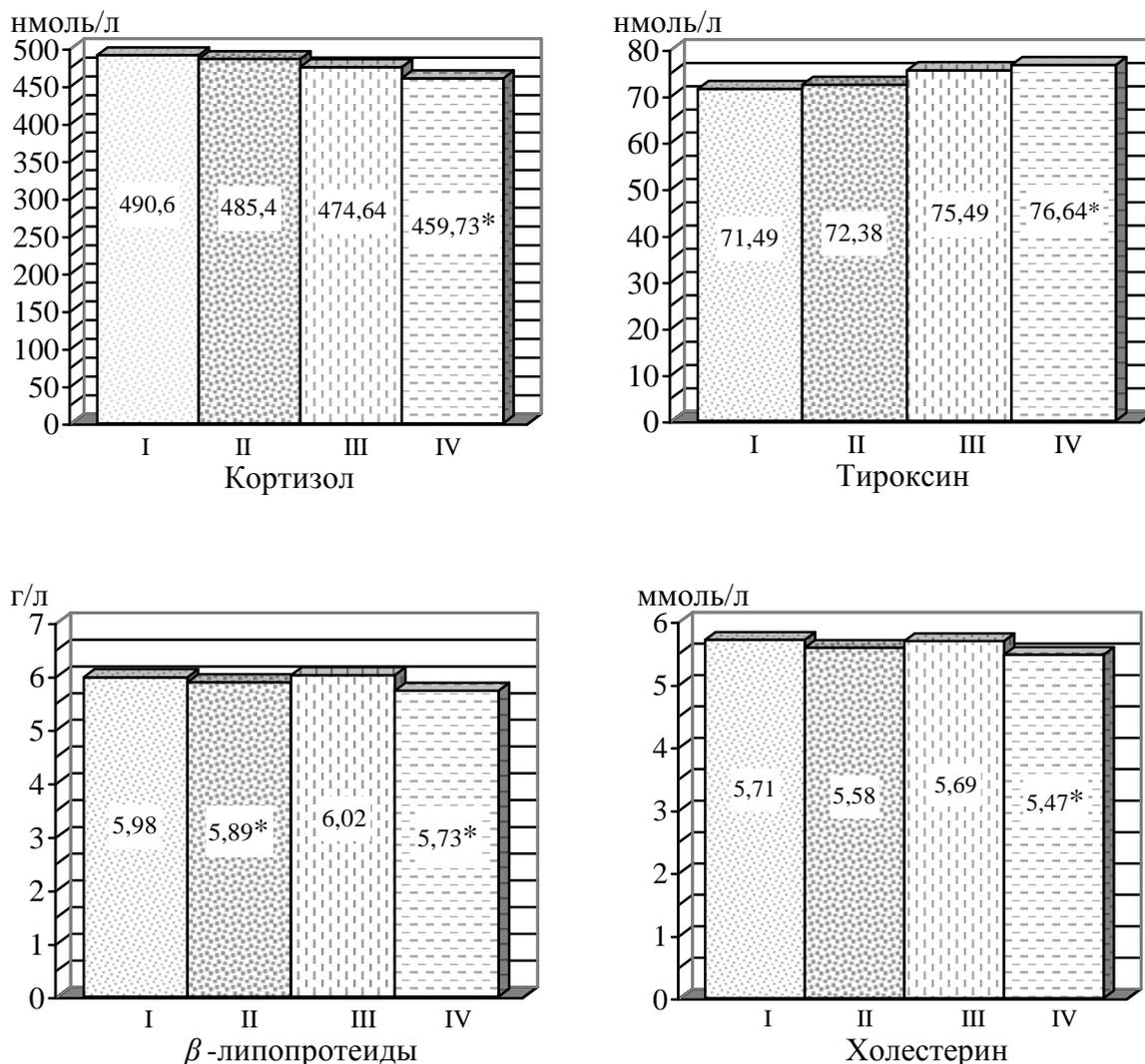


Рисунок 1 – Изменение уровня глюкозы в крови в ходе проведения теста толерантности к глюкозе в контрольной и исследуемой группах отдыхающих (по средним по группе данным): I – контрольная группа до лечения; II – контрольная группа после лечения



**Рисунок 2 – Изменение гормональных и липидных показателей в процессе лечения у больных с повышенной массой тела (по средним по группе данным): I – контрольная группа до лечения; II – контрольная группа после лечения; III – исследуемая группа до лечения; IV – исследуемая группа после лечения; \* – статистически достоверные изменения**

Уровень глюкозы в крови натощак до и после лечения у отдыхающих обеих групп находился в пределах нормы. Определение сахарной кривой выявило пониженную толерантность к глюкозе у лиц контрольной группы как до, так и после лечения. В исследуемой группе после лечения наблюдалось отчетливое снижение уровня глюкозы на первом и втором часу сахарной кривой (соответственно  $t=2,1$ ;  $p<0,05$  и  $t=2,79$ ;  $p<0,01$ ).

Благоприятная динамика наблюдалась в процессе лечения и со стороны показателей липидного обмена. В контрольной группе из 69 обследованных лиц у 22 (32%) уровень холестерина оказался выше нормы, а у трёх (4%) – на верхней границе нормы. После лечения эти цифры составили 18 и 5%. Изменение величины холестерина в среднем по группе после лечения носило недостоверный характер ( $t=1,83$ ;  $p>0,05$ ). Пять человек до лечения имели повышенные показатели триглицеридов, после лечения эта цифра изменилась до трёх человек, но в среднем по группе уменьшение триглицеридов оказалось недостоверным ( $t=1,38$ ;  $p>0,05$ ). Не обнаружилось существенных изменений показателей липопротеидов высокой плотности, аполипопротеидов В и А, которые в среднем по группам были в пределах нормы. Достоверные изменения наблюдались при определении бета-липопротеидов: до лечения у 28 обследованных лиц этот показатель был повышен (40,6%), после лечения по-

вышение сохранилось лишь у 24 человек (34,8%). Достоверность изменений подтверждается статистически:  $t=2,29$ ;  $p<0,05$ ).

Из 59 лиц в исследуемой группе у 17 (28,8%) уровень холестерина оказался выше нормы, а у трёх (5,1%) – на верхней границе нормы. После лечения эти цифры составили 12 и 5,1%. Изменения носили достоверный характер ( $t=2,1$ ;  $p<0,05$ ). Сходная картина наблюдалась и со стороны бета-липопротеидов – снижение в среднем по группе с 6,02 до 5,7 г/л ( $t=2,3$ ;  $p<0,02$ ). Из 59 обследуемых у 23 (39%) были повышены показатели бета-липопротеидов до лечения, после лечения – у 20 (33,9%). Со стороны аполипопротеидов, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов достоверных изменений не наблюдалось.

Описанная динамика свидетельствует о благоприятном влиянии курортного лечения на обмен холестерина и бета-липопротеидов у лиц с повышенной массой тела. К этому следует добавить, что индекс массы тела в среднем по группе обследованных лиц снизился со 145,4 до 145% ( $t=2,3$ ;  $p<0,02$ ). Отдыхающие обеих групп не имели заметных отклонений в гормональном статусе до лечения. Курортное лечение не отразилось существенным образом на гормональном статусе контрольной группы отдыхающих. Содержание в крови инсулина, ТТГ, тироксина, кортизола находилось в границах нормы и существенно не менялось при курортном лечении.

В то же время в исследуемой группе отдыхающих, дополнительно получавших фитоаэроионизацию эфирными маслами, обращает на себя внимание снижение уровня кортизола в крови (до лечения 474,6, после – 459,7 нмоль/л;  $t=2,48$ ;  $p<0,02$ ), что свидетельствует о повышении адаптированности и стрессоустойчивости обследуемых лиц. Из гормональных показателей обнаружено также статистически достоверное увеличение тироксина в крови (с 75,5 до 76,6 нмоль/л;  $t=2,2$ ;  $p<0,05$ ), с чем, по-видимому, можно связать небольшое уменьшение массы тела отдыхающих (рис. 2). Со стороны ТТГ и инсулина не было выявлено значительных изменений.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о благоприятном воздействии курортного лечения на лиц с повышенной массой тела. Включение в комплекс курортных факторов фитоаэроионизации способствует повышению его эффективности, которое выражается в оптимизации гематологических и гормональных показателей, повышении толерантности к сахарной нагрузке, снижении липидных показателей.

#### **Библиографический список**

1. Бутрова, С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении / С.А. Бутрова // *Лечащий врач*. – 1999. – Т. 5, № 7. – С. 32-36.
2. Крашеница, Г.М. Современные аспекты курортного лечения сахарного диабета / Крашеница Г.М., Самутин Н.М., Ботвинёва Л.А. – Пятигорск, 1996. – 57 с.
3. Боряк, В.П. Обоснование и эффективность применения новой медицинской технологии фитоаэроионизации для коррекции адаптационных нарушений с лечебной и диагностической целью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.П. Боряк. – Пятигорск, 1999. – 25 с.
4. Старкова, Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии / Н.Т. Старкова. – СПб.: Питер, 1996. – 544 с.
5. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 364 с.

УДК 615.32'451:582.949.27:581.6].015

**Ю.К. Василенко, А.А. Акопов, Н.В. Корж**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Фармакологические и ресурсоведческие исследования шалфея сухостепного**

Дикорастущие представители рода шалфей представлены на территории Северного Кавказа девятнадцатью видами [1]. Из них два вида: шалфей мускатный – *Salvia selarea* L. и шалфей эфиопский – *S. aethiopsis* L., применяются не только в народной, но и в официальной медицине. Шалфей лекарственный – *S. officinalis* L. – культивируется в качестве лекарственного сырья.

Шалфей сухостепной – *S. tesqicola* Klok. et Pobed. – является обычным растением юга России и на Ставрополье встречается практически во всех районах, кроме высокогорий, на травянистых склонах, лесных полянах, сухих лугах и в степях, от низменности до среднего пояса [2].

Это растение привлекло наше внимание тем, что оно широко применяется в народной медицине в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего и возбуждающего аппетит средства, а также при многих заболеваниях (неврозе сердца, неврастении, желудочных коликах, бронхите, гипергидрозе), наружно при ангинах, стоматитах, пародонтозе, хронических кожных заболеваниях [3].

Установлена антимикробная активность сухих экстрактов (водного и спиртового) из надземной части этого растения, которая очень близка по действию к экстрактам из листьев шалфея лекарственного. Показано также его антигипоксическое, ранозаживляющее, анальгезирующее и седативное влияние. Вместе с тем, остаётся ряд нерешенных вопросов, необходимых для оценки лекарственных свойств шалфея сухостепного. В этой связи, в нашей работе поставлена цель изучить противовоспалительное, противовосвезное, антацидное и пепсиноингибирующее действие шалфея сухостепного в сопоставлении с действием шалфея лекарственного.

Объектами исследования являлись настои надземной части шалфея сухостепного и листьев шалфея лекарственного.

Противоязвенное действие извлечений оценивали на экспериментальной модели язвообразования (язвенном гастрите), которую создавали путём перорального введения в желудок ацидин-пепсина в дозе 1 таблетка (0,5 г) на животное в 2 мл воды, сочетаемое с подкожным введением гистамина (0,3 мг на крысу) и последующим разовым электрическим разрядом (220 V). Предварительно крыс (по 8 крыс в группах с шалфеем сухостепным и шалфеем лекарственным) запаивали настоями по 2 мл на животное (100 мг/кг при пересчете на сухой остаток) в течение 12 дней. Контрольную группу крыс (8 крыс) запаивали физиологическим раствором (по 2 мл на животное). Животные находились в стандартных условиях вивария. На 13 день опыта крыс отсаживали без подстилки, воды, корма и продолжали вводить в течение двух дней настои или физиологический раствор контрольной группе в сочетании с воздействием язвообразующих факторов. В эти дни у животных прослеживалась динамика формалинового отека лапы. Для этого им субплантарно вводили 0,1 мл 2% раствора формалина и измеряли объём лапы с помощью онкометра до введения и через каждые 30 минут в течение 3 часов после введения формалина. На 16 день опыта животных забивали путём декапитации под легким эфирным наркозом. Извлекали желудок, перевязывали его на уровне пищевода и двенадцатиперстной кишки. Желудок промывали 30 мл (по 10 мл 3 раза) дистиллированной водой, собирали промывные воды, фильтровали. В промывных водах определяли протеолитическую активность биуретовым методом путём постановки проб, содержащих 0,5 мл промывных вод и 0,5 мл 1% раствора альбумина после 1 часа термостатирования, а также содержание кислотных компонентов желудочного сока с помощью титрования 0,1 М раствором натрия гидрокарбоната. Желудок вскрывали и визуально подсчитывали дефекты (язвы) и общий вид слизистой. Результаты опыта обрабатывали методом вариационной статистики. Полученные данные были статистически достоверными.

Проведённые эксперименты показали, что водные извлечения из шалфея лекарственного и из шалфея сухостепного обладают выраженной фармакологической активностью.

Если в контрольной группе у животных слизистая желудка была резко гиперемирована, отмечались кровоизлияния в стенку желудка и обнаруживались дефекты слизистой в количестве  $10,3 \pm 0,4$  и диаметром до 3 мм, то у животных, запаиваемых настоями, слизистая желудка оказалась менее гиперемированной, имелись точечные кровоизлияния, а количество дефектов слизистой составляло  $1,8 \pm 0,2$  диаметром до 1 мм в опытах с шалфеем сухостепным и  $1,9 \pm 0,2$  диаметром до 3 мм в опытах с шалфеем лекарственным.

Такие изменения в состоянии слизистой желудка сочетались с резким снижением кислотных компонентов желудочного содержимого (рис. 1) и падением его протеолитической активности (рис. 2), что, по-видимому, могло в определённой мере послужить причиной наблюдавшегося гастропротекторного эффекта шалфеев.

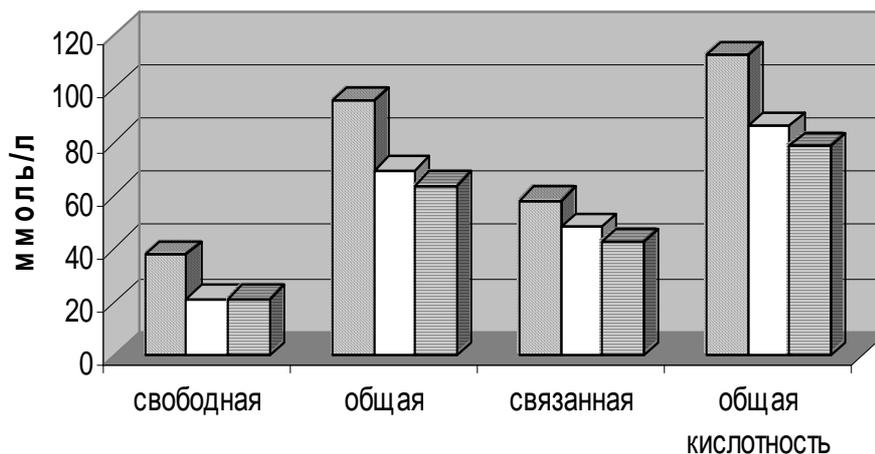
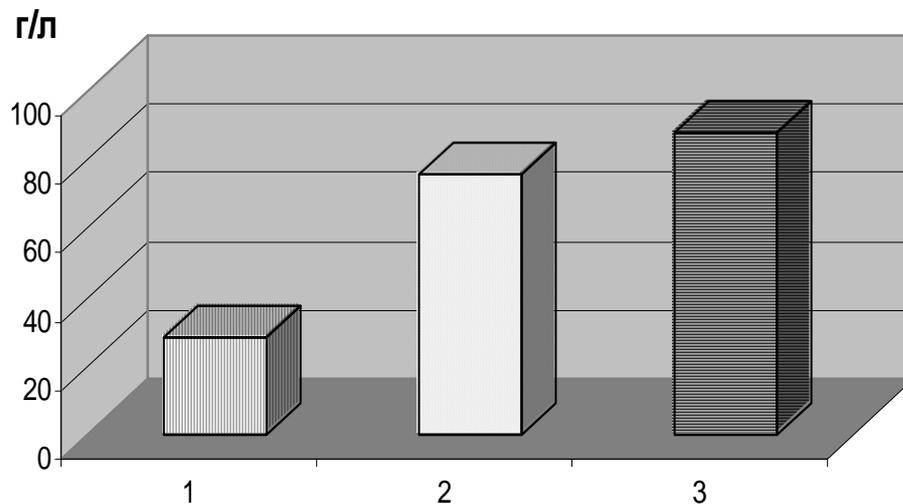
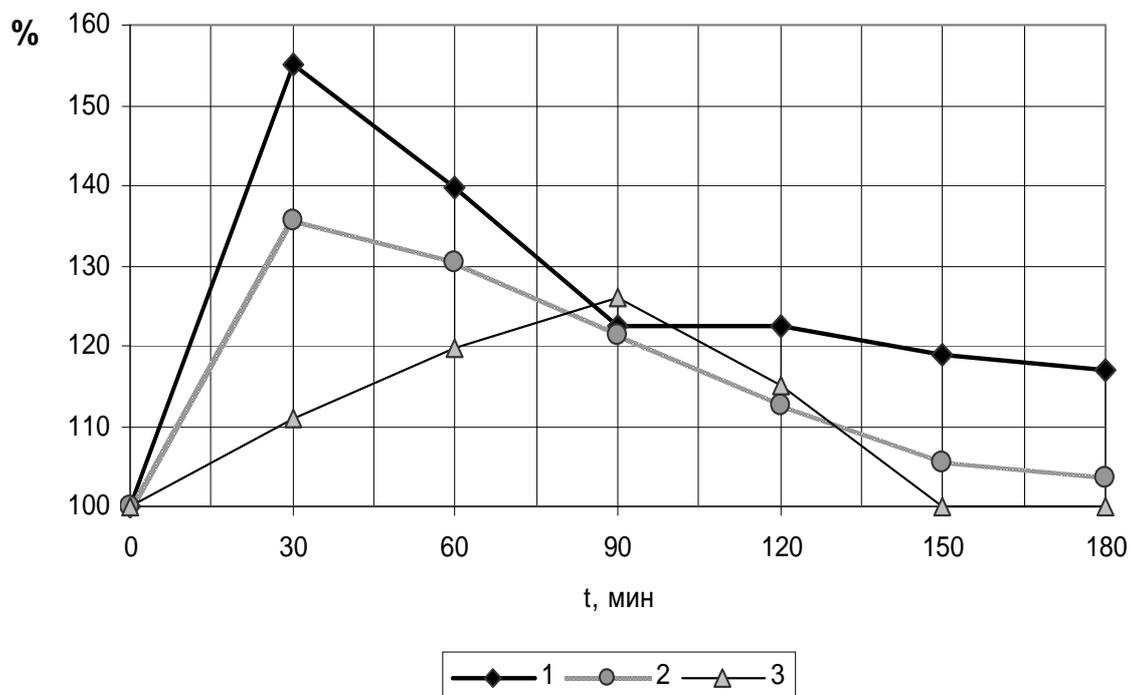


Рисунок 1 – Антацидное действие шалфеев сухостепного и лекарственного: 1 – контроль (физиологический раствор); 2 – настой шалфея лекарственного; 3 – настой шалфея сухостепного



**Рисунок 2 – Влияние настоев шалфеев на протеолитическую активность желудочного содержимого (по изменению содержания белка в пробе, г/л): 1 – контроль (физиологический раствор); 2 – настой шалфея лекарственного; 3 – настой шалфея сухостепного**

Наряду с гастропротекторным, введение настоев шалфеев оказало противовоспалительное действие (рис. 3), характеризовавшееся угнетением экссудативной фазы воспаления, причём значительно более выраженное при применении шалфея сухостепного.



**Рисунок 3 – Противовоспалительное действие шалфеев (по изменению объема лапки в %): 1 – контроль (физиологический раствор); 2 – настой шалфея лекарственного; 3 – настой шалфея сухостепного**

Таким образом, проведённые эксперименты показали высокую фармакологическую активность настоев шалфея сухостепного не только не уступающую, но в ряде случаев превышавшую активность настоев шалфея лекарственного. Это позволяет сделать вывод, что шалфеем сухостепной является растением, перспективным для медицинского исследования, и это ставит вопрос о его сырьевой базе.

Исследование сырьевой базы представителей этого рода проводились и ранее. Однако данные по ресурсам шалфея сухостепного на территории Северного Кавказа отсутствуют.

Учитывая этот фактор, в 2003 году, нами было проведено ресурсное исследование сырьевой базы травы шалфея сухостепного на территории некоторых районов Ставропольского края.

Шалфеем сухостепной произрастает на малогумусных и обыкновенных незасоленных черноземах, на гликофитных лугах и степях [4]. По данным наших исследований основные заросли шалфея сухостепного сосредоточены в ковыльно-типчаковом разнотравье с байрачными лесами и в лесостепи Ставропольской возвышенности. В сообществах преобладают: тысячелистник обыкновенный – *Achillea millefolium*, герань луговая – *Geranium pratense*, подорожник ланцетный – *Plantago lanceolata*, ковыль красивейший – *Stipa pulcherrima* и др.

Запасы шалфея сухостепного определяли согласно официальным рекомендациям на конкретных зарослях [5].

Для определения урожайности закладывали учётные площадки по правому берегу реки Егорлык, у перекрестка дорог трассы Невинномысск – Ставрополь и дороги на станицу Темнолесскую. Урожайность определяли методом учётных площадок. Средняя урожайность травы шалфея сухостепного составляет  $2,8 \pm 0,36$  т/га в пересчёте на воздушно-сухое сырьё. Основные заросли шалфея сухостепного, представляющие интерес для заготовки, располагаются на Ставропольской возвышенности, на территории Кочубеевского, Шпаковского, Грачевского и Изобильненского районов. На участке в пойме реки Егорлык площадь зарослей составляет 120 га. Возможный ежегодный объём заготовок составляет 83,3 т.

#### **Выводы**

1. Настои шалфея сухостепного, равно как и шалфея лекарственного, обладают гастропротекторным действием, заключающимся в способности повышать устойчивость слизистой оболочки желудка к деструкции, снижению кислотных компонентов и протеолитической активности желудочного сока у животных с язвенным гастритом.
2. На Ставрополье имеется достаточная сырьевая база шалфея сухостепного, позволяющая проводить ежегодный объём заготовок этого растения порядка 83,3 т.

#### **Библиографический список**

1. Галушко, А.И. *Флора Северного Кавказа. Определитель: В 3 т. / А.И. Галушко.* – Ростов н/Д: Изд-во Ростовского университета, 1980. – Т. 3. – С. 328 с.
2. *Флора СССР.* – М. – Л., 1954. – Т. 21. – С. 345-346.
3. *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae-Lobeliaceae.* – СПб., 1991. – 360 с.
4. *О состоянии окружающей природной среды Ставропольского края в 1996 г.: Государственный доклад.* – Ставрополь: Ставрополье, 1997. – С. 64.
5. *Методика определения запасов лекарственных растений / Под ред. А.А. Крыловой.* – М.: ЦБНТИ лесхоза, 1986. – С. 51.

УДК 615.015.1:576.851.252

**В.В. Ватулин**

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

### **Влияние температуры и концентрации местных анестетиков в растворах на колониообразующую активность золотистого стафилококка**

Гнойно-воспалительные заболевания различных частей тела занимают одно из ведущих мест среди хирургических болезней. Достаточно распространенным возбудителем гнойных процессов в тканях является золотистый стафилококк. Помимо различных антисептиков, часто область гнойного воспаления подвергается воздействию местных анестетиков (с целью анестезии), а также локальному изменению температуры (нагревание либо охлаждение области поражения). Роль температурных режимов концентрированных растворов местных анестетиков в судьбе микробной популяции недостаточно изучена [1,2,3].

В связи с этим, целью нашей работы явилось выяснение возможности достижения противомикробного действия с помощью местных анестетиков и температурного воздействия. Для этого нами в условиях *in vitro* исследована колониообразующая активность патогенных штаммов золотистого стафилококка в зависимости от температурных режимов культивирования и от концентрации растворов новокаина и лидокаина гидрохлорида.

Экспериментальное микробиологическое исследование противомикробной активности антибиотиков проведено при их различной концентрации и температурных режимах культивирования золотистого стафилококка в условиях лицензированной бактериологической лаборатории. В работе были использованы музейные культуры бактерий золотистого стафилококка, которые по своим морфологическим и физиологическим характеристикам соответствовали эталонным штаммам ГИСК им А.С. Тарасевича. В чашках Петри с питательными средами исследована колониообразующая активность и жизнеспособность колоний при различных температурных режимах, а также при действии растворов новокаина и лидокаина гидрохлорида в различных концентрациях.

В качестве питательной среды использована среда № 3 АГВ. Диски диаметром 6 мм для пропитывания растворами местных анестетиков изготовлены из фильтровального картона (ГОСТ № 6722-65). Указанные картонные диски пропитывались растворами новокаина в концентрации 2, 5 или 10% и растворами лидокаина гидрохлорида в концентрации 2 или 10% и наносились на суточные колонии изучаемой культуры. Для этого стандартную взвесь бактериальной культуры в физиологическом растворе хлорида натрия при рН 7,4 объёмом 1 мл вносили в стерильных условиях в стерильную чашку Петри стандартной величины с диаметром 100 мм. Затем сразу приливали к ней 10-15 мл тёплой жидкой питательной среды и через 2-3 минуты равномерного покачивания ставили в термостат для инкубации на протяжении суток при определённой температуре.

Через сутки анализировали состояние чашек и питательной среды с развившимися в ней колониями. В опытах использованы чашки, в которых колонии располагались диффузно. При этом исходили из того, что каждая колония представляет собой потомство одной микробной клетки исходной микробной взвеси.

На поверхность питательной среды каждой чашки в стерильных условиях накладывалось одновременно 5 дисков, пропитанных растворами местных анестетиков указанных выше концентраций. Схема изучения чувствительности микроорганизмов к анестетикам включала создание следующих температурных режимов культивирования колоний: 20, 37 и 42°C.

Жизнеспособность (интенсивность роста) колоний определялась через 24 часа инкубации по плотности колоний на единицу площади поверхности питательной среды чашки Петри, которая выражалась в КОЕ (колониообразующих единицах). Противомикробная активность растворов местных анестетиков определена по диаметру зоны задержки роста колоний вокруг соответствующего диска, пропитанного тем или иным анестетиком в той или иной концентрации. Диаметр зоны задержки роста колоний определялся визуально с помощью измерительной линейки и выражался в миллиметрах.

Проведённые исследования колониообразующей активности золотистого стафилококка при различных температурных режимах культивации позволили выявить вполне определённую термозависимость. Так, в условиях гипотермии интенсивность роста колоний *S. aureus* статистически достоверно уменьшается. В то же время с повышением температуры инкубации (в наших исследованиях до 42°C) возрастает и колониообразующая активность золотистого стафилококка.

Изучение противомикробной активности растворов местных анестетиков выявило её наличие при достижении ими повышенной концентрации, причём выраженность бактериостатического эффекта исследованных растворов местных анестетиков оказалась прямо пропорциональной их концентрации (наибольшим антимикробным действием обладали 10% раствор новокаина и 10% раствор лидокаина гидрохлорида). Кроме того, проведённые исследования жизнеспособности колоний суточной культуры золотистого стафилококка под влиянием указанных растворов местных анестетиков в условиях гипо-, нормо- и гипертермии показали, что устойчивость колоний *S. aureus* к бактериостатическому действию лекарственных средств зависит не только от концентрации последних, но и от температурного режима: гипотермия повышает, а гипертермия понижает устойчивость колоний золотистого стафилококка к концентрированным растворам новокаина и лидокаина гидрохлорида.

#### **Библиографический список**

1. Дейкина, Н.В. Влияние температурного режима и концентрации некоторых химиотерапевтических средств на их противомикробное действие *in vitro* и при гнойно-воспалительных процессах придатков матки: Автореф. ... канд. мед. наук / Н.В. Дейкина. – Саранск, 2004. – 21 с.
2. Ураков, А.Л. Локальная гипо- и гипертермия как клинический фактор фармакодинамики местных анестетиков / А.Л. Ураков, Л.С. Дионесова, А.В. Пинегин // Клиническая фармакология, 25 лет: Материалы Международ. конф. – М., 1997. – С. 85.
3. Ураков, А.Л. Местное действие лекарственных средств в охлажденных участках тела // А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, Е.А. Кравчук // Фармакология и современная медицина: Тезисы правления РНОФ 19-21 окт. 1999 г. – СПб., 1999.

УДК 615.322:547.913.015:576.211

Д.Д. Винюков, М.П. Яковлева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение антибактериальной активности эфирных масел полыни однолетней и тысячелистника широколопастного

Среди многообразия инфекционных патологий, распространённых в настоящее время, следует выделить туберкулёз как одну из наиболее часто встречающихся и вместе с тем наиболее опасных для человека хронических инфекций. В течение последних лет в Российской Федерации отмечается резкое ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу [1,2]. Рост заболеваемости туберкулёзом обусловлен появлением устойчивых форм микобактерий на фоне снижения резистентности макроорганизма и развитии побочных токсико-аллергических реакций на основные противотуберкулёзные препараты, что затрудняет проведение эффективной химиотерапии. Сложившаяся ситуация побуждает искать новые вещества, перспективные для лечения туберкулёзной инфекции. В связи с этим нас заинтересовала возможность изучения на противотуберкулёзную активность эфирных масел полыни однолетней и тысячелистника широколопастного. Основанием для испытаний является положительный результат ранее проведенных предварительных исследований (компьютерный прогноз противотуберкулёзной активности, выполненный с использованием алгоритма MATRIX). Исследование проводилось на базе Пятигорского противотуберкулёзного диспансера. Материалом для испытания являлись микобактерии туберкулёза (МБТ), выделенные непосредственно у больных, находящихся на лечении в диспансере. Для определения устойчивости МБТ применялся ускоренный нитрат-редуктазный метод, разработанный в ЦНИИ туберкулёза РАМН. Для определения использовалась среда Левнштейна-Йенсена, в которую перед свёртыванием вносили противотуберкулёзные препараты в пороговых (минимальных терапевтических) концентрациях, ингибирующих рост штаммов МБТ, а испытуемые вещества – в средних от этих концентраций дозах.

Таблица 1 – Результаты испытаний эфирных масел (7,8) и стандартных препаратов (1-6) в отношении штаммов МБТ\*

Код штамма МБТ	Стрептомицин – 10 мг/мл	Изониазид – 2 мг/мл	Канамицин – 45 мг/мл	Рифампицин – 20 мг/мл	Этамбутол – 7,5 мг/мл	Протионамид – 30 мг/мл	Масло п. однолетней – 20 мг/мл	Масло т. широколопастного – 20 мг/мл
2435	+	—	+++	+++	—	++	—	+++
2316	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2380	+	++	—	+	—	—	—	—
1730	+	+++	++	+++	+++	+++	+	++
2352	+	—	+++	++	+++	—	+	+++
2314	+	+++	+++	++	++	+++	+++	+++
1874	+	—	—	—	—	—	+++	+++
3149	+	+++	—	—	+	+++	+++	+
1829	+	—	—	—	++	—	++	+
2162	+	—	+	+++	+++	+	+	+++

\* Примечание: (-) – отсутствие роста МБТ; (+) – скудный рост; (++) – умеренный рост; (+++) – массивный рост.

Как видно из результатов анализа, исследуемые эфирные масла проявили выраженную противотуберкулёзную активность, что вызвало интерес к проведению дальнейшего изучения антимикробной активности на различных возбудителях других инфекционных патологий. Анализ проводился на базе микробиологической лаборатории лечебно-профилактического учреждения (санатория) «Ленинские скалы» по стандартной методике определения чувствительности к антимикробным препаратам. В качестве материала для исследования использовались культуры микроорганизмов, выделенные от больных. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Культуры	Эфирные масла	
	т. широколопастного	п. однолетней
<i>E. faecalis</i>	12*	0
<i>Candida sp.</i>	11	0
<i>Klebsiela sp.</i>	10	8
<i>Pseudomonas sp.</i>	8	11
<i>E. coli</i>	12	12
<i>S. aureus</i>	16	0

\* Примечание: зона угнетения роста, мм.

Как следует из результатов исследования, эфирное масло т. широколопастного обладает более выраженной антибактериальной активностью, в некоторых случаях приближающейся к активности широко используемых антибиотиков. Эфирное масло полыни однолетней проявило антибактериальную активность только против следующих культур микроорганизмов: *Klebsiela sp.*, *Pseudomonas sp.*, *E. coli*.

В заключение можно сказать, что исследуемые вещества, в особенности эфирное масло тысячелистника широколопастного, являются перспективными в качестве потенциальных противотуберкулёзных и/или антимикробных препаратов (предпочтительный путь введения, на наш взгляд, ингаляция).

#### Библиографический список

1. Козулицына, Т. Н. Методические указания по применению унифицированных микробиологических методов исследований при туберкулезе / Козулицына Т.Н., Смолянская А.З., Москвитина М.Г. – М., 1978. – С. 72.
2. Микробиологическая диагностика туберкулеза и микобактериозов / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – С. 102-128.

УДК 615.28.015.076.7

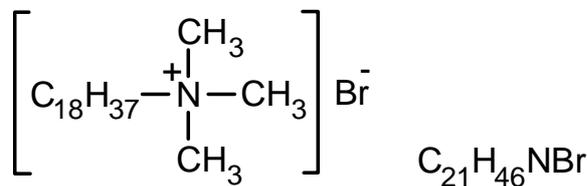
**М.В. Гаерилин, Е.В. Симонян, Е.Ю. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, Н.В. Благоразумная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Изучение антимикробной активности бактерицида

Одной из актуальных задач фармации является поиск новых антимикробных средств, обладающих комплексным биоцидным действием, т.е. активных в отношении вирусов, бактерий и грибов. Поиск таких соединений может быть перспективным в ряду четвертичных аммониевых оснований, среди которых следует выделить триметилоктадецил аммония бромид (возможно применение и других солей этого вещества). Данное соединение предложено ГНУ «Ставропольский НИИ животноводства и кормопроизводства» (В.П. Николаенко) в качестве ветеринарного препарата и получило рабочее название «бактерицид».

Бактерицид представляет собой пастообразную массу от светло-жёлтого до светло-коричневого цвета с характерным запахом; препарат содержит 15-25% воды. Бактерицид легко растворим в воде с образованием опалесцирующих, сильно пенящихся растворов.



Целью настоящей работы было изучение антимикробной активности препарата бактерицид, исследования проводили согласно [1]. Для выполнения поставленной задачи определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и минимальную биоцидную концентрацию (МБК) по отношению к выбранным штаммам бактерий и грибов.

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) препарата бактерицид проведено на жидкой питательной среде (ПС) № 8 и на жидкой ПС Сабуро (для определения антигрибковой активности) [2].

Концентрация препарата изменялась от 100 до 0,195 мкг/мл. Величина посевной дозы составляла  $10^7$ ,  $10^5$  и  $10^3$  КОЕ/мл. Пробирки инкубировали при  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение суток и из пробирок, где визуально было отмечено отсутствие роста, проводили пересевы на твёрдую питательную среду № 1 для установления МБК. В качестве тест-культур использовали штаммы патогенных микроорганизмов *Ps. aeruginosa ATCC 9027*, *St. aureus ATCC*

6538 P, *E.coli*, *Candida albicans* ATCC 885-653 и *Asp. niger* ВКМ F-1119. Штаммы получены из Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича в 2002 году. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации бактерицида по отношению к *Ps. Aeruginosa*\*

Доза, КОЕ/мл	Концентрация, мкг/мл									
	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,780	0,390	0,195
10 <sup>3</sup>	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
10 <sup>5</sup>	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
10 <sup>8</sup>	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\* Примечание: «+» – наличие роста; «—» – отсутствие роста.

Как следует из представленных результатов, бактерицид проявляет антимикробную активность по отношению к *Ps. aeruginosa* (величина МИК составляет 12,5-50 мкг/мл в зависимости от посевной дозы).

Аналогичным образом проводили изучение МИК бактерицида в отношении *St. aureus* и *E.coli*, а изучение МИК в отношении *Candida albicans* и *Asp. niger* проводили с использованием в качестве ПС жидкой питательной среды Сабуро. Результаты представлены в табл. 2-5.

Таблица 2 – Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации бактерицида по отношению к *E. coli*.

Доза, КОЕ/мл	Концентрация, мкг/мл									
	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,780	0,390	0,195
10 <sup>3</sup>	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
10 <sup>5</sup>	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
10 <sup>8</sup>	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 3 – Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации бактерицида по отношению к *St. aureus*

Доза, КОЕ/мл	Концентрация, мкг/мл									
	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,780	0,390	0,195
10 <sup>3</sup>	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
10 <sup>5</sup>	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
10 <sup>8</sup>	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 4 – Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации бактерицида по отношению к *Candida albicans*

Доза, КОЕ/мл	Концентрация, мкг/мл									
	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,780	0,390	0,195
10 <sup>3</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
10 <sup>5</sup>	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
10 <sup>8</sup>	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+

Таблица 5 – Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации бактерицида по отношению к *Asp. niger*

Доза, КОЕ/мл	Концентрация, мкг/мл									
	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,780	0,390	0,195
10 <sup>3</sup>	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
10 <sup>5</sup>	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
10 <sup>8</sup>	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+

Установлено, что бактерицид обладает антимикробной активностью по отношению к *E. coli* (величина МИК составляет 6,25-25 мкг/мл), *St. aureus* (величина МИК составляет 6,25-25 мкг/мл), *Candida albicans* (величина МИК составляет 0,39-1,56 мкг/мл) и *Asp. niger* (величина МИК составляет 0,78-3,125 мкг/мл).

Следующим этапом исследования было определение минимальной биоцидной концентрации (МБК). Для этого из пробирок, где визуально было отмечено отсутствие роста микроорганизмов, делали пересев на твёрдую питательную среду № 1 (для микроорганизмов) и твёрдую питательную среду № 2 (для грибов) и инкубировали в течение суток. При этом установлено, что величина МБК бактерицида по отношению к *Ps. aeruginosa* составляет 50-100 мкг/мл в зависимости от посевной дозы, по отношению к *E. coli* – 50-100 мкг/мл, по отношению к *St. aureus* – 50-100 мкг/мл, по отношению к *Candida albicans* – 0,78-3,125 мкг/мл, а по отношению к *Asp. niger* – 3,125-12,5 мкг/мл.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР: В 2 вып. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 210-225.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Под ред. В.П. Фисенко. – М.: ЗАО «ИИА Ремедиум», 2000. – С. 264-273.

УДК 615.014+615.322:615.3+615.3+615.46

Л.И. Гагулашвили, В.Ф. Охотникова, В.А. Быков

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

### Лекарственные формы сангвиритрина и их использование в медицине

Сангвиритрин разрешён для применения в медицинской практике в качестве наружного антимикробного средства в виде 1% линимента, 0,2% водно-спиртового раствора и 0,1-0,001% водных растворов, приготавливаемых ex tempore, при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек у взрослых и детей.

В настоящее время разработаны и внедрены в фармацевтическую промышленность лекарственные формы сангвиритрина: 0,2% водно-спиртовой раствор, таблетки по 0,005 г для приготовления 0,1-0,001% водных растворов, глазные плёнки, биопластырь коллагеновый антисептический, содержащий 0,5% сангвиритрина, а также комплексный препарат «Санглирен» на основе биodeградируемого полимера (тонкие эластичные коллагеновые плёнки), импрегнированного сангвиритрином, обладающий репаративными, противовоспалительными и антимикробными свойствами. В последнем случае обеспечивается максимальный терапевтический эффект, заданная продолжительность высвобождения лекарственного вещества и отсутствие побочного действия. Препарат обладает ранозаживляющими свойствами.

Разработаны также гигиенический лосьон для ухода за кожей лица, зубной эликсир для ухода за полостью рта и зубные пасты с сангвиритрином и т.д. Предложено использование субстанции сангвиритрина для приготовления антимикробных материалов с пропиткой сангвиритрином: перевязочных материалов, тампонов, салфеток, медицинской одежды и других изделий профилактической защиты, а также для обработки различных хирургических изделий. Импрегнированная сангвиритрином одежда и другие шовные материалы найдут применение в лечебных учреждениях, в армейских подразделениях, в службе по ликвидации чрезвычайных ситуаций, в производственных и бытовых условиях. Особенно целесообразно использование такой одежды в условиях Крайнего Севера и Сибири для сохранения здоровья людей, находящихся в экстремальных условиях труда и быта (геологов, нефтяников, лесорубов и других, работающих в группах риска), а также для нужд российской армии, МВД, пограничных войск.

Учитывая преимущества сангвиритрина, а именно высокую терапевтическую эффективность, действие на лекарственно-резистентные микробы, хорошую переносимость, а также тот факт, что наряду с действием на болезнетворные агенты, он не влияет на нормальную микрофлору человека, можно говорить о том, что сангвиритрин – препарат нового поколения.

Преимуществом этого препарата является отсутствие побочных эффектов со стороны многих систем и органов при длительном использовании.

Каждый новый лечебный препарат, разработанный для медицинской практики, в том числе и сангвиритрин антимикробного действия, должен удовлетворять целому ряду свойств и качеств: он должен обладать хорошим лечебным эффектом, иметь преимущества перед известными средствами, не оказывать вредного влияния на организм больного, не вызывать отрицательных побочных явлений.

Нами разработана лекарственная форма – таблетки с кишечнорастворимым покрытием для лечения больных дизентерией, сальмонеллёзом, пищевыми токсикоинфекциями, дисбактериозом и бактерионосительством.

Ведущие клиники России оценили сангвиритрин как одно из эффективных современных антимикробных средств местного и общерезорбтивного действия для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний. Сангвиритрин разрешён для применения у детей и взрослых.

Изучение переносимости и эффективности кишечнорастворимых таблеток сангвиритрина в качестве антимикробного средства общерезорбтивного действия проведено в 5 лечебных учреждениях на 430 больных, из них 207 взрослых пациентов в возрасте от 15 до 85 лет и 223 детей в возрасте от 1 года до 14 лет. Все клиники подчеркивают, что сангвиритрин в виде таблеток с кишечнорастворимым покрытием при приёме внутрь в терапевтических дозах обладает хорошей переносимостью у детей и взрослых, не оказывает местных и общих отрицательных явлений на организм больного, не приводит к аллергии и другим побочным действиям.

#### Библиографический список

1. Санглирен - растительное ранозаживляющее средство на основе биодegradуемого полимера / В.А. Быков, С.А. Вичканова, Г.А. Реброва и др. // Человек и лекарство: Тез докл. 5 Рос. нац. конгр. 21-25 апреля 1998 г. – М., 1998. – С. 353.
2. Перспективы применения кишечнорастворимой формы антимикробного растительного препарата сангвиритрина / С.А. Вичканова, В.В. Адгина, Л.В. Погорельская и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. 2 Рос. нац. конгр. 10-15 апреля 1995 г. – М., 1995. – С. 232.
3. Пат. № 2035905 РФ. Гигиенический лосьон для ухода за кожей лица / Сурикова Э.М., Коган В.И., Тохтабаева, Г.М. (РФ). – № 930091534; Заявлено 17.02.93; Оpubл. 27.05.95.

УДК 615.225.015:618.8–092.9

**Л.М. Гаевая, Л.Е. Назарова, М.Д. Гаевый**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние антагонистов ренин-ангиотензиновой системы на неврологический статус крыс после инсульта

Целью исследования явилось изучение действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприла, эналаприла) и блокатора ангиотензиновых рецепторов (лозартана) на неврологический статус крыс до и после ишемии головного мозга, вызванной ранее описанной методикой [1]. В качестве препарата сравнения был выбран кавинтон.

О состоянии неврологического статуса животных судили [2] по ориентировочно-исследовательской, двигательной и эмоциональной активности (тест «открытое поле»); тесту условной реакции пассивного избегания (УРПИ); тесту экстраполяционного избегания (ТЭИ) и координации движений (тест вращающегося стержня). Исследуемые препараты вводили внутрибрюшинно в дозах 2-5 мг/кг 1-2 раза в сутки в течение 7 дней. В контрольных опытах вводили эквивалентный объем (0,5 мл) физиологического раствора.

Результаты опытов показали, что в условиях «открытого поля» антагонисты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не вызывали существенных изменений ориентировочно-исследовательской, двигательной и эмоциональной активности животных до ишемии. Кавинтон вызывал некоторое уменьшение стереотипных движений груминга, что можно расценить как ослабление эмоциональной напряженности крыс.

В постшемическом периоде контрольных опытов отмечено понижение двигательной активности животных, о чем свидетельствует уменьшение числа пересеченных квадратов. Снижалась также познавательная активность (уменьшение числа вертикальных стоек и заглядываний в отверстие) и эмоциональное состояние животных (уменьшение актов груминга). Эти нарушения наиболее ярко проявились в течение первых дней после ишемии и в последующие сутки несколько ослабевали. Эналаприл и каптоприл достоверно повышали двигательную активность (судя по числу пересеченных квадратов) у крыс после ишемии мозга. Положительный эффект был отмечен уже через сутки после ишемии и продолжился в течение всего периода наблюдений (7 дней). Лозартан и кавинтон не оказывали существенного влияния на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс в постшемическом периоде. Каптоприл повышал также уровень эмоционального состояния ишемизированных крыс, тогда как эналаприл и лозартан в этом отношении существенных изменений не вызывали.

Координацию движений оценивали в тесте вращающегося стержня, регистрируя время удерживания животных на стержне в течение 2-х минут. До ишемии мозга каптоприл и кавинтон не оказывали существенного влияния на координацию движений. Некоторое улучшение наблюдалось на фоне эналаприла и лозартана. В постишемическом периоде у контрольных животных отмечалось ухудшение координации движений. Лозартан, каптоприл и кавинтон улучшали координацию движений, а эналаприл не оказывал существенного влияния.

В условиях теста УРПИ установлено, что все изучаемые препараты у интактных животных (до ишемии) способствовали сохранению навыка УРПИ. Однако выраженность эффекта препаратов была различной. Наиболее активным оказался препарат сравнения кавинтон. На фоне каптоприла и эналаприла положительное влияние на выработку рефлекса УРПИ было отмечено только на 7-е сутки после обучения, лозартан достоверных изменений не вызывал. Под влиянием ишемии крысы забывали ситуацию и почти все (95%) заходили в темный отсек установки, при этом увеличивалось время пребывания в отсеке. Исследуемые препараты предупреждали развитие амнезии УРПИ, вызванной ишемией. Наиболее активным из них оказался кавинтон.

Исследование когнитивных функций интактных крыс по тесту ТЭИ показало положительное влияние кавинтона на рассудочную деятельность животных. На фоне каптоприла и лозартана отмечено некоторое улучшение когнитивных способностей крыс, тогда как эналаприл не оказывал заметного эффекта. В постишемическом периоде среди крыс контрольной группы справилось с поставленной задачей («подныривание») только 12% животных. На фоне кавинтона и лозартана процент поднырнувших животных значительно увеличился (до 55%), а после каптоприла и эналаприла – у 40%.

Результаты опытов показали, что положительный эффект этих препаратов в сравнении с кавинтоном проявлялся в разной степени (и по разным тестам) в постишемическом периоде. Так, эналаприл способствовал восстановлению процессов памяти, улучшал двигательную и исследовательскую активность. Лозартан оказывал положительное влияние на координацию движений, когнитивные функции и процессы памяти, однако не проявлял эффектов в тесте «открытое поле». Каптоприл в меньшей степени, чем лозартан и кавинтон влиял на процессы памяти, когнитивные функции и координацию движений, однако в то же время значительно повышал двигательную, исследовательскую активность и восстанавливал эмоциональное состояние животных. Наиболее выраженный эффект по устранению неврологического дефицита, особенно в тесте УРПИ, оказывал кавинтон.

Таким образом, каптоприл, эналаприл и лозартан не оказывали существенного влияния на психоневрологическое состояние интактных крыс (до ишемии мозга), в то время как кавинтон вызывал ноотропный эффект. В постишемическом периоде контрольной группы крыс (без введения препаратов) отмечено нарушение координации движений, двигательной, исследовательской и эмоциональной активности, а также когнитивной функции и процессов памяти. Исследованные нами антагонисты РАС способствовали устранению неврологического дефицита в постишемическом периоде, однако по определенным тестам эффект оказался неоднозначным.

#### **Библиографический список**

1. Гаевый, М.Д. Использование гравитационных перегрузок в качестве скрининговой методики исследования биологически активных веществ / М.Д. Гаевый // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 1. – С. 101-102.
2. Бурещ, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Бурещ Я., Бурешова О., Хьюстон Д. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.

УДК 615.31:547.587.5].015:616.831–005.4–092.9

**М.Д. Гаевый, Е.Н. Купко, Л.М. Гаевая, Л.Е. Назарова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Нейропротекторное действие анилидов коричной кислоты**

В последние годы отмечается возрастающая тенденция использования антиоксидантов в качестве нейропротекторов при ишемических повреждениях головного мозга [1]. В настоящее время большой интерес привлекают производные коричной кислоты, обладающие широким спектром биологической активности [2].

Целью исследования явилось изучение действия двух производных коричной кислоты, синтезированных на кафедре органической химии Пятигорской фармацевтической академии: С-42 и С-43 (лаб. шифр), обладающих антиоксидантной активностью на мозговое кровообращение и некоторые показатели метаболизма мозга в постишемическом периоде. Препаратом сравнения был выбран кавинтон. Ишемию мозга изучали на модели циркуляторной гипоксии, осуществляемой окклюзией сонных артерий. В задачи исследования входило изучение влияния соединений на мозговую кровоток и его ауторегуляцию, тонус мозговых сосудов, артериальное давление, потребление кислорода и глюкозы мозгом, гематокрит крови и проницаемость капилляров мозга. Опыты проведены на наркотизированных животных (кошки, крысы) с использованием современных методов исследования [3]. В результате скрининга была определена ЛД<sub>50</sub>. Для вещества С-42 она составила 375 мг/кг, для вещества С-43 – 355 мг/кг. Исследуемые соединения вводились внутривенно и внутривентально в дозе 10 мг/кг.

Соединения С-42 и С-43 не оказывали существенного влияния на церебральную гемодинамику и ауторегуляторные реакции сосудов мозга у неишемизированных животных. Кавинтон в аналогичных условиях увеличивал объемную скорость мозгового кровотока и сдвигал нижнюю границу ауторегуляции в сторону более низких уровней АД.

При профилактическом (до ишемии мозга) введении соединений С-42 и С-43 их эффекты практически не отличались от данных контрольных опытов. В то же время терапевтическое (после ишемии мозга) введение соединения С-43 способствовало восстановлению ауторегуляторных реакций сосудов мозга в постишемическом периоде. Соединение С-42 вызывало более выраженный эффект и практически восстанавливало ауторегуляторные реакции сосудов мозга в постишемическом периоде. Кавинтон превосходил по эффективности соединения С-42 и С-43 при профилактическом введении, но уступал соединению С-42 при терапевтическом введении.

Внутривенное введение соединения С-42 у наркотизированных кошек приводило к незначительному повышению тонуса мозговых сосудов (10%), которое наблюдалось на 5-й минуте после введения. В дальнейшем происходило снижение цереброваскулярного тонуса на 5-8%, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдений (60 мин). Кавинтон в аналогичных условиях вызывал снижение тонуса мозговых сосудов в среднем на 10% на протяжении всего опыта. Системное артериальное давление как на фоне С-42, так и на фоне кавинтона понижалось незначительно.

Известно, что в постишемическом периоде часто возникают характерные цереброваскулярные синдромы избыточной перфузии и гипоперфузии, проявляющиеся в фазных изменениях цереброваскулярного сопротивления.

Предварительное введение (за 60 мин до ишемии мозга) соединения С-42 несколько ослабляло фазу реактивной гиперемии (гиперперфузии) при увеличении её продолжительности. Значительно тормозилось развитие постишемической гипоперфузии. Предварительное введение кавинтона вызывало практически аналогичные изменения перфузионного давления в мозговых сосудах.

Терапевтическое введение соединения С-42 (через 20-25 мин после ишемии) препятствовало наступлению фазы гипоперфузии. Эффект терапевтического введения кавинтона практически не отличался от его профилактического введения. Изменения системного артериального давления при введении соединения С-42 и кавинтона были практически идентичны.

Известно, что глубокая ишемия мозга вызывает резкое снижение потребления мозгом глюкозы и кислорода и оказывает повреждающее воздействие на микроциркуляцию крови в мозге. Нарушенное после ишемии головного мозга потребление глюкозы и кислорода нервной тканью восстанавливалось при введении С-42 как с профилактической, так и с терапевтической целью. Кавинтон вызывал практически аналогичные эффекты. Профилактическое или терапевтическое введение соединения С-42 и кавинтона нормализует в постишемическом периоде гематокрит крови и транскапиллярный обмен.

Таким образом, производные коричной кислоты С-42 и С-43 оказывали выраженное церебропротекторное действие в условиях циркуляторной гипоксии мозга, превосходя препарат сравнения кавинтон. Эти соединения восстанавливали ауторегуляторные реакции церебральных сосудов при терапевтическом введении в постишемическом периоде. Соединение С-42 способствовало нормализации окислительного обмена мозга, гематокрита и транскапиллярного обмена.

#### **Библиографический список**

1. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцова В.И. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
2. Симонян, А.В. Активность производных коричных кислот и новые методы их синтеза / А.В. Симонян // Хим.-фарм. журнал. – 1993. – № 2. – С. 21-27.
3. Москаленко, Ю.Е. Принципы изучения сосудистой системы головного мозга человека / Москаленко Ю.Е., Хилько В.А. – Л.: Наука, 1984. – 68 с.

УДК 615.31:547.587.5].015.11

**М.Д. Гаевый, Л.Е. Назарова, Л.М. Гаевая, М.Н. Благодырь, Е.Н. Купко, О.А. Никитина, И.Н. Дьякова**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### **Перспектива поиска нейропротекторов среди производных коричных кислот**

В течение прошлого столетия структура заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах принципиально изменилась. Инфекционные болезни отошли на второй план, уступив место заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые заняли первое место среди причин смерти. В промышленно развитых странах каждый второй человек умирает от инсульта или инфаркта миокарда. В связи с этим дальнейший поиск и изучение эффективных нейропротекторов и кардиотропных средств для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний явились одной из главных задач современной фармакологии и фармации [1].

Головной мозг является органом-мишенью при многих патологических состояниях: гипертонической болезни, атеросклерозе, стрессовых состояниях, эндокринных и многих других заболеваниях. Все перечисленные

патологии в определенной степени прямо или косвенно связаны с процессами гипероксидации, поэтому многие авторы предлагают использовать антиоксиданты в комплексной терапии инсультов и инфарктов миокарда. Существенную роль в повреждении нервных клеток при ишемии мозга играет усиление перекисного окисления липидов, поэтому изучение производных коричной кислоты, обладающих антиоксидантными свойствами, является перспективным.

Среди производных коричных кислот в настоящее время в клинике широко используется в качестве нейропротектора – циннаризин (стугерон). Он положительно влияет на мозговое, коронарное и периферическое кровообращение, потенцирует действие CO<sub>2</sub> на сосуды головного мозга, уменьшает реакцию кровеносных сосудов на биогенные сосудосуживающие вещества (ангиотензин и др.), улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию. Однако арсенал лекарственных средств, предназначенных для этой цели, ограничен [2].

В течение ряда лет на кафедрах фармакологии, биологии, физиологии и патологии Пятигорской государственной фармацевтической академии изучается нейропротекторное, кардиопротекторное, гепатопротекторное и радиопротекторное действие новых производных коричной кислоты, синтезированных на кафедре органической химии. Среди 80 новых производных коричной кислоты (анилиды, амиды, α-ациламиды и др.) выявлены соединения, обладающие высокой цитопротекторной активностью [3,4].

Целью исследования явилось изучение действия веществ с лабораторными шифрами С-42; С-43; С-217; С-219; С-242; С-243 и феруловой кислоты на мозговое кровообращение и некоторые показатели метаболизма мозга в постишемическом периоде.

Методы исследования включали основные показатели мозговой гемодинамики (тонус мозговых сосудов, объемная скорость кровотока, проницаемость капилляров мозга для жидкости и белка) и метаболизма мозга (определение кислотно-щелочного равновесия крови, содержание лактата и пирувата в крови, потребление кислорода и глюкозы мозгом), а также регистрацию системного артериального давления и тонуса периферических сосудов.

В опытах на животных проводилось моделирование циркуляторной гипоксии головного мозга путем билатеральной окклюзии сонных артерий и гравитационных перегрузок в кранио-каудальном векторе с помощью специальной центрифуги [5]. Гипоксическая гипоксия воспроизводилась путем «поднятия на высоту» ненаркотизированных животных в барокамере. Предварительные исследования острой токсичности показали, что данные соединения относятся к малотоксичным веществам. Феруловая кислота вводилась в дозе 30 мг/кг, а остальные вещества в дозе 1/100 от ЛД<sub>50</sub> за 60 минут до ишемии мозга. Вещества вводились животным однократно (профилактический эффект), повторно (ежедневно в течение 7 дней) до ишемии (многократный профилактический эффект), а также через 60 минут после перевязки сонных артерий или центрифугирования (лечебный эффект). Препаратами сравнения являлись циннаризин и кавинтон.

Результаты опытов показали, что исследуемые соединения повышают выживаемость животных в постишемическом периоде в сравнении с контролем, способствуют восстановлению ауторегуляторных реакций сосудов мозга, предупреждают или ослабляют развитие постишемических цереброваскулярных феноменов (особенно феномена «невосстановления мозгового кровотока»), способствуют нормализации метаболических процессов в ткани мозга, реологических свойств крови и микроциркуляции. Исследования продолжаются.

#### **Библиографический список**

1. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцова В.И. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд. перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – С. 388-392.
3. Исследование церебропротекторной активности новых соединений / М.Д. Гаевый, В.К. Верещагин, В.Е. Погорелький и др. / Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (47; 1992; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 1992. – С. 86.
4. Анализ зависимости антиоксидантных свойств производных 3-фенилпропеновой (коричной) кислоты от характера заместителей в её ароматическом ядре и алифатической цепи / Ю.А. Огурцов, Л.Е. Назарова, А.А. Дьяков, И.Л. Абисалова. – Пятигорск, 2002. – 13 с. – Деп. ВИНТИ РАН 19.02.02, № 334-В-02.
5. Гаевый, М.Д. Использование гравитационных перегрузок в качестве скрининговой методики исследования новых биологически активных веществ / М.Д. Гаевый // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 1. – С. 101-102.

615.326:615.454.2:616-002.446

**Л.М. Ганичева, Л.Н. Рогова, И.Н. Тюренков, В.А. Старавойтов**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### **Влияние суппозиторий бишофита на регенерацию тканей желудка при экспериментальном эрозивно-язвенном повреждении у крыс**

Резистентность тканей во многом зависит от макро- и микроэлементного баланса, в частности магния. В проведенных ранее исследованиях нами было установлено нарушение содержания магния в тканях желудка у

крыс с эрозивно-язвенными повреждениями [4]. Значимость магния в механизмах резистентности тканей к повреждающим факторам определяется его участием в регуляции кровотока. Магний необходим для активации энергетических процессов при углеводном, протеиновом и липидном обмене, а также синтезе нуклеиновых кислот [1,2]. Этот факт позволил нам предположить возможность коррекции эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка путем восполнения дефицита магния в организме.

В ряде случаев пероральное введение лекарственных средств является нежелательным, так как при попадании на слизистую желудка лекарственные средства могут являться причиной дополнительного раздражения и, как следствие этого, замедления репаративных процессов на пораженной слизистой. Вследствие этого мы предположили возможность введения магний содержащего препарата в виде ректальных суппозитория. В качестве источника магния нами был использован природный полиминеральный комплекс, бишофит, основу которого составляет магния хлорид.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния суппозиторной лекарственной формы магний содержащего природного полиминерального комплекса бишофита на регенерационный потенциал тканей желудка у крыс.

В качестве суппозиторной основы мы использовали композицию веществ, разрешенных к применению в фармацевтической промышленности и обеспечивающих равномерное распределение природного минерала в лекарственной форме, а также полное высвобождение действующих магниевых солей из лекарственной формы в опытах "in vitro". Разработка состава проводилась с учётом физико-химических свойств природного минерала и суппозиторной основы.

Эксперименты "in vivo" выполнены на 24 половозрелых крысах линии Вистар обоего пола массой от 250 до 310 г. Ацетатную язву желудка моделировали на 17 крысах по методу Окабэ (1970) под нембуталовым наркозом (30 мг на кг массы). Животным первой группы (10 крыс) после моделирования ацетатной язвы ректально дважды в сутки на протяжении 7 суток вводили суппозитории, содержащие бишофит. Животные второй группы (7 крыс) после моделирования ацетатной язвы лекарственной композиции не получали. В контрольной третьей группе (7 ложнооперированных крыс) проводили те же манипуляции, что и в подопытных, но повреждений слизистой желудка не вызывали. Кровь для исследования получали из нижней полой вены. Этот выбор обусловлен тем, что при ректальном введении лекарственной композиции содержание магния в крови из нижней полой вены отражает процессы его всасывания из прямой кишки. Уровень магния в сыворотке крови определяли набором фирмы «Ляхема». Содержание магния в эритроцитарной массе определяли по реакции с титановым желтым (В.В. Меньшиков, 1987). Активность СДГ в тканях зоны изъязвления определяли по методу В.Н. Павлюк и С.Н. Генных [3]. Биологический материал получали через 7 суток с момента моделирования.

Исследования, проведённые на животных, показали, что через 7 суток после моделирования ацетатной язвы у всех экспериментальных крыс сформировались эрозивно-язвенные повреждения слизистой желудка площадью от 10 до 15 мм<sup>2</sup>. После применения магнийсодержащей композиции в виде ректальных суппозитория только у 30% крыс выявлена язва такого же размера, как и у крыс второй группы, не получавших лекарственной композиции. У остальных 70% экспериментальных крыс язва полностью регенерировала.

У крыс с ацетатной язвой в сыворотке крови содержание магния по отношению к контролю незначительно увеличивалось: с  $0,68 \pm 0,06$  до  $0,76 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p > 0,1$ ). При этом в эритроцитарной массе его содержание оставалось практически на уровне контрольных значений:  $1,50 \pm 0,28$  против  $1,36 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p > 0,1$ ). При введении суппозитория бишофита в сыворотке крови содержание  $Mg^{2+}$  незначительно снижалось: с  $0,76 \pm 0,07$  до  $0,62 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p > 0,1$ ) при одновременном появлении тенденции к увеличению содержания в эритроцитарной массе: с  $1,50 \pm 0,28$  до  $1,82 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p > 0,1$ ). Анализ результатов исследования показывает, что после применения магнийсодержащей композиции в виде ректальных суппозитория появляется тенденция к накоплению внутриклеточного  $Mg^{2+}$ .

В качестве маркера возможного влияния на энергетику повреждённых тканей нами изучалась активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – ключевого фермента дыхательной цепи. Активность СДГ у крыс с ацетатной язвой, получавших магнийсодержащую лекарственную композицию в виде ректальных свечей по отношению к другим, не получавшим таковую, увеличивалась с  $1,45 \pm 0,20$  до  $2,16 \pm 0,12$  усл. ед. /г ткани ( $p < 0,05$ ). Ещё более возрастает активность СДГ по отношению к контрольной группе, в которой активность определялась на уровне  $0,74 \pm 0,09$  усл. ед. /г ткани ( $p < 0,01$ ). Можно предполагать, что активация энергетических процессов в тканях желудка связана, в первую очередь, с накоплением в них магния. В свою очередь, активация энергетических процессов усиливает регенераторные процессы.

Усиление репаративного потенциала тканей желудка и появление активности СДГ у крыс, получавших магнийсодержащую композицию, связано, очевидно, с усилением всасывания и усвоения клетками  $Mg^{2+}$  из лекарственной композиции.

Проведённое исследование показало, что магнийсодержащая лекарственная композиция обладает противовоспалительным действием, обусловленным увеличением внутриклеточного содержания  $Mg^{2+}$  и улучшением энергетики тканей ЖКТ.

Предлагаемая новая лекарственная форма магний содержащего природного минерала бишофит в виде ректальных суппозиторий в опытах "in vitro" показала высокую биологическую доступность солей магния из лекарственной формы. В опытах на животных показана эффективность применения магнийсодержащих свечей при эрозивно-язвенных повреждениях тканей желудка у крыс. Под влиянием магнийсодержащей лекарственной композиции увеличивается содержание внутриклеточного магния, активируются энергетические процессы, и усиливается регенерация в тканях зоны изъязвления.

#### **Библиографический список**

1. Спасов, А.А. *Магний в медицинской практике* / А.А. Спасов. – Волгоград: ООО «Отрок», 2000. – 272 с.
2. Чекман, И.С. *Магний в медицине* / Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. – Кишинев: Штиница, 1992. – 102 с.
3. Павлюк, В.М. *Определение активности СДГ в малых количествах тканей* / Павлюк В.М., Генных С.Н. – Волгоград, 1978 (АС № 213 МКЧС 12Q 1/32, 1978 г.).
4. Рогова, Л.Н. *Влияние бишофита на макроэлементный баланс в тканях желудка при его эрозивно-язвенных повреждениях* / Л.Н. Рогова // *Микроэлементы в медицине*. – 2001. – Т. 2. – Вып. 3. – С. 56-59.

УДК 615.31:547.582.4:577.175.823:577.171.6

**И.И. Горягин, Д.С. Яковлев, М.В. Черников, А.А. Спасов, В.А. Анисимова**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Волгоградский научный центр РАМН и администрации Волгоградской области, г. Волгоград

НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета, г. Ростов-на-Дону

### **Целенаправленный поиск антагонистов серотониновых 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторов**

При анализе структур известных соединений, избирательно взаимодействующих с различными серотониновыми рецепторами, обращает на себя внимание то, что практически все они являются производными конденсированных азотсодержащих гетеросистем. Более подробный анализ, основывающийся на литературных данных [1,2,3], показывает, что для взаимодействия с соответствующим рецепторным сайтом в молекуле 5-HT<sub>3</sub>-антагониста необходимо наличие ароматического/гетероароматического кольца и положительно заряженного основного центра, способного к формированию электростатического взаимодействия с отрицательно заряженным участком рецепторного кармана. В ряде случаев постулируется необходимость наличия связанного с ароматическим ядром заместителя, чаще карбонильной группы, способного к образованию водородной связи. Для 5-HT<sub>2</sub>-лигандов также описан участок гидрофобного взаимодействия для формирования гидрофобного взаимодействия с рецептором, а также радикал с основным атомом азота, чаще представленный пиперазин- или пиперидин содержащим заместителем. Эти данные позволяют предположить наличие у производных азотсодержащих гетероциклов, имеющих в своем составе вышеуказанные функциональные группы, свойств антагонистов серотониновых рецепторов.

Целью данного исследования был поиск веществ, демонстрирующих антагонистические свойства по отношению к серотониновым рецепторам 2-го и 3-го подтипа среди новых производных бензимидазолина, имидазо- и дигидроимидазобензимидазола.

Антагонистическая активность по отношению к 5-HT<sub>2</sub>-рецепторам исследовалась на модели серотонининдуцированной активации тромбоцитов в условиях in vitro с использованием метода малоуглового светорассеяния [4]. Исследования проведены на тромбоцитах кролика. В качестве среды использовался Трис-НСI буфер при температуре 37°C и pH=7,4. Регистрация активации тромбоцитов производилась на анализаторе малоуглового светорассеяния «Лайтскан» (Люмекс), Санкт-Петербург). Индуктор активации – селективный агонист 5-HT<sub>2</sub> рецепторов – α-метил-5-гидрокситриптамиин (ICN, США) (10<sup>-6</sup> М). Препарат сравнения – не-селективный 5-HT<sub>2</sub> антагонист – ципрогептадин (ICN, США). Время инкубации исследуемых веществ и препарата сравнения составляло 2 мин. Все вещества исследовались в концентрации 10<sup>-7</sup> М.

Определение антагонистической активности по отношению к 5-HT<sub>3</sub>-подтипу серотониновых рецепторов проводилось на изолированных атропинизированных предсердиях морских свинок [5]. Изолированные предсердия морской свинки помещались в раствор Кребса, термостатируясь при температуре 32°C на фоне постоянной оксигенации. Перед введением агониста серотониновых рецепторов вводился атропина сульфат 10<sup>-6</sup> М. В качестве агониста серотониновых рецепторов использовался серотонина гидрохлорид (SIGMA, США) (10<sup>-6</sup> М). Препарат сравнения – селективный блокатор 5-HT<sub>3</sub> рецепторов – MDL-72222 (ICN Biomedicals, США). Регистрация фармакологического ответа производилась с использованием изотонического датчика на самописце UGO BASILE (Италия). Время инкубации исследуемых веществ также составляло 2 мин. Все вещества исследовались в концентрации 10<sup>-6</sup> М. Величина 5-HT<sub>3</sub> блокирующей активности оценивалась по изменению степени выраженности положительного хронотропного эффекта, вызванного серотонином. Статистическая обработка проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

По результатам исследования 16 соединений установлено, что в целом изученные соединения демонстрируют низкий уровень антагонистической активности на модели, связанной с активацией серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов, в меньшей степени, чем ципрогептадин, подавляя активацию тромбоцитов. На модели опосредованной стимуляцией 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, антагонистическая активность у двух соединений, производных имидазобензимидазола и одного – производного бензимидазолина, содержащих в качестве одного из заместителей пиперидиноэтильный радикал, превышает или равна таковой у препарата сравнения – селективного 5-HT<sub>3</sub>-антагониста – MDL 72222.

Таким образом, полученные результаты, во-первых, согласуются с литературными данными о возможном строении фармакофорных дескрипторов, участвующих во взаимодействии антагонистов с серотониновыми 5-HT<sub>3</sub>-рецепторами, так как наиболее активные из изученных нами соединений способны обеспечить как минимум два из поставленных условий – гидрофобное взаимодействие за счёт гетероароматического ядра и ионную связь с отрицательно заряженным фрагментом сайта связывания за счёт основного азота в пиперидиноэтильном радикале, а во-вторых, делают перспективным данное направление поиска антагонистов серотониновых рецепторов.

#### Библиографический список

1. Radhakrishnan M. *Pharmacophore Based Synthesis of 3-Chloroquinoxaline-2-carboxamides as Serotonin<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) Receptor Antagonist* / Radhakrishnan M., Rarnachandran V., Pandi V. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2004. – V. 27(9). – P. 1403-1405.
2. *Functional group interactions of a 5-HT<sub>3</sub>R antagonist* / Venkatarman P., Joshi P., Venkatachalan S., Muthalagi M., Parihar H., Kirschbaum K., Schulte M. // *BMC Biochemistry.* – 2002. – V. 3. – P. 16.
3. *Dihydrobenzofuran analogues of hallucinogens. 3. Models of 4-Substituted (2,5-dimethoxyphenyl)alkylamine derivatives with rigidified methoxy groups* / Monte A.P., Marona-Lewicka D., Parcer M., Wainscott B., Nelson D.L., Nichols D.E. // *J. Med. Chem.* – V. 39. – P. 2953-2961.
4. Патент RU 2108579 C1 6 G01 №33/49 / Э.Ф. Деркачев, И.В. Миндукуев, А.И. Кривченко, А.А. Крашенников // *Бюл. изобретений.* – 1998. – № 10 (II). – С. 298.
5. Nishio H. *Re – examination for pharmacological properties of serotonin – induced tachycardia in isolated guinea – pig atrium* / Nishio H., Fujii A., Nakata Y. // *Behav. Brain Res.* – 1996. – Vol. 73. – № 1-2. – P. 301-304.

УДК 616.988-085.281.8

**С.С. Григорян, А.Л. Коваленко, А.Ю. Петров, М.Г. Романцов**

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва

### Влияние цитофлавина на интерферониндуцирующую активность циклоферона

Антиоксидантные комплексы, принимая участие в метаболизме дыхания клеток, обладают иммуностропной активностью, что особенно важно при воздействии оксидантов (свободных радикалов), образующихся в процессе многоступенчатых окислительных реакций, приводящих к повреждению ферментных структур клеток и биологических мембран, оказывая прямое воздействие на внутриклеточные структуры, угнетая клеточный и гуморальный иммунный ответ [1,3].

Антиоксиданты в организме человека способны тормозить и/или устранять свободнорадикальное окисление за счёт образования «радикальной формы антиоксиданта», т.е. образовывать малоактивный радикал, заменив кислород в активном свободном радикале [2].

В связи с вышеизложенным, нам представлялось весьма интересным выявить наличие противовирусной и интерферониндуцирующей активности у комплексного субстратного препарата цитофлавин, оценив индукцию интерферона под воздействием циклоферона.

Противовирусный эффект цитофлавина в отношении вируса VSV в культуре фибробластов эмбриона человека при 4-х часовой обработке определялся в концентрации от 0,6 до 30 мкг/мл, при 24-х часовой обработке в концентрациях от 3 до 1,5 мкг/мл. Пробы культуральной жидкости, обработанные цитофлавином в концентрации от 1 до 0,06 мкг/мл при 4-х часовой экспозиции, и в концентрациях от 3 до 0,06 мкг/мл при 24 часовой экспозиции обеспечивали 50,0% противовирусную резистентность.

При определении интерферонотропной активности цитофлавина (при использовании его максимально активной концентрации – 0,6 мг/мл) уровень эндогенного интерферона в лимфоцитах периферической крови не определялся, составив менее 2,0 Ед/мл. Индукция эндогенного интерферона, при последовательном введении препаратов (цитофлавин – циклоферон), – стала отмечаться при определенном временном интервале между введением указанных препаратов. В интервале 10-30 минут индукция интерферона составила 4,0 Ед/мл, а при временном интервале в 60-90 минут индукция интерферона возросла в 3,6 раза, составив 14,4 Ед/мл. Обработка лейкоцитов крови цитофлавином показала, что уровень индукции эндогенного  $\gamma$ -IFN не отличался от такового под воздействием циклоферона, составив 52,6 против 52,0 Ед/мл. Совместное применение двух препаратов в последовательности «циклоферон + цитофлавин» с различным временным интервалом не вызывало дополни-

тельной продукции  $\gamma$ -IFN, тогда как изменение последовательности введения препаратов: сначала цитофлавин, затем циклоферон с удлинением временного интервала до 60-90 минут, усиливало синтез  $\gamma$ -IFN в 2 раза, составив 104,0 Ед/мл против 52,6 (в комбинации цитофлавин + ФГА).

Цитофлавин оказывал и стимулирующее воздействие на синтез эндогенного  $\alpha$ -IFN, сопоставимое с эффектом циклоферона, соответственно 400,0, 480 Ед/мл против 151,6 Ед/мл в контроле.

Комбинация указанных препаратов в последовательности «цитофлавин – циклоферон», при индукции  $\alpha$ -IFN, оказалась также эффективной, но наилучшая  $\alpha$ -IFN-индуцирующая активность (1024,0 Ед/мл), отмечалась во временном интервале введения препаратов 60-90 минут, что более чем в 2 раза выше в сравнении с индукцией под воздействием монопрепаратов.

Таким образом, предложенная комбинированная схема введения препаратов «цитофлавин + циклоферон» (с временным интервалом в 60-90 минут) оказывает выраженный стимулирующий эффект на продукцию IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  лейкоцитами цельной крови, причем максимальная стимуляция отмечается у лиц с изначально низкими показателями продукции интерферона, а противовирусный эффект цитофлавина установлен при концентрациях от 0,6 до 30 мкг/мл. Следовательно, выраженный противовирусный эффект, связанный с метаболической стимуляцией, обеспечивает защиту клеток от гибели. Обработка культуры цельной крови [цитофлавин + (временной интервал 1 час – 1 час 30 минут) + циклоферон] стимулирует синтез эндогенного интерферона, оказывая выраженный эффект и на продукцию IFN- $\alpha$ , а также умеренный – на  $\gamma$ -IFN-продуцирующую способность лейкоцитов (*in vitro*), что может быть использовано для лечения больных с заболеваниями, сопровождающимися гипоксическими / ишемическими нарушениями, для профилактики вторичных осложнений.

#### **Библиографический список**

1. Дранник, Г.Н. *Витамины, витаминные препараты и антиоксидантные комплексы* / Г.Н. Дранник // *Клиническая иммунология и аллергология*. – М., 2003. – С. 351-362.
2. Ивницкий, Ю.Ю. *Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма* / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Софронов. – СПб, 1998. – С. 16-29.
3. *Препараты, активизирующие и корригирующие метаболизм* / Под ред. В.Г. Кукеса. – М., 2004. – С. 499-508.

УДК 615.31:546.46:547.466.6]014.21.015.4

**И.В. Григорян, А.В. Крикова, Е.В. Компанцева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Фармакокинетические исследования таблеток магния аспарагината**

Изучение фармакокинетических свойств таблеток магния аспарагината проводили на беспородных крысах-самцах в соответствии с «*Методическими рекомендациями по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств*». Исследуемые таблетки однократно вводили *per os* в дозе 0,02 г/кг, в пересчёте на магния аспарагинат. Пробы крови отбирались по 3 мл через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, часа после предварительной декапитации.

Содержание магния аспарагината в пробах оценивали по изменению концентрации магния в изучаемых пробах фотометрически по цветной реакции с титановым жёлтым.

Пробы крови центрифугировали 30 мин при 3000 мин<sup>-1</sup>. В центрифужную пробирку вносили 2 мл воды, 1 мл плазмы, 1 мл раствора вольфрамвокислого натрия, содержимое пробирки смешивали, добавляли 1 мл раствора серной кислоты и вновь тщательно перемешивали стеклянной палочкой. Через 15 мин пробу центрифугировали при 3500-4000 об/мин в течение 10 мин (на центрифуге типа ОПН-3). К 2,5 мл центрифугата или фильтрата (должен быть прозрачным), перенесённого в градуированную центрифужную пробирку (на 10 мл), вносили 1 каплю индикатора (метилового красного), содержимое пробирки перемешивали и нейтрализовали 0,2 М раствором натрия гидроксида до появления жёлтой окраски. Затем добавляли 1 мл раствора гидроксиламина, 1 мл раствора титанового жёлтого и 2 мл раствора натрия гидроксида (60 г/л). После этого объём содержимого пробирки доводили до 10 мл водой. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 550 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Результаты сравнивали с данными контрольной пробы. Контрольную пробу ставили параллельно с опытными, беря вместо сыворотки соответствующий объём воды. Расчёт производили по калибровочному графику [1].

Результаты расчётов приведены в табл. 1. При изучении фармакокинетической кривой магния аспарагината было установлено, что концентрация ионов магния достигает максимума через 30 минут при введении таблеток магния аспарагината, и через 1 час при введении таблеток «Аспаркам», затем снижается с 2 по 4 час. Далее концентрация ионов магния не изменяется, соответствуя уровню контроля. При этом уровни ионов магния достоверно отличаются для разработанных таблеток (1,96±0,23 ммоль/л) и для препарата сравнения (1,3±0,17 ммоль/л).

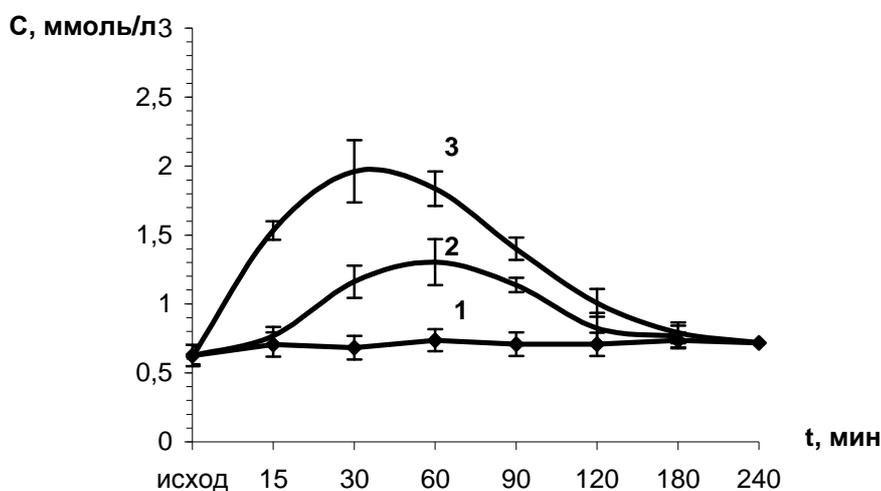


Рисунок 1 – Фармакокинетика магния аспарагината в крови: 1 – физиологический раствор, мл; 2 – «Аспаркам» – 0,02 г/кг; 3 – магния аспарагинат, 0,02 г/кг

Таблица 1 – Параметры кинетики магния аспарагината в плазме крови при пероральном введении,  $P > 0,05$

Параметры	Таблетки «Аспаркам»	Таблетки магния аспарагината по 0,2
$T_{max}$ (время достижения максимальной концентрации), ч	1,0	0,5
$C_{max}$ , ммоль/л	1,3	1,96
$V_i$ (кажущийся объём распределения), л	0,106	0,075
$K_{el}$ (константа элиминации), ч <sup>-1</sup>	0,401	0,412
Cl (общий клиренс), л/ч	0,043	0,031
$T_{1/2}$ (период полуэлиминации), ч	2,07	1,68
MRT (среднее время удерживания), ч	2,49	2,42
$AUC_{\infty}$ (площадь под фармакокинетической кривой), ммоль/л/час	3,99	5,48

Динамика изменения концентрации магния аспарагината свидетельствует о его распределении по типу «однокамерной модели» и описывается биэкспоненциальными уравнениями:

1) для таблеток «Аспаркам»:

$$C_t = 26,15 (e^{-0,401t} + e^{-0,948t})$$

2) для таблеток магния аспарагината по 0,2:

$$C_t = 51,95 (e^{-0,412t} + e^{-2,604t})$$

Площадь под фармакокинетической кривой составила для таблеток магния аспарагината – 5,48 ммоль/л/час и 3,99 ммоль/л/час для таблеток «Аспаркам». Определены параметры элиминации для разработанных таблеток ( $T_{1/2}$  1,68 ч;  $K_{эл}$  0,412 ч<sup>-1</sup>) и для препарата сравнения ( $T_{1/2}$  2,07 ч;  $K_{эл}$  0,401 ч<sup>-1</sup>). Среднее время удерживания – 2,42 и 2,49 ч., соответственно. Относительная биодоступность (F) предлагаемых таблеток к препарату сравнения составила 141,11%.

Таким образом, проведённое фармакокинетическое исследование показало, что разработанные таблетки магния аспарагината превосходят по скорости всасывания и биодоступности таблетки «Аспаркам».

#### Библиографический список

1. Камышников, В.С. Справочник по клинической лабораторной диагностике: В 2 т. – 2-е изд. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – С. 289-292.
2. Спасов, А.А. Магний в медицинской практике: Монография / А.А. Спасов. – Волгоград: ООО «Отрок», 2000. – 272 с.

УДК 615.28.076

О.В. Гунар

Институт контроля лекарственных средств ФГУ НЦ ЭСМП, г. Москва

### Изучение антимикробного действия некоторых нейротропных лекарственных средств в условиях испытания микробиологической чистоты препарата

Обоснованно предполагать наличие антимикробного действия у лекарственных средств – антисептиков и препаратов с противомикробными свойствами, однако препараты других фармакологических групп в силу своего химического состава иногда также обладают бактериостатическим и фунгистатическим влиянием на микроорганизмы в условиях испытания лекарственных средств на микробиологическую чистоту. Среди большого количества препаратов выделяется фармакологическая группа нейротропных лекарственных средств (ЛС), актуальность применения которых обосновывается необходимостью ликвидации последствий случившихся террористических катастроф, а также созданием комфортных условий для жизни в современной действительности. Положительное влияние на психику человека, уменьшающее и подавляющее тревогу, страх, беспокойство, снимающее эмоциональное напряжение, объясняет приём указанной группы препаратов ослабленными пациентами в течение длительного времени. Поэтому их качество, безопасность и эффективность должны быть гарантированы производителем и подтверждены контрольными службами.

В лаборатории микробиологии ИКЛС ФГУ НЦ ЭСМП проводили исследование микробиологической чистоты как одного из показателей безопасности указанной фармакологической группы лекарственных средств.

Целью настоящей работы являлось изучение антимикробного действия ЛС в условиях испытания на микробиологическую чистоту для того, чтобы избежать ложноотрицательных результатов анализов. В случае наличия бактериостатического или фунгистатического влияния подобрать метод его устранения.

Объектами исследования были: амитриптиллин субстанция и таблетки 0,025 г, «Сертралин», субстанция и капсулы 100 мг, «Флуоксетин», субстанция и капсулы 20 мг. Исследовали следующие разведения: 1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:10000. Испытание проводили с использованием тест-штаммов *B. cereus* ATCC 10702, *S. albicans* ATCC 8850653, *A. niger* ATCC 9642, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *S. aureus* ATCC 209-P по методике Изменения № 2 к ГФ XI [2].

**Результаты.** Исследования показали, что все указанные препараты и субстанции обладали ярко выраженным антимикробным действием при разведении 1:10 образцов в фосфатном буферном растворе pH 7,0. Выполнить анализ по показателю «микробиологическая чистота» методом мембранной фильтрации не позволила природа лекарственных средств (все ЛС нерастворимы в воде и водных растворителях). Поэтому необходимо было подобрать условия прямого посева образцов, используя разведение. Для этих целей имеющиеся образцы разбавляли фосфатным буферным раствором с 2,5% твина-80 или неспецифическим многокомпонентным универсальным инактиватором – нейтрализующей жидкостью следующего состава: твина-80 – 30 г, лецитина яичного – 3 г, L-гистидина гидрохлорида – 1 г, пептона (мясного или казеинового) – 1 г, натрия хлорида – 4,3 г, калия фосфата однозамещённого – 3,6 г, натрия фосфата двузамещённого – 7,2 г. Полученные результаты представлены в табл. 1. Установлены разбавители и разведения ЛС, в которых снимается антимикробное действие для того, чтобы использовать их при прямом посеве образцов на питательные среды № 1, 2, 3, 8 [1].

**Таблица 1 – Определение антимикробного действия субстанций и лекарственных препаратов, изготовленных на их основе**

Разведение ЛС для снятия антимикробного действия					
Наименование	Разбавитель	Среда № 1	Среда № 2	Среда № 3	Среда № 8
1. Амитриптиллин субстанция	Буф. раствор	1:1000	1:500	1:200	1:1000
2. Амитриптиллин таблетки 0,025 г	Буф. раствор	1:200	1:100	1:100	—*
3. Сертралин субстанция	Нейтрализующая жидкость	1:1000	1:100	1:1000	1:1000
4. Сертралин капсулы 100 мг	Буф. раствор с 2,5% твина-80	1:100	1:100	1:100	—
5. Флуоксетин субстанция	Буф. Раствор	1:10000	1:100	1:100	1:10000
6. Флуоксетин капсулы 20 мг	Буф. раствор с 2,5% твина-80	1:200	1:50	1:50	—

\* *Примечание: испытание на наличие синегнойной палочки и золотистого стафилококка в препаратах, относящихся к категории 3.А Изменения № 3 к ГФ XI не проводят.*

Наибольшую трудность при подборе условий посева на микробиологическую чистоту представляли образцы субстанций. По полученным данным «Амитриптиллин субстанцию» следует исследовать только в отношении аэробных бактерий, «Сертралин субстанцию» – в отношении аэробных бактерий и грибов, «Флуоксетин субстанцию» – в отношении грибов и кишечных бактерий. Указанные достаточно высокие разведения (до 1:10000 в некоторых случаях) являются некорректными при испытании качества ЛС, и проводить контроль в отношении определенных микроорганизмов нецелесообразно.

Таким образом, при контроле качества изученных ЛС по показателю «Микробиологическая чистота» следует использовать комбинацию неспецифического инактиватора и увеличение разведения в некоторых случаях до 1:1000 и 1:100 при определении общего числа бактерий и грибов соответственно.

#### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 193-200.
2. Изменение № 2 к ГФ XI изд. «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» от 14.08.2001.

УДК 615.451'835.3.015:616.72–002–092.9

**Г.С. Гутенева**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Действие пенных коктейлей, содержащих неоселен, на крыс с адьювантным артритом**

Основой пенных коктейлей является густой экстракт корня солодки (ГЭКС), в который в качестве газовой составляющей были введены кислород и азот. В предыдущих работах (Старокожко Л.Е. с соавт., 1997-2002 гг.) было показано, что использование пенных коктейлей с разной газовой составляющей приводило к неадекватному эффекту этих систем на организм животных. Поэтому изучение применения пенных коктейлей в качестве системы доставки лекарственных средств представляет большой интерес.

Целью нашей работы было изучение влияния кислородных и азотных пенных коктейлей, содержащих неоселен, на первичный иммунный ответ у крыс с адьювантным артритом (АА).

Эксперименты проведены на 60-ти крысах линии Вистар массой 250-300 г. Животных разделили на несколько групп, в которых контроль составляли интактные (К-1) и нелеченые животные с АА (К-2), остальные 4 опытные группы составляли крысы с АА, получавшие кислородные и азотные коктейли.

Пенные коктейли вводили в желудок с помощью зонда в дозе 50 мг/кг массы животного в течение 10 дней. После этого крыс иммунизировали эритроцитарной взвесью барана.

Оценку гуморального звена иммунной системы осуществляли методом локального гемолиза в специальных камерах по Каннинггейму с подсчетом относительного количества антителообразующих клеток (АОК) в селезенке у крыс.

Первичную форму иммунного ответа по клеточному типу оценивали по количеству розеткообразующих клеток (РОК) в селезенке у крыс как контрольных, так и опытных групп.

Результаты исследования обработаны методом статистического анализа с помощью Т-критерия по Стьюденту.

*Результаты исследования.* Оценка гуморального звена отражена на рис. 1, из которого видно, что в группе животных, получавших пенные коктейли с кислородом, а также в сочетании кислород + неоселен, содержание АОК повысилось в среднем на 45%. Это указывает на усиление воспалительного процесса под влиянием не только кислорода, но и неоселена. Нормализация процесса произошла под действием пенных коктейлей, содержащих как азот, так и его комбинации с неоселеном.

Применение кислородного и азотного пенного коктейля привело к снижению количества РОК на 12% по сравнению с К-1. Введение неоселена в кислородный коктейль способствовало незначительному повышению количества РОК. Однако применение азотного коктейля, содержащего неоселен, привело к нормализации данного показателя (рис. 2).

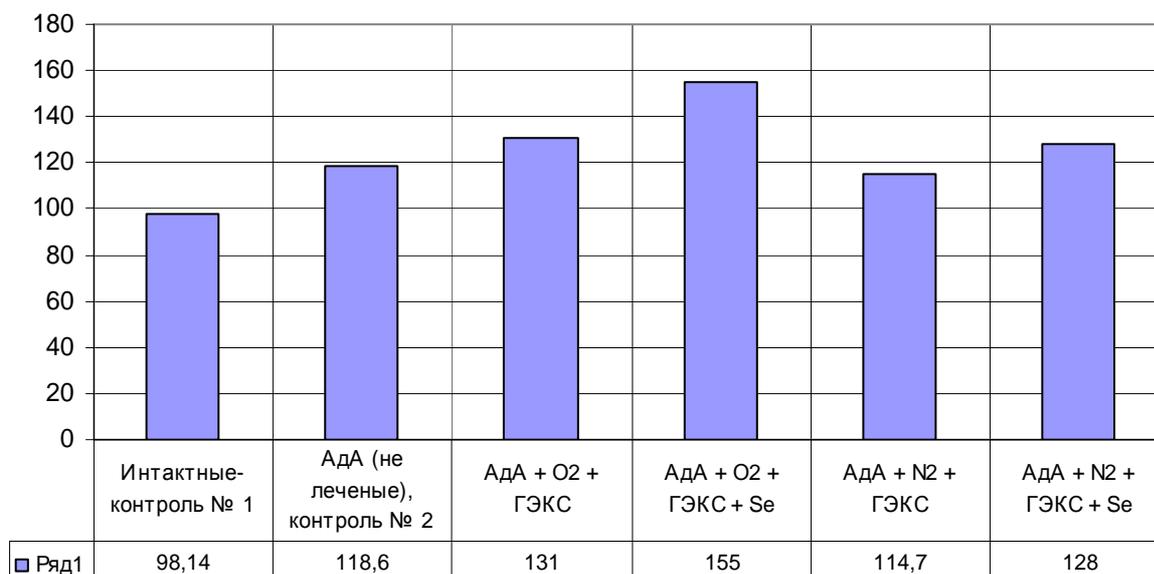


Рисунок 1 – Влияние кислородного и азотного пенных коктейлей, содержащих неоселен, на процесс антителогенеза у крыс с адьювантным артритом

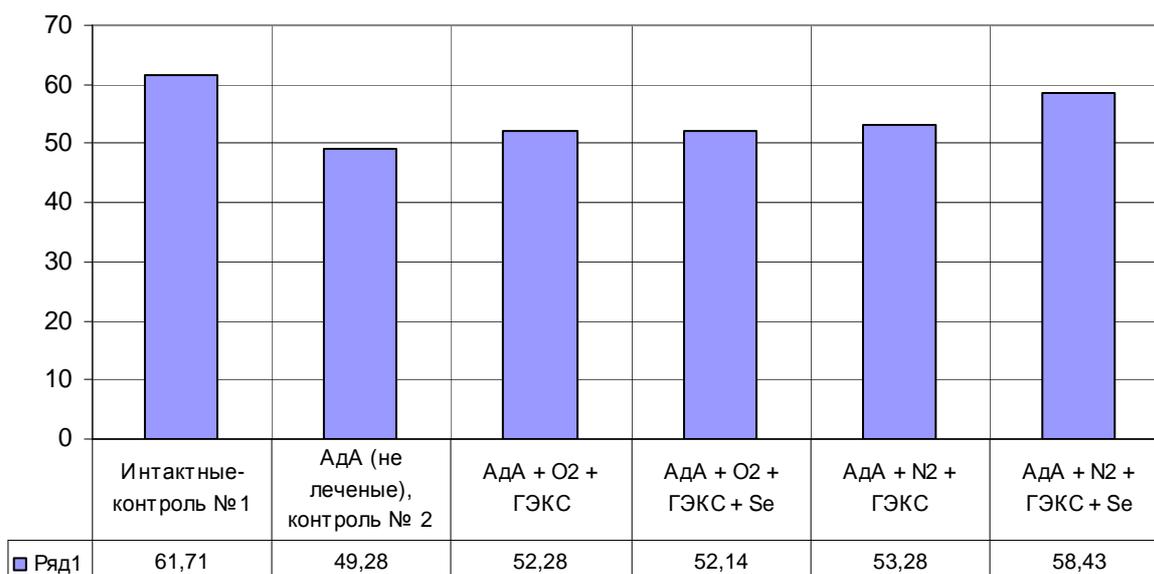


Рисунок 2 – Влияние кислородного и азотного коктейлей с неоселеном на процесс розеткообразования у крыс с адьювантным артритом

Таким образом, применение азотного пенного коктейля, содержащего неоселен, привело к нормализации клеточного звена иммунной системы у крыс с адьювантным артритом.

#### Библиографический список

1. Влияние газового состава на иммуномодулирующие свойства коктейлей с препаратами солодки / Л.Е. Старокожко, Н.Г. Истошин, Е.Н. Чалая и др. // *International journal on immunorehabilitation*. – 1997. – № 4. – С. 57.
2. Экспериментальное исследование иммуномодулирующего влияния коктейлей с препаратами корня солодки / Л.Е. Старокожко, Н.М. Самутин, Ю.М. Гринзайд 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 615.451.16.015:612.337-084

В.С. Давыдов, Э.Т. Оганесян, М.А. Оганова, Л.А. Водорезова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение спазмолитической активности фитокомплекса из листьев форзиции промежуточной

Ранее было отмечено [1], что водное извлечение из листьев форзиции промежуточной (*Forsythia intermedia* Zabel., семейство Oleaceae) обладает способностью понижать тонус тонкой кишки крысы относительно её исходных сокращений.

Целью настоящей работы являлось выявление степени развития фармакологического действия извлечений из листьев форзиции промежуточной в зависимости от используемых растворителей.

В качестве экстрагентов применяли воду, 30, 40, 60, 70 и 90% водные растворы спирта этилового. Высушенные и предварительно измельчённые листья экстрагировали указанными растворителями в соотношении 1:20 в течение 5 дней методом мацерации.

Выявление спазмолитической активности исследуемых извлечений проводили *in vitro* на изолированных отрезках тонкой кишки крысы [2,3]. В качестве спазмогенного вещества использовали ацетилхолин в конечной концентрации  $5 \times 10^{-8}$  г/мл. Действие исследуемых фитокомплексов определяли методом регистрации контрактуры изолированного отрезка тонкой кишки. Запись сокращений изолированной кишки осуществляли с помощью прибора, принцип работы которого основан на регистрации изменения индуктивного сопротивления фотоэлектрического датчика, сообщенного через усилитель с самописцем КСП-4. Тонус мускулатуры кишечника измеряли в условных единицах. За «0» и за «100» единиц принимали пределы чувствительности измерительного прибора.

Отрезок тонкой кишки помещали в камеру 50,0 см<sup>3</sup> с оксигенируемым раствором Тироде (T=37°C), регистрируя её спонтанные сокращения. После этого в камеру вносили 0,25 мл раствора ацетилхолина, при этом наблюдалось изменение контрактуры. Затем в камеру добавляли 1 мл исследуемого извлечения. В течение 10-15 секунд, от момента введения, отмечалось развитие фармакологического действия, проявляющееся быстрым понижением тонуса кишки до исходных показателей, и дальнейшее её расслабление. В последующем добавление в камеру раствора ацетилхолина в первоначальном количестве не вызывало изменений контрактуры тонкой кишки. Конечный эффект сохранялся в течение 3 часов (рис. 1).

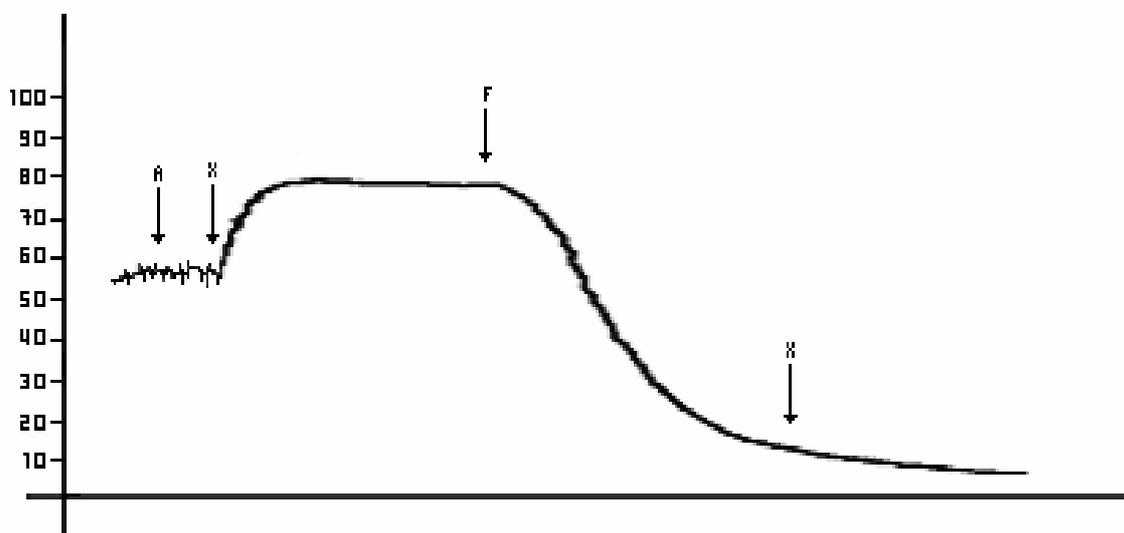
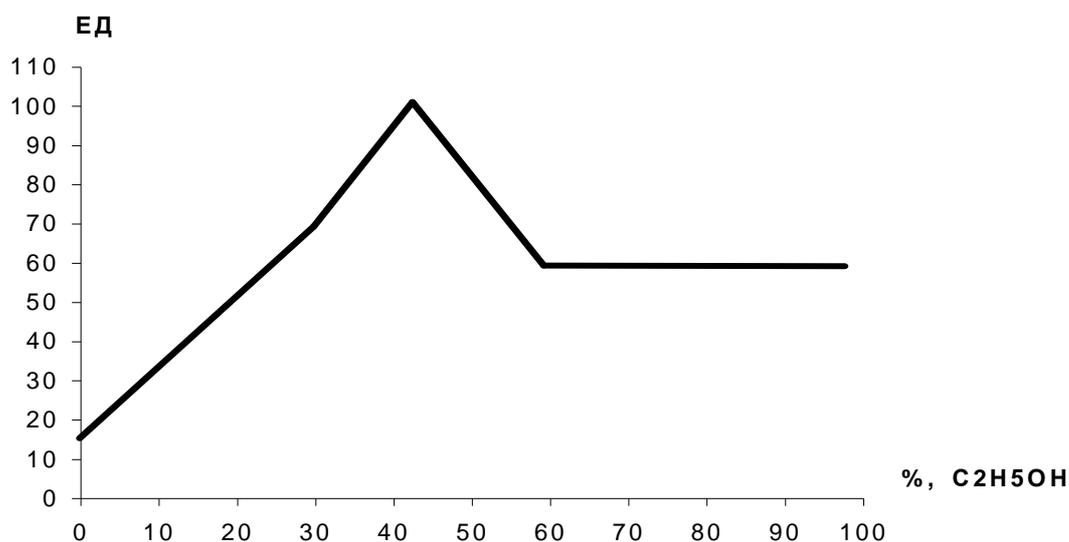


Рисунок 1 – Влияние 40% извлечения из листьев форзиции промежуточной на тонус тонкой кишки крысы: А – исходное сокращение тонкой кишки; X – введение ацетилхолина; F – введение исследуемого фитокомплекса

В контрольных опытах установлено, что спирт этиловый не устраняет спазмогенного действия ацетилхолина. Описанные наблюдения эксперимента были аналогичны для всех исследуемых извлечений. Полученные данные свидетельствуют, что все спирто-водные извлечения близки между собой по спазмолитической активности. Однако в сравнительном аспекте фитокомплекс, полученный экстрагированием сырья 40% спиртом этиловым, проявлял несколько больший эффект (рис. 2). Наименьшей активностью обладало водное извлечение, что объясняется, по всей видимости, недостаточной экстракцией биологически действующих веществ.



**Рисунок 2 – Зависимость выраженности фармакологического эффекта от концентрации используемого экстрагента**

В отдельной серии экспериментов была изучена спазмолитическая активность извлечения из листьев форзиции промежуточной, полученная экстрагированием 40%-ным спиртом этиловым.

Согласно полученным данным, изучаемый фитокомплекс устраняет ацетилхолиновый спазм изолированной тонкой кишки крысы на 100%, с последующей её релаксацией относительно исходных показателей на 79% ( $P < 0,001$ ). Предварительно проведён фитохимический анализ исследуемого извлечения. Методом бумажной хроматографии в системах растворителей: спирт бутиловый – кислота уксусная – вода (4:1:5), 15% кислота уксусная и качественными реакциями установлено, что в изучаемом извлечении содержатся флавоноиды и фенолокислоты.

#### **Библиографический список**

1. Изучение влияния экстракта листьев форзиции промежуточной на деятельность гладкомышечных органов / О.А. Оганов, Ю.А. Огурцов, Л.Е. Назарова, В.С. Давыдов // Межрегион. конф. по фармации и фармакологии (58; 2003; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2003. – С. 348-349.
2. Шиммельпфенниг, В.В. Лечение хронического гепатита / В.В. Шиммельпфенниг // Успехи гепатологии. – 1981. – Вып. 9. – С. 293-299.
3. Кульбеков, Е.Ф. Влияние некоторых новых кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений на гепатобиллярную систему: Дис. ... канд. мед. наук / Е.Ф. Кульбеков. – Пятигорск, 1994. – 140 с.

УДК 615.31'32.015:616.36-002-099-092.9

**Е.Г. Доркина, З.С. Агаджанян, Е.О. Паукова, О.М. Шаренко, О.А. Андреева, И.В. Скульте, Я.И. Биляч, Е.С. Ващенко, В.С. Агаджанян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение эффективности гепатозащитного действия флавицина и сухого экстракта из вики обрубленной (*Vicia truncatula* Fish ex Vieb.) на модели острого тетрахлорметанового гепатоза у крыс**

**Целью** настоящей работы явилась оценка эффективности гепатозащитного действия флавицина (7-О-арабино- и 7-О-ксилоглокозида диосметина) и сухого экстракта из вики обрубленной (*Vicia truncatula*), содер-

жащего до 4% флавицина в сравнении с эталонным гепатопротектором флавоноидной природы карсилом при лечебно-профилактическом введении в условиях острого поражения печени тетрахлорметаном (CC1<sub>4</sub>).

**Методы исследования.** Работа выполнена на белых беспородных крысах массой 170-190 г, находившихся на стационарном режиме вивария. Модель острого CC1<sub>4</sub>-гепатоза воспроизводили путем введения per os 3 раза через день 50% масляного раствора CC1<sub>4</sub> в дозе 0,15 мл/100 г массы тела. Флавицин в дозе 100 мг/кг и сухой экстракт в дозе 300 мг/кг вводили перорально за 7 дней до введения CC1<sub>4</sub> и затем на фоне воспроизведения CC1<sub>4</sub>-поражения печени. Препарат сравнения карсил вводили в дозе 100 мг/кг по той же схеме, что и исследуемые вещества. Контролем служили животные, которым вводили такой же объем растворителя. Забой животных проводили путем декапитации через сутки после последнего введения.

Для оценки эффективности гепатозащитного действия в сыворотке крови определяли активности следующих, в т.ч. печеночно-специфических, ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАт) – по методу Reitman S. и Frankel S., щелочной (ЩФ) и кислой фосфатаз (КФ) – по методу Бессея, Лоури, Брока, γ-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП) – по освобождению 4-нитроанилина, холинэстеразы (ХЭ) – по гидролизу ацетилхолинхлорида, используя стандартные наборы «LaChema» [1], глутаматдегидрогеназы (ГДГ) – по скорости восстановления НАДФ [2], фосфолипазы А (ФЛ-А) – по скорости гидролиза желточного фосфатидилхолина [4]. Кроме этого, определяли основные показатели липидного (содержание общих липидов, холестерина, триглицеридов и фосфолипидов в гомогенате печени), белкового (содержание общего белка и нуклеиновых кислот в печени) и углеводного (содержание гликогена в печени и глюкозы в сыворотке крови) обменов. Количество триглицеридов измеряли по S.P. Gottfried, B. Rosenberg [1]. Определение содержания общих липидов, холестерина и фосфолипидов проводили в липидном извлечении из печени, которое готовили по методу А.Н. Bragdon, 1960 [6]. Определение нуклеиновых кислот проводили спектрофотометрически по разнице экстинкций при 270 и 290 нм [3], белка – по методу Lowry, в модификации Miller [7], содержание гликогена в печени – по [8], глюкозы в сыворотке крови – глюкозооксидазным методом [1]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования.** В результате проведенных исследований установлено, что развитие острого CC1<sub>4</sub>-гепатоза характеризовалось значительным повышением в сыворотке крови активности следующих ферментов: АлАт (+171%), γ-ГТП (+128%), ГДГ (+136%), ФЛ-А (+297%), КФ (+70%), ЩФ (+85%) (табл. 1).

**Таблица 1 – Влияние лечебно-профилактического введения флавицина и сухого экстракта из *Vicia truncatula* на активность ферментов сыворотки крови крыс в условиях острого CC1<sub>4</sub>-гепатоза, n= 5-7**

Показатель	Группа животных				
	Интактные	CC1 <sub>4</sub> -гепатоз (контроль)	Флавицин, 100 мг/кг	Сухой экстракт, 300 мг/кг	Карсил, 100 мг/кг
АлАт сыв. крови, мккат/л	0,52±0,035	1,41±0,030 <sup>++</sup> +171%	0,53±0,033 <sup>**</sup> -62%	0,65±0,041 <sup>**</sup> -54%	1,12±0,049 <sup>++**</sup> -21%
ЩФ сыв. крови, Ед/л	209±20,1	386±20,2 <sup>++</sup> +85%	199±26,1 <sup>**</sup> -48%	192±8,8 <sup>**</sup> -50%	286±17,8 <sup>**+</sup> -26%
КФ сыв. крови, Ед/л	67,4±2,17	113,6±3,44 <sup>++</sup> +70%	63,9±2,17 <sup>**</sup> -44%	66,8±6,00 <sup>**</sup> -41%	90,0±2,33 <sup>**++</sup> -21%
γ-ГТП сыв. крови, мккат/л	0,67±0,135	1,53±0,102 <sup>++</sup> +128%	0,56±0,066 <sup>**</sup> -63%	0,53±0,148 <sup>**</sup> -65%	1,37±0,244 <sup>++</sup> -10%
ХЭ сыв. крови, мккат/л	8,4±0,51	2,7±0,41 <sup>**</sup> -68%	6,5±1,27 <sup>**</sup> +138%	6,7±0,88 <sup>**</sup> +145%	4,3±0,92 <sup>++</sup> +57%
ГДГ сыв. крови, мкмоль НАДФ/л	11,3±0,87	26,5±1,51 <sup>++</sup> +136%	11,9±0,30 <sup>**</sup> -55%	13,3±0,87 <sup>**</sup> -50%	17,9±1,09 <sup>**</sup> -33%
ФЛ-А сыв. крови, Ед/л	444±19,4	1763±22,5 <sup>++</sup> +297%	400±42,7 <sup>**</sup> -77%	360±45,9 <sup>**</sup> -80%	412±43,8 <sup>**</sup> -77%

*Примечание:* «+» – p<0,05 в сравнении с интактными животными; «++» – p<0,01 в сравнении с интактными животными; «\*» – p<0,05 в сравнении с контролем; «\*\*» – p<0,01 в сравнении с контролем.

Повышение активности перечисленных индикаторных ферментов является следствием повреждения структуры и нарушения проницаемости клеточных и субклеточных мембран гепатоцитов, которые становятся проницаемыми для ряда субстанций, в т.ч. внутриклеточных ферментов. Повреждение мембран, вероятнее всего, связано с усилением перекисного окисления (ПОЛ) фосфолипидов, о чем свидетельствует резкая (почти в 4

раза) активация фосфолипазы А, что, как известно, происходит вслед за активацией ПОЛ и является неотъемлемой частью липидной триады развития повреждения биомембран и цитолитического синдрома, в результате чего в крови повышается активность АлАт,  $\gamma$ -ГТП, ГДГ. Повышение активности КФ в крови, имеющей лизосомальное происхождение, является следствием повреждения и повышения проницаемости мембран лизосом. Вследствие локализации ЩФ и  $\gamma$ -ГТП в мембране билиарного полюса гепатоцита, повышение их активности в крови является результатом повышения продукции этих ферментов в печени, вызванного затруднением оттока желчи, т.е. повышение активности ЩФ и  $\gamma$ -ГТП является свидетельством развития синдрома холестаза [5]. В отличие от указанных ферментов, активность ХЭ, являющейся секреторным ферментом, при поражении печени СС<sub>14</sub> была снижена на 68%. Поскольку этот фермент синтезируется рибосомами, а затем поступает в кровь, снижение его активности свидетельствует о повреждении рибосомального аппарата клетки [5].

Основные нарушения в липидном, белковом и углеводном обмене, которые наблюдались при остром поражении печени СС<sub>14</sub>, суммированы в табл. 2. При этом отмечалось повышение содержания в печени общих липидов (+99%), холестерина (+47%), и особенно выражено – триглицеридов – на 439%, т.е. в 5,4 раза, содержание же фосфолипидов – основных субстратов ПОЛ было снижено на 38%, вероятно, в результате их перекисления и разрушения фосфолипазой. Снижение содержания фосфолипидов в печени может быть одной из причин нарушения секреции желчи, т.к. для этого процесса необходимы строгие соотношения между всеми компонентами желчной мицеллы (холестерином, лецитином, желчными кислотами и пигментами), что обеспечивает поддержание этих компонентов в растворимом состоянии [5]. Одновременно в печени регистрировалось снижение содержания белка (-29%) и нуклеиновых кислот (-32%), что согласуется с данными по снижению активности ХЭ, а также снижение содержания в печени гликогена на 48% и глюкозы в сыворотке крови – на 34%.

Таким образом, при остром поражении печени СС<sub>14</sub> нами выявлена резкая активация фосфолипаз, развитие повреждения и нарушение проницаемости клеточных и субклеточных мембран (синдром цитолиза), снижение содержания в печени фосфолипидов, развитие жирового перерождения, синдрома холестаза, нарушение желчесекреторной, белково-синтетической и гликогенсберегающей функций печени.

**Таблица 2 – Влияние лечебно-профилактического введения флавицина и сухого экстракта из *Vicia truncatula* на показатели липидного, белкового и углеводного обменов у крыс в условиях острого СС<sub>14</sub>-гепатоза, n=5-7**

Показатель	Группа животных				
	Интактные	СС <sub>14</sub> -гепатоз (контроль)	Флавицин, 100 мг/кг	Сухой экстракт, 300 мг/кг	Карсил, 100 мг/кг
Общие липиды печени, мг/г	28,5±0,95	56,7±2,59 <sup>++</sup> +99%	30,5±0,66 <sup>**</sup> +99%	35,8±3,79 <sup>**</sup> -37%	34,3±2,82 <sup>**</sup> -38%
Триглицериды печени, мкмоль/г	19,9±0,89 <sup>++</sup>	107,6±7,12 <sup>++</sup> +439%	32,3±1,21 <sup>**+</sup> +	22,9±1,32 <sup>**</sup> +178%	45,5±1,13 <sup>****</sup> -58%
Холестерин печени, мг/г	2,31±0,233	3,45±0,479 <sup>++</sup> +47%	2,05±0,216 <sup>*</sup> -41%	2,12±0,220 <sup>*</sup> -39%	3,34±0,428 <sup>++</sup>
Фосфолипиды печени, мг/г	22,1±0,96	13,7±1,22 <sup>++</sup> -38%	25,9±4,92 <sup>*</sup> +89%	30,0±5,92 <sup>*</sup> +117%	27,4±6,39 <sup>*</sup> +100%
Общий белок печени, мг/г	293±14,5	206±16,1 <sup>++</sup> -29%	268±14,6 <sup>*</sup> +30%	262±24,3 <sup>*</sup> +27%	268±16,6 <sup>*</sup> +30%
Нуклеиновые кислоты печени, мг/г	50,1±3,72	33,9±1,35 <sup>++</sup> -32%	41,6±2,68 <sup>*</sup> +23%	43,0±3,37 <sup>*</sup> +27%	45,4±0,670 <sup>**</sup> +34%
Гликоген печени, г/кг	12,8±0,73	6,7±0,68 <sup>++</sup> -48%	17,4±0,87 <sup>**+</sup> +	18,2±0,75 <sup>****</sup> +174%	7,8±0,88 <sup>++</sup>
Глюкоза сыв. крови, ммоль/л	6,42±0,289	4,22±0,621 <sup>**</sup> -34%	7,08±0,157 <sup>**</sup> +68%	6,46±0,441 <sup>*</sup> +53%	3,67±0,463 <sup>++</sup>

Примечание: «+» –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными; «++» –  $p < 0,01$  в сравнении с интактными животными; «\*» –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; «\*\*» –  $p < 0,01$  в сравнении с контролем.

Лечебно-профилактическое введение флавицина и сухого экстракта из *Vicia truncatula* полностью нормализовало активность всех изученных ферментов, при этом по эффективности действия эти вещества достоверно не отличались между собой и превышали эффективность действия карсила по ряду показателей. Под влиянием флавицина и сухого экстракта активность АлАт снизилась на 62 и 54% соответственно, ЩФ – на 48 и 50%, КФ – на 44 и 41%,  $\gamma$ -ГТП – на 63 и 65%, ГДГ – на 55 и 50%, фосфолипазы А – на 77 и 80%, активность холинэ-

стеразы увеличилась на 138 и 145% соответственно. В то же время при введении карсила перечисленные ферменты снижались в меньшей степени: на 21, 26, 21, 10, 33, 77%, а активность холинэстеразы увеличилась на 57%. При этом в ряде случаев не наблюдалось полного восстановления активности исследованных ферментов (АлАт, ЩФ, КФ,  $\gamma$ -ГТП, ХЭ), поскольку они достоверно отличались от уровня нормы (табл. 1).

Наряду с нормализацией активности ферментов в крови лечебно-профилактическое применение флавицина и сухого экстракта предотвращало те нарушения углеводного, липидного и белкового обменов в печени, которые были вызваны СС1<sub>4</sub>. При этом введение флавицина нормализовало такие показатели, как содержание общих липидов, фосфолипидов, холестерина, белка, нуклеиновых кислот, гликогена в печени и глюкозы в крови, а также снизило содержание триглицеридов на 70%, но при этом данный показатель достоверно отличался от нормы (табл. 2). Применение же сухого экстракта привело к нормализации, не только тех показателей, которые эффективно восстанавливал флавицин, но также и содержания триглицеридов в печени. Карсил намного уступал исследуемым веществам из *Vicia truncatula* по эффективности нормализации показателей липидного и углеводного обменов: содержание гликогена, холестерина в печени и глюкозы в крови достоверно не изменились по сравнению с контролем, содержание же триглицеридов хотя и снизилось на 58%, но было достоверно выше, чем у интактных животных.

#### Выводы

1. Флавицин и сухой экстракт из *Vicia truncatula* обладают ярко выраженным гепатозащитным действием при остром поражении печени СС1<sub>4</sub>, эффективно предотвращают активацию фосфолипазы А, развитие цитолиза и холестаза, нормализуют показатели липидного обмена, белково-синтетическую и гликогенсберегающую функцию печени; флавицин значительно сдерживает, а сухой экстракт полностью предотвращает жировое перерождение печени.
2. Флавицин и сухой экстракт из *Vicia truncatula* по ряду показателей превышают по эффективности гепатозащитного действия препарат сравнения карсил и могут быть рекомендованы для создания нового гепатопротекторного средства.

#### Библиографический список

1. Колб, В.Г. *Справочник по клинической химии* / Колб В.Г., Камышиников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
2. *Методы биохимических исследований* / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
3. Строев, Е.А. *Практикум по биологической химии: Учеб. пособие для фармац. вузов и фак.* / Строев Е.А., Макарова В.Г. – М.: Высш. шк., 1986. – 231 с.
4. Тужилин, С.А. *Метод определения фосфолипазы А в сыворотке крови* / С.А. Тужилин, А.И. Сануэнья // *Лаб. дело.* – 1975. – № 6. – С. 334-335.
5. Хазанов, А.И. *Функциональная диагностика заболеваний печени* / А.И. Хазанов. – М.: Медицина, 1988. – 302 с.
6. Bragdon A.H., Sunderman P.W., Sunderman F.W. *Method of extraction of serum lipids. Lipids and hormones in clinical medicine.* Philadelphia-Montreal, 1960. – P. 7-8.
7. Miller G. L. *Protein determination for large numbers of samples* // *Anal. Chem.* – 1959. – Vol. 35, № 5. – P. 964-966.
8. Montgomery R. *Determination of glycogen* // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1957. – Vol. 67, № 2. – P. 378.

УДК 615.31:547.814.5].015:616.36-002-099-092.9

**Е.Г. Доркина, Е.О. Паукова, З.С. Агаджанян, Е.П. Парфентьева, Э.Т. Оганесян,  
О.А. Андреева, О.М. Шаренко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Защитное действие флавоноидных антиоксидантов кверцетина, гесперидина, диосмина и флавицина при тетрахлорметановом индуцированном оксидативном стрессе в печени крыс**

Оксидативный стресс является важной причиной развития многих заболеваний человека. Те агенты, которые способны предотвращать действие высокорекреакционных прооксидантов и повышать активность эндогенной антиоксидантной системы могут быть использованы для профилактики и лечения таких заболеваний. Целью нашей работы явилось изучение влияния гесперидина, диосмина, флавицина, выделенных из растительного сырья и отходов, на развитие оксидативного стресса, вызванного введением тетрахлорметана (СС1<sub>4</sub>), в сравнении с хорошо известным антиоксидантом флавоноидной природы кверцетином.

Исследования проведены на белых беспородных крысах обоего пола весом 180-220 г. Гесперидин, диосмин, флавицин и кверцетин вводили перорально в дозе 100 мг/кг 12 дней, в том числе последние 5 дней – совместно с СС1<sub>4</sub> в дозе 0,15 мл/100 г в виде 50% раствора в вазелиновом масле, который вводили per os 3 раза через день. Контролем служили животные, которым вместо исследуемых флавоноидных соединений, вводили такой же объем растворителя. Забой животных проводили путем декапитации через сутки после последнего

введения. В гомогенате печени определяли содержание ТБК-активных продуктов по методу Ohkawa и соавт. [9] и диеновых конъюгатов (ДК) [4]. В гомогенате и постъядерной фракции печени определяли активность важнейших компонентов антиоксидантной системы (АОС) печени: содержание восстановленного глутатиона (GSH) [3], активность каталазы [2], супероксиддисмутазы (СОД) [6] и глутатионпероксидазы (ГП) [1], а также НАДФН-редуктазную активность при использовании в качестве субстратов малата, глюкозо-6-фосфата и изоцитрата [4]. Данные обрабатывали методом вариационной статистики с расчётом t-критерия Стьюдента.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, введение крысам  $CCl_4$  сопровождалось развитием оксидативного стресса в печени. При этом наблюдалось падение почти в 3 раза уровня GSH, который используется ГП для разрушения гидроперекисей липидов, снижение на 66% НАДФН-редуктазной активности, поставляющей восстановительные эквиваленты для глутатионредуктазной реакции, уменьшение на 41% активности СОД, нейтрализующей супероксидные радикалы кислорода и значительное падение активности каталазы (-152%), разрушающей перекись водорода. Одновременно в печени повышалось содержание ДК в 17,5 раза и ТБК-активных продуктов – в 2 раза (+98%). Таким образом, развитие оксидативного стресса в печени под влиянием  $CCl_4$  характеризовалось падением активности антиоксидантной системы на всех уровнях защиты против реакционно-способных радикалов и гидроперекисей и значительным накоплением в печени промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

**Таблица 1 – Влияние флавоноидных соединений на состояние антиоксидантной системы и содержание продуктов ПОЛ в печени крыс при  $CCl_4$ -индуцированном оксидативном стрессе, n=5-7**

Показатель	Группа животных					
	Интактные	Контроль ( $CCl_4$ )	Гесперидин	Диосмин	Флавицин	Кверцетин
ТБК-продукты, нмоль/мг	0,18±0,015	0,35±0,023 <sup>++</sup>	0,21±0,019 <sup>**</sup>	0,17±0,021 <sup>**</sup>	0,11±0,014 <sup>****</sup>	0,09±0,008 <sup>****</sup>
ДК, нмоль/мг	0,82±0,057	14,4±2,67 <sup>++</sup>	3,6±0,42 <sup>**++</sup>	2,5±0,50 <sup>****</sup>	1,2±0,14 <sup>**</sup>	0,85±0,107 <sup>**</sup>
СОД, ед. акт./мг	47,2±4,20	27,7±2,89 <sup>++</sup>	39,5±3,45 <sup>*</sup>	39,7±2,00 <sup>**</sup>	41,2±3,18 <sup>**</sup>	31,8±2,43 <sup>+</sup>
Каталаза, ед. акт./мг	0,21±0,01	0,109±0,015 <sup>++</sup>	0,14±0,01 <sup>*+</sup>	0,15±0,01 <sup>*+</sup>	0,16±0,017 <sup>*</sup>	0,12±0,007 <sup>++</sup>
GSH, мг/г	1,7±0,06	0,6±0,03 <sup>++</sup>	1,3±0,1 <sup>***</sup>	1,4±0,06 <sup>**+</sup>	1,5±0,07 <sup>**</sup>	1,3±0,05 <sup>****</sup>
НАДФН-редуктаза, нмоль/мин/мг	46,6±5,56	15,7±2,23 <sup>++</sup>	22,8±2,24 <sup>*+</sup>	48,3±2,46 <sup>**</sup>	64,4±9,31 <sup>**</sup>	43,8±6,14 <sup>**</sup>
ГП, нмоль/мин/мг	300±26,2	126±14,3 <sup>++</sup>	212±29,7 <sup>*</sup>	267±44,5 <sup>*</sup>	315±66,4 <sup>*</sup>	

Примечание: «+» –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными; «++» –  $p < 0,01$  в сравнении с интактными животными; «\*» –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; «\*\*\*» –  $p < 0,01$  в сравнении с контролем.

Курсовое применение флавоноидных соединений привело к достоверному снижению по сравнению с контролем содержания в печени продуктов ПОЛ. Под влиянием гесперидина и диосмина количество ТБК-активных продуктов и ДК в печени снизилось на 39 и 50% и на 75 и 83% соответственно, при этом содержание ТБК-активных продуктов достигло уровня нормы, а содержание ДК достоверно отличалось от интактных значений (табл. 1). Достоверные отличия между животными, получавшими гесперидин и диосмин, по приведенным показателям отсутствовали, хотя под влиянием диосмина процент их снижения был несколько выше. Достоверно более выраженное снижение перекисных продуктов в печени отмечалось у животных, которые получали флавицин и кверцетин: произошла полная нормализация содержания ДК в печени, которые снизились соответственно на 91 и 94%, а содержание ТБК-активных продуктов уменьшилось настолько, что оказалось даже достоверно ниже уровня интактных животных на 38 и 48% соответственно.

В отношении влияния курсового применения флавоноидов на компоненты АОС, отмечалось существенное усиление эндогенной антиоксидантной защиты против перекисидации на всех ступенях при введении гесперидина, диосмина и флавицина, а при введении кверцетина – только на уровне НАДФН-GSH-зависимой системы. При этом наиболее эффективное действие наблюдалось у флавицина, под влиянием которого значительно повысился уровень GSH (+150%) и активность НАДФН-редуктазы (+310%), увеличилась активность ГП на 150%, каталазы – на 50% и СОД – на 50%, при этом данные показатели полностью восстанавливались до уровня нормы (достоверные различия по сравнению с интактными животными отсутствовали). Диосмин несколько уступал по своей эффективности флавицину. Хотя при введении диосмина и нормализовалась активность СОД (+43%), НАДФН-редуктазная (+207%) и глутатионпероксидазная (+112%) активности, но активность каталазы увеличилась на 36%, не достигнув нормального значения, а уровень GSH поднялся на 133% и также полностью не нормализовался. Гесперидин ещё в меньшей степени восстанавливал антиоксидантную систему – наблюдалась нормализация активности СОД и глутатионпероксидазы, которые увеличились соответственно на 43 и

69%, но активность НАДФН-редуктазы увеличилась только на 45%, каталазы – на 32%, уровень GSH поднялся на 118%, причём эти показатели достоверно отличались от соответствующих значений в норме. При введении кверцетина активности СОД и каталазы достоверно не изменились по сравнению с контролем, но НАДФН-GSH-зависимая система восстанавливалась примерно в той же мере, что и при введении диосмина (отсутствуют достоверные отличия между этими группами животных): НАДФН-редуктазная активность увеличилась на 180%, достоверно не отличаясь от нормы, а содержание GSH – на 118%, но не достигло нормальных величин (табл. 1).

Таким образом, изученные флавоноидные соединения существенно повышали активность АОС печени и одновременно значительно сдерживали (гесперидин и диосмин) или полностью предотвращали (флавицин и кверцетин) развитие оксидативного стресса в печени крыс, индуцированного введением гепатотоксичного яда СС<sub>14</sub>. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что большое значение в защите против окислительного стресса имеет поддержание активности НАДФН-GSH-зависимой АОС и нужного уровня самого GSH в клетке. По выраженности этого действия, изученные флавоноидные соединения можно выстроить следующим образом: гесперидин < диосмин = кверцетин < флавицин. Интересным является тот факт, что активности СОД и каталазы в наших опытах при введении кверцетина оставались достоверно на более низком уровне, чем у интактных животных, хотя, судя по накоплению продуктов липопероксидации, повышение интенсивности ПОЛ, вызванное СС<sub>14</sub>, кверцетином полностью предотвращалось. Как известно [8], кверцетин обладает ярко выраженной антирадикальной активностью, превышающей активность флавонов, к которым относится диосметин (агликон диосмина), и флаванонов, к которым относится гесперетин (агликон гесперицина). В связи с этим кверцетин, вероятно, в организме может выступать в качестве *заместителя* СОД и каталазы и обеспечивать необходимый уровень защиты против свободных радикалов даже при пониженной активности ферментов, специализирующихся на улавливании и нейтрализации таких радикалов. Так, в работе [7] отмечается, что 2-х недельное применение природных флавоноидов тангеритина, хризина, апигенина, генестеина и кверцетина приводило к снижению активности каталазы и СОД в печени и сыворотке крыс. Как считают авторы, это неразрывно связано с антиоксидантной активностью этих соединений и происходит по механизму обратной связи. В последнее время обращается серьезное внимание не только на непосредственное устранение действия повреждающего фактора, но и на поддержание естественных механизмов детоксикации и антиоксидантной защиты, поскольку постоянство суммарной антиокислительной активности (АОА) тканей является одним из показателей гомеостаза. Недаром интерес к антиоксидантам был некоторое время несколько снижен, поскольку при выраженном патологическом процессе с прогрессирующим течением оборвать или значительно замедлить его при помощи антиоксидантных препаратов не удавалось [5]. В целом воздействовать на цитолиз, в основе которого лежит избыточная липопероксидация, можно 2-мя путями: ингибировать ПОЛ, устраняя непосредственно или опосредованно патогенные агенты и стимулируя *собственную* антиоксидантную защиту в конкретном поврежденном органе. С этой точки зрения, в плане создания нового гепатозащитного средства среди изученных флавоноидов следует отдать предпочтение *флавицину*, способному полностью устранить «поломки» в системе эндогенной антиоксидантной защиты.

#### Выводы

1. Введение СС<sub>14</sub> вызывает развитие в печени оксидативного стресса, выражающегося в срыве АОС и увеличении образования токсичных продуктов липопероксидации.
2. Изученные флавоноидные соединения либо значительно снижают (гесперидин и диосмин), либо полностью предотвращают (флавицин и кверцетин) развитие оксидативного стресса в печени, вызванного СС<sub>14</sub>.
3. Флавоноидные соединения существенно повышают эффективность эндогенных механизмов антиоксидантной защиты либо на всех её ступенях (гесперидин < диосмин < флавицин), либо только на уровне НАДФН-GSH-зависимой АОС (кверцетин = диосмин).
4. Флавицин обладает способностью полностью устранять «поломки» в АОС печени и защищать орган от оксидативного стресса, что позволяет рекомендовать его в качестве нового гепатозащитного средства против действия химических токсикантов.

#### Библиографический список

1. Ланкин, В.З. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза) при экспериментальном злокачественном росте / В.З. Ланкин, С.М. Гуревич // Докл. АН СССР. – 1976. – Т. 226, № 3. – С. 705-707.
2. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
3. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
4. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.

5. Скворцов, В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7-13.
6. Чумаков, В.Н. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В.Н. Чумаков, Л.Ф. Осинская // Вопр. мед. химии. – 1977. – № 5. – С. 712-716.
7. Breinholt V., Lauridsen S.T., Dragsted L.O. Differential effects of dietary flavonoids on drug metabolizing and antioxidant enzymes in female rat // *Xenobiotica*. – 1999. – Vol. 29, № 12. – P. 1227-1240.
8. Horvathova K., Novotny L., Vachalkova A. The free radical scavenging activity of four flavonoids determined by the comet assay // *Neoplasma*. – 2003. – Vol. 50, № 4. – P. 291-295.
9. Ohkawa H., Ochihi N., Vagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thyobarbituric acid reaction // *Anal. Biochem.* – 1979. – Vol. 95, № 2. – P. 351-358.

УДК 615.31:547.814.5].015.11.036:616.36-002-099-092.9

**Е.Г. Доркина, Е.О. Паукова, З.С. Агаджанян, Л.А. Саджая, Л.М. Павлова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие природных флавоноидов при остром экспериментальном тетрахлорметановом гепатозе**

Ранее нами показано [1], что гесперетин, диосметин и кверцетин в системе  $Fe^{2+}$ -аскорбатиндуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) обладают в различной степени выраженной антиоксидантной активностью. В ряде работ [7,10,11,12] подчеркивается, что всасывание и метаболизм флавоноидов в ЖКТ может вносить существенные изменения в их биоактивность. В связи с этим целью нашей работы явилось изучение антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия гесперицина, диосмина, флавицина и кверцетина при их курсовом применении у крыс с последующей индукцией ПОЛ введением тетрахлорметана ( $CCl_4$ ).

Исследования проведены на белых беспородных крысах обоего пола весом 180-220 г. Гесперидин, диосмин, флавицин и кверцетин вводили перорально в дозе 100 мг/кг 12 дней, в том числе последние 5 дней – совместно с  $CCl_4$  в дозе 0,15 мл/100 г в виде 50% раствора в вазелиновом масле, который вводили per os 3 раза через день. Контролем служили животные, которым вместо исследуемых флавоноидных соединений вводили такой же объём растворителя. Забой животных проводили путем декапитации через сутки после последнего введения. В сыворотке крови определяли содержание ТБК-активных продуктов по методу Yagi и соавт. [8], общую антиокислительную активность (АОА) – по способности сыворотки крови животных тормозить образование ТБК-активных продуктов в системе желточных липопротеидов [3] и активность кислой фосфатазы (КФ) по методу Бессея, Лоури, Брока [2], используя стандартные наборы «Ольвекс диагностикум». В постъядерной фракции печени измеряли активность фермента, связанного с клеточной мембраной гепатоцитов – 5'-нуклеотидазы [4], а также проводили оценку интенсивности спонтанного гемолиза эритроцитов по Ягеру [5], характеризующего резистентность клеточной мембраны эритроцитов.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, при остром поражении печени  $CCl_4$  наблюдалось снижение общей АОА плазмы крови на 50% и увеличилось содержание ТБК-активных продуктов в 2,6 раза, что свидетельствовало о сдвиге про-антиоксидантного равновесия в сторону усиления липопероксидации. В результате усиления перекисного окисления фосфолипидов биомембран нарушалась их структура и увеличивалась проницаемость для биомолекул, что регистрировалось нами в виде усиления спонтанного гемолиза эритроцитов почти в 3 раза (+178), повышения активности в сыворотке крови лизосомального фермента КФ на 92% и снижение активности связанного с клеточной мембраной гепатоцитов фермента 5'-нуклеотидазы в постъядерной фракции печени на 27%.

Курсовое введение гесперицина, диосмина, флавицина и кверцетина привело к повышению общей АОА плазмы крови, снижению в ней содержания ТБК-активных продуктов и стабилизации клеточных и субклеточных мембран эритроцитов и гепатоцитов. Эти данные показывают, что флавоноидные соединения и /или их метаболиты в условиях *in vivo* способны оказывать антиоксидантное действие и препятствовать чрезмерному усилению ПОЛ при его индукции патогенными факторами. Наименьшей эффективностью из перечисленных флавоноидов обладал гесперидин, при введении которого, АОА крови увеличилась на 15%, оставаясь достоверно ниже интактного уровня, ТБК-активные продукты снизились на 62%, достигнув интактного уровня. Показатели, характеризующие резистентность биомембран, под влиянием гесперицина изменялись в сторону нормализации, но полного их восстановления не наблюдалось. Так, гемолиз эритроцитов снизился по сравнению с контролем на 40%, КФ крови – на 23%, а активность 5'-нуклеотидазы печени увеличилась только на 4% (недостоверно к контролю), при этом все эти показатели достоверно отличались от уровня нормы. Антиоксидантная и мембраностабилизирующая активности диосмина, флавицина и кверцетина *in vivo* оказались по изученным показателям значительно более выраженными, чем у гесперицина, но каких-либо существенных отличий в эффективности действия диосмина, флавицина и кверцетина не выявлено, т.к. достоверные различия между группами животных, получавшими эти вещества, по всем показателям отсутствовали. Так, ТБК-активные продукты в

крови при введении диосмина, флавицина и кверцетина снизились соответственно на 66, 67 и 74%, общая АОА крови увеличилась на 119, 113 и 127%, спонтанный гемолиз эритроцитов снизился на 50, 64 и 45%, активность КВ в сыворотке крови уменьшилась на 52, 42 и 40%, активность 5'-нуклеотидазы печени увеличилась на 26, 32 и 37%. Во всех случаях была выявлена полная нормализация перечисленных показателей, которые достоверно не отличались от интактных значений (табл. 1).

Таблица 1 – Антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие флавоноидных соединений при курсовом введении в условиях острого СС1<sub>4</sub>-гепатоза у крыс, n= 5-7

Группа животных	Показатель				
	ТБК-продукты сыв. крови, мкмоль/л	АОА сыв. крови, %	Кислая фосфатаза сыв. крови, Е/л	Гемолиз эритроцитов по Ягеру, %	5'-нуклеотидаза печени, мкг «Р»/мг белка
Интактные	1,54±0,207	63,0±5,30	57,6±4,72	9,6±1,60	134,8±9,15
Контроль (СС1 <sub>4</sub> )	3,96±0,628 <sup>++</sup> +157%	31,6±8,48 <sup>++</sup> -50%	110,8±7,10 <sup>++</sup> +92%	26,7±1,91 <sup>++</sup> +178%	98,8±3,78 <sup>++</sup> -27%
Гесперидин	1,50±0,426 <sup>**</sup> -62%	36,2±5,09 <sup>++</sup> +15%	85,0±2,26 <sup>*+</sup> -23%	16,1±0,96 <sup>*++</sup> -40%	102,8±3,75 <sup>++</sup> +4%
Диосмин	1,34±0,266 <sup>**</sup> -66%	69,3±1,40 <sup>**</sup> +119%	52,8±7,93 <sup>**</sup> -52%	13,6±1,00 <sup>**</sup> -50%	124,9±9,95 <sup>*</sup> +26%
Флавицин	1,31±0,081 <sup>**</sup> -67%	67,4±1,90 <sup>**</sup> +113%	63,9±2,17 <sup>**</sup> -42%	9,7±0,63 <sup>**</sup> -64%	130,2±8,90 <sup>*</sup> +32%
Кверцетин	1,01±0,392 <sup>**</sup> -74%	71,7±8,30 <sup>**</sup> +127%	66,8±3,43 <sup>**</sup> -40%	14,8±2,76 <sup>**</sup> -45%	135,4±7,08 <sup>**</sup> +37%

Примечание: «+» – p<0,05 в сравнении с интактными животными; «++» – p<0,01 в сравнении с интактными животными; «\*» – p<0,05 в сравнении с контролем; «\*\*» – p<0,01 в сравнении с контролем.

Таким образом, нами установлено, что в условиях *in vivo* отсутствуют какие-либо существенные различия в антиоксидантной активности между кверцетином – 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоном, диосмином – 7-О-рамноглокозидом диосметина (5,7,3'-триокси-4'-метоксифлавоном) и флавицином – 7-О- арабино- + 7-О-ксилоглокозидом диосметина, хотя эти соединения в значительной степени превышают активность гесперидина – 7-О- рамноглокозида гесперетина (5,7,3'-триокси-4'-метоксифлаванона), что подтверждается также и результатами по изучению мембраностабилизирующего действия. Различными исследованиями [1,6,9], проведенными *in vitro* по изучению взаимосвязи между структурой и активностью флавоноидных соединений, показано, что высокой антиоксидантной активностью обладает кверцетин, имеющий 2,3 двойную связь в сочетании с 4-оксогруппой, 3-ОН-группу и 3',4'-диоксигруппу в В-кольце, при этом любая модификация (О-гликозидирование или О-метилирование) способствует снижению антиоксидантной активности, т.е. для проявления выраженных антиоксидантных свойств важно количество ОН-групп в молекуле и наличие 2,3 двойной связи. О большом вкладе 2,3 двойной связи в проявление антиоксидантной активности свидетельствуют и данные, полученные в настоящем исследовании, поскольку активность гесперидина, который отличается от диосмина только отсутствием этой связи, значительно ниже, чем диосмина. В то же время нами выявлено, что гликозиды диосмин и флавицин, имеющие в В-кольце не только ОН-, но и метоксигруппу в условиях *in vivo* не отличаются по эффективности антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия от агликона кверцетина, имеющего 3',4'-диоксигруппу в В-кольце. Одной из причин различий результатов *in vitro* и *in vivo*, как отмечается в работах ряда авторов, могут быть различия во всасывании [7,12] и метаболические превращения [10,11,12] флавоноидов. При этом подчеркивается лучшее усвоение гликозидов, чем агликонов [7,10] и возможность образования метаболитов, также обладающих антиоксидантной активностью [11]. Вероятно, отсутствие различий в эффективности действия диосмина, флавицина и кверцетина на уровне целостного организма связано с тем, что хотя диосмин и флавицин и имеют меньшее количество свободных ОН-групп в молекуле, чем кверцетин, но, будучи гликозидами, обладают более высокой биодоступностью. Не исключено также, что в процессе метаболизма этих флавоноидов в организме образуются одинаковые метаболиты, обладающие антиоксидантной активностью, т.к. их агликоны чрезвычайно сходны по своей структуре.

#### Выводы

1. Флавоноидные соединения и /или их метаболиты в условиях *in vivo* способны оказывать антиоксидантное действие, препятствовать чрезмерному усилению ПОЛ, индуцированному СС1<sub>4</sub> и повышать резистентность лизосомальных и клеточных мембран эритроцитов и гепатоцитов.

2. Эффективность действия диосмина и флавицина на уровне целостного организма выше, чем у гесперидина и равна эффективности кверцетина, проявляющего *in vitro* более высокую антиоксидантную активность.
3. Всасывание в ЖКТ и метаболические превращения могут повлиять на эффективность действия флавоноидов *in vivo*.

#### Библиографический список

1. Влияние флавоноидов растительного происхождения на перекисное окисление липидов / Е.Г. Доркина, Э.Т. Оганесян, М.Р. Хочава, Ю.А. Мальцев // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы IV Международ. съезда 29 июня – 1 июля 2000 г. – СПб., 2000. – С. 155-157.
2. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
3. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.
4. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
5. Строев, Е.А. Практикум по биологической химии: Учеб. пособие для фармац. вузов и фак. / Строев Е.А., Макарова В.Г. – М.: Высш. шк., 1986. – 231 с.
6. Arora A., Nair M. G., Strasburg G. M. Structure–activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 24, № 9. – P. 1355-1363.
7. Igarashi K., Ohmura M. Effects of Isorhamnetine, Rhamnetin, and Quercetin on the concentration of cholesterol and lipoperoxide in the serum and liver and on the blood and liver antioxidative enzyme activity of rats // *Biosci. Biotech. Biochem.* – 1995. – Vol. 59, № 4. – P. 595-601.
8. Lipids peroxide level in plasma of diabetic patients / Y. Saito, N. Hotta, N. Sakamoto et all. // *Biochemistry.* – 1979. – Vol. 79, № 2. – P. 267-270.
9. Miyake T., Shibamoto T. Antioxidative activities of natural compounds found in plants // *J. Agric. Food Chem.* – 1997. – Vol. 45, № 5. – P. 1819-1822.
10. Murota K., Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2003. – Vol. 417, № 1. – P. 12-17.
11. Prior R.L. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78, № 3. – P. 570-578.
12. Spencer J.P. Metabolism of tea flavonoids in the gastrointestinal tract // *J Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 10. – P. 3255-3261.

УДК 615.451.1:582.682.2].015.099.036.11:616-092.9

**М.Э. Дудников, А.В. Крикова, Н.Н. Камова, Э.Ф. Степанова, И.Н. Андреева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Острая токсичность сухого экстракта из околоплодника и листьев ореха чёрного

Лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья пользуются большим спросом у населения благодаря своему природному происхождению, экологической чистоте. У большинства лекарственных растений отсутствует токсичность, побочные эффекты. Для них характерно мягкое действие, обеспечивающее возможность длительного приема. Эти и другие их свойства обуславливают потребительские предпочтения больных и лиц, желающих укрепить свое здоровье.

Орех чёрный (*Juglans nigra* L.) – высокое дерево семейства Juglandaceae, достигающее в оптимальных условиях произрастания высоты 40-50 метров. На территории России и других бывших стран СССР орех чёрный появился в 1750-1780 гг. Был завезён из Северной Америки как декоративное растение. Культивируется он преимущественно в садово-парковых и дендрологических насаждениях Украины, Средней Азии, Европейской части бывшей РСФСР, на Северном Кавказе. Уникальные свойства чёрного ореха известны с давних времён: антипаразитарное, противогрибковое действие; восполнение дефицита витаминов С, РР, β-каротина; гипотензивный, капилляроукрепляющий, спазмолитический эффект; общеукрепляющее, тонизирующее действие.

Листья ореха чёрного содержат флавоноиды (кверцитрин, астрагалин, мирцитрин); витамины С, РР, β-каротин; эфирные масла. Плоды и околоплодник содержат органические кислоты (лимонная, яблочная); фенолкарбоновые кислоты (галловая); дубильные вещества; кумарины (эллаговая кислота); хиноны (юглон, гидрюглон); витамин С; жирные масла. Кора ствола – тритерпеноиды; хиноны (юглон); алкалоиды (юглантин); дубильные вещества [1].

Интерес к чёрному ореху появился после публикации монографии доктора Кларка (2000 г.) о чёрном орехе, о выявленной антипаразитарной активности экстракционных препаратов околоплодника. В отличие от грецкого ореха, орех чёрный – менее изученное растение.

В настоящее время установлено, что суммарные препараты чёрного ореха обладают антигельминтным действием. Местно препараты применяются при язвах, гнойных ранах, дерматомикозах и других кожных заболеваниях, при простатите и в проктологии. Внутрь применяются как диуретическое, антипаразитарное, проти-

водиабетическое средство. Обладает иммуномодулирующим, общетонизирующим и укрепляющим организм действием. Входит в состав различных БАД к пище.

Целью наших исследований было изучение острой токсичности сухого экстракта из околоплодника и листьев ореха чёрного при пероральном введении у мышей.

Острую токсичность изучали на белых беспородных мышах массой 20-21 г. Группы самцов и самок подопытных животных формировали отдельно, учитывая, чтобы не было статистически достоверного отклонения по массе. Каждая группа содержала по 6 самок и самцов. Растворы сухого экстракта из околоплодника и листьев ореха чёрного предварительно растворяли в физиологическом растворе. Исследуемые растворы вводили однократно перорально. Определение острой токсичности проводили согласно [1].

Животным вводили растворы в диапазоне доз от 1000 мг/кг до 3000 мг/кг.

За животными вели наблюдение в течение 2 недель, фиксируя двигательную активность, наличие судорог, координации движений, реакции на раздражители, тонус скелетной мускулатуры, дыхание, состояние кожного покрова, шерсти и окраску видимых слизистых оболочек, потребление воды и пищи, массу тела.

В эксперименте участвовало 4 группы животных (12 крыс-самцов и 12 крыс-самок).

Во всех опытных группах сразу же после введения раствора сухого экстракта околоплодника и листьев ореха чёрного, включая контрольную, отмечено небольшое снижение двигательной активности в первые 30 мин, судорог не наблюдали, координация движений не изменялась, ответные реакции на раздражители сохранялись, дыхание животных было ровным и глубоким. В течение всего периода наблюдения кожные покровы лабораторных животных были в норме, слизистые не изменили свою окраску. В ходе эксперимента не было отмечено снижения или увеличения потребления воды и пищи. В результатах опыта достоверно значимых отклонений в массе экспериментальных животных выявлено не было.

Таким образом, под влиянием раствора сухого экстракта околоплодника и листьев ореха чёрного в дозе 3000 мг/кг не наблюдали гибели животных опытных групп. Согласно табуляции классов токсичности, исследуемый сухой экстракт околоплодника ореха чёрного относится к 3 классу опасности – веществам малоопасным.

#### **Библиографический список**

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 18-22.
2. Шинкаренко, А.Л. Химическое и фармакологическое изучение флавоноидных комплексов из листьев черного и грецкого орехов / А.Л. Шинкаренко, С.Д. Соколов, В.И. Дороднева // *Клинические вопросы курортологии, фармации, фармакологии: Сб. матер. объедин. научн. конф.* – Пятигорск, 1967. – С. 365-367.
3. Дюваль-Строев, М.Р. Орех чёрный в Краснодаре / М.Р. Дюваль-Строев // *Бюллетень Главного ботанического сада.* – 1963. – Вып. 50. – С. 52-57.

УДК 615.324'272.4.015:638.17

**И.В. Духанина, Ю.К. Василенко, Е.О. Паукова, З.С. Агаджанян, Д.С. Лазарян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### **Изучение ангиопротекторной активности пыльцы-обножки**

Продукты пчеловодства издавна применяются в качестве лечебно-профилактических средств при различных заболеваниях. Имеются сведения о гиполипидемическом действии пыльцы-обножки.

Целью настоящей работы явилось разностороннее изучение биологических свойств пыльцы-обножки в условиях длительной гиперлипидемии.

Эксперименты проводились на белых крысах массой 180-200 г, находящихся на стандартном режиме вивария. У животных создавалась длительная гиперлипидемия путём ежедневного (на протяжении двух месяцев) перорального введения холестерина в количестве 1,0 г на 200 г массы тела совместно с метилурацилом (по 0,3 мг/кг) и болевой электростимуляцией согласно [1]. В эксперименте участвовало 3 группы животных: интактная, контрольная, опытная. Одной группе крыс (контрольной) наряду с введением факторов патологии ежедневно вводили физиологический раствор в объёме 2 мл на 200 г массы животного (10 крыс). Другая группа – опытная (10 животных) наряду с факторами патологии получала пыльцу-обножку в дозе 100 мг/кг в объёме 2 мл воды очищенной. До начала опытов и через месяц у всех крыс из подязычной вены брали кровь и в сыворотке крови определяли следующие показатели: общий холестерин набором реактивов «ЭКОлаб-ХОЛЕСТЕРИН», триглицериды – набором «Лахема»,  $\beta$ - и пре- $\beta$ -липопротеиды – турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самой, холестерин ЛПВП – методом Илька. Через два месяца после начала опытов, в утренние часы, животных под легким эфирным наркозом декапитировали и определяли в сыворотке крови следующие показатели: общий холестерин, триглицериды,  $\beta$ - и пре- $\beta$ -липопротеиды, холестерин ЛПВП, ТБК-активные продукты – набором реактивов «Биоконт ТБК», диеновые конъюгаты [4], общую антиокислительную активность (АОА), активность каталазы [3], а в печени – холестерин. Общий белок и нуклеиновые кислоты – спектрофотометрическим мето-

дом [2]. Также определяли массу надпочечников и содержание в них адреналина по Фолину и холестерина – набором «Лаксма». О мембранотропном действии пыльцы-обножки судили по уровню спонтанного гемолиза по Ягеру и прижизненной окраске тканей аорты по Е.М. Граменицкому.

Результаты эксперимента обрабатывались методом вариационной статистики и представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1 – Влияние пыльцы-обножки на биохимические показатели в сыворотке крови крыс с длительной гиперлипидемией**

Показатели	Интактные животные	Животные (контроль)	Животные (опыт)
Холестерин, ммоль/л	1,17±0,023	6,23±0,06 Рин<0,001	2,42±0,08 Рк<0,001 -61,2%
Триглицериды, ммоль/л	1,06±0,051	3,91±0,06 Рин<0,001	2,03±0,01 Рк<0,001 -48,0%
ЛПОНП и ЛПНП, г/л	0,71±0,05	4,9±0,18 Рин<0,001	2,230,05 Рк<0,001 -54,5%
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,88±0,06	1,39±0,02 Рин<0,001	1,97±0,07 Рк<0,001 +41,7%
Каталаза, мкат/л	4,65±0,2	6,7±0,23 Рин<0,001	11,68±0,3 Рк<0,001 +74,0%
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	5,29±0,17	11,03±0,36 Рин<0,001	6,19±0,14 Рк<0,001 -43,8%
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	2,59±0,1	5,02±0,17 Рин < 0,001	3,0±0,16 Рк<0,001 -40,0%
Общая АОА, %	19,81±0,8	17,3±1,19 Рин> 0,5	22,9±1,2 Рк>0,001 +32,3%
Гемолиз по Ягеру, %	5,0±0,3	13,35±0,61 Рин>0,001	8,66±0,5 Рк>0,001 -35,0%

**Таблица 2 – Влияние пыльцы-обножки на некоторые показатели в тканях крыс с длительной гиперлипидемией**

Показатели	Интактные животные	Животные (контроль)	Животные (опыт)
Холестерин печени, мг/г	2,79±0,09	4,180,04 Рин<0,001	3,14±0,04 Рк<0,001 -24,8%
Сорбционная способность ткани аорты, мг/г красителя	4,11±0,09	5,61±0,16 Рин<0,001	4,74±0,07 Рк<0,001 -15,5%
Адреналин в надпочечниках, мг/г	2,78±0,1	4,39±0,16 Рин<0,001	3,28±0,1 Рк<0,001 -15,5%
Холестерин в надпочечниках, мг/г	0,44±0,03	0,67±0,05 Рин>0,001	0,91±0,07 Рк<0,05 +35,8%
Общий белок печени, мг/г	125,2±2,56	116,62±2,45 Рин<0,05	136,47±5,0 Рк>0,001 +17,2%
Нуклеиновые кислоты печени, мг/г	28,31±2,0	23,6±2,0 Рин>0,05	40,58±4,4 Рк>0,001 +71,9%

В исходных опытах уровень липидных показателей в крови находился в пределах нормы, соответствующей белым крысам. Через месяц от начала опытов их уровень существенно повысился, причём он был существенно выше в контрольной группе животных. Ещё более чёткая картина выявилась через два месяца опытов.

Как следует из приведённых данных, у животных контрольной группы к концу второго месяца опыта произошло значительное увеличение в крови холестерина, триглицеридов, β- и пре-β-липопротеидов и холестерина ЛПВП. В печени увеличилось содержание холестерина. В отличие от этого введение пыльцы-обножки значительно задерживало развитие гиперлипидемии: по сравнению с контролем уровень в крови холестерина, триглицеридов, β- и пре-β-липопротеидов снизился на 61,2, 48,0, 54,5% соответственно, а холестерин ЛПВП повысился на 41,7%. В печени содержание холестерина уменьшилось на 24,8%. Обращают на себя внимание заметные сдвиги показателей ПОЛ. При этом если в контрольных опытах отмечалось значительное увеличение содержания ТБК-активных продуктов и диеновых конъюгатов, то у животных, получавших пыльцу-обножку, имело место, по сравнению с контролем, снижение этих показателей на 40,0 и 43,8% соответственно, а АОА и активность каталазы, по сравнению с контролем, увеличилась на 32,3 и 74,0% соответственно. Всё вышперечисленное свидетельствует о значительной антиоксидантной активности пыльцы-обножки, чем можно в значительной мере объяснить её гиполлипидемическое действие. По-видимому, с антиоксидантной активностью связано и снижение гемолиза по Ягеру (на 35,0% по сравнению с контролем). Мембранно-стабилизирующее действие пыльцы-обножки подтвердилось при изучении сорбционной способности ткани аорты. В опытной группе животных этот показатель оказался ниже контрольного на 15,5%. Описанные метаболические нарушения при длительной гиперлипидемии сочетались с падением белково-синтетических реакций в печени: уровень белка и нуклеиновых кислот значительно понизился (табл. 2). При введении животным пыльцы-обножки содержание белка и нуклеиновых кислот в печени достоверно увеличилось по сравнению с контролем (17,2 и 71,9% соответственно). Это говорит об усилении анаболических функций организма. Одновременно пыльца-обножка обладала способностью подавлять в стрессорных условиях опыта усиление функции надпочечников, вызывая снижение массы надпочечников и содержания в них адреналина и кортикостероидов. Это может свидетельствовать о наличии у пыльцы-обножки антистрессорных свойств.

Таким образом, пыльца-обножка обладает ангиопротекторной активностью. Это выражается в задержке при длительной гиперлипидемии нарушений показателей липидного обмена, мембраностабилизирующем, анаболическом и антистрессорном действии.

## Библиографический список

1. Денисенко, П.П. К вопросу о фармакологической нормализации измененного липидного обмена с помощью полиена / П.П. Денисенко // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 4 Междунар. съезда. – СПб., 2000. – С. 150-155.
2. Меньшикова, М.П. Практикум по биологической химии / Меньшикова М.П., Северин С.Е. – М.: Изд-во МГУ, 1979. – С. 157-158.
3. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
4. Стальная, И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И.Д. Стальная. – М.: Медицина, 1977. – С. 63-65.

УДК 615.276'31'32(048.85)

Л.Е. Задорожная-Зацепина, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

## Фармакологический обзор новых средств, обладающих противовоспалительным и противоязвенным действием

Воспаление встречается при очень многих заболеваниях и является защитно-приспособительной реакцией на болезнетворное раздражение. Для него характерны: краснота, припухлость, повышенная температура, боль, нарушения функций органов, вследствие чего человек теряет возможность полноценно работать и жить. Современная медицина изыскивает новые лекарственные средства и новые пути купирования симптомов воспаления.

Исследуемые соединения можно разделить на синтетические и природные. Препаратами сравнения чаще всего выбирается ортофен, реже ибупрофен, являющиеся сильными ингибиторами биосинтеза простагландинов.

Соединения амидов  $\alpha$ -ацетоксифенилуксусной кислоты, 1-(п-нитробензоил)-3-(2,3-диметил-5-оксо-1-фенил-пирозолин-4-ил)тиомочевина по эффективности превосходят ортофен [5].

Синтетические соединения, такие как комплекс нестероидных противовоспалительных препаратов с глицирризиновой кислотой, амиды 2-сульфамиланилиноникотиновых кислот, 3,4-дигидроизохинолоны, амиды N-ацил-5-бромантраниловых кислот, продукт взаимодействия 3-ароил-1,2-дигидро-4Н-пирроло[5,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 4-амино-1,2,4-триазолом обладают противовоспалительным действием сопоставимым с ортофеном [1,2,3].

Амид напроксена с метиловым эфиром L-гистидина, природные аминокислоты метионин, фенилаланин, гистидин при ковалентном присоединении к ибупрофену, ариловые эфиры 2-хлоризоникотиновой, 2-хлор- и 2-оксоцинхониновых кислот, N-[2-(N-гидроксифенил)-1,1-диалкилэтил] $\alpha$ -диалкиламиноацетамида, бициклические аналоги ацетаминофена, гидрохлориды  $\beta$ -аминозамещенных пропиофенонов значительно слабее препаратов сравнения.

Среди 4-антипириламидов дикарбоновых кислот и  $\beta$ -N-(галогенбензоил),  $\beta$ -N-(4-метилфенилсульфонил)-гидразидов, 4-арчил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот лишь некоторые соединения проявляют слабое противовоспалительное действие.

Достаточно перспективны на сегодняшний день для поиска новых лекарственных средств ариламиды N-замещенных антраниловых кислот, эфиры и гидразиды N-[2-(n-гидроксифенил)-1,1-диалкилэтил]малонамовой кислоты [4,6].

Особо хотелось бы отметить среди синтезируемых соединений бисульфатное производное калиевой соли фенилглиоксиловой кислоты (фенсулгал), которое не оказывает существенного влияния на дыхание, АД, ЭКГ, периферические адрено- и холинореактивные структуры. При длительном применении не изменяет картину периферической крови, морфологию внутренних органов и не раздражает слизистую ЖКТ. При этом его эффективность равна активности ортофена.

Большинство соединений растительного происхождения сочетают в себе противовоспалительное и противоязвенное действие, сопоставимое с ортофеном и карбенексолоном: производные хинопимаровой кислоты, 3-O-ацилаты метиловых эфиров глицирретовой кислоты, бисгемифталат бетулина и сам бетулин, а также родственные ему терпеноиды.

Эсобел (водорастворимый экстракт илово-сульфидного озерного осадка) обладает противовоспалительной активностью, не уступая индометацину по противовоспалительному эффекту, но отличается от большинства нестероидных противовоспалительных препаратов наличием антиальтеративной активности, низкой токсичностью, отсутствием ulcerогенного действия.

Таким образом, достаточно много новых химических соединений растительного происхождения и перспективных для углубленных фармакологических исследований для создания отечественных лекарственных препаратов нового поколения с минимальным побочным действием.

## Библиографический список

1. Противовоспалительная активность *N*-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-аминокислоты / Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, В.А. Сафин и др. // Хим.-фармац. журн. – 2002. – № 2. – С. 19-21.
2. Фармакологическая активность комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов с глицирризиновой кислотой / И.В. Сорокина, Т.Г. Толстикова, М.П. Долгих и др. // Хим.-фармац. журн. – 2002. – № 1. – С. 12-13.
3. Синтез и противовоспалительная активность амидов 2-замещенных никотиновых кислот / М.В. Павлова, А.И. Михалев, М.Е. Коньшин и др. // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 12. – С. 21-23.
4. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность ариламидов *N*-замещенных антралиловых кислот / А.Б. Шакиров, А.В. Подчезерцева, Л.М. Корокодинова и др. // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 4. – С. 17-18.
5. Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность амидов  $\alpha$ -ацетоксифенилуксусной кислоты / М.С. Машевская, М.И. Вахрин, В.А. Сафин и др. // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 4. – С. 22-23.
6. Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность эфиры и гидразиды *N*-[2-(*p*-гидроксифенил)-1,1-диалкилэтил]малонамидной кислоты / В.А. Глушков, О.Г. Алушева, Л.В. Аникина и др. // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 7. – С. 12-13.

УДК 615.451.014.074:543.42

Л.А. Зинченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Макро- и микроэлементы в отходах переработки плодов боярышника кроваво-красного**

В настоящее время клинически и экспериментально установлено, что многие заболевания внутренних органов зависят от содержания в организме микроэлементов. Недостаточность их приводит к нарушению синтеза тех ферментов, для построения которых они необходимы. Одним из основных путей регуляции нарушенного баланса является применение различных препаратов микроэлементов. Преимущество препаратов растительного происхождения в том, что в отличие от неорганических солей, они содержат естественный комплекс минеральных и биологически активных веществ.

Цель работы заключалась в изучении состава макро- и микроэлементов в отходах переработки плодов боярышника кроваво-красного. Объектом исследования явился шрот после получения настойки, который был предоставлен Пятигорской фармацевтической фабрикой.

Определение содержания элементов проводилось полуколичественным спектральным методом в плазме электрической дуги переменного тока (ДГ-2). Для получения спектра использовали кварцевый спектрограф ДФС-8-1.

В результате проведенных исследований установлено, что в золе отходов плодов боярышника в значительных количествах содержатся натрий (до 1%), магний (до 10%), калий (до 15%), кальций (до 20%), фосфор (до 2%). В шроте были обнаружены также цинк (до 0,006%), медь (до 0,008%), марганец (до 0,03%), железо (до 0,3%), никель (до 0,001%), титан (до 0,03%), ванадий (до 0,0006%) и все незаменимые микро- и макроэлементы.

Магний способствует выведению холестерина из организма, усилению перистальтики кишечника и секреции желчи, а также подавляет центры регуляции дыхания и кровеносных сосудов, вызывая понижение артериального давления. Магний присутствует в золе в достаточном количестве (до 10%), что может служить рекомендацией для использования сырья при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Кальций играет важную роль в процессах роста и деятельности клеток. Ионы кальция участвуют в передаче нервного импульса, сокращении мышц, регуляции сердечного ритма, а также в процессе свертывания крови. В золе исследуемого сырья он содержится в количестве 20%.

В достаточном количестве в золе шрота обнаружены натрий (до 1%) и калий (до 15%). Калий участвует в процессах внутриклеточного обмена, в проведении нервных импульсов к мышцам. Натрий играет важную роль в обеспечении постоянства внутренней среды организма, принимает активное участие в водном обмене.

Обнаруженное в большой концентрации железо (до 0,3%) входит в состав чрезвычайно важных в биологическом отношении органических соединений – гемоглобина крови, миоглобина, цитохромов, поэтому сырьё с успехом может быть использовано в гематологии.

Фосфор участвует во всех видах обмена веществ, необходим для нормального функционирования нервной системы, сердечной мышцы. Содержание фосфора в золе также велико (до 2%).

Медь играет важную роль в организме, входит в состав некоторых окислительных ферментов, влияет на функции желез внутренней секреции, оказывает инсулиноподобное действие. Велико её значение в процессах кроветворения, при синтезе гемоглобина и фермента цитохрома. В золе исследуемого сырья медь присутствует в количестве 0,008%.

Организм нуждается в ничтожно малых количествах цинка, марганца, кобальта и стронция, но роль их в обмене очень велика. Цинк необходим для синтеза витаминов С, Р и В<sub>1</sub>, он является обязательным компонен-

том инсулина и фермента карбоангидразы. Установлено стимулирующее действие цинка на фагоцитарную активность лейкоцитов. Марганец входит в состав молекул некоторых ферментов и стимулирует их активность, оказывает влияние на кроветворение, минеральный обмен. Он широко используется для предупреждения и лечения атеросклероза. Соединения марганца также весьма эффективны при лечении различных нервных заболеваний. Кобальт участвует в каталитической ферментативной функции витамина В<sub>12</sub>, составной частью которого он является. Стронций играет важную роль в формировании костного скелета. Содержание в золе цинка (до 0,006%), марганца (до 0,03%), кобальта (до 0,0001%), стронция (до 0,2%).

Молибден участвует в защитных функциях и реакциях организма. Он повышает фагоцитарную активность лейкоцитов дезинтоксикационного действия. В золе он обнаружен в количестве 0,0001%.

Таким образом, проведённые исследования показали наличие богатого минерального состава в отходах переработки плодов боярышника кроваво-красного, что позволяет рекомендовать их для более глубокого химического и фармакологического изучения.

#### **Библиографический список**

1. Слесарев, В.И. Химия. Основы химии живого / В.И. Слесарев. – СПб: Химиздат, 2001. – 783 с.

УДК 615.322:547.458].074:543.21

**Л.А. Зинченко, О.А. Андреева, Э.Т. Оганесян**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Изучение полисахаридов отходов переработки плодов боярышника кроваво-красного**

В настоящее время значение растений как лекарственных средств резко возрастает. Современные фитопрепараты обладают широким спектром биологического действия, низкой токсичностью, возможностью длительного их применения. При этом необходимо наладить рациональное использование природных ресурсов, то есть создать безотходное производство.

Фармакологические исследования отдельных суммарных субстанций, полученных из шрота боярышника кроваво-красного, показали наличие гипотензивного, антиаритмического, седативного и антигипоксического эффектов, выраженных в разной степени. Наилучшее действие показала 40%-ная спиртовая фракция [1].

В связи с этим предварительные фитохимические исследования шрота были направлены на определение основных групп биологически активных веществ. Установлено наличие тритерпеновых кислот (до 0,3%), фосфолипидов (до 3,6%), стероидов и жирных масел (до 1,5%), а также каротиноидов (до 1,6396 мг%). В спиртовых и водно-спиртовых извлечениях обнаружены фенольные соединения: кумарины, фенолокислоты (кофейная, хлорогеновая, феруловая), флавоноиды (рутин, вицинин, гиперозид). Суммарное содержание кумаринов, фенолокислот и флавоноидов в сырье составляет 0,15, 0,16, 0,03% соответственно. В достаточно большом количестве присутствуют сапонины (до 4,7%). Помимо органических соединений мы установили наличие значительных количеств минеральных веществ, в золе содержится натрия (до 1%), фосфора (до 2%), калия (до 15%), магния (до 10%), кальция (до 20%), кремния (до 2%). Кроме того были обнаружены также железо, медь, цинк, марганец.

Целью настоящей работы явилось изучение полисахаридного состава отходов переработки плодов боярышника кроваво-красного.

Для изучения полисахаридного комплекса на первом этапе исследования были выделены фракции полисахаридов по методике Н.К. Кочеткова [2].

Водорастворимые полисахаридные комплексы экстрагировали горячей водой при нагревании, осаждали двукратным объёмом этанола, фильтровали и сушили. После получения водорастворимых полисахаридов (ВРПС) далее из шрота выделяли пектиновые вещества (ПВ) путём экстракции смесью 0,5% растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония (1:1) с последующим осаждением двукратным объёмом этанола. Следующим этапом обработки шрота было получение гемицеллюлозы А и Б (ГЦ А и ГЦ Б). С этой целью экстракцию проводили 7,5% раствором натрия гидроксида при комнатной температуре в течение 17 часов. При добавлении ледяной уксусной кислоты к извлечению образовался осадок ГЦ А, который фильтровали и сушили. К фильтрату добавляли трёхкратный объём этанола. Выделившийся осадок ГЦ Б отделяли, промывали спиртом и сушили. Содержание выделенных фракций полисахаридов из шрота после получения настойки боярышника составило: ВРПС – 4,4%, ПВ – 1,8%, ГЦ А – 4,1%, ГЦ Б – 1,2%.

Далее было проведено изучение моносахаридного состава полученных полисахаридных фракций после их предварительного гидролиза серной кислотой [3]. Моносахариды идентифицировали методом бумажной хроматографии в присутствии достоверных образцов. Хроматограммы обрабатывали анилинфталатным реактивом с последующим нагреванием до 100-110°C в течение 10-15 минут. Наблюдалось наличие коричневых пятен, сов-

падающих по значению  $R_f$  с соответствующими свидетелями. Установлено, что в гидролизатах присутствуют глюкоза, рамноза, ксилоза, галактуроновая кислота. Результаты исследования представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Моносахаридный состав полисахаридов отходов переработки плодов боярышника кроваво-красного**

Фракции полисахаридов	Моносахаридный состав			
	Глюкоза	Рамноза	Ксилоза	Галактуроновая кислота
ВРПС	+		+	+
ПВ		+	+	+
ГЦ А	+		+	
ГЦ Б		+	+	+

В результате проведенных исследований установили качественный состав и количественное содержание фракций полисахаридов. Полученные данные позволяют считать шрот из плодов боярышника кроваво-красного перспективным источником биологически активных веществ.

#### **Библиографический список**

1. Ляхова, Н.С. Фармакологические эффекты в условиях гиперкапнической гипоксии под влиянием фракций из плодов боярышника / Н.С. Ляхова, А.В. Крикова, Л.А. Зинченко // *Экология и здоровье: Сб. науч. тр. – Ессентуки: Ассоциация мед. центров ЮНЕСКО, 2003. – Вып. 7. – С. 78-83.*
2. Кочетков, Н.К. *Химия биологически активных природных соединений* / Н.К. Кочетков. – М., 1970. – 486 с.
3. Степаненко, Б.Н. *Химия и биохимия углеводов (Полисахариды)* / Б.Н. Степаненко. – М., 1978. – 256 с.

УДК 615.1

**А.В. Зотова**

Московская государственная медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### **Современные методы подготовки шейки матки к родам**

Существуют различные медикаментозные методы подготовки шейки матки к родам. Все они подразумевают под собой применение того или иного класса лекарственных препаратов.

Современным и эффективным на сегодняшний момент является применение простагландинов и антигестагенов с целью расширения шейки матки при родовспоможении. Простагландины были открыты в 1936 году. Как средства, с помощью которых можно влиять на активность матки, они стали использоваться с конца 60-х годов. Первыми появились на рынке естественные простагландины динопрост и динопростон, ПГФ<sub>2a</sub> и ПГЕ<sub>2</sub> соответственно. Простагландины играют важную роль в регуляции активности матки во время родов, созревании шейки матки. ПГЕ<sub>2</sub> (динопростон) клинически проявляет себя следующим образом: снижает системное артериальное давление; непосредственно расширяет мелкие артерии в различных органах; ингибирует действие пресорных гормонов; улучшает кровоснабжение головного мозга, почек, печени, конечностей; повышает гломерулярную фильтрацию, клиренс креатинина; уменьшает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах и увеличивает их экскрецию; снижает исходно повышенную способность тромбоцитов к агрегации; улучшает микроциркуляцию, увеличивает оксигенацию крови; приводит к рассасыванию свежих ишемических очагов на глазном дне и уменьшает количество свежих геморрагий в сетчатке глаза; смягчает шейку матки, способствуя её расширению. ПГФ<sub>2a</sub> (динопрост) повышает системное артериальное давление, повышает артериальное давление в легочной артерии; уменьшает насыщение крови кислородом; снижает кровоток в органах; повышает тонус сосудов головного мозга, почек, сердца, кишечника; потенцирует вазоконстрикторное действие пресорных гормонов; увеличивает диурез и натрийурез. Эти вещества крайне неустойчивы, в организме быстро метаболизируются ферментами. Существует синтетический аналог природного ПГЕ<sub>1</sub> – мизопропрост. Мизопропрост был открыт в 1973 году для лечения пептических язв. Позднее он стал использоваться для прерывания беременности на ранних сроках. При комнатной температуре мизопропрост химически нестабилен, диспергирование чистого химического вещества в гидроксипропил-метилцеллюлозу повышает устойчивость мизопропостола. При применении 300–600 мкг вызывает регулярные сокращения матки. Таблетки мизопропостола для орального применения также эффективно увеличивают сокращения матки при их вагинальном применении. Более сильным по действию является карбопрост. Он используется в виде вагинальных суппозиториев в дозе 1 мг. Карбопрост является аналогом ПГФ<sub>2a</sub>, сильнее динопроста и динопростона в 20 раз, но вызывает больше побочных эффектов со стороны ЖКТ, чем синтетические аналоги ПГЕ. Карбопрост вводится внутримышечно и внутримаммариально, метиловый эфир карбопроста вводится в виде суппозитории вагинально. Эффективность этих методов одинакова. Однако при внутримышечном введении частота возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ в 3–5 раз больше, чем при использовании вагинальных суппозиториев. Более безопасным по сравне-

нию с карбопростом является использование гемепроста. Гемепрост (аналог ПГЕ<sub>1</sub>) используется только в виде вагинальных суппозиторий в дозе 1 мг и вызывает меньше побочных эффектов. Метенепрост (аналог ПГЕ<sub>2</sub>) также применяется только вагинально. По силе действия он в три раза слабее гемепроста. Сульпростон (аналог ПГЕ<sub>2</sub>) обладает некоторым селективным действием на мускулатуру матки, вызывает меньше побочных действий, чем карбопрост. Поскольку ПГ при пероральном применении быстро инактивируются и обладают рядом выраженных побочных действий со стороны ЖКТ, безусловно, перспективным является разработка вагинальных суппозиторий и гелей с целью местного применения, которые позволят уменьшить неблагоприятные эффекты и увеличить комплаентность терапии.

Антигестагены подавляют действие гестагенов на уровне рецепторов прогестерона, повышают сократительную способность миометрия за счёт потенцирования эффекта простагландинов, увеличивают количество рецепторов простагландина в цервикальных тканях. Одним из наиболее изученных и распространенных антипрогестинов является мифепристон. Мифепристон для прерывания беременности на ранних сроках используется в дозе 600 мг. При этом примерно в пять раз повышается чувствительность матки к простагландинам. Эффект наблюдается через 24-48 часов. При монотерапии мифепристом прерывание беременности происходит у 60-65% беременных. При сочетании с простагландинами эффект возрастает до 98%. На сегодняшний момент были изучены различные сочетания мифепристана с простагландинами (мизопростолом, гемепростом, метенепростом). Наиболее распространённым является сочетание мизопростола и мифепристана, поскольку данная комбинация наиболее изучена и имеет стоимостное преимущество. Как уже упоминалось выше, на сегодняшний момент применение суппозиторий является наиболее выгодным для пациента. Во-первых, лекарственные вещества всасываются через слизистую оболочку и попадают в общий ток крови, минуя защитный барьер печени, что позволяет оградить ЖКТ от неблагоприятного воздействия лекарств и наоборот даёт возможность избежать воздействия среды кишечника и желудка на лекарственное вещество, избежать неприятных вкусовых ощущений и запаха, значительно снизить возникновение аллергических реакций. Во-вторых, скорость всасывания лекарственного вещества при применении суппозитории не только не уступает, но во многих случаях даже превосходит таковую по сравнению с пероральным и парентеральным введением. В-третьих, суппозитории легко вводятся, и пациентка сама может провести необходимый курс лечения без помощи специалиста. Таким образом, благодаря своим неоспоримым преимуществам, суппозитории являются перспективной и удобной лекарственной формой, которая всё чаще находит применение в гинекологической и акушерской практике. В связи с этим разработка технологии вагинальных суппозиторий с простагландинами и антигестагенами, которые будут использоваться для подготовки шейки матки при родовспоможении, является не только оправданной, но и актуальной. На сегодняшний момент нами подбирается оптимальный состав и разрабатывается технология суппозиторий с простагландинами и антигестагенами, которые позволят как улучшить комплаентность терапии, так и удешевить её.

#### Библиографический список

1. Абрамченко, В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко. – Петрозаводск, 2003.
2. Кулаков, В.И. Проблемы планирования семьи в России / В.И. Кулаков // Материалы конф. – М., 1993. – С. 19-22.
3. Baird D.T. Mode of action of medical methods of abortion // J. Am. Med. Womens Assoc. – 2000. – V. 55. – № 3. – P. 121-126.

УДК 611.12:616.379-008.64:615

**В.И. Инчина, В.М. Бакайкин, Ю.Н. Елизарова**

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск

### Изменения вегетативной нервной системы сердца при экспериментальном сахарном диабете и на фоне коррекции мексидолом

Проблема заболеваемости сахарным диабетом (СД) актуальна для современной медицины, что обусловлено ростом показателей распространенности и частоты СД [2].

Известно, что СД вызывает поражение сердечно-сосудистой системы. Развитие атеросклероза коронарных артерий и ИБС является одной из ведущих причин высокой смертности больных СД [1].

Целью проводимого исследования являлось экспериментальное изучение морфофункционального состояния сердца при СД, а также влияние мексидола на развитие морфофункциональных изменений в сердце.

Было проведено 3 серии эксперимента. В эксперименте на 30 белых крысах-самцах с помощью комплекса гистологических (окраска гематоксилин-эозином, кармином), нейрогистологических (Бильшовского-Грос, Бенда-Шпильмейера) и гистохимических (Фалька, Крохиной, Карновского-Рутс) методов, мы провели нейрогистологические и гистохимические исследования вегетативной нервной системы сердца. Экспериментальный СД у 20 животных вызывался однократным введением 300 мг/кг аллоксана. У 10 белых крыс эксперименталь-

ный СД лечили антиоксидантом – мексидолом, который вводился в дозе 25 мг/кг через 2 недели после развития заболевания.

При гистохимическом исследовании в разных слоях стенки сердца интактных белых крыс обнаруживалась высокая активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в виде плотного тёмного осадка сульфида меди по ходу холинергических нервных волокон. Плотный тёмно-коричневый осадок гистохимической реакции выявлялся также в цитоплазме нейроцитов, что свидетельствовало о высокой активности АХЭ, но ядра нейроцитов были лишены фермента. Наблюдались коронарные сосуды крупного и среднего калибра, «опутанные» холинергическими нервными волокнами. Чем крупнее по калибру коронарные сосуды, тем обильнее они снабжались холинергическими нервными волокнами.

Через 2 недели после введения аллоксана в нервных элементах сердца отмечалось выраженное снижение активности АХЭ, что проявлялось уменьшением плотности продукта гистохимической реакции по ходу холинергических нервных волокон. Осадок сульфида меди менее интенсивно окрашен, размыт, имеет нечёткие контуры. По ходу значительного количества нервных волокон и стволос сплетений в различных отделах сердца определялись участки, лишённые сульфида меди.

На фоне применения мексидола в миокарде предсердий и желудочков, а также в нервных сплетениях выявлялись одиночные нервные волокна и нервные стволы с высокой активностью АХЭ, что проявлялось интенсивным тёмно-коричневым осадком гистохимической реакции.

При гистохимическом исследовании адренергические нервные элементы выявлялись во всех слоях стенки сердца интактных крыс в виде сплетений нервных волокон, имеющих чёткообразный вид и интенсивно светящихся изумрудно-зелёным цветом. В основном преобладали адренергические нервные элементы изумрудно-зелёного цвета, расположенные по ходу кровеносных сосудов артериальной природы, а также лежащие в стро-ме независимо от сосудов.

При экспериментальном аллоксановом диабете адренергические нервные элементы сердца претерпевали выраженные изменения: резко снижалась яркость свечения адренергических волокон, расположенных по ходу артерий. По ходу адренергических структур уменьшалось количество и величина гранул медиатора. Появлялись адренергические нервные элементы с красно-оранжевым оттенком в миокарде. В миокарде желудочков определялись адренергические элементы с очагами различной величины и формы, лишённые свечения. По ходу целого ряда адренергических нервных волокон определялась диффузия медиатора в окружающие ткани, что придавало волокнам нечёткий и размытый вид. На фоне применения мексидола наблюдалось в меньшей степени снижение яркости свечения адренергических нервных элементов, сохранялось ярко-изумрудное зелёное свечение нервных волокон в толще миокарда желудочков. Количество нервных элементов светящихся красным или оранжевым цветом уменьшалось. Участки стенки сердца, лишённые адренергических нервных элементов, встречались значительно реже и они были меньшей величины.

По результатам нашего исследования выявлялись морфофункциональные изменения в сердце нелинейных белых крыс при экспериментальном СД. Возникали изменения в парасимпатических и симпатических нервных элементах сердца. Наблюдалось угнетение синтеза ацетилхолина в холинергических нервных элементах, а также истощение медиаторных систем и изменение медиаторного состава в адренергических нервных элементах сердца.

Мексидол оказывал кардиопротекторное действие на миокард, на холинергические и адренергические нервные элементы сердца при экспериментальном СД. На фоне применения мексидола повышалась активность ацетилхолина в холинергических нервных элементах сердца, восстанавливался медиаторный состав и увеличивалось количество норадреналина в адренергических нервных элементах сердца белых нелинейных крыс с экспериментальным СД.

#### **Библиографический список**

1. Аникин, В.В. Особенности стенокардии у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом / В.В. Аникин, В.В. Савин // *Клиническая медицина*. – 1999. – № 12. – С. 37-40.
2. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в центральном административном округе Москвы по данным государственного регистра / С.В. Кудрякова, Ю.И. Сунцов, И.С. Нечаева и др. // *Проблемы эндокринологии*. – 2001. – № 4. – С. 14-17.

УДК 611.12:616.037-008.64:615

**В.И. Инчина, В.М. Бакайкин, Л.Д. Смирнов, Ю.Н. Елизарова**

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск

### **Влияние мексидола, эмоксипина, 3-метилоксипиридина на биохимические показатели крови при аллоксановом диабете**

Исследования последних лет показывают, что при сахарном диабете (СД) недостаточность инсулина и гипергликемия способствуют повышению уровня окислительного стресса. Избыточное образование продуктов

перекисного окисления липидов приводит к накоплению перекисей липидов в липопротеидах высокой плотности. Инсулинорезистентность приводит к усилению липолиза, что даёт дополнительное количество субстрата для синтеза триглицеридов в печени [1].

Нами изучено влияние антиоксидантов: 3-метилоксипиридина, эмоксипина, мексидола на некоторые показатели сыворотки крови крыс на фоне экспериментального диабета. Экспериментальное исследование было проведено на 72 половозрелых белых нелинейных крысах обоего пола массой тела 150-200 г в осенний период года. Моделировали экспериментальный СД путём однократного внутривнутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 300 мг/кг. Забор материала и его исследование производили через 2 недели после введения аллоксана.

Нами выявлено, что введение белым крысам аллоксана в дозе 300 мг/кг вызывает увеличение содержания сахара в сыворотке крови с  $3,69 \pm 0,15$  до  $13,77 \pm 0,23$  ммоль/л ( $P_n < 0,001$ ). Согласно результатам нашего исследования, введение 3-метилоксипиридина в дозе 12,5 мг/кг, мексидола в дозе 25 мг/кг, эмоксипина в дозе 12,5 мг/кг вызывает наибольшее снижение показателей сахара в сыворотке крови. Более выраженное гипогликемическое действие оказывает мексидол в дозе 25 мг/кг. При аллоксановом диабете наблюдалось увеличение показателя холестерина с  $1,87 \pm 0,07$  до  $4,34 \pm 0,33$  ммоль/л ( $P_n < 0,001$ ). На фоне применения антиоксидантов значительное снижение показателя выявлялось при введении эмоксипина в дозе 2,5 мг/кг и 12,5 мг/кг. Применение 3-метилоксипиридина в дозе 2,5 мг/кг вызывало минимальное снижение показателя уровня холестерина. При экспериментальном диабете повышался показатель триглицеридов с  $0,77 \pm 0,62$  до  $1,78 \pm 0,06$  ммоль/л ( $P_n < 0,001$ ). Максимальное гиполипидемическое действие установлено при введении мексидола в дозе 25 мг/кг. Введение 3-метилоксипиридина в дозе 2,5 и 12,5 мг/кг оказывало минимальный гиполипидемический эффект. Данные приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Динамика биохимических показателей сыворотки крови при аллоксановом диабете и на фоне коррекции 3-метилоксипиридином, эмоксипином, мексидолом\***

Серии	Показатели		
	Сахар крови, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
Интактные	$4,25 \pm 0,15$	$1,83 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,06$
Контроль (аллоксан 300 мг/кг)	$13,77 \pm 0,23$ $P_n < 0,001$	$4,34 \pm 0,33$ $P_n < 0,001$	$1,78 \pm 0,09$ $P_n < 0,001$
Аллоксан +3-метилоксипиридин 2,5 мг/кг	$6,1 \pm 1,06$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,001$	$3,69 \pm 0,35$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,01$	$1,1 \pm 0,07$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,05$
Аллоксан + эмоксипин 2,5 мг/кг	$6,78 \pm 0,54$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,001$	$1,96 \pm 0,07$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,001$	$0,99 \pm 0,07$ $P_n < 0,01$ $P_k < 0,001$
Аллоксан + мексидол 5 мг/кг	$6,98 \pm 0,43$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,001$	$2,93 \pm 0,09$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,001$	$0,87 \pm 0,01$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,001$
Аллоксан +3-метилоксипиридин 12,5 мг/кг	$5,8 \pm 0,9$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,001$	$3,17 \pm 0,16$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,001$	$1,01 \pm 0,11$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,05$
Аллоксан + эмоксипин 12,5 мг/кг	$6,04 \pm 0,29$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,001$	$1,8 \pm 0,08$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,001$	$0,93 \pm 0,09$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,001$
Аллоксан + мексидол 25 мг/кг	$6,2 \pm 0,36$ $P_n < 0,12$ $P_k < 0,001$	$2,87 \pm 0,19$ $P_n < 0,05$ $P_k < 0,0001$	$0,83 \pm 0,01$ $P_n < 0,001$ $P_k < 0,001$

\*Примечание:  $P_n$  – достоверность, рассчитанная к интактным крысам;  $P_k$  – достоверность, рассчитанная к контролю.

По результатам исследования выявлено, что введение 3- метилоксипиридина в дозе 12,5 мг/кг, мексидола в дозе 25 мг/кг, эмоксипина в дозе 12,5 мг/кг оказывало более выраженное гипогликемическое действие. При диабете, согласно полученным данным, наблюдалось увеличение показателей триглицеридов и холестерина, что говорит о нарушении липидного обмена. На фоне приёма антиоксидантов уровень холестерина и триглицеридов снижался, особенно при применении эмоксипина в дозе 12,5 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг соответственно.

В результате исследования установлено, что при аллоксановом диабете возникают нарушения в углеводном, липидном обмене. Применение антиоксидантов приводило к нормализации показателей углеводного и липидного обмена, что говорит об адекватности применения эмоксипина, мексидола, 3-метилоксипиридина при сахарном диабете.

#### **Библиографический список**

1. Балаболкин, М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // *Проблемы эндокринологии*. – 2000. – С. 29-34.

УДК 615.32:547.9

**Д.В. Кадацкая**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

### **Перспективные антидепрессанты растительного происхождения**

Ежегодно во всем мире возрастает интерес к лекарственным растениям и препаратам растительного происхождения. Известные фитотерапевты, говоря об особенностях растительных препаратов, подчёркивают их первичное влияние на самочувствие пациентов, так как они вступают во взаимодействие с регулируемыми системами организма, замещая, подавляя или стимулируя их. Существуют состояния, при которых фитотерапевтические средства могут быть альтернативой синтетическим препаратам, в частности, состояние беспокойства, реактивная депрессия [1]. В научной литературе появляются данные о флавоноидах как необходимых компонентах, обеспечивающих нейротропный эффект растительных препаратов [4].

Целью настоящего исследования является определение и анализ анксиолитических свойств, антидепрессивной активности фитопрепаратов, стандартизированных по содержанию флавоноидов и других биологически активных соединений.

Влияние на двигательную активность и ориентировочно-исследовательское поведение животных изучали в тесте «открытое поле» последовательно на протяжении 3-х дней. Регистрировали число пересечений границ внешних и внутренних квадратов, вставаний на задние лапы (вертикальная активность), обследований отверстий (исследовательская активность), актов умывания (груминг) и количество актов дефекации по числу болюсов. Анксиолитические свойства определяли в установке «приподнятый крестообразный лабиринт». Антидепрессивный эффект оценивался по уменьшению времени иммобилизации методикой принудительного плавания в цилиндре диаметром 25 и высотой 40 см на треть заполненном водой. Перечисленные эксперименты проводились на белых беспородных крысах обоего пола, длительность наблюдения 5 мин. Учитывая, что изменения в иммобилизации могут быть связаны с двигательной активностью, обусловленной адаптогенными свойствами препаратов, было изучено их влияние на физическую работоспособность и выносливость в опытах на мышцах. Плавание проводилось с утяжеляющим грузом 10% от массы тела мыши при температуре воды 28°C до полного утомления дважды в день с интервалом в 1 час в течение 5 дней.

Все исследуемые препараты разводили в дистиллированной воде и вводили внутрь ежедневно однократно на всём протяжении тестирования, а также за неделю до начала исследования – в открытом поле, за две недели – в методике крестообразного лабиринта и принудительного плавания, за три дня – при изучении физической работоспособности. Зверобоя продырявленного настойку, березы настойку, приготовленные отдельно из почек и листьев, вводили в дозе 100 мг/кг; полыни эстрагон, лаванды, пустырника пятилопастного настойки, а также пиона уклоняющегося настойки, приготовленные отдельно из травы и корневищ растения, левзеи сафлоровидной экстракт жидкий – в дозе 50 мг/кг. Настойки последних четырёх растений, известные своим успокаивающим или стимулирующим (у левзеи сафлоровидной) действием, использовались в качестве препаратов сравнения. Приведённые дозы фитопрепаратов были предварительно установлены и расценены как наиболее эффективные в опытах по влиянию на длительность тиопенталового и хлоралгидратного сна.

Данные тестирования у экспериментальных групп животных обрабатывали с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса и Вилкоксона, применяя стандартный пакет программ «Statistica» для персональных компьютеров.

Под действием зверобоя продырявленного и пиона уклоняющегося травы настоек более чем в 2 раза увеличивается продолжительность пребывания в открытых рукавах крестообразного лабиринта (табл. 1). Животные, получавшие пустырника пятилопастного настойку и пиона уклоняющегося корневищ настойку, проводят больше времени на центральной площадке по сравнению с контрольной группой. Из всех объектов только зверобоя продырявленного настойка достоверно увеличивает число выходов в открытые рукава (табл. 2).

Таблица 1

Отсеки крестообразного лабиринта	Длительность пребывания животных в отсеках лабиринта, сек			
	Зверобоя продырявленного настойка	Березы листьев настойка	Пиона уклоняющегося травы настойка	Контроль
Открытые рукава	75,5±13,0*(275,5%)	53,4±21,9	56±8,2*(204,3%)	27,4±10,5
Закрытые рукава	172,3±19,4	215,5±27,7	189,5±22,1	232,4±17,8
Центральная площадка	46,3±8,1	25,9±7,5	51,1±18,2	36,1±12,8

\*Примечание:  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2

Отсеки крестообразного лабиринта	Среднее число выходов животных в отсеки лабиринта			
	Зверобоя продырявленного настойка	Березы листьев настойка	Пиона уклоняющегося травы настойка	Контроль
Открытые рукава	3,1±0,4*(206,6%)	1,4±0,3	2,7±0,4	1,5±0,5
Закрытые рукава	3,5±0,4	2,5±0,3	3,2±0,5	3,6±0,6
Центральная площадка	5,5±0,6	3±0,4	5,1±0,8	4,1±0,8

\*Примечание:  $p \leq 0,05$ .

В поведенческих тестах на животных специфическая исследовательская активность отражает уровень тревожности. Считается, что анксиолитики будут снижать локомоцию и усиливать исследовательскую активность, а анксиогеники приведут к противоположным эффектам [3]. Среди всех проверенных фитопрепаратов на первое место по снижению уровня тревожности следует поставить зверобоя продырявленного настойку. Именно под её влиянием достоверно изменяется наиболее значимый показатель преодоления страха в незнакомой обстановке – выходы во внутренние квадраты поля. Их число к третьему дню эксперимента в 3,7 раза ( $p \leq 0,05$ ) превышает контрольные. Под действием пиона уклоняющегося травы настойки уже в первый день наблюдения выявляется снижение общей горизонтальной двигательной активности, и для внешних квадратов поля разница составляет 54% по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ). Изучение эффектов пиона уклоняющегося настойки, приготовленной из корневищ растения, и пустырника пятилопастного настойки выявляет повышение исследовательской активности крыс более чем в 2 раза, тогда как общая двигательная активность немного выше или сравнима с показателями контроля. Анализ параметров поля у животных, получавших полыни эстрагон настойку, выявил, что груминг в опытной группе в среднем в 2,7 раза выше. Отмечаются также более высокие значения исследовательской и вертикальной активности в первый день эксперимента – в 1,7 и 2,3 раза соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Как правило, к третьему дню общее исследовательское поведение всех животных ослабляется. Что касается препаратов лаванды и березы, то не было отмечено статистически значимых различий каких-либо параметров.

Под влиянием антидепрессантов, независимо от механизма их действия, активность животных возрастает и время иммобилизации уменьшается [2]. Под действием зверобоя продырявленного настойки увеличивается время активных периодов в тесте вынужденного плавания и превышает контрольные показатели на 38% ( $p \leq 0,05$ ). Животные, получавшие пиона уклоняющегося корневищ настойку, также более активны по сравнению с контролем, однако разница в 19% не является достоверной. Остальные препараты не проявляют активность в данной методике.

Левзеи сафлоровидной настойка является классическим адаптогеном, данный факт подтверждается в методике плавания мышей с утяжеляющим грузом. Адаптогенный эффект отражает показатель относительной разности продолжительности второго и первого плавания. У адаптированных животных он стабилизируется на уровне значительно ниже исходного и всегда с отрицательным знаком. Момент стабилизации данного показателя на минимальных цифрах совпадает с максимальным значением суммарной продолжительности двух плаваний и считается моментом завершения адаптации. Адаптогенные свойства выявляются также у пиона уклоняющегося травы настойки: показатель относительной разности составляет -19,53 при суммарной продолжительности плавания 249,8 с, тогда как в контрольной группе соответственно +7,48 и 179 с. Остальные фитопрепараты не влияют на физическую работоспособность и выносливость.

Полученные по разным методикам результаты свидетельствуют о том, что все исследуемые препараты в большей или меньшей степени обладают нейротропным действием. Наибольшая активность характерна для зверобоя продырявленного настойки. Данные экспериментов подтверждают специфичность антидепрессивного действия этого фитопрепарата и позволяют рекомендовать его в качестве перспективного отечественного средства для лечения психогенной депрессии.

#### **Библиографический список**

1. Вайс, Р.Ф. *Фитотерапия: Руководство* / Вайс Р.Ф., Финтельманн Ф.: Пер. с нем. – М.: Медицина, 2004. – 552 с.
2. Воронина, Т.А. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин. – М., 2000. – С. 122-136.
3. Калугев, А.В. *Arousal и психофармакология тревожности* / А.В. Калугев, Н.А. Нуца // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 1998. – Т. 61, № 5. – С. 69-74.
4. Butterweck V. *Flavonoids from Hypericum perforatum show antidepressant activity in the forced swimming test* / V. Butterweck, G. Jürgenliemk, A. Nahrstedt, H. Winterhoff // *Planta Med.* – 2000. – Vol. 66. – P. 3-6.

УДК 616.9:616.361.2:616.36-002

**Э.Н. Калинина, А.А. Урбазеева, А.Н. Емельянова, Л.Б. Кижло**

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

### **Выбор энтеросорбента в лечении вирусного гепатита А (ВГА)**

Среди методов эфферентной терапии всё более широкое применение находит энтеросорбция. Практически не имея противопоказаний, она не требует специального оборудования и условий, отличается дешевизной, не даёт осложнений.

Энтеросорбция традиционно использовалась при лечении таких инфекционных заболеваний, как дизентерия, сальмонеллез, пищевая токсикоинфекция и другие острые кишечные инфекции (ОКИ). В этом случае их используют как средство этиотропной и патогенетической терапии [1].

Основным показанием к применению энтеросорбентов при других инфекционных заболеваниях является всегда сопровождающая их эндогенная интоксикация. Способность энтеросорбентов адсорбировать токсические продукты (фенолы, ароматические аминокислоты), не изменяя состав нормальной кишечной аутофлоры, служит предпосылкой для их применения в комплексной терапии вирусного гепатита А [2].

Энтеросорбенты при ВГА прекращают энтерогепатическую циркуляцию эндотоксинов и продуктов деструкции гепатоцитов, улучшают антитоксическую функцию печени, уменьшают гиперферментемию, оказывают антиоксидантное действие. Одним из энтеросорбентов, применяемых в лечении ВГА, является «Полифепан». «Полифепан» – препарат, получаемый при переработки лигнина – продукта гидролиза углеводных компонентов древесины.

В настоящее время наиболее перспективным направлением является осуществление энтеросорбции путём использования природных алюмосиликатов – цеолитов. Цеолиты обладают уникальным сочетанием полезных свойств: сорбционных, пролонгирующих, ионообменных, каталитических, селективных, донорских. Они эффективно влияют на оздоровление, омолаживание организма, выводят различные токсиканты, радионуклиды, продукты метаболизма, очищают желудочно-кишечный тракт [3].

Представитель цеолитов «Цесейдин» (регистрационное удостоверение № 77.99.11.919.Б. 000472.08.03) – новый комбинированный препарат в виде порошка, изготовленный на основе цеолитсодержащего туфа монтмориллонита Шивиртуйского месторождения (юг Читинской области, РФ) с добавлением селена в виде натрия селенита (как кофактора глутатиопероксидазы – одного из ключевых ферментов антирадикальной защиты).

В качестве энтеросорбентов в комплексной терапии у пациентов с ВГА использовали «Цесейдин» и «Полифепан».

Целью нашей работы явился сравнительный анализ клинко-биохимического статуса больных вирусным гепатитом А при применении цеолитсодержащего препарата «Цесейдин» и энтеросорбента «Полифепан».

**Материалы и методы.** Энтеросорбционная терапия проводилась в виде перорального приёма «Цесейдин» в суточной дозе 45 г в день в течение 7 дней 32 больным (первая группа). У 31 больного (вторая группа) в комплексной терапии в качестве энтеросорбента использовался «Полифепан» в суточной дозе 40 г в течение 7 дней. Больные контрольной группы (24) получали базисную терапию без энтеросорбентов. Проводимая базисная терапия включала в себя режим, диету, обильное питье жидкости (1,5-2,5 л/сут), инфузионную терапию в объёме (800-1,2 л/сут), витамины, метаболиты.

Заболевание у всех больных протекало в среднетяжёлой форме. Возраст пациентов варьировался от 16 до 32 лет. У больных основной и контрольных групп учитывали динамику регрессии клинических симптомов, определяли уровень общего и прямого билирубина, активность трансаминаз сыворотки крови, показатели тимо-

ловой и сулемовой проб. Верификация ВГА осуществлялась путём обнаружения в крови маркеров гепатита (анти – HAV IgM) методом иммуноферментного анализа.

*Результаты и обсуждение.* У больных острым вирусным гепатитом А, леченных с использованием энтеросорбции («Цесейдин», «Полифепан»), регрессия клинических симптомов происходит несколько быстрее, чем в контрольной группе. Достоверно быстрее снижаются сывороточная концентрация общего и прямого билирубина, наблюдается тенденция к более быстрой нормализации активности АлАТ. В течение 1-й недели комплексной терапии большинство клинических признаков заболевания исчезло (признаки интоксикации, проявляющиеся общей слабостью, головной болью, нарушением сна, тошнотой, рвотой, брадикардией).

При сравнительной характеристике клинико-биохимических показателей у больных ВГА, в зависимости от вида энтеросорбента, наибольшей эффективностью обладает «Цесейдин». Применение «Цесейдина» на фоне базисной терапии обусловило сокращение продолжительности желтушного периода, который на 6 суток меньше, чем при использовании «Полифепана» и на 12 суток меньше, чем в контрольной группе. Отмечено ускорение нормализации размеров печени и уменьшение сроков клинического выздоровления на 25-30% по сравнению с третьей группой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение «Цесейдина» в комплексной терапии больных ВГА эффективнее применения энтеросорбента «Полифепан». Является обоснованным его дальнейшее применение и изучение не только как энтеросорбента, но и как источника микроэлемента селена, что является актуальным в эндемичных регионах, подобных Забайкалью.

#### Библиографический список

1. Андрейчин, М.А. Энтеросорбция в комплексном лечении инфекционных больных / М.А. Андрейчин, О.Л. Ивахив // Клиническая медицина. – 1994. – Т. 72, № 6. – С. 11-14.
2. Беляков, Н.А. Энтеросорбция / Н.А. Беляков. – Л., 1991. – С. 226-234.
3. Романова, Г.А. Цеолиты: эффективность и применение в сельском хозяйстве / Г.А. Романова. – М., 2000. – С. 286.

УДК 547.745

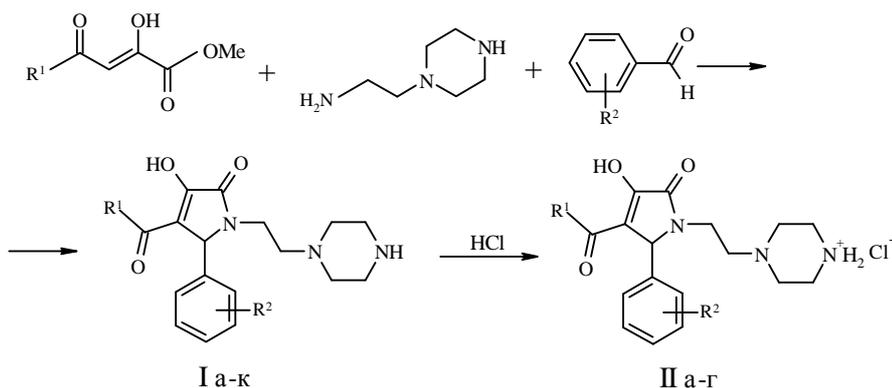
**Н.Н. Касимова, Н.В. Дозморова, Н.Г. Исмаилова, Б.Я. Сыропятов, В.Л. Гейн**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

#### Синтез и влияние на свертывающую систему крови

#### 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-пиперазиноэтил)-3-пирролин-2-онов и их производных

Ранее с целью синтеза биологически активных производных 1-диалкиламиноалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она нами была изучена реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(1-пиперазино)-1-этиламина. Проведённые исследования показали, что при взаимодействии указанных реагентов в эквимольных количествах в 1,4-диоксане или этаноле с хорошими выходами образуются 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-пиперазиноэтил)-3-пирролин-2-оны I а-к [1].



**R<sup>1</sup> = Me (I а), Ph (I б-и, II а-б); 4-ClPh (I к, II в-г).**  
**R<sup>2</sup> = H (I а-б, II в), 4-F (I в), 4-Cl (I г, II а), 4-OMe (I д, I к, II г), 4-Me (I е), 4-Et (I ж), 4-Pr-i (I з), 4-Bu-t (I и), 3-NO<sub>2</sub> (II б).**

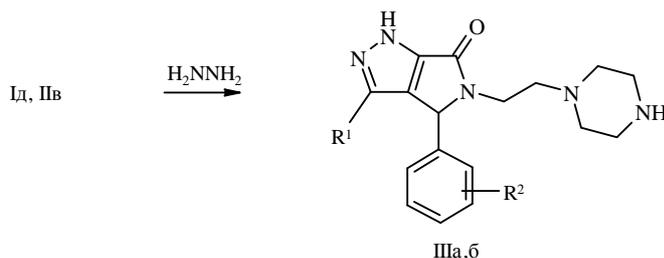
Полученные соединения I а-к представляют собой бесцветные кристаллические вещества, мало растворимые в обычных органических растворителях. Так как не все из них удалось выделить в кристаллическом состоянии, а также с целью улучшения растворимости в воде, соединения II а-г были получены в виде гидрохлоридов путём обработки соответствующих оснований концентрированной хлороводородной кислотой. Синтезированные гидрохлориды II а-г растворимы в воде, этаноле.

Структура соединений I и II подтверждена данными ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектров, причём спектральные данные оснований и гидрохлоридов сходны [1].

Продолжая поиск биологически активных соединений среди производных пиррол-2,3-диона, представляло интерес синтезировать перспективные в этом отношении конденсированные системы гетероциклов на основе соединений I и II. Известно, что 1,5-дизамещенные 4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны способны реагировать с гидразин гидратом довольно легко с образованием системы пирроло[3,4-с]пиразола [2]. Осуществленная нами реакция соединений I и II с данным реагентом привела к ожидаемому результату.

Структура синтезированных 3,4-диарил-1,4,5,6-тетрагидро-6-оксо-5-(2-пиперазиноэтил)пирроло[3,4-с]пиразолов III а,б подтверждена данными ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектров [1].

**III а:  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = 4\text{-OMe}$ .**



**III б:  $\text{R}^1 = 4\text{-ClPh}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{HCl}$ .**

Влияние соединений II б, III а, III б на свертывающую систему крови было изучено *in vitro*. Выбор этого более доступного варианта исследований обусловлен растворимостью указанных веществ в воде. Испытания проводились с помощью коагулометра «Минилаб-701». Использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1) собаки. Вещества для исследований брали в одинаковой концентрации 1 мг/мл. Результаты испытаний приводятся в табл. 1.

**Таблица 1 – Влияние соединений на свертывание крови**

Соединение	Время свертывания, с		Изменение свёртываемости, %	P
	Контроль	Опыт		
II	35,7±2,77	26,8±2,51	+24,9	< 0,05
III а	34,6±1,79	24,8±0,93	+28,3	< 0,001
III б	34,3±2,18	41,5±2,03	-21,0	< 0,05

Как показывают полученные данные, соединение III б проявляет прямое антикоагулянтное действие, а соединения II б и III а – гемостатическое действие.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 04-03-96042.

#### **Библиографический список**

1. Синтез, строение и химические свойства 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-пиперазиноэтил)-3-пирролин-2-онов / Н.Н. Касимова, Н.В. Данеева, М.И. Вахрин, В.Л. Гейн // *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр. – Саратов, 2004. – С. 125-127.*
2. Андрейчиков, Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. Синтез 4-арил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов и их взаимодействие с аминами и гидразином / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // *Журн. органической химии. – 1986. – Т. 22. – Вып. 8. – С. 1749-1756.*

УДК: 615.454.1:617.55-089,168.1-06-007.284

**Е.В. Кобзарева, В.А. Липатов, Т.А. Панкрушева**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Исследование возможности использования гелей метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости**

Послеоперационный спаечный процесс брюшной полости и спаечная болезнь брюшины являются одной из основных нерешённых проблем современной хирургии [4]. В связи с чем, в последние годы активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику различные «барьерные» противовоспалительные средства. Они

покрывают защитным слоем повреждённую брюшину, разобщают раневые поверхности на время, необходимое для регенерации, препятствуя их консолидации и склеиванию фибрином.

В качестве средства для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости исследовали гели метилцеллюлозы (МЦ) [2].

Принимая во внимание использование гелей МЦ при хирургических полостных операциях на органах брюшной полости, изготовление осуществляли в строго асептических условиях с последующей термической стерилизацией (паром под давлением).

С целью определения возможного изменения структурных свойств исследуемых гелей в процессе стерилизации проводили изучение кинематической вязкости [1]. Сравнивали полученные результаты до стерилизации, после стерилизации и после понижения температуры объекта до комнатной. В эксперименте использовали вискозиметр капиллярный стеклянный ВПЖ-2.

Исходя из полученных результатов, установлено уменьшение вязкости исследуемого объекта в процессе стерилизации. Однако при охлаждении гелей МЦ до комнатной температуры отмечено увеличение вязкости до показателя, близкого к первоначальному.

Немаловажная роль в процессе предотвращения спайкообразования отводится способности лекарственного препарата предохранять брюшину от высыхания [5]. Для изучения возможной способности исследуемых объектов не оказывать высушивающего действия при нанесении на органы брюшной полости, а, наоборот, способствовать их смачиванию в течение определённого времени, проводили изучение осмотической активности (поглощающей способности). Определение проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану [3].

Установлено, что гели МЦ обладают слабым дегидратирующим действием по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида, что позволяет использовать их, в силу высокой смачивающей активности, в качестве средств, во-первых, предотвращающих высыхание органов брюшной полости в процессе оперативного вмешательства, и, во-вторых, – для профилактики возникновения и развития спаечного процесса.

Опытные образцы подвергали исследованию на стерильность согласно указаниям ГФ XI [1]. Определение стерильности объектов осуществляли методом прямого посева на питательные среды. Наличие роста микроорганизмов оценивали визуально.

В результате проведённых исследований опытных образцов на стерильность роста микроорганизмов не обнаружено, что доказано отсутствием мутности, плёнки, осадка и других макроскопических изменений, на основании чего был сделан вывод о стерильности гелей МЦ.

Возможность использования гелей в качестве профилактического средства изучали в опытах *in vivo* на модели спаечного процесса брюшной полости. Исследования проводили на половозрелых крысах-самцах линии Вистар, массой 100-120 г. У животных в асептических условиях моделировали спаечный процесс травмированием брюшины хирургическим путём. Животные были разделены на две группы: контрольную, необработанную и опытную, в которой участки брюшины обрабатывали гелями МЦ. После имитации стандартной операционной травмы пункционным методом брюшную полость животных 1-ой группы сразу же ушивали «наглухо»; в брюшную полость животных 2-ой группы вводили по 3 мл исследуемых гелей МЦ и затем производили ушивание.

На протяжении всего срока эксперимента оценивали общее состояние животных (двигательная активность, аппетит). Установлено, что животные опытной группы были подвижны, активны; потеря аппетита не отмечена. Животные контрольной группы были малоподвижны, неактивны, у большинства отсутствовал аппетит.

Перед выведением животных из эксперимента проводили общий анализ крови. Согласно полученным данным достоверных отличий между показателями крови в различных группах животных не обнаружено. Животные выводились из эксперимента на 14 сутки путем передозировки эфирного наркоза. Вскрывали брюшную полость и визуально оценивали выраженность спаечного процесса по его распространённости, деформации органов, вздутию кишечника и др.

При вскрытии брюшной полости животных обеих групп отмечена различная степень спаечного процесса. В контрольной группе имел место массивный спаечный процесс, ярко выраженный у всех животных. В опытной группе спаечный процесс был выражен незначительно.

Таким образом, полученные данные наглядно доказывают возможность использования гелей МЦ с целью профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Говарикер, В.Р. Полимеры / Говарикер В.Р., Висванаткан Н.В., Шридкар Дж.: Пер. с англ. – М.: Наука, 1990. – 396 с.
3. Гунько, В.Г. Изучение осмотической активности некоторых мазевых основ / В.Г. Гунько, А.А. Гунько, И.М. Мусиенко // Хим.-фармац. журн. – 1982. – № 3. – С. 89-91.
4. Женчевский, Р.А. Спаечная болезнь / Р.А. Женчевский. – М.: Медицина, 1989. – 192 с.
5. Земляной, А.Г. Спаечная болезнь / А.Г. Земляной // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1989. – № 6. – С. 6-12.

УДК 616-085:547.461.4

*А.Л. Коваленко, А.Ю. Петров, Е.Е. Фуфаев, М.Г. Романцов*

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург

Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

**Антигипоксическая активность солей янтарной кислоты**

Динамика нарушений электронтранспортной функции дыхательной цепи при гипоксии является процессом, зависящим от тяжести и длительности гипоксического воздействия. Развитие гипоксии связано с нарушением окисления субстратов в тканях организма (за счёт затруднения и/или блокады транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий), приводя к повреждению мембран и выходу аутолитических ферментов в межклеточное пространство. Составной частью защиты клетки от перекисного окисления липидов мембран является система ферментов, ответственных за инактивацию активных форм кислорода и свободных радикалов, а также ферментов, участвующих в разложении гидроперекисей [2].

При гипоксии происходит комплексное функционально-метаболическое нарушение: снижение уровня макроэргов – аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ). Важным фактором при гипоксии является накопление продуктов свободнорадикальных реакций [1]. Сукцинатоксидазная система играет важную роль в ранних адаптивных процессах в клетке при воздействии гипоксического фактора. Впервые роль перехода на преимущественное использование янтарной кислоты (ЯК) как субстрата окисления в митохондриях при гипоксических состояниях и роста активности сукцинатдегидрогеназы в этих условиях обнаружена М.Н. Кондрашовой.

Для выбора максимально эффективной в фармакологическом отношении соли изучены натрия сукцинат, аммония сукцинат и смешанная соль Na,N-метилглюкаммония сукцинат. О степени проницаемости через клеточные мембраны и о потенциальной биодоступности различных солей ЯК судили по активности сукцинатов на моделях нормобарической и гистотоксической гипоксии.

На модели гистотоксической гипоксии натрия сукцинат в дозе 50 мг/кг увеличивал выживаемость животных на 142,5%, а в дозе 300 мг/кг – до 205,2% по сравнению с животными контрольной группы. Продолжительность жизни составила, соответственно 107,2 и 134,9 минут, что в 1,5-1,2 раза ниже, чем в группе экспериментальных животных, получавших натрия оксидутират. Введение сукцината аммония (50 мг/кг) приводило к увеличению продолжительности жизни животных до 111,6 минут, а повышение терапевтической дозы в шесть раз (300 мг/кг) увеличивало продолжительность жизни лишь до 128,9 минут, т.е. в 1,16 раза, а в контрольной (позитивной) группе продолжительность жизни равнялась 164,5 минутам, т.е. была в 1,5-1,3 раза продолжительнее.

Na,N-метилглюкаммония сукцинат (50 мг/кг) на модели гистотоксической гипоксии максимально, по сравнению с другими солями ЯК, увеличил продолжительность жизни животных экспериментальной группы на 244,7%, составив 152,4 минуты, что всего лишь в 1,1 раза меньше по сравнению с животными группы позитивного контроля. Увеличение вводимой дозы Na,N-метилглюкаммония сукцината до 300 мг/кг увеличивало продолжительность жизни животных до 162,7 минуты, которая не отличалась от таковой животных, получавших оксидутират натрия (164,5 минут).

Введение животным Na,N-метилглюкаммония сукцината на модели нормобарической гипоксии в дозе 50 мг/кг увеличило их выживаемость на 80,9%, а в дозе 300 мг/кг – на 226,1%. Продолжительность жизни в соответствующих дозах составила 28,4 и 51,2 минуты, не уступая эффекту оксидутирата натрия, увеличивавшего выживаемость животных на 255,7%, при средней продолжительности жизни 52,3 минуты.

Различие в антигипоксическом эффекте натрия,N-метилглюкаммония сукцината на различных моделях гипоксии обусловлено отличиями в метаболических нарушениях. При нормобарической гипоксии нарушается процесс окисления/восстановления в дыхательной цепи митохондрий с нарушением переноса электронов с последующим уменьшением количества макроэргов в тканях, и хотя янтарная кислота, как энергодающий субстрат, включается в цикл Кребса, но из-за блокады дыхательной цепи митохондрий, антигипоксический эффект Na,N-метилглюкаммония сукцината при нормобарической гипоксии выражен менее значительно.

При гистотоксической модели гипоксии фторид натрия вызывает блокаду гликолиза, но при этом дыхательная цепь продолжает функционировать. Янтарная кислота, как субстрат цикла Кребса, активизирует процессы аэробного окисления, поставляющего электроны для дыхательной цепи митохондрий, оказывая антигипоксическое действие. Для увеличения антигипоксического действия янтарной кислоты в Na,N-метилглюкаммонии сукцинате имеет значение наличие у N-метилглюкамина антиоксидантных свойств, увеличивающих метаболические возможности по антиоксидантному противодействию, повышая устойчивость цитохромоксидазы к действию радикальных частиц.

Окисление сукцината является способом повышения устойчивости клеток к гипоксии, позволяя поддерживать функциональное состояние цитохромоксидазной фазы энергетического процесса. Накопление сукцината

ускоряет выход клеток из низкоэнергетического состояния при переходе от гипоксии к нормоксии, т.к. сукцинат используется в этом случае митохондриями в аэробной фазе энергопродукции [3].

Учитывая универсальный характер фармакологической активности Na,N-метилглюкамония сукцината, на его основе разработан комплексный субстратный препарат – цитофлавин, раствор для внутривенного введения (регистрационный номер 003135/01) для коррекции процессов свободнорадикального окисления при гипоксических и ишемических нарушениях.

Таким образом, для создания антиоксидантных субстратных комплексов предпочтительным является Na,N-метилглюкамония сукцинат – оригинальное соединение, обладающее антигипоксическим и антиоксидантным действием.

#### Библиографический список

1. Васин, М.В. Активизация сукцинатаксонадной системы клеток при патофизиологических состояниях организма / М.В. Васин, Л.В. Королева // Митохондрии в патологии. – Пуццоно. – 2001. – С. 25-27.
2. Герасимов, А.М. Антиокислительная ферментная система цитозоля животных: Автореф. дисс. ... д-ра м.н. / А.М. Герасимов – М., 1981. – 46 с.
3. Лукьянова, Л.Д. Митохондриальные дисфункции при гипоксии – типовой патологический процесс / Л.Д. Лукьянова // Митохондрии в патологии. – Пуццоно, 2001. – С. 66-68.

УДК 00411363

**М.Н. Кодакова, А.В. Дубищев, В.Б. Браславский, О.Е. Правдивцева, А.И. Банцевич**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

#### Изучение диуретической активности препаратов осины

Препараты с диуретической активностью входят в арсенал средств, широко используемых для лечения отёков, сердечной недостаточности, гипертонической болезни, нарушений водно-солевого гомеостаза и др. Несмотря на наличие большого количества современных высокоэффективных мочегонных средств, потребность в новых препаратах с оригинальными свойствами остаётся значительной. Поэтому поиск новых диуретиков является актуальной задачей. Мочегонные средства должны быть разнообразны по своим свойствам, эффективны при нарушениях водного и электролитного обмена, не вызывать побочных эффектов, быть доступными и дешёвыми.

Одним из перспективных направлений является поиск новых диуретиков среди растительных источников, в частности препаратов осины. Однако работ по данному направлению очень мало. Имеются единичные исследования по изучению диуретической и противовоспалительной активности экстрактов, полученных из коры и листьев осины [1].

Цель исследования – выявить и изучить электролитовыделительную и диуретическую активность препаратов осины в условиях эксперимента и провести анализ механизма их действия на функцию почек.

Известно, что кора, листья, почки осины содержат большое количество биологически активных химических соединений. Так, кора осины содержит углеводы, ароматические кислоты, фенолгликозиды: салицин, популин, тремулоидин, саликортин, тремулацин; дубильные вещества, высшие жирные кислоты. В листьях осины, кроме углеводов, содержится большое количество органических кислот: муравьиная, щавелевая, малоновая, глицериновая, янтарная, фумаровая, яблочная, винная, α-кетоглутаровая, лимонная, хинная, а также каротиноиды, витамины, фенолы, фенолгликозиды, флавоноиды, дубильные вещества [4]. Почки содержат эфирные масла, яблочную кислоту, дубильные вещества, гликозиды популин, салицин и другие вещества [3]. Указанный состав предполагает и определённую биологическую активность препаратов, полученных из анализируемых выше растительных источников.

По данным народной медицины, коры осины настоем применяется при циститах, гипертрофии и раке предстательной железы, подагре, ревматизме. Листьев осины настоем находит применение при лихорадке, циститах, энурезе. Спиртовые экстракты оказывают бактерицидное действие. Почки осины обладают мочегонным, потогонным, вяжущим, противовоспалительным, ранозаживляющим действием.

Работа выполнена в экспериментах на крысах. Изучение диуреза осуществлялось путём сбора мочи при помещении животных в индивидуальные обменные клетки на 4 часа после предварительной водной нагрузки, которая значительно облегчает сбор мочи. Водную нагрузку крысам давали в количестве 3% от массы тела. Опытным крысам вводили препарат совместно с водной нагрузкой. В каждой серии было не менее 10 животных. Изучению подверглись отдельно коры осины настоем, листьев осины настоем, а также листьев и коры настоем. Аналогичные части растений готовились в виде отваров. Препараты изучены в дозе 50 и 100 мг/кг. В собранных порциях мочи методом пламенной фотометрии определяли содержание натрия и калия. Также регистрировалась экскреция креатинина на колориметре-нефелометре. Проведена статистическая обработка результатов.

Оказалось, что введение внутрь коры осины настоя в дозе 50 мг/кг вместе с водной нагрузкой существенно увеличивает диурез за 4 часа наблюдения с  $1,40 \pm 0,16$  до  $2,13 \pm 0,12$  мл ( $p < 0,05$ ), что в 1,52 раза больше контрольных величин. Одновременно экскреция натрия возрастает с  $108,7 \pm 5,21$  до  $215,87 \pm 9,22$  мкМ ( $p < 0,05$ ), опытный показатель больше контрольного в 1,98 раза. Выделение калия изменяется недостоверно,  $31,26 \pm 4,09$  мкМ в контроле и  $41,18 \pm 4,8$  мкМ ( $p > 0,05$ ). Выделение креатинина соответствовало возрастанию величины диуреза.

Коры осины настой в дозе 100 мг/кг также стимулирует экскреторную функцию почек. Диурез увеличивается с  $0,99 \pm 0,17$  до  $1,75 \pm 0,20$  мл,  $p < 0,05$  (1,76 раза), натриурез с  $96,7 \pm 6,54$  до  $214,51 \pm 13,48$  мкМ,  $p < 0,05$  (в 2,2 раза), калиурез с  $30,41 \pm 3,16$  до  $71,9 \pm 11,3$  мкМ,  $p < 0,05$  (в 2,3 раза).

Увеличение дозы настоя с 50 до 100 мг/кг несколько усиливает диуретическую и электролитовыделительную реакцию почек. Характерно, что листьев осины настоек, коры осины отвар в дозе 50 мг/кг действует слабее на функцию почек. Таким образом, коры осины настоек оказывает выраженный диуретический и салуретический эффект. В механизме экскреторной реакции почек играет роль возрастание клубочковой фильтрации, о чём свидетельствует увеличение выделения почками креатинина. Вопрос о канальцевом эффекте коры осины настоя остаётся открытым. Характерно, что листьев осины настоек не оказывает достоверного воздействия на клубочково-канальцевый аппарат почки. По-видимому, листья осины содержат меньшее количество действующих веществ по сравнению с корой осины.

#### **Библиографический список**

1. Волковой, В.А. Изучение диуретической активности экстрактов из листьев и коры осины / В.А. Волковой, Н.В. Деркач, Н.В. Решетняк // *Человек и лекарство: Тез. докл. 9 Рос. нац. конгр.* – М, 2002. – С. 595.
2. Кортиков, В.Н. Секреты целебных трав. Популярная энциклопедия / Кортиков В.Н., Кортиков А.В. – Минск: Белмаркет, 1995. – Т. 1. – С. 329-330.
3. Махлаюк, В.П. Лекарственные растения в народной медицине / Махлаюк В.П. – М.: Нива России, 1992. – 477 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Рао-ниaceae-Тymelaeeae. – Л.: Наука, 1985. – 336 с.

УДК 378.030.598.615

**В.А. Козырев**

Северо-Кавказский филиал Белгородского государственного технологического университета им. В.Г. Шухова,  
г. Минеральные Воды

### **Лекарственные растения, применяемые в народно-традиционной медицине Северного Кавказа при заболеваниях желудочно-кишечного тракта**

Траволечение (фитотерапия) является древнейшим и основным видом народно-традиционной лечебной помощи при внутренних, кожных и инфекционных болезнях, а также при различных травмах и родовспоможении. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) всегда были одними из самых распространённых в народе, что косвенно подтверждает довольно обширный арсенал народных лекарственных средств для их лечения, в т.ч. и растительного происхождения. Фитоврачевание болезней ЖКТ, то есть использование эмпирически найденных представителей местной флоры в качестве достаточно эффективных средств лечебного воздействия на указанные заболевания, характерно для всех без исключения народов, народностей и национальных групп, населяющих территорию Северного Кавказа.

Растительные лекарственные средства, применяемые народом для лечения заболеваний ЖКТ, можно весьма условно разделить на несколько групп, приближенных к принятым в современной фармакологической систематике, при этом нужно учитывать, что в народно-традиционной медицине нет чёткой дифференциации и классификации различных болезней, в т.ч. желудочно-кишечного тракта. Нозологически заболевания ЖКТ разделялись слабо, зачастую диагностировались и квалифицировались народными лекарями под общим названием «болезнь живота». Одно и то же лекарственное растение или его отдельные части применялись в народе в различных лекарственных формах (отвар, настой, настойка, порошок и т.д.) при разных заболеваниях с различной симптоматикой, поэтому к классификации лекарственных растений народно-традиционной медицины нужно подходить с достаточной гибкостью.

Номенклатура лекарственных растений, используемых в народно-традиционной медицине Северного Кавказа при заболеваниях желудочно-кишечного тракта достаточно велика, причём назначение и способ употребления в большинстве случаев отличается от принятого в научной медицине. Основные из них, нашедшие применение у многих народов Западного и Центрального Предкавказья (Кабардино-Балкария, Карачаево-Черкесия, Ставропольский и Краснодарский края), приведены ниже.

**Базилик обыкновенный** – *Ocimum basilicum* L., сем. Labiatae. Настой в виде чая применяется при болях в животе, поносе, рвоте, холере [4].

**Барбарис обыкновенный** – *Berberis vulgaris* L., сем. Berberidaceae. Водный отвар корня рекомендуется при болезнях желудка и для повышения аппетита, настоем всех частей растения – при поносе [1,5].

**Береза бородавчатая (и другие виды)** – *Betula verrucosa* Ehrh et etc., сем. Betulaceae. Как испытанное средство, крепкая полуспиртовая настойка применяется внутрь при болях в животе, сильном поносе, рвоте, холере [1,2,4,6].

**Бессмертник песчаный** – *Helichrysum arenarium* D.C., сем. Compositae. Отвар, настой и экстракт применяют при заболеваниях ЖКТ, а также при болезнях печени, желчного пузыря и мочеполовых органов [1,2].

**Валериана лекарственная** – *Valeriana officinalis* L., сем. Valerianaceae. Отвар корней пьют при острых болях в области желудка [1,6].

**Василистник простой** – *Thalictrum simplex* L., сем. Ranunculaceae. Отвар травы применяется при кровавом поносе [5].

**Вишня обыкновенная** – *Cerasus vulgaris* Mill., сем. Rosaceae. Настой корня пьют при язве желудка, отвар плодоножек – при дизентерии [1].

**Герань луговая** – *Geranium pratense* L., сем. Geraniaceae. Отвар корней применяется как нежное средство при поносах у детей [5].

**Горец мясо-красный (Змеевик мясо-красный)** – *Polygonum carneum* C. Koch., сем. Polygonaceae. Полуспиртовую настойку применяют при язве желудка. Отвар корневища – при раке и других заболеваниях желудка, кровавом поносе [1,5].

**Горец перечный (Г. водяной, Водяной перец)** – *Polygonum hydropiper* L., сем. Polygonaceae. Отвар травы пьют при язве желудка и геморрое [1,2].

**Горец птичий (Спорыш)** – *Polygonum aviculare* L., сем. Polygonaceae. Отвар травы применяют при язве желудка, дизентерии, при поносах [1,2,5,6].

**Девясил высокий** – *Inula helenium* L., сем. Compositae. Отвар порошка корней и корневищ применяют внутрь при заболеваниях ЖКТ [1].

**Жостер слабительный** – *Rhamnus cathartica* L., сем. Rhamnaceae. Отвар корней пьют по стакану три раза в день при заболеваниях желудка [1,2,3].

**Золототысячник зонтичный** – *Centaureum umbellatum* Gilib., сем. Gentianaceae. Применяют густой отвар травы внутрь при болях в области желудка [1].

**Калина обыкновенная** – *Viburnum opulus* L., сем. Viburnaceae. Настой цветов и отвар корней в горячем виде применяют при кровавом поносе, свежие ягоды употребляют при пониженной кислотности. Корни и ягоды широко применяются при раке желудка [1,5,6].

**Кермек широколистный** – *Limonium latifolium* (Sm) Moench. Отвар корней употребляют при дизентерии, геморрое, при поносах [1,5].

**Конопля** – *Cannabis sativa* L., сем. Cannabaceae. Рекомендовали употреблять в пищу поджаренные семена «для исправления пищеварения» [4].

**Кошачья лапка (Бессмертник розовый)** – *Antennaria dioica* Gaertn., сем. Compositae. Настой рекомендуют применять при кишечно-желудочных и геморроидальных кровотечениях [2].

**Крушина ольховидная** – *Frangula alnus* Mill., сем. Rhamnaceae. Отвар корней употребляют при болях в желудке [1].

**Лапчатка прямостоячая** – *Potentilla erecta* (L.) Rausch., сем. Rosaceae. При язве желудка, поносах, дизентерии и кишечных кровотечениях [1,2,5].

**Морковь посевная** – *Daucus sativus* (Hoffm.) Roehl., сем. Umbelliferae. Отжатый сок пьют при запоре [1].

**Мушмула** – *Mespilus germanica* L. Отвар корней, листьев и незрелых плодов в виде чая применялся при кровавых поносах [5].

**Мята полевая** – *Mentha arvensis* L., сем. Labiatae. Отвар листьев в виде чая пьют при желудочно-кишечных заболеваниях, [1,2,3,6].

**Переступень белый (Бриония белая)** – *Bryonia alba* L., сем. Cucurbitaceae. Отвар корня принимают внутрь при заболеваниях желудка. Ядовит! [1].

**Ромашка персидская (Пиретрум мясо-красный)** – *Pyrethrum carneum* Bieb., сем. Compositae. Смесь пополам с курослепом заваривали как чай и пили при заболеваниях желудка и поносах [3].

**Свекла обыкновенная** – *Beta vulgaris* L., сем. Chenopodiaceae. Отжатый сок пьют при язве желудка и других болезнях ЖКТ [1].

**Тамус обыкновенный (Адамов корень, Переступ, Недоступ)** – *Tamus communis* L., сем. Dioscoreaceae. Полуспиртовую настойку принимают внутрь при заболевании желудка. Растение ядовито! [1].

**Тысячелистник обыкновенный (нар. Деревей, Кравовник)** – *Achillea millefolium* L., сем. Compositae. Полуспиртовая настойка травы рекомендуется при желудочных заболеваниях, острых болях в области желудка, поносах [1,2,3,5].

**Цикорий обыкновенный** – *Cichorium intybus* L., сем. Compositae. Траву с корнями толкут, извлекая сок, который пьют при заболеваниях органов пищеварения, а также применяют отвар, настой и настойку корней или всего растения. При поносах – настой травы и корней [1,2,5,6].

**Чеснок (Лук чеснок)** – *Allium sativum* L., сем. Alliaceae. Растёртые с молоком очищенные луковицы применяются как болеутоляющее при болезнях ЖКТ [1].

**Шалфей мускатный** – *Salvia sclarea* L., сем. Lamiaceae. Отвар травы, собранной в период цветения, пьют при язве желудка [1].

**Шандра обыкновенная (Конская мята, Железная трава)** – *Marrubium vulgare* L., сем. Lamiaceae. Отвар травы пьют перед едой при язве желудка [1].

**Эфедра двухколосковая (Кузьмичева трава, Козлятник)** – *Ephedra distachya* L., сем. Ephedraceae. Отвар или настой травы принимают внутрь по стакану три раза в день при язве желудка и 12-перстной кишки [1].

#### Библиографический список

1. Середин, Р.М. Лекарственные растения, применяемые в народной медицине Карачаево-Черкесской автономной области / Р.М. Середин, Г.Н. Кадаев // Вопросы фармакогнозии. – 1961. – Т. 12. – Вып. 1. – С. 367-382.
2. Алексеев, Б.Д. Заготовка и применение лекарственных растений Кабарды / Б.Д. Алексеев. – Нальчик: Кабардинское гос. изд-во, 1952. – 106 с.
3. Мажников, С. Народная медицина в городе Ейске Кубанской области / С. Мажников // Сборник материалов для описания местностей и племен Кавказа. – Тифлис, 1893. – Вып. 16. – Отдел II. – С. 39-130.
4. Горбанев, П. Народные средства для лечения болезней / П. Горбанев // Сборник материалов для описания местностей и племен Кавказа. – Тифлис, 1893. – Вып. 16. – Отдел II. – С. 154-186.
5. Муравьева, Д.А. Народные средства, применяемые в Ставропольском крае при желудочно-кишечных заболеваниях / Д.А. Муравьева // Ученые записки Пятигорского государственного фармацевтического института. – Пятигорск, 1957. – Т. II. – С. 188-197.
6. Николаева, В.Г. К вопросу изучения растений, применяемых народами СССР при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / В.Г. Николаева // Фармация. – 1978. – № 5. – С. 56-61.

УДК 615.276.4'454.2.014.22.015.4

Е.В. Компанцева, О.Г. Струсовская, А.Э. Дерхо, С.А. Кулешова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Исследование фармакокинетики суппозиторий с метилурацилом

В последнее время для улучшения биодоступности лекарственных средств в лекарственные формы вводят вещества, способствующие их проникновению в органы и ткани организма. Одним из них является лецитин. Лецитин представляет собой сложный эфир аминок спирта холина и диглицеридофосфорных кислот. Известно, что введение лецитина улучшает биодоступность мало растворимых в воде лекарственных веществ. При введении лецитина в суппозиторную основу в определённых соотношениях, создаётся структура, аналогичная бислойной клеточной мембране. При воздействии на эту структуру химического агента, например, молекулы лекарственного вещества, образуются дисклинации, через которые лекарственное вещество проникает к границе мембраны, где происходит аналогичный процесс, что способствует проникновению лекарственного препарата в ткани и органы человеческого организма.

Целью данных исследований явилось изучение фармакокинетики суппозиторий с метилурацилом на основе твёрдый жир – 2% лецитина.

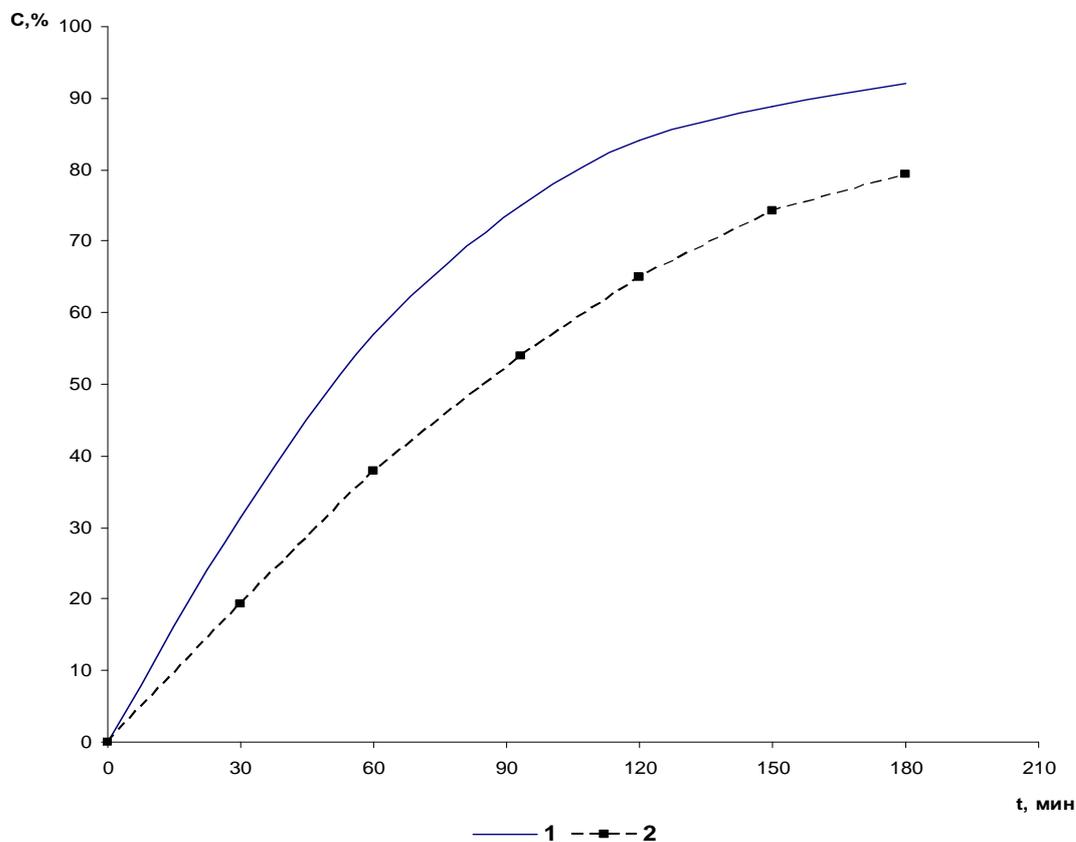
В настоящее время ОАО «НИЖФАРМ» выпускает суппозитории с метилурацилом на основе витепсол W<sub>35</sub> – 5% полиэтиленоксида (ПЭО).

Проведённые нами исследования показали, что скорость высвобождения метилурацила через целлофановую мембрану из применяемой в настоящее время суппозиторной основы витепсол имеют неправильную гиперболическую форму, через 180 минут опыта высвобождается 72% метилурацила, а из основы твёрдый жир – 2% лецитина – до 61% метилурацила. Однако проведение диализа в 0,9% растворе натрия хлорида через изолированную прямую кишку крысы показало, что 80% метилурацила от внесённого количества переходит в диализат из суппозиторной основы: твёрдый жир – 2% лецитина, в то время как из ныне выпускаемых суппозиторий – только до 50% [1].

Поскольку данные, полученные в опытах «*in vitro*» и «*in vivo*», не всегда коррелируются, нами были изучены фармакокинетические характеристики метилурацила в полученных нами и ныне применяемых суппозиториях.

Эксперимент проводили на беспородных крысах-самцах с массой тела 180-200 г. Лабораторным животным в прямую кишку вводили расплавленные при температуре 34°C исследуемые суппозиторные массы в дозе 100 мг/кг. Пробы крови отбирали в количестве 1 мл из подязычной вены через каждые 30 мин эксперимента в течение 24 часов (по 3 мл у каждого животного за сутки). Содержание метилурацила определяли методом УФ спектрофотометрии после предварительной обработки.

Содержание метилурацила в пробах рассчитывали по стандартному образцу в процентах от введённого количества. По данным, полученным в ходе проведённых исследований, строили фармакокинетические кривые, приведённые на рис. 1.



**Рисунок 1 – Фармакокинетические кривые метилурацила (180 минут эксперимента):**  
**1 – фармакокинетическая кривая метилурацила из суппозиториев на основе твёрдый жир – 2% лецитин;**  
**2 – фармакокинетическая кривая метилурацила из суппозиториев ОАО «НИЖФАРМ»**

Таким образом, в образцах крови животных, которым были введены суппозитории производства ОАО «НИЖФАРМ», через 120 мин эксперимента определено до 65% метилурацила от введённого количества, через 180 мин – 79-80%. В образцах крови животных, которым были введены суппозитории на основе твёрдый жир – 2% лецитина через 120 мин эксперимента определено до 78% метилурацила, а через 180 мин – до 88-92% от введённого количества лекарственного препарата.

Для сравнения биодоступности исследуемых суппозиториев по данным, полученным в течение 24 часов эксперимента, были построены концентрационные кривые метилурацила в плазме крови животных (рис. 2) и рассчитаны следующие показатели: константы всасывания ( $K_{01}$ ), элиминации ( $K_{el}$ ), периоды полураспределения ( $t_{1/01}$ ) и полуэлиминации ( $t_{1/2el}$ ), кажущийся объём распределения лекарственного препарата ( $V$ ), общий клиренс ( $Cl$ ), среднее время удерживания ( $MRT$ ), площадь под кривой «концентрация – время» ( $AUC_{\infty}$ ).

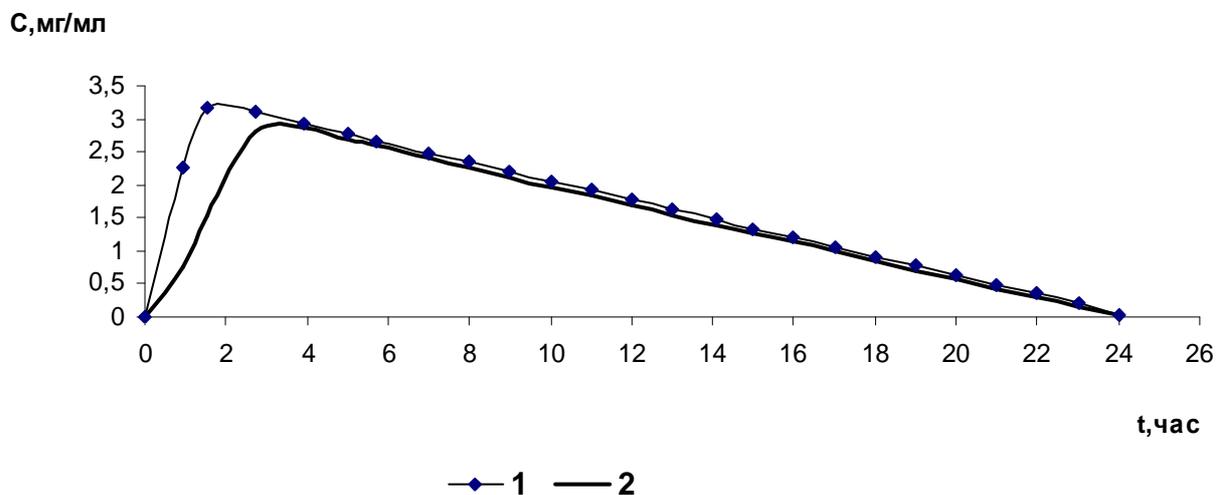


Рисунок 2 – Концентрационные кривые метилурацила в сыворотке крови: 1 – суппозитории с метилурацилом на основе твёрдый жир – 2% лецитина; 2 – суппозитории с метилурацилом производства ОАО «НИЖФАРМ»

Рассчитанные параметры кинетики метилурацила из суппозиторий представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Параметры кинетики метилурацила в крови животных

Параметры	Суппозитории на основе твёрдый жир – 2% лецитина	Суппозитории на основе Витепсол Н <sub>15</sub> – 5% ПЭО-400
$K_{01}$ (константа всасывания), $ч^{-1}$	3,43	1,76
$K_{el}$ (константа элиминации), $ч^{-1}$	1,42	1,42
$t_{1/2\ 01}$ (период полураспределения), ч	0,2	0,4
$t_{1/2\ el}$ (период полуэлиминации), ч	0,49	0,49
Cl (общий клиренс), мл/ч	1,42	1,46
V (кажущийся объём распределения), мл	1,00	1,03
MRT (среднее время удерживания), ч	0,7	0,68
AUC $_{\infty}$ (площадь под фармакокинетической кривой), мг×ч/мл	2,5	2,3

Таким образом, показатели сравниваемых моделей не отличаются друг от друга по следующим параметрам: константа элиминации ( $K_{el}$ ), т.е. скорость выведения метилурацила из исследуемых суппозиторий одинакова, период полуэлиминации ( $t_{1/2\ el}$ ) также идентичен, что коррелируется полученными значениями констант элиминации. Незначительные отличия имеют следующие параметры: общий клиренс (Cl), показатели кажущегося объёма распределения и среднее время удерживания. Полученные значения констант распределения свидетельствуют о том, что скорость всасывания метилурацила из суппозиторий на основе твёрдый жир – 2% лецитина в 1,95 раза больше, чем из суппозиторий производства ОАО «НИЖФАРМ», что можно объяснить возможным образованием лецитином жидкокристаллической структуры, близкой по строению с клеточными мембранами. Период полураспределения метилурацила из суппозиторий с основой твёрдый жир – 2% лецитина в 2 раза меньше периода полураспределения метилурацила из суппозиторий производства ОАО «НИЖФАРМ».

Показатели площади под кривой свидетельствуют о том, что биодоступность суппозиторий на предлагаемой основе в 1,15 раза больше по сравнению с используемыми в настоящее время суппозиториями.

**Библиографический список**

1. *Компанцева, Е.В. Исследование скорости высвобождения метилурацила из суппозиторных основ различного состава / Е.В. Компанцева, О.Г. Струсовская, С.А. Кулешиова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58-й межрегион. конф. по фармации и фармакологии. – Пятигорск, 2003. – С. 215-216.*

УДК 615.31:547.757].015.11

**А.В. Крикова, В.А. Тускаев, Т.А. Лысенко, М.К. Таниб, М.Н. Ивашев**  
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Фармакологические аспекты новых производных  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты у бодрствующих крыс**

Интерес к  $\beta$ -карболинам обусловлен большой психотропной активностью этих веществ. Компьютерная программа PASS не позволяет прогнозировать антигипоксическую и кардиотропную активности, поэтому мы сочли целесообразным провести предварительные исследования по этим направлениям.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния новых производных  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты на гемодинамику бодрствующих крыс в условиях экспериментальной нормы.

*Материал и методы исследования.* Циркуляторная гипоксия мозга, методика регистрации параметров гемодинамики миокарда с помощью компьютерной программы «Bioshell» на бодрствующих животных. Предварительно суспендированные с твин-80 исследуемые вещества вводились внутривнутрибрюшинно.

Острую токсичность новых производных  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лабораторными шифрами:  $\beta$ -6,  $\beta$ -9,  $\beta$ -11,  $\beta$ -12,  $\beta$ -13,  $\beta$ -19,  $\beta$ -20,  $\beta$ -22,  $\beta$ -24 изучали на белых беспородных мышах массой 20-21 г и белых беспородных крысах массой 250-300 г. Определение острой токсичности проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под редакцией В.П. Фисенко) с определением LD<sub>50</sub>.

Животным вводили растворы внутривнутрибрюшинно в диапазоне доз от 300 мг/кг до 600 мг/кг.

За животными вели наблюдение в течение 2 недель.

LD<sub>50</sub> –  $\beta$ -6=544 мг/кг,  $\beta$ -9=450 мг/кг,  $\beta$ -10=530 мг/кг,  $\beta$ -11=450 мг/кг,  $\beta$ -12=530 мг/кг,  $\beta$ -13=450 мг/кг,  $\beta$ -15=625 мг/кг,  $\beta$ -19=450 мг/кг,  $\beta$ -20=544 мг/кг,  $\beta$ -22=450 мг/кг,  $\beta$ -24=544 мг/кг, что позволяет отнести вещества по классификации К.К. Сидорова к 4 классу токсичности – малотоксичным веществам при внутривнутрибрюшинном пути введения.

*Циркуляторная гипоксия*

При данной модели гипоксии под влиянием веществ с лаб. шифром  $\beta$ -9 в дозе 55 мг/кг,  $\beta$ -19 в дозе 60 мг/кг и  $\beta$ -22 в дозе 45 и 4,5 мг/кг наблюдается увеличение выживаемости животных через 24 и 48 часов на 83% относительно препарата сравнения – дибазола (20, 2,0 мг/кг) и контроля – физиологического раствора.

*Влияние новых производных  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты на системное артериальное давление (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС)*

Эксперименты проведены на 61 бодрствующей крысе обоего пола массой 250-300 г. Исходные значения САД и ЧСС у нормотензивных крыс в состоянии покоя и бодрствования статистически значимо не отличались.

Под влиянием нового производного  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лаб. шифром  $\beta$ -9 в дозе 55 мг/кг происходило снижение САД в среднем на 13% относительно исходных параметров.

Однократное введение нового производного  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лаб. шифром  $\beta$ -22 в дозе 45 мг/кг приводит к снижению САД относительно начала эксперимента в среднем на 6%. Гипотензия наблюдается и относительно препарата сравнения глицина и физиологического раствора.

Однократное введение нового производного  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лаб. шифром  $\beta$ -9 в дозе 55 мг/кг достоверно урежало ЧСС нормотензивных бодрствующих крыс относительно исходных данных, физиологического раствора, дибазола (20 мг/кг), глицина в дозе 10 мг/кг.

Внутрибрюшинное введение нового производного  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лаб. шифром  $\beta$ -22 в дозе 45 мг/кг достоверно урежало ЧСС нормотензивных бодрствующих крыс относительно препарата сравнения-глицина в дозе 10 мг/кг, дибазола (20 мг/кг).

Под влиянием нового производного  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лаб. шифром  $\beta$ -9 в дозе 5,5 мг/кг достоверно САД снижалось относительно препарата сравнения глицина в дозе 10 мг/кг.

Под влиянием нового производного  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лаб. шифром  $\beta$ -22 в дозе 4,5 мг/кг достоверно САД снижалось относительно исходных значений в среднем на 7,8%. Наблюдали достоверную ги-

потензию относительно физиологического раствора, препарата сравнения глицина в дозе 10 мг/кг и дибазола в дозе 2,0 мг/кг.

Под влиянием нового производного  $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты с лаб. шифром  $\beta$ -9 в дозе 5,5 и 0,55 мг/кг и  $\beta$ -22 в дозе 4,5 и 0,45 мг/кг достоверных сдвигов в отношении частоты сердечных сокращений не произошло.

Вещество с лаб. шифром  $\beta$ -19 в трёх экспериментальных дозах не оказало достоверного влияния на гемодинамику бодрствующих крыс в условиях экспериментальной нормы.

Выявлена дозозависимая антигипоксическая активность, наибольшей активностью обладают вещества с лаб. шифром  $\beta$ -9 в дозе 55 мг/кг,  $\beta$ -19 в дозе 60 мг/кг и  $\beta$ -22 в дозе 4,5 мг/кг. Вещество  $\beta$ -9 в дозе 55 мг/кг достоверно снижает системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений бодрствующих крыс. Брадикардия наблюдается под влиянием вещества с лаб. шифром  $\beta$ -22 в дозе 4,5 мг/кг, частота сердечных сокращений при этом не изменяется. Вещество с лаб. шифром  $\beta$ -19 в трёх экспериментальных дозах не оказало достоверного влияния на гемодинамику бодрствующих крыс в условиях экспериментальной нормы.

#### **Библиографический список**

1. Сергеев, П. В. *Рецепторы физиологически активных веществ* / Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. – М.: Медицина, 1987. – С. 229-243.
2. Бельский, М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта* / М.Л. Бельский. – Л.: Гос. изд-во мед. лит., 1963. – 152 с.
3. Елизарова, Н.А. *Возможность оценки с помощью новой отечественной аппаратуры центральной и регионарной гемодинамики у больных с сердечной недостаточностью* / Н.А. Елизарова, Ю.Т. Пушкарь, Л.В. Тверская // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР. – 1980. – № 1. – С. 39.

УДК 615.27

**М.Н. Кузьмичева, В.И. Инчина, И.Н. Чауркин**

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск

### **Воздействие некоторых производных 3-оксипиридина на толерантность к физической нагрузке и перекисное окисление липидов при катехоламиновом повреждении миокарда в эксперименте**

Физические нагрузки являются важным внешним фактором, влияющим на течение коронарной болезни сердца [1]. Интенсивные тренировки воспринимаются организмом больного с инфарктом миокарда вообще и его сердечно-сосудистой системой в частности как стрессовый фактор [2]. На фоне увеличенного содержания катехоламинов потребность миокарда в кислороде резко возрастает [3]. При ишемии создаётся парадоксальная ситуация, состоящая в том, что снижение содержания кислорода приводит к увеличению цитотоксичных супероксидных анион-радикалов и других активных форм кислорода, что приводит к дальнейшему повреждению кардиомиоцитов [4].

Цель настоящей работы – изучить влияние мексидола и 3-оксипиридина ацетилцистеината (3-ОПЦ) на перекисное окисление липидов и толерантность к физической нагрузке при катехоламиновом повреждении миокарда.

Эксперименты проводились на 84 нелинейных половозрелых белых мышах массой тела  $21,5 \pm 3,5$  г. Катехоламиновое повреждение миокарда вызывали однократным внутрибрюшинным введением 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 1,5 мг/кг и окситоцина – 7,5 ЕД/кг. В качестве модели интенсивной физической нагрузки нами было избрано плавание однократно до утомления через 48 часов после моделирования катехоламинового повреждения.

В ходе эксперимента все животные были разделены на 7 групп по 12 в каждой: интактные мыши, 1-ая контрольная группа с моделью катехоламинового повреждения миокарда, 2-ая контрольная с катехоламиновым повреждением в комбинации с интенсивной физической нагрузкой без фармакологической коррекции, в 1-ой опытной группе изменения регистрировались трёхкратным через 24 часа внутримышечным введением мексидола в дозе 25 мг/кг, во 2-ой – мексидола в дозе 50 мг/кг, в 3-ей и 4-ой – 3-ОПЦ в дозе 25 и 50 мг/кг соответственно.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по средней продолжительности плавания мышей и количеству долгоплавающих животных в группе.

По окончании эксперимента животных умерщвляли под уретановым наркозом. Производили забор ткани миокарда и определяли в экстракте из неё содержание малонового диальдегида (МДА) по методу Конюховой и активность каталазы по методу Королюка. Достоверность различий результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

По средней продолжительности плавания толерантность к физической нагрузке была максимальна у мышей 4-ой опытной серии (на 63% выше, чем во 2-ой контрольной группе, где она составила  $78 \pm 10$  мин.), не-

сколько ниже во 2-ой опытной группе (на 29% выше, чем во 2-ой контрольной), в 3-ей опытной группе – на 21% выше контроля и в 1-ой опытной – на 15%. По количеству долгоплавающих мышей толерантность была максимальна также в 4-ой опытной группе – 9 шт., несколько меньше во 2-ой опытной группе – 8 шт., в 3-ей – 6 шт. и в 1-ой – 3 шт., во 2-ой контрольной группе долгоплавающих животных не было. Таким образом, под влиянием фармакологической коррекции толерантность к физической нагрузке достоверно возрастает пропорционально повышению дозы препарата. Эффективность 3-ОПЦ оказалась выше, чем у мексидола.

В сериях с коррекцией по сравнению со 2-ой контрольной группой, где уровень МДА составил  $22,1 \pm 0,87$  мкмоль/л, он достоверно возрос в 1-ой опытной серии на 14% и уменьшился во 2-ой опытной группе на 51%, в 4-ой на 40% и в 3-ей на 30%. Таким образом, 3-ОПЦ оказался эффективнее мексидола в уменьшении процессов перекисного окисления липидов.

В сериях с лечением по сравнению со 2-ой контрольной группой, где активность каталазы составила  $0,192 \pm 0,012$  мкат/с/л, она достоверно возросла в 1-ой опытной серии на 10%, во 2-ой на 342%, в 3-ей на 349% и в 4-ой на 356%. Таким образом, 3-ОПЦ мобилизует систему антиоксидантной защиты более эффективно, чем мексидол.

Более высокая эффективность 3-ОПЦ, вероятно, связана с наличием в его молекуле цистеина, который сам по себе является тиоловым антиоксидантом и выступает в роли донора протона.

#### Выводы

1. 3-оксипиридина ацетилцистеинат эффективнее, чем мексидол повышает толерантность к физической нагрузке при катехоламиновом повреждении миокарда.
2. 3-оксипиридина ацетилцистеинат активнее, чем мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов и мобилизует систему антиоксидантной защиты, что связано с наличием в его молекуле цистеина, придающего дополнительные антиоксидантные свойства.
3. Эффекты 3-оксипиридина ацетилцистеината и мексидола имеют дозозависимый характер.

#### Библиографический список

1. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Н.В. Перова и др. // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 43-49.
2. Выбор оптимальной интенсивности тренировок у больных с инфарктом миокарда и артериальной гипертензией / Г.А. Чумакова, Е.В. Киселева, В.В. Аleshkevich и др. // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3. – № 15. – С. 215-217.
3. Чумакова, Г.А. Влияние физических тренировок различной интенсивности на постинфарктное ремоделирование и функцию левого желудочка / Г.А. Чумакова, Е.В. Киселева, В.И. Чурсина // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 71-72.
4. Ланкин, В.З. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазида / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.А. Жарова // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 21-27.

УДК 615.01:651.03

О.Л. Кулагин, Н.С. Додонов

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

#### Изучение диуретической активности клофелина

В литературе указывается на способность клофелина задерживать воду в организме. Клофелин является высокоэффективным антигипертензивным лекарственным средством центрального нейротропного действия 1-го поколения, угнетающим активность вазомоторных центров. У ряда больных, страдающих гипертонической болезнью, он является препаратом выбора, то есть единственным средством, поддерживающим артериальное давление на нормальном уровне. Его применяют постоянно, и в связи с этим его влияние на функции почек особенно важно.

Целью работы было изучение влияния клофелина на функции почек интактных крыс при введении внутрь в разных дозах за 5 часов эксперимента. Опыты проводились на белых половозрелых крысах обоего пола массой тела 220-320 г, находившихся на обычном рационе вивария, но за сутки до опыта их не кормили, хотя доступ к воде оставался свободным. Клофелин изучали в дозах 5, 10 и 20 мкг/кг массы тела. Введение вещества осуществлялось методом принудительного зондирования в виде крахмального геля. Контрольная группа животных получала крахмальный кисель в том же количестве, что и опытная группа. Вода обеим группам животных вводилась одновременно тем же способом в количестве 2% от массы тела. Животных помещали в специальные обменные клетки для сбора мочи. По окончании опыта (через 5 часов) осуществляли сбор мочи. С помощью прибора пламенного фотометра определяли количество выделенных с мочой ионов натрия и калия. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты опытов приведены в табл. 1-3.

**Таблица 1 – Влияние клофелина на диурез и салурез интактных крыс за 5 часов опыта в дозе 5 мкг/кг внутрь**

Условия опыта	Диурез, мл M±m	Натрийурез, мкМоль M±m	Калийурез, мкМоль M±m
1. Контроль	1,7±0,25	81,45±17,32	25,25±6,61
2. Клофелин, 5 мкг/кг	3,5±0,64*	185,97±32,23*	87,77±15,37**
3. Соотношение показателей опыт/контроль	2,08	2,28	3,48

Примечание: \*\* –  $P < 0,01$ ; \* –  $P < 0,05$ .

**Таблица 2 – Влияние клофелина на диурез и салурез интактных крыс за 5 часов опыта в дозе 10 мкг/кг внутрь**

Условия опыта	Диурез, мл M±m	Натрийурез, мкМоль M±m	Калийурез, мкМоль M±m
1. Контроль	2,15±0,68	243,74±73,54	88,0±21,4
2. Клофелин, 5 мкг/кг	5,38±0,45**	528,0±63,34*	180,89±43,39
3. Соотношение показателей опыт/контроль	2,5	2,17	2,06

Примечание: \*\* –  $P < 0,01$ ; \* –  $P < 0,05$ .

**Таблица 3 – Влияние клофелина на диурез и салурез интактных крыс за 5 часов опыта в дозе 20 мкг/кг внутрь**

Условия опыта	Диурез, мл M±m	Натрийурез, мкМоль M±m	Калийурез, мкМоль M±m
1. Контроль	3,87±1,18	205,56±36,56	185,0±48,89
2. Клофелин, 5 мкг/кг	3,99±0,81	103,33±14,04	127,22±15,0
3. Соотношение показателей опыт/контроль	1,03	0,5	0,69

Как видно, клофелин в дозе 5 мкг/кг достоверно увеличивает диурез интактных крыс в 2,08 раза по сравнению с контролем, натрийурез – в 2,28 раза ( $P < 0,05$ ), а калийурез достоверно возрастает в 3,48 раза ( $P < 0,01$ ). В дозе 10 мкг/кг клофелин также проявляет диуретическую и натрийуретическую активность. Так, достоверно возрастает диурез опытных крыс – в 2,5 раза по сравнению с контролем ( $P < 0,01$ ), а натрийурез – в 2,17 раза ( $P < 0,05$ ). Калийурез увеличивается в 2,06 раза, но данные статистически не достоверны.

На основании результатов проведенного исследования можно сделать выводы, что клофелин при введении внутрь в дозах 5 и 10 мкг/кг массы тела статистически достоверно увеличивает диурез и натрийурез интактных крыс за 5 часов опыта. В дозе 5 мкг/кг массы тела клофелин достоверно повышает калийурез опытных животных, но в дозе 10 мкг/кг увеличение выведения ионов калия почками крыс не достоверно. Клофелин не влияет на диурез и салурез интактных крыс при введении внутрь в дозе 20 мкг/кг массы тела, но при этом отмечается тенденция к снижению выведения ионов натрия и калия почками опытных крыс по сравнению с контрольными животными.

#### **Библиографический список**

1. Фармакологический анализ роли центральных  $\alpha_2$ -адренергических и имидазолиновых рецепторов в механизме гипотензивного действия клонидина у крыс / А.И. Кузьмин, Д.Н. Лодыгин, Е.И. Каленикова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 4. – С. 24-28.
2. Bousquet P., Feldman J., Schwarts J. Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidasolines / J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1984. – № 230(1). – P. 232-236.

УДК 651.01:651.03

**О.Л. Кулагин, Е.В. Кантария**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

### **Гепатопротекторное действие карсила, масла расторопши пятнистой и препарата «Селена» при токсическом гепатите**

Препараты селена обладают гепатопротекторным действием. Селен входит в состав глутатионпероксидазы и обладает, благодаря этому, антиоксидантным действием. Препараты расторопши пятнистой (карсил, силибор, масло расторопши) также обладают антиоксидантным действием и применяются при заболеваниях печени.

Целью настоящего исследования явилось изучение гепатопротекторного действия препарата расторопши пятнистой карсила и масла расторопши, а также селеносодержащего препарата «Селена» при экспериментальном токсическом гепатите.

Задачами работы явилось изучение перекисного окисления липидов, активности каталазы и супероксиддисмутазы в гомогенате печени при действии на организм крыс токсических доз четыреххлористого углерода, а также возможность корректировать произошедшие изменения препаратом «Селена», карсилом, маслом расторопши.

Четыреххлористый углерод в дозе 4,0 г/кг веса в масляном растворе вводился внутримышечно крысам массой 200 г в течение 6-ти дней ежедневно. Эта серия опытов была контрольной, после этого крысы забивались, у них выделялась печень, из которой на холоде готовился гомогенат. В гомогенате определялась концентрация малонового диальдегида по методике О.Н. Коробейниковой (1989 г.). Величина концентрации малонового диальдегида служила мерой перекисного окисления липидов. Активность каталазы определялась по методике М.А. Королюк и соавторов (1988 г.), активность супероксиддисмутазы – по методике В.С. Гурвича (1990 г.). Кроме того, в высушенной печени определялась концентрация селена (в мкг/г сухой печеночной ткани, R.F. Bayfield, Z.F. Romalis, 1985). В других сериях опытов препарат «Селена» вводился в желудок крысам ежедневно вместе с четыреххлористым углеродом в течение 6-ти дней в дозе 10 мкг/кг веса в день. Карсил вводился в желудок крысам из расчета 25 мг/кг силибина, масло расторопши вводилось в желудок в дозе 3,0 г/кг в день также в течение 6-ти дней вместе с четыреххлористым углеродом.

В табл. 1 приведены результаты опытов по изучению влияния препаратов селена, карсила и расторопши пятнистой (контрольная серия) на активность антиоксидантных систем и перекисного окисления липидов у животных, отравленных 6-ти дневным введением четыреххлористого углерода.

**Таблица 1 – Влияние препаратов селена, карсила и масла расторопши на перекисное окисление и функцию антиоксидантных систем печени крыс на фоне интоксикации четыреххлористым углеродом**

Опыты на крысах в течение 6-ти дней получавших четыреххлористый углерод	МДА нМоль/мг белка печени	СОД АЕД на мг белка печени	Каталаза нМоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> на мг белка печени, сек	Селен мкг/г сухой ткани печени
Контроль (интоксикация четыреххлористым углеродом)	0,71±0,05	1,51±0,38	2,39±0,73	3,13±0,21
«Селена»	0,49±0,06 p<0,01	5,84±0,96 p<0,001	5,35±1,18 p<0,05	4,65±0,59 p<0,05
Карсил	0,23±0,03 p<0,001	20,7±4,59 p<0,001	4,62±1,38 p<0,005	3,6±0,11 p<0,05
Масло расторопши	0,43±0,04 p<0,001	0,67±0,22 p<0,05	5,77±0,47 p<0,002	3,71±0,59 p<0,05

Представленные данные позволяют сравнить действие отдельных препаратов на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем. Препарат «Селена» предложен в Финляндии для уменьшения радиационных поражений. Он обладает способностью уменьшать токсическое действие четыреххлористого углерода на перекисное окисление липидов, снижает статистически достоверно перекисное окисление липидов в 1,5 раза, одновременно повышает уровень активности супероксиддисмутазы в 3,8 раза, статистически достоверно не изменяет уровень активности каталазы и, самое главное, повышает уровень селена в ткани печени в 1,4 раза. Следует отметить, что препарат нормализует концентрацию селена в печени. Уровень активности супероксиддисмутазы хотя и повышается достоверно, но не достигает уровня активности у интактных крыс.

Показания к применению препарата «Селена» могут быть расширены, так как он обладает достаточно выраженным гепатопротекторным действием. Сведения о том, что соединения селена обладают гепатопротекторным действием, имеются и в более ранних работах. Однако в качестве такого гепатопротекторного средства обычно исследуют селенит натрия, который достаточно токсичен и не во всех странах разрешён для медицинского применения.

Таким образом, наши данные отличаются от опубликованных тем, что показывают положительное действие изучаемых препаратов на перекисное окисление липидов и на функцию антиоксидантных систем не только многосторонним изучением этих процессов в печени, но и тем, что протекторный эффект достигается органическим соединением селена, содержащемся в малотоксичном соединении селена, разрешённым к применению в клинической практике.

Второй задачей исследования был анализ влияния на процессы окисления и антиоксидантные системы препаратов из плодов расторопши пятнистой. Плоды расторопши пятнистой подвергаются давлению. После отжатия масла, которое и получило название масла расторопши, шрот подвергается экстракции растворителями

и из него могут быть получены силимарин, состоящий из силибина, силибинина, силикристина и некоторых других веществ, объединяемых общим названием флавоноиды. Именно они и составляют основу таких веществ, как карсил, силибор, легалон. По многочисленным данным литературы, гепатопротекторным действием обладают именно флавоноиды расторопши. Наиболее типичным представителем группы флавоноидов расторопши является препарат карсил.

Было показано, что карсил снижает уровень перекисного окисления липидов и значительно увеличивает статистически достоверно сниженную при интоксикации четырёххлористым углеродом активность супероксиддисмутазы. При этом не изменяется сниженная в результате отравления активность каталазы и не повышается сниженная концентрация селена в ткани печени. Следовательно, антиоксидантные свойства карсила могут быть объяснены преимущественно повышением активности супероксиддисмутазы.

Масло расторопши является побочным продуктом при изготовлении карсила, легалона и других препаратов расторопши и не использовалось длительное время в практике. Однако А.А. Лебедевым и соавторами (1993) было показано, что оно обладает ранозаживляющим и гепатопротекторным действием, правда, в большой дозе 3,0 г/кг. Однако если учесть, что масло мало токсично, то есть гибели животных не происходит даже при введении в желудок масла в дозах 10-12 г/кг, то не исключено, что этот дешёвый побочный продукт может найти себе медицинское применение. Нами (Е.В. Ахтемиров и соавторы, 1997) был разработан способ получения масла из семян расторопши хладоном, который значительно повышал выход масла. В настоящей работе было изучено антиоксидантное действие масла расторопши, полученного новым способом. Нами было показано, что масло расторопши в дозе 3,0 г/кг веса при введении в желудок крысам, интоксигированным четырёххлористым углеродом, оказывало выраженное антиоксидантное действие – снижало концентрацию МДА и повышало активность каталазы, хотя не изменяло активность супероксиддисмутазы. Следовательно, масло расторопши обладает своеобразным действием, не похожим на действие карсила.

Таким образом, у всех трёх изученных препаратов есть свои особенности действия, только один из них – препарат «Селена» способен повышать концентрацию селена в ткани печени. Поэтому проблема изучения комбинации действия препаратов расторопши с препаратом «Селена» является актуальной и важной для практической медицины.

#### **Библиографический список**

1. Кулагин, О.Л. Применение препарата «Селена» в комплексной фармакотерапии токсического поражения печени для повышения активности антиоксидантных систем / О.Л. Кулагин, Е.В. Кантария // *Человек и лекарство: Тез. докл. X Рос. нац. конгр.* – М., 2003. – С. 611.
2. Кулагин, О.Л. Влияние фитопрепарата расторопши пятнистой карсила на уровень перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем при токсическом гепатите в опытах *in vivo* / О.Л. Кулагин, Е.В. Кантария // *Человек и лекарство: Тез. докл. XI Рос. нац. конгр.* – М., 2003. – С. 792.

УДК 615.451:634.721].015.074

**С.А. Кулешова, И.Н. Андреева, И.В. Пшукова, В.А. Карпенко, Л.В. Лигаи**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Изучение фармакологической активности и стандартизация сиропа листьев смородины чёрной**

В настоящее время наряду с поиском новых лекарственных средств проводится углублённое изучение растений, давно и успешно применяемых в медицинской практике, и разработка на их основе новых лекарственных форм.

Целью нашего исследования явилось морфолого-анатомическое, фитохимическое изучение листьев смородины чёрной, стандартизация сырья, разработка лекарственной формы из данного объекта, изучение ее фармакологического действия и стандартизация.

В результате фитохимического исследования сырья выделены и изучены биологически активные вещества: полисахариды (10,6%), пектиновые вещества (3,0%), гемицеллюлоза А (0,9%), гемицеллюлоза Б (1,9%), дубильные вещества (6,0% в пересчёте на танин); свободные органические кислоты (2,0%) и аскорбиновая кислота (0,2%); флавоноиды (3,4% в пересчёте на рутин). Определение микроэлементного состава показало накопление в сырье в достаточном количестве многих незаменимых макро- и микроэлементов, таких как калий, кальций, медь, железо, хром, цинк, фосфор и др.

В дальнейшем, используя приёмы последовательного экстрагирования сырья спиртовым экстрагентом 70 и 40% концентрации и частичного удаления спирта этилового, получили концентрат действующих веществ листьев чёрной смородины, который представлял собой густую вязкую жидкость красно-коричневого цвета со специфическим ароматом чёрной смородины [1]. Концентрат использовали для приготовления сиропа, основой которого явился простой сахарный сироп.

Степень корригирования сиропа оценивали органолептически по методам И.А. Егорова и И.Н. Андреевой [2]. Определили содержание органических кислот (0,9%) и дубильных веществ (0,05%).

Стандартизацию сиропа осуществляли по показателям: pH – 5,37-5,42; плотность – 1,251-1,254 г/см<sup>3</sup>; содержание флавоноидов (методом УФ спектрофотометрии по реакции с алюминия хлоридом, при длине волны 410 нм; в качестве раствора стандартного образца использовали раствор рутина, соответствующий требованиям НД) – 0,107±0,002%.

Фармакологические исследования проводили на изолированной трахее белых крыс [3] с целью определить влияние полученного сиропа на двигательную активность ворсинок реснитчатого эпителия, который обеспечивает очищение просвета бронхов от слизистого секрета. Изучение отхаркивающего эффекта проводили через 30 минут после добавления к раствору Тироде, в котором находилась трахея, исследуемого сиропа. Критерием оценки влияния сиропа на двигательную способность ворсинок служило время продвижения на 5 мм маковых зёрен, помещённых на участок слизистой трахеи, противоположный гортанному.

Действие сиропа листьев смородины чёрной сравнивали с эффектом известного, широко применяемого в медицинской практике при различных заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся кашлем, препарата – мукалтин. При этом 1 таб. мукалтина (0,05 г) соотносили с 1 чайной ложкой сиропа. За контрольные данные приняли скорость движения ворсинок трахеи в растворе Тироде, что составило 20,2±3,2 мин.

Установлено, что сироп листьев смородины чёрной достоверно снижает этот показатель в среднем на 40%, а мукалтин – на 45% по отношению к контролю. В сравнительном аспекте изменения двигательной активности при введении мукалтина и исследуемого сиропа носили недостоверный характер (табл. 1). Таким образом, на изолированной трахее крыс выявлен отхаркивающий эффект сиропа смородины чёрной, сопоставимый с мукалтином.

**Таблица 1 – Влияние сиропа чёрной смородины на активность моторики ворсинок реснитчатого эпителия трахеи крыс, М±m**

Исследуемый объект	Контроль	Мукалтин	Сироп листьев смородины чёрной
Время, мин	20,2±3,2	10,6±1,8	12,1±1,6

Следовательно, в ходе проведённых исследований определены биологически активные вещества сиропа листьев смородины чёрной, проведены фармакологическая оценка его активности и стандартизация.

**Библиографический список**

1. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Наука, 1976. – 202 с.
2. Андреева, И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания корригированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / И.Н. Андреева. – Пятигорск, 2000. – 42 с.
3. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М., 2000. – 351 с.

УДК 615.451:633.11].074.015:612.392

**С.А. Кулешова, Л.И. Бутенко, Р.А. Калёкин, В.И. Погорелов, М.А. Харибова**  
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Изучение химического состава и фармакологической активности экстракта из пророщенных семян пшеницы для создания БАД**

Одним из самых простых и наиболее доступных способов оптимизации питания является использование биологически активных добавок (БАД) к пище. Они позволяют восполнить элементарные дефициты в организме современного человека и пополнить его рацион необходимыми витаминами, макро- и микроэлементами, растительными волокнами и другими ингредиентами. В состав современных широко разрекламированных БАДов входят компоненты различных, в том числе экзотических растений. Пшеница же является повсеместно распространённым культивируемым растением, что позволяет использовать её без больших затрат для производства БАДов.

Целью нашего исследования явилось изучение пророщенных семян пшеницы для получения пищевой добавки, обладающей активным действием на организм.

Ранее нами были исследованы пророщенные семена пшеницы на содержание биологически активных веществ: полисахаридов, аминокислот, фенолокислот, фитогормонов, микроэлементов. Установлена острая токсичность, выявлено актопротекторное и ранозаживляющее действие [1].

Основным компонентом экстракта пророщенных семян пшеницы являются полисахариды (41,87%), поэтому мы более подробно изучили их отдельные фракции (табл. 1). В гидролизатах установлен моносахаридный состав всех фракций полисахаридов. Наиболее активная в комплексе с микроэлементами является пекти-

новая фракция. Было определено количественное соотношение в ней глюкозы и галактурановой кислоты. Сравнивая интегралы сигналов валентных колебаний карбонила альдегидной группы и сигнала валентных колебаний карбонила карбоксильной группы установили, что глюкоза преобладает в пектиновой фракции и находится в соотношении 5,32 : 3,85. Из пророщенных семян пшеницы методом колоночной хроматографии была получена кислотная фракция. Конкретный состав выделенных кислот устанавливали методом ГЖХ. Идентификацию жирных кислот осуществляли методом тестеров, сравнивая величины относительного удерживания с величинами чистых тестеров, подвергнутых хроматографированию в тех же условиях. Установлено, что в пророщенных семенах пшеницы содержатся фенолокислоты – кумаровая и феруловая, причём феруловая преобладает. Из алифатических кислот преобладает олеиновая кислота.

**Таблица 1 – Химический состав экстракта пророщенных семян пшеницы**

	Отдельные фракции	Количественное содержание, %	Отдельные представители	Количественное содержание, %
Полисахариды	Водорастворимые полисахариды	21,7	Ксилоза, глюкоза	—
	Пектиновые вещества	9,17	Глюкоза	5,32
			Галактурановая кислота	3,85
	Гемиллюлоза А	11,0	Глюкоза	-
Кислоты	Фенолокислоты		Кумаровая	32,4 (относительно)
			Феруловая	77,6 (относительно)
	Насыщенные		Стеариновая	26,85 (относительно)
	Ненасыщенные		Олеиновая	46,3 (относительно)
			Линолевая	26,85 (относительно)

Влияние сухого экстракта пророщенных семян пшеницы и фракции пектиновых веществ на прибавку в весе изучали на белых взрослых крысах массой 185-240 г. Крысы были разделены на 3 группы. Первую группу запаивали раствором сухого экстракта пророщенных семян пшеницы в дозе 50 мг/кг. Вторую группу запаивали раствором фракции пектиновых веществ в дозе 20 мг/кг, третья группа являлась контрольной и получала воду в том же объёме. Запаивание проводили в течение 2-х недель. Вес каждого животного регистрировали в 1-й, 7-й и 14-й дни опыта. Результаты исследования показали, что экстракт пророщенных семян пшеницы снижает прирост веса крыс Wistar в 5 раз, а пектиновые вещества в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Исследование желчегонной активности экстракта пророщенных семян пшеницы и фракции пектиновых веществ определяли на крысах линии Wistar обоего пола массой 250-300 г [2].

Экстракт пророщенных семян пшеницы вводили в дозе 100 мг/кг, а пектиновые вещества – в дозе 50 мг/кг, препарат сравнения холосас – 1,2 мл/кг. Объём желчи контрольных крыс составил 1,25 мл. Холосас данный показатель увеличивал на 52%, исследуемый экстракт пророщенных семян пшеницы – на 76%, фракция пектиновых веществ – на 72%.

Таким образом, исследуемые объекты обладают желчегонным эффектом, сопоставимым с действием препарата холосас.

Сравнительное изучение экстракта пророщенных семян пшеницы с препаратом «Леспефлан» показало отсутствие диуретической активности.

Вывод: проведённые исследования позволяют обоснованно продолжать изучение экстракта пророщенных семян пшеницы с целью создания БАДов к пище.

#### **Библиографический список**

1. Изучение возможности применения пророщенных зёрен пшеницы в медицинской практике / С.А. Кулешова, Л.И. Бутенко, А.А. Акопов и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции (59; 2004; Пятигорск): Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – С. 287-288.
2. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М., 2000. – 352 с.

УДК 615.31:547.772.2'781.1].065:612.333-084

Е.Ф. Кульбеков, М.А. Оганова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Побочное действие гепатотропных производных бензимидазола и пиразолина на секреторную активность двенадцатиперстной кишки

Целью работы было выявление механизма действия и побочных эффектов новых гепатотропных веществ с желчегонной активностью.

Исследовали новые синтетические производные бензимидазола (вещество биш-7: 2-(3,4-диметоксистирил)-бензимидазола гидрохлорид), и пиразолина (вещество 18:1,5-дифенил-3-(4-аминостирил)-пиразолин), обладающие одновременно желчегонными и гепатопротекторными свойствами, проявленными в опытах на крысах, кроликах и кошках. Эти вещества по желчегонной активности превосходят циквалон, а по гепатопротекторной – сопоставимы с активностью силибора [1].

Для исключения вклада слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) в продукцию дуоденального содержимого, выявления механизма желчегонного действия и побочных эффектов провели отдельную серию острых опытов. Модифицированный способ, основанный на формировании желчного резервуара из участка ДПК крысы [2,3] дополнили новым оперативным приёмом – перевязкой общего желчного протока у места его впадения в кишку. При этом устранили вклад в состав дуоденального содержимого экскретов печени и поджелудочной железы. У крыс выводные протоки печени и поджелудочной железы сливаются до ДПК (рис. 1).

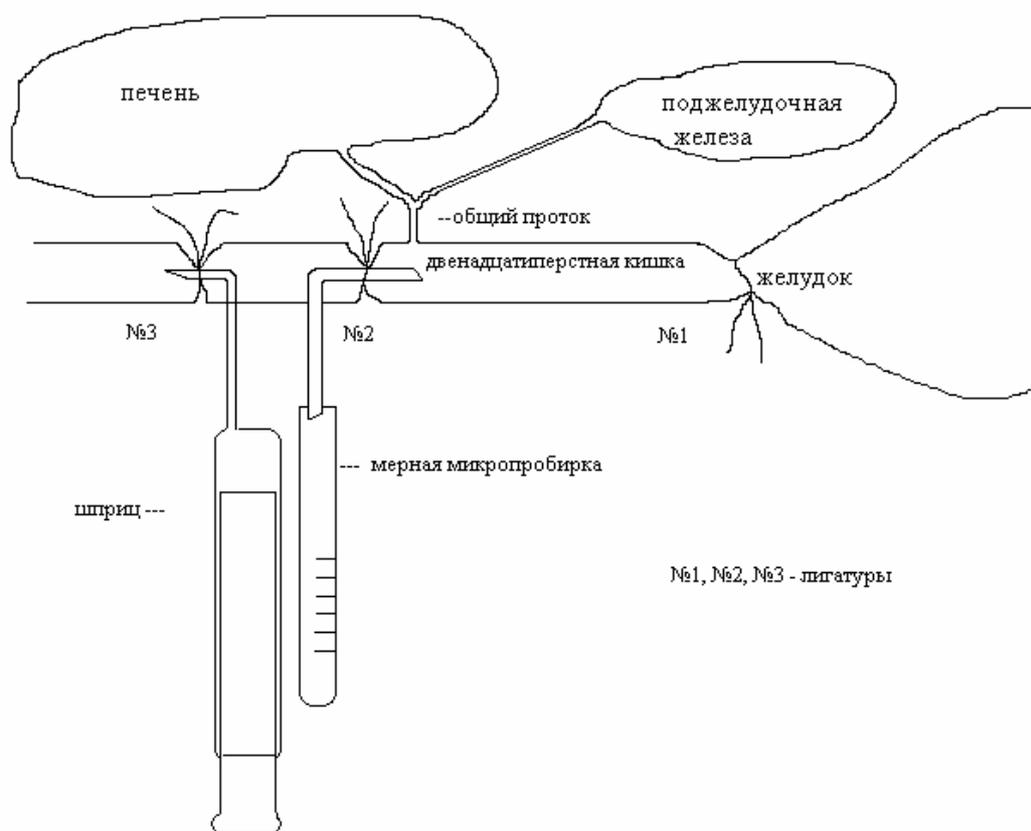


Рисунок 1 – Схема модернизированного опыта определения желчеотделения

Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар обоего пола массой 180-230 г. Наркотизация: этаминал натрия – 35 мг/кг массы.

Доза вещества 18-50 мг/кг, доза вещества биш-7 – 30 мг/кг. Количество животных в группе – 20. Препарат сравнения циквалон вводили в дозе 30 мг/кг. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние веществ 18 и биш-7 на объём секрета слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки\*

Группы	Контроль		Циквалон		18		Биш-7	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Объём дуоденального сока, мл	0,75	0,09	0,70	0,05	0,62	0,07	0,55	0,09
Коэффициент Стьюдента по контрольной группе	0		0,48		2,14		2,09	

Примечание: М – среднее арифметическое, m – ошибка среднеквадратичного отклонения, критическое значение коэффициента Стьюдента  $t=2,0$ .

Из табл. 1 видно, что введение веществ 18 и биш-7 приводит к достоверному снижению объёма секрета слизистой оболочки ДПК.

Предполагаемый механизм ингибирования: перераспределение ресурсов пищеварительной системы в пользу печени и желчных путей.

Таким образом, желчегонные вещества БИШ-7 (производное бензимидазола) и 18 (производное пиразолина) обладают побочным ингибирующим действием на секреторную активность слизистой оболочки ДПК крыс. Возможно, аналогичное действие характерно и для других групп высокоэффективных желчегонных веществ.

#### Библиографический список

1. Кульбеков, Е.Ф. Влияние некоторых новых кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений на гепатобилиарную систему: Дис. ... канд. мед. наук / Е.Ф. Кульбеков. – Пятигорск, 1994. – 160 с.
2. Литвинчук, М.Д. Точный и быстрый метод оценки активности желчегонных средств на крысах / М.Д. Литвинчук, З.И. Новосилец // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1980. – № 67. – С. 750-752.
3. Кульбеков, Е.Ф. Модификация метода получения желчи у крыс в остром опыте / Е.Ф. Кульбеков, Ю.А. Огурцов // Регион. конф. по фармации и фармакологии (46; 1991; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 1991. – С. 129.

УДК 615.322:582.734.4].015:612.467-084

А.М. Куянцева, Н.Н. Вдовенко-Мартынова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение диуретической активности листьев земляники ананасной

Объектом данного исследования является лекарственное средство, полученное из листьев земляники ананасной *Fragaria ananassa* Duch. В настоящее время земляника ананасная (садовая) – самая распространённая и самая ранняя ягодная культура, повсеместно культивируемая в регионе Кавказских Минеральных Вод. В настоящее время официальным сырьём являются листья земляники лесной *Fragaria vesca* L., применяемые в качестве диуретического средства. Однако запасы дикорастущего сырья не обеспечивают потребности аптечной сети. Систематическое родство земляники лесной *Fragaria vesca* L. и земляники ананасной *Fragaria ananassa* Duch., значительные запасы листьев з. ананасной представляют интерес для их сравнительного исследования и изучения перспектив использования. Нами проведены эксперименты по выявлению действия отвара листьев земляники ананасной на мочевыделительную функцию и состав мочи.

Исследование диуретической активности проводили в опытах на белых крысах весом  $180,0 \pm 12,0$  г. Настой готовили согласно требованиям фармакопеи [1], с учётом коэффициента водопоглощения 1,8. Опыты проводились на интактных животных при обычном пищевом режиме. Крысы были разделены на 2 группы по 6 животных в каждой: первая группа – подопытные; вторая группа – контрольные (табл. 1). Животным утром натощак с помощью зонда в желудок вводили по 1 мл воды для создания дозированной водой нагрузки. Затем подопытным также через зонд вводили по 2 мл исследуемого настоя; контрольным – по 2 мл физраствора. Всех животных по одному помещали для постоянного сбора мочи в уроколлекторные камеры на 6 часов. Наблюдение проводили каждые 2 часа, то есть в эти периоды замеряли объём выделенной за это время мочи.

Таблица 1 – Влияние настоя листьев земляники ананасной на мочевыделительную функцию. Динамика мочевого выделения. Среднестатистические данные

Животные	Объём мочи через 2 часа, мл	Объём мочи через 4 часа, мл	Объём мочи через 5 ч., мл	Объём мочи через 6 ч., мл
Подопытные	$1,77 \pm 0,09$	$2,32 \pm 0,1$	$6,12 \pm 0,4$	$9,56 \pm 1,3$
Контрольные	$1,72 \pm 0,07$	$2,01 \pm 0,09$	$3,52 \pm 0,25$	$4,28 \pm 0,95$

Выраженное влияние исследуемого настоя на диурез отмечено через 5-6 часов, поэтому для анализа состава мочи брали порции после шестичасовой экспозиции. При анализе мочи учитывали фильтрационную (по со-

отношению объёма и удельного веса), концентрационную (по вариабельности удельного веса мочи в зависимости от времени наблюдения), секреторную функцию почек (по креатининовому показателю) и обсеменённость мочи (по наличию лейкоцитов). Данные исследований приведены в табл. 2. После статистической обработки, нами получены достоверные данные в сравнении с контролем по следующим показателям: объём мочи через 5 часов, 6 часов; удельный вес; натрий; мочевины; креатинин.

Таблица 2 – Состав мочи

Животные	Цвет мочи	рН мочи	Лейкоциты	Удельный вес	Натрий, мг%	Мочевая кислота, мг%	Мочевина, мг%	Креатинин, мг%	Хлор, мг%	
подопытные	1	ярко-жёлтый	6,3	2-3	1,030	168	0,0061	0,51	0,0092	0,33
	2		6,1	2-4	1,040	158	0,0061	0,53	0,0094	0,34
	3		6,4	2	1,032	172	0,0063	0,48	0,0094	0,33
	4		6,2	2-3	1,022	178	0,0062	0,49	0,0089	0,32
	5		6,8	2-3	1,048	183	0,0063	0,50	0,0093	0,33
	6		6,2	2	1,042	164	0,0063	0,52	0,0094	0,34
Статистические данные				1,036± 0,006	170,5± 8,2	0,0062± 0,0001	0,5± 0,02	0,00926± 0,0004	0,33± 0,008	
контрольные	1	лимонный	6,6	2-4	1,028	162	0,0061	0,48	0,0091	0,33
	2		6,3	2-1	1,019	163	0,0060	0,48	0,0088	0,32
	3		6,4	2-1	1,023	158	0,0060	0,51	0,0089	0,32
	4		6,3	2	1,026	157	0,0061	0,50	0,0091	0,34
	5		6,2	2-3	1,036	161	0,0061	0,47	0,0089	0,32
	6		6,8	2-3	1,022	155	0,0061	0,47	0,0090	0,33
Статистические данные				1,026± 0,0016	159,3± 4,1	0,006± 0,0001	0,48± 0,02	0,00896± 0,0003	0,326± 0,004	

При сравнении результатов, полученных в подопытной и контрольной группах, нами установлено, что фильтрационная способность при введении животным настоя листьев земляники ананасной по сравнению с контролем увеличена в 2,23 раза. В основном это проявляется через 5-6 часов после введения. Судя по удельному весу, концентрационная функция возрастает, натрийуретическое действие и секреторная активность немного повышаются, рН мочи колеблется в пределах нормы, пигменты мочи выделяются в большем количестве, поэтому у всех подопытных животных моча окрашена в ярко-жёлтый цвет, а у контрольных – в светло-лимонный, то есть это подтверждает, что концентрационная функция почек повышается. Выделение мочевины увеличивается, то есть наблюдается небольшое урикозурическое действие, что способствует освобождению организма от продуктов белкового обмена. Обсеменённость мочи (судя по наличию лейкоцитов) у подопытных и контрольных животных в пределах физиологических данных.

Таким образом, исследуемый настой листьев земляники ананасной обладает достаточно выраженным диуретическим действием и урикозурическим влиянием.

**Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР. – X изд. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.

УДК 615.012.1

**Б.Ю. Лалаев, Н.Н. Кузьмич, Т.Л. Семакова, И.П. Яковлев**

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

**Химические и биологические исследования  
2-алкокси-и алкилсульфанил-4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов**

На кафедре органической химии СПбХФА на протяжении длительного времени ведутся исследования химических свойств и некоторых видов биологической активности 4-гидрокси-1,3-оксазинов, содержащих в положении 2 гетероцикла арильные и гетерильные заместители (И.П. Яковлев и др. 1995, А.В. Комаров и др., 2003). Эти соединения проявили слабое антимикробное действие, высокое антиагрегационное действие, противоопухолевую активность (А.В. Препьялов и др., 1991, А.В. Комаров и др., 2004).

Нами предложен метод получения новых, ранее не описанных в литературе 4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов, содержащих в положении 2 алкокси- и алкилсульфанильную группы, заключающийся во взаимодействии алкилкарбаматов и алкилтиокарбаматов с монозамещёнными малонилдихлоридами в среде кипящего бензола,

при концентрации реагентов в интервале 2-30%. Выходы продуктов составляют 80-85% и не зависят от строения радикалов  $R^1$  и  $R^2$  (схема 1) (Б.Ю. Лалаев и др., 2004).

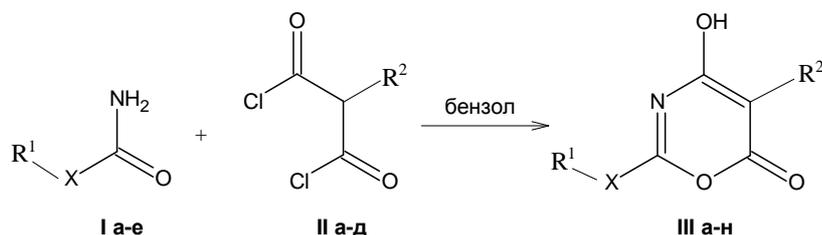


Схема 1

$X = S$ :  $R^1 = \text{Me}$  (I а), Et (I б), Pr (I в);  $X = O$ :  $R^1 = \text{Me}$  (I г), Et (I д), EtO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (I е);  $R^2 = \text{Me}$  (II а), Et (II б), Bu (II в), c-Hex (II г), Ph (II д);  $X = S$ :  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (III а), Et (III б), Bu (III в), c-Hex (III г), Ph (III д),  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (III е),  $R^1 = \text{Pr}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (III ж);  $X = O$ :  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (III з), Et (III и), Bu (III к), c-Hex (III л), Ph (III м),  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (III н)

Интересным является взаимодействие карбаматов с незамещённым малонилдихлоридом. Вместо ожидаемых оксазинов в кипящем бензоле при концентрации реагентов 20-30% образуется неидентифицируемая смесь, вероятно, из-за склонности малонилдихлорида к полимеризации при нагревании. При концентрации 3-5% в бензоле и независимо от концентрации в эфире образуются алкил-N-(3-алкилсульфаниламинокарбонил-3-оксопропионил)(тио)карбаматы. Снижение концентрации реагентов до 1-2% и увеличении избытка малонилдихлорида до 30-40% в среде бензола и толуола образуется незамещённый оксазин (схема 2).

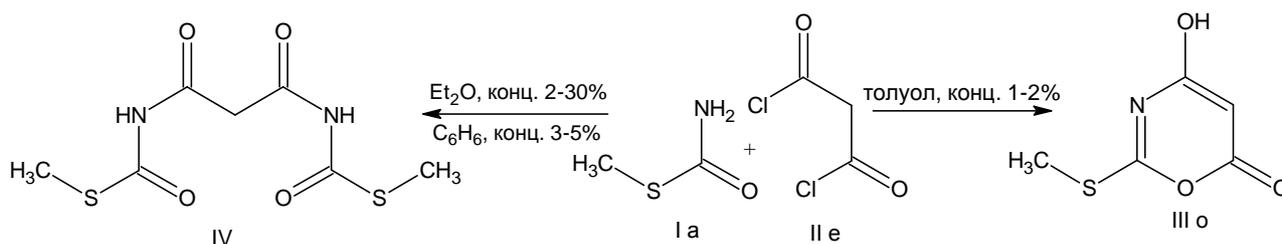


Схема 2

Мы провели усовершенствование уже существующего метода получения оксазинов, исключив из него стадию выделения и очистки малонилдихлоридов. Это позволило, сохранив общий выход целевых продуктов, исключить стадию технологического процесса и тем самым снизить экономические затраты на получение оксазинов (схема 3).

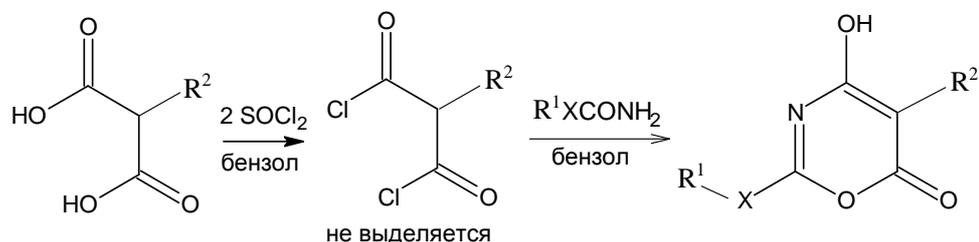
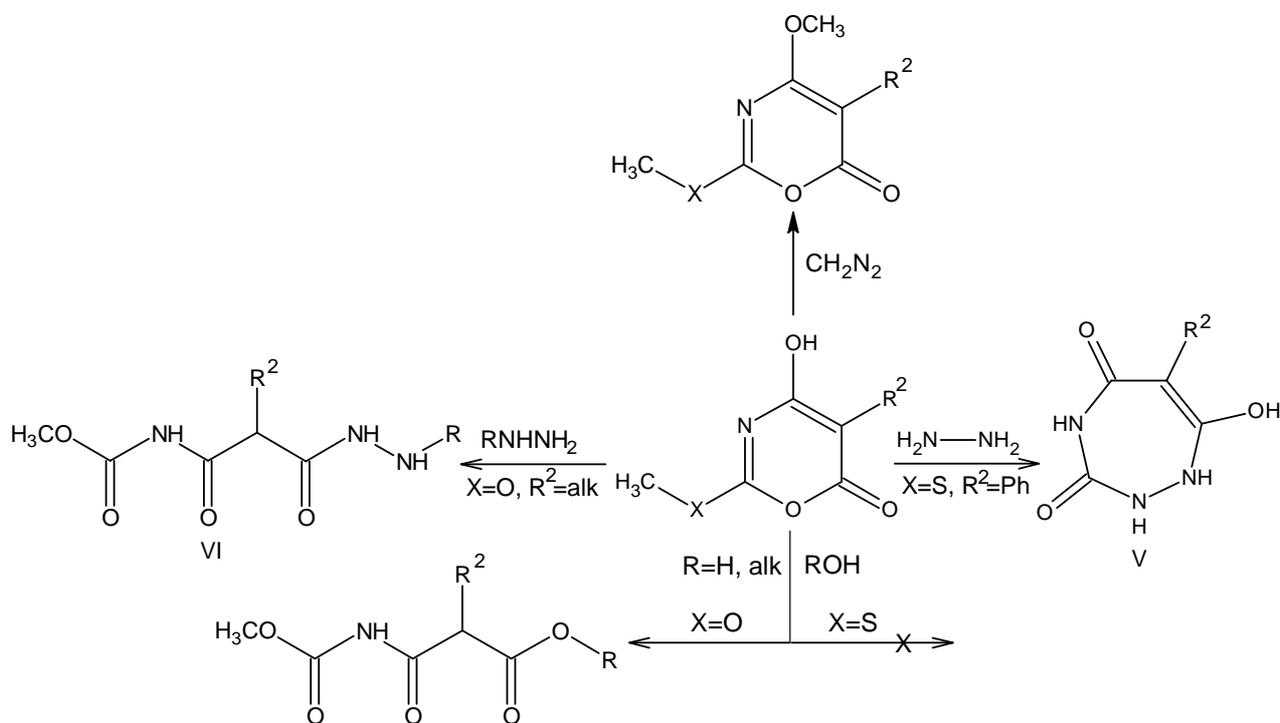


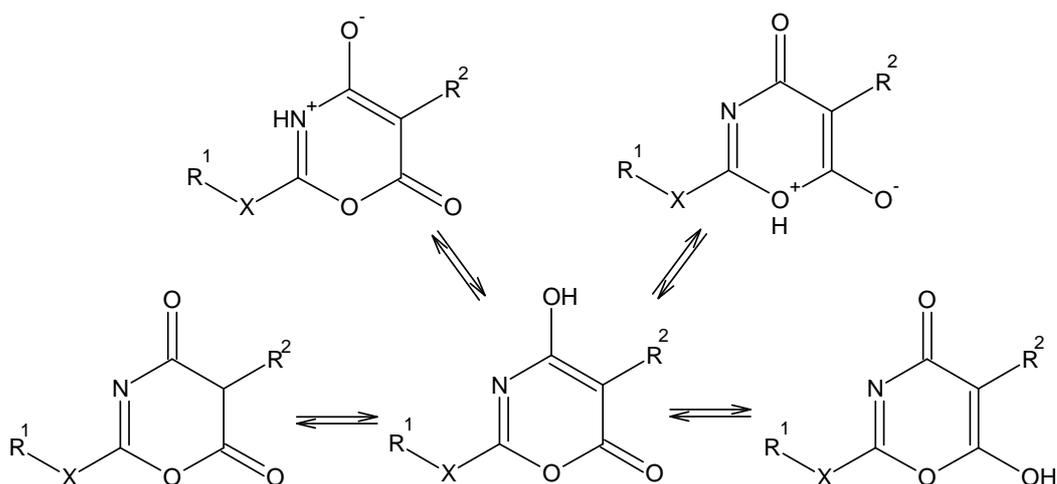
Схема 3

Направление реакций полученных оксазинов с нуклеофильными реагентами существенно зависит от природы  $X$  (O или S) и строения  $R^2$ . Так, 2-алкилсульфанилоксазины устойчивы к действию воды и спирта, тогда как 2-алкоксиоксазины подвергаются расщеплению и водой, и спиртом. Алкилсульфанилоксазины, содержащие в положении 5 алкильную группу, устойчивы к действию таких N-нуклеофилов, как гидразин, фенилгидразин, замена алкила на фенил в положении 5 приводит к тому, что под действием гидразина соединение III д трансформируется в производное 1,2,4-триазепина (V). 2-Алкокси-5-алкилоксазины расщепляются гидразином до соответствующих гидразидов (VI) (схема 4). Все полученные оксазины легко взаимодействуют с диазомета-

ном ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) с образованием соответствующих 4-метоксипроизводных оксазинов (I а-о) (схема 4), что косвенно доказывает их строение, т.к. потенциально они могут существовать в виде 5 таутомерных форм (рис. 1).



Строение всех синтезированных соединений доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК, УФ спектроскопией и масс-спектрометрией.



Для полученных оксазинов проводилось исследование некоторых видов биологической активности. Установлено, что острая токсичность, исследованная по методу Миллера-Тейнтера, существенно зависит от строения веществ. Замена серы на кислород уменьшает токсичность, но незначительно, увеличение же липофильности соединений при удлинении алкильного заместителя, введение фенила и циклогексила в положение 5 оксазинового цикла, существенно уменьшает токсичность (табл. 1).

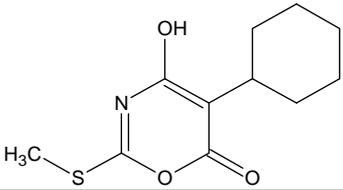
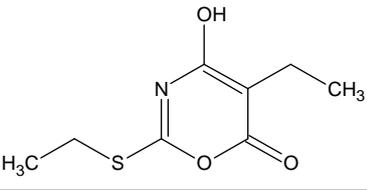
Таблица 1 – Острая токсичность и антимикробное действие

Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	МПК, мкг/мл			Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	МПК, мкг/мл		
		St. aureus	C. albicans	Asp. niger			St. aureus	C. albicans	Asp. niger
III а	380	>250	>250	40	III ж	152	125	>250	>250
III б	500	>250	>250	>250	III з	251	125	>250	>250
III в	1500	>250	>250	>250	III и	398	125	>250	>250
III г	1650	125	>250	125	III л	1045	250	>250	>250
III д	1530	250	>250	125	III м	1023	62,5	50	125
III е	525	>250	>250	>250	III н	1230	125	125	>250

Синтезированные соединения оказывают слабое антимикробное действие. Наиболее активным в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* оказалось вещество III л. МПК (минимально подавляющая концентрация) его на штамм 209 *Staphylococcus aureus* составляет 62,5 мкг/мл. Кроме того, соединение III л в концентрации 50 мкг/мл оказывает статическое действие на грибы *Candida albicans*. Наибольшую активность по действию на грибы *Aspergillus niger* проявляют соединения III а. В концентрации 40 мкг/мл оно оказывает фунгистатическое действие (табл. 1).

В опытах на белых мышах и крысах нами было установлено, что соединения III в, г, л, м, н оказывают выраженное седативное действие, причем оксазин III л, увеличивает снотворное действие кетамина в дозах 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> в 2,5 раза. Установлено, что соединение III л снижает агрессивность, поисковую активность животных, оказывает миорелаксирующее действие. Замена серы на кислород приводит к снижению наркотического эффекта, седативное действие при этом остаётся (табл. 2).

Таблица 2 – Психотропная активность оксазинов

Соединение				
	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	1045		1230
1/10 ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	10,45		12,30	
1/100 ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	104,5		123,0	
Психотропная активность				
Психотропный эффект	Эффект по отношению к контролю (воде), %		Эффект по отношению к контролю (воде), %	
	1/10 ЛД <sub>50</sub>	1/100 ЛД <sub>50</sub>	1/10 ЛД <sub>50</sub>	1/100 ЛД <sub>50</sub>
Агрессивность	40,0	45,0	58,1	34,9
Эмоциональная лабильность	11,1	66,6	77,3	100,0
Двигательная активность	20,7	44,8	—	—
Поисковая активность	79,3	45,6	—	—
Потенцирование наркотического действия кетамина	248,0	251,0	—	—

Предложен удобный технологичный метод получения новых 6H-1,3-оксазинов, содержащих в положении 2 гетероцикла 2-алкокси- и алкилсульфанильную группы. Изучены реакции полученных соединений с различными нуклеофильными реагентами. Доказано, что 2-алкилсульфанилпроизводные устойчивы к действию воды и спирта, которыми 2-алкоксиоксазины расщепляются до соответствующих кислот и эфиров. Под действием гидразинов алкоксиоксазины образуют гидразиды кислот, а 4-гидрокси-5-фенил-2-метилсульфанил-6H-1,3-оксазин-6-он трансформируется в производное 1H-1,2,4-триазепин. Установлено, что синтезированные соединения имеют малую токсичность, обладают слабым антимикробным действием и выраженной психотропной активностью.

#### Библиографический список

1. Исследование азинов и азолов. 93. Взаимодействие кетена с ацилизотиоцианатами / И.П. Яковлев, В.Э. Захс, А.В. Препьялов, Б.А. Ивин // ЖОХ. – 1995. – Т. 65. – Вып. 4. – С. 687-692.

2. Комаров, А.В. Реакция метилмалонилдихлорида с амидами непредельных кислот / А.В. Комаров, И.П. Яковлев, В.Э. Захс // ЖОХ. – 2003. – Т. 73. – Вып. 12. – С. 2047-2052.
3. Фунгистатическая активность некоторых производных 1,3-оксазинов / А.В. Препьялов, И.П. Яковлев, Н.В. Разукрантова и др. // Микология и фитопатология. – 1991. – Т. 25. – Вып. 5. – С. 413-415.
4. Синтез и биологическая активность новых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов / А.В. Комаров, И.П. Яковлев, В.А. Голынкин, Т.Л. Семакова // Состояние и перспективы подготовки специалистов для фармацевтической отрасли: Материалы науч. конф. – СПб., 2004. – С. 105.
5. Лалаев, Б.Ю. Синтез, свойства и биологическая активность 2-алкокси- и алкил(арил)тио-5-алкил(арил)-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов / Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев // Выпускник фармацевтического ВУЗа (факультета) в прошлом, настоящем и будущем: Материалы науч. конф. – СПб., 2004. – С. 136-138.

УДК 577.352.3

О.В. Лапочкин, М.А. Мокрушина, А.А. Дьяков

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение NDRG2 на активность эпителиального натриевого канала (ENaC) при его экспрессии в ооцитах *Xenopus laevis*

Регуляция активности натриевого канала (ENaC) в альдостерон-чувствительной дистальной части нефрона критически важна для поддержания натриевого гомеостаза и, таким образом, для долговременного контроля артериального давления. Эпителиальный натриевый канал, состоящий из трёх субъединиц ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), локализован в апикальной мембране эпителиальных клеток дистального извитого канальца, соединительной трубки, в кортикальной и наружной медулярной части собирательной трубки [1]. Одним из наиболее эффективных блокаторов ENaC является диуретик амилорид. Главную роль в регуляции ENaC играет минералкортикоид альдостерон [2]. Однако молекулярный механизм регуляции ENaC до конца не выяснен, т.к. некоторые из цитоплазматических факторов, влияющих на его активность, всё еще не идентифицированы. Поэтому идентификация любого нового гена, индуцируемого альдостероном, представляет потенциальный интерес для изучения регуляции ENaC. Недавно было показано, что N-Myc Downstream Regulated Gene 2 (NDRG2) является геном раннего ответа при воздействии альдостерона на клетку. Содержание мРНК NDRG2 в органах мишенях (дистальная часть толстой кишки, почки) возрастает через 45 минут после введения альдостерона. Ген NDRG2 экспрессируется в виде двух сплайс-вариантов NDRG2 1.7 и NDRG2 3.3 [3].

Целью данной работы было выяснение влияния NDRG2 1.7 и NDRG2 3.3 на активность эпителиального натриевого канала.

Методика исследования заключалась в следующем. В свежеизолированные ооциты *Xenopus laevis* проводили микроинъекции растворов мРНК ENaC или ENaC вместе с одним из сплайс-вариантов NDRG2.

**1 группа** – инъекция мРНК ENaC;

**2 группа** – инъекция мРНК ENaC + мРНК NDRG2 1.7;

**3 группа** – инъекция мРНК ENaC + мРНК NDRG2 3.3;

Каждую группу инкубировали в растворах MBS (modified Barth's solution) с «низким» или «высоким» содержанием натрия. Состав растворов описан в литературе [4].

Через 24 часа после инъекции измеряли амилоридочувствительный ток ( $\Delta I_{ам}$ ) как разность силы тока в отсутствии и присутствии амилорида при мембранном потенциале ( $V_m$ ) -60 мВ. Измерение проводили методом двухэлектродной фиксации мембранного потенциала TEVC (от англ. Two-Electrode Voltage Clamp).

В ооцитах, инъектированных мРНК ENaC и инкубированных в растворе с «низким» содержанием натрия,  $\Delta I_{ам}$  был достоверно ( $p < 0,02$ ) выше, чем в ооцитах в растворе с «высоким» содержанием натрия (рис. 1). Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными в других лабораториях. Разница  $\Delta I_{ам}$  в группах ооцитов, инкубированных в средах с низким и высоким содержанием  $Na^+$ , объясняется наличием обратной отрицательной натриевой связи (ООНС). Где ООНС определяется как механизм регуляции ENaC, при котором повышение внутриклеточного содержания  $Na^+$  приводит к активации обратного захвата ENaC из мембраны в цитоплазму и его дальнейшей деградации в протеосомах [2,5].

В группе ооцитов, инъектированных ENaC+NDRG2 3.3 и инкубированных в среде с «высоким» содержанием  $Na^+$   $\Delta I_{ам}$  был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе ооцитов, экспрессирующих только ENaC. В то время как  $\Delta I_{ам}$  в группе ENaC+NDRG2 1,7 практически не отличался от  $\Delta I_{ам}$  в группе ENaC.

Амилоридочувствительные токи во всех группах, инкубированных в растворе с «низким» содержанием натрия были примерно равными.

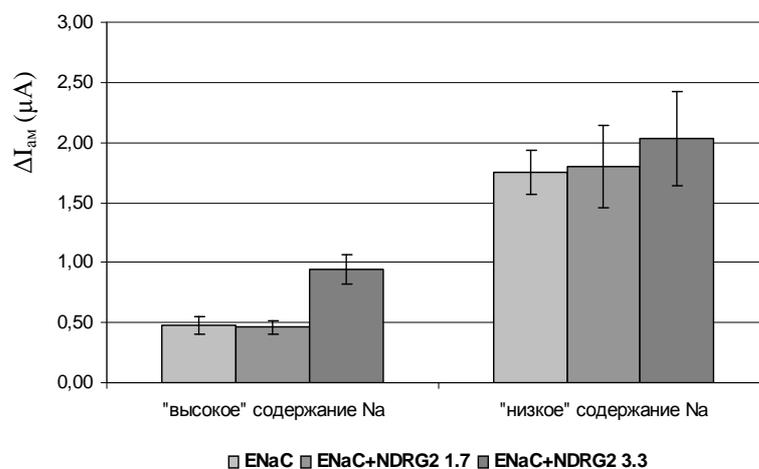


Рисунок 1

Параллельно оценивали экспрессию белка ENaC в плазматической мембране ооцитов методом хемолуминесценции. Для этого ооциты вначале инкубировали в присутствии первичных антител, которыми маркировали flag-эпитопы, содержащиеся в экстрацеллюлярной петле каждой субъединицы ENaC. Затем ооциты инкубировали в растворе вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена, которые в свою очередь распознавали первичные антитела. Далее ооциты помещали в люминесцентный раствор Super Signal Elisa (Sigma) и определяли хемолуминесценцию каждого ооцита на люминометре Turner TD-20/20. Таким образом, экспрессию белка ENaC в плазматической мембране ооцитов оценивали по величине хемилуминесценции.

Измерение показало, что в среде с «высоким» содержанием  $Na^+$  в группе ENaC+NDRG2 3.3 величина хемолуминесценции была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в сравнении с группой ENaC (рис. 2), тогда как сплайс-форма NDRG2 1,7 практически не влияла на величину поверхностной экспрессии ENaC. В растворе с «низким» содержанием натрия среди всех групп не было достоверных отличий поверхностной экспрессии ENaC.

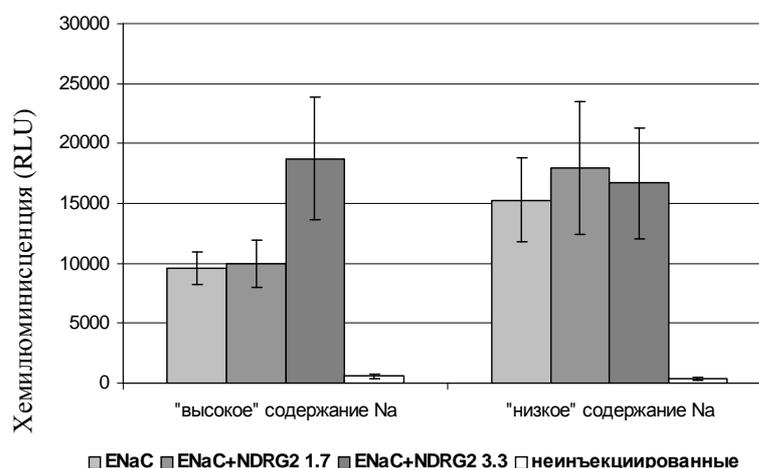


Рисунок 2

### Выводы

1. Экспериментально показано, что из двух известных сплайс-форм только одна NDRG2 3.3 увеличивала активность эпителиальных натриевых каналов, экспрессированных в ооцитах *Xenopus laevis*.
2. Поверхностное маркирование показало, что NDRG2 3.3 активирует ENaC по-видимому за счёт увеличения количества каналов, встроенных в мембрану.

3. Так как активирующий эффект NDRG2 3.3 на ENaC был выявлен только в растворе с «высоким» содержанием натрия, то его действие можно объяснить частичным ингибированием обратной отрицательной натриевой связи.

*Работа выполнена в лаборатории Института Молекулярной и Клеточной Физиологии Университета Фридрих-Александра, Эрленген-Нюрнберг под руководством профессора Кристофа Корбмахер. Авторы выражают большую благодарность за содействие и научное руководство профессора Кристофа Корбмахер.*

#### Библиографический список

1. Rossier D.C., Pradervand S., Schild L. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: Interaction between genetic and environmental factors / *Annu. Rev. Physiol.* – 2002. – V. 64. – P. 877-897.
2. Garty H., Palmer L.G. Epithelial sodium channel: function, structure, and regulation / *Physiol. Rev.* – 1997. – V. 77. – P. 359-396.
3. Boulkroun S., Fay M., Zennaro M.-C. Characterization of rat NDRG2 (N-Myc Downstream Regulated Gene 2) a novel early mineralocorticoid-specific induced gene / *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 31506-31515.
4. Konstas A.A., Shearwin-Whyatt L.M., Fotia A.B. Regulation of the epithelial sodium channel by N4WBP5A, a novel Nedd4/Nedd4-2-interacting protein / *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 29406-29416.
5. Abriel H., Horisberger J.D. Feedback inhibition of rat amiloride-sensitive epithelial sodium channels expressed in *Xenopus laevis* oocytes / *Jour. of Phys.* – 1999. – V. 516. – P. 31-43.

УДК 615.451.015:612.8-084

**Н.С. Ляхова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние фракций из плодов боярышника на функции центральной нервной системы

Известно, что препараты боярышника понижают возбудимость центральной нервной системы, а это ведёт к понижению кровяного давления в начальных формах гипертонической болезни, помогают при бессоннице, особенно у сердечных больных, всё это ведёт к улучшению общего состояния больных. Препараты из плодов боярышника относятся к вспомогательной группе, т.е. группе растений с умеренным или слабым седативным эффектом, способствующим нормализации внутренних органов [1]. Одной из актуальных задач современной фармации является поиск сырьевых источников фармакологически активных соединений. В настоящее время значительное место занимает вторичное сырьё, т.е. отходы фармацевтического и пищевого производства.

Целью данного исследования явилось фармакологическое изучение фракций из шрота плодов боярышника на двигательную активность крыс.

*Материалы и методы исследования.* Эксперименты проведены на 60 крысах линии Wistar. Исследуемые фракции изучали в методе «открытого поля» (ОП) в дозах 10 и 100 мг/кг. Вещества вводили в виде водного раствора. В контрольных опытах в тех же условиях вводили физиологический раствор. Вещества вводили перорально за час до проведения эксперимента.

Предложенный Холлом метод «открытого поля» широко применяется в различных экспериментальных исследованиях, связанных с изменениями поведения, психофармакологией [4], возрастной нейрофизиологией и т.д. Наиболее часто ОП [3] используют для определения эмоциональной активности животных (по числу дефекаций) и активной исследовательской реакции (двигательная активность), причём показатели эти часто противопоставляются [2,5].

*Результаты и выводы.* Полученные данные свидетельствуют, что данные вещества в дозе 10 мг/кг практически не влияют на поведенческие реакции крыс. Фракции № 2 и 5 в дозе 100 мг/кг достоверно понижали показатель «сектора» относительно контроля, а также достоверно увеличивали время нахождения в центре арены по сравнению с физиологическим раствором.

В дозе 100 мг/кг отмечали также снижение показателя «стойки» относительно контроля и 10% спирта. Фракции № 6, 7, 8 показали себя менее активными, значительно повышали время нахождения в центре по сравнению с дозой в 10 мг/кг.

На основании этих данных можно заключить, что имеющиеся фракции в дозе 100 мг/кг достоверно снижают двигательную активность по сравнению с контролем, что в совокупности с увеличением времени нахождения крыс в центре арены говорит о снижении уровня тревожности крыс. Уменьшение «количества обследованных отверстий» в дозе 100 мг/кг исследуемых фракций свидетельствует о снижении поисковой активности, что характерно для седации.

Интересно, что уменьшение двигательной активности опытных животных происходит не сразу вслед за помещением животного на арену ОП, а спустя примерно 1 мин.

Таким образом, были установлены достоверные различия между поведением опытных животных и животных, служивших контролем, а также выявлена дозозависимость влияния, особенно выраженного в отношении снижения двигательной активности в дозе 100 мг/кг.

#### **Библиографический список**

1. Лесиовская, Л.В. *Фармакотерапия с основами фитотерапии* / Л.В. Лесиовская. – М.: ГЭОТАР. – 2003. – С. 41.
2. Маркель, А.Л. *Факторный анализ поведения крыс в тесте открытого поля* / А.Л. Маркель, Ю.К. Галактионов, В.М. Ефимов // *Журн. высш. нервн. деятельности им. Павлова*. – 1988. – Т. XXXIII. – Вып. 5. – С. 855-863.
3. Судаков, К.В. *Нормальная физиология* / К.В. Судаков. – М.: МИА, 1999. – С. 193-197.
4. Титов, С.А. *Роль ориентировочного и оборонительного компонентов в поведении белых крыс в условиях «открытого поля»* / С.А. Титов, А.А. Каменский // *Журн. высш. нервн. деятельности им. Павлова*. – 1980. – Т. XXX. – Вып. 4. – С. 704-708.
5. Dawkins, G.P. *Sorbitol-mannitol solution for urological electrosurgical resection – a safer fluid than glycine 1.5%* / G.P. Dawkins, R.A. Miller // *Eur Urol*. – 1999. – Vol. 36, № 2. – P. 99-102.

УДК 615.451.015:612.824-084

**Н.С. Ляхова, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Влияние фракций из плодов боярышника на мозговой кровоток**

Установлено, что препараты боярышника улучшают кровообращение в сосудах головного мозга [3].

Целью данного исследования явилось изучение фракций из шрота боярышника на скорость мозгового кровотока.

*Материалы и методы исследования.* Объёмную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса с помощью вживлённого платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса в области стока синусов [1].

Метод основан на скорости вымывания предварительно введённого водорода из мозговой ткани и позволяет определить объёмную скорость мозгового кровотока [2]. На основе водородного клиренса регистрировали мозговой кровоток на наркотизированных крысах. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом.

*Результаты и выводы.* Изучено дозозависимое влияние фракций боярышника № 2 и № 5 в дозах 10 и 100 мг/кг на скорость мозгового кровотока (МК), системное артериальное давление (САД) и сопротивление сосудов мозга (ССМ) наркотизированных нормотензивных животных. Показано достоверное снижение МК под влиянием фракции № 2 (на 9,0-14,6%) с 5-60 мин относительно исходных данных, физ.раствора, настойки боярышника в дозе 10 мг/кг.

САД снижалось как относительно исхода (в среднем на 6%), так и по отношению веществ сравнения и контрольных опытов. Понижение САД влекло за собой достоверное повышение ССМ на протяжении 60 мин относительно исхода, физиологического раствора.

Однократное введение фракции № 2 в дозе 100 мг/кг у нормотензивных крыс вызывало достоверное повышение МК в среднем на 9,0-21,8% относительно исходных величин, физиологического раствора, спирта этилового. Снижение САД достоверно по отношению к исходным данным и контрольным опытам, снижение САД по отношению к настойке боярышника и спирту этиловому недостоверно.

При однократном введении фракции № 5 в дозе 10 мг/кг у наркотизированных крыс наблюдалось снижение МК с 15 по 60 мин эксперимента (от 22,2 до 37,2%) относительно исходных значений и физиологического раствора.

САД снижалось достоверно как относительно исхода (на 7-13,4%), так и контрольных опытов. Повышение САД влекло за собой достоверное повышение ССМ относительно исходных данных и контрольных опытов.

При введении фракции № 5 в дозе 100 мг/кг у наркотизированных крыс наблюдалось снижение МК на (27,4-48,7%), достоверное по отношению к исходным значениям, контрольным опытам, настойке боярышника.

САД снижалось достоверно (на 15,2-23,9%) по отношению к исходным данным, контрольным опытам. Наблюдалось достоверное повышение ССМ по отношению к контрольным опытам и исходным значениям.

Данные представлены в таб. 1-4.

Сравнительный анализ, полученный в ходе проведённого фармакологического эксперимента, показал необходимость дальнейшего более углублённого изучения фракции боярышника № 2 на центральную гемодинамику и мозговой кровоток при патологии.

Таблица 1 – Влияние фракции № 2 в дозе 10 мг/кг на динамику изменения скорости МК, САД и ССМ у нормотензивных животных, ( $M \pm m$ )

Время после введения фракции № 2, 10 мг/кг, (8)	МК, мл/100 г/мин	САД, мм. рт. ст.	ССМ, мм рт. ст /мл/100 г/мин
Исход	163,0±19,8	125,8±1,6	0,82±0,09
Через 5 мин	-9,0±9,3	-12,7±4,9	7,2±8,9
15 мин	-11,1±5,6*#&	-17,8±3,1*#	2,9±1,9
30 мин	-13,8±1,9*#&	-16,5±3,4*#	2,1±4,8
45 мин	-12,5±2,9*#&	-17,9±3,7*#	2,9±7,9
60 мин	-14,6±2,3*#&	-19,2±3,5*#	8,6±8,5

Примечание здесь и далее: в скобках указано количество животных в группе; \* – достоверно относительно исходных данных; \$ – достоверно относительно физ. р-ра; # – достоверно относительно настойки боярышника (10 мг/кг); & – достоверно относительно спирта этилового (10%).

Таблица 2 – Влияние фракции № 2 в дозе 100 мг/кг на динамику изменения скорости МК, САД и ССМ у нормотензивных животных, ( $M \pm m$ )

Время после введения фракции № 2, 100 мг/кг, (8)	МК, мл/100 г/мин	САД, мм. рт. ст.	ССМ, мм рт. ст /мл/100 г/мин
Исход	94,8±19,1	110,0±5,7	1,33±0,17
Через 5 мин	3,2±2,0\$	-11,4±3,3*\$	-7,7±2,6
15 мин	9,0±1,6*#&	-13,4±1,5*\$	-8,1±6,2
30 мин	13,9±1,3*#&	-13,9±3,1*\$	-14,5±2,5*
45 мин	21,6±4,4*#&	-16,2±1,2*\$	-20,6±3,2*
60 мин	21,8±6,2*#&	-17,3±3,0*\$	-23,9±3,3*

Таблица 3 – Влияние фракции № 5 в дозе 10 мг/кг на динамику изменения скорости МК, САД и ССМ у нормотензивных животных, ( $M \pm m$ )

Время после введения фракции № 5, 10 мг/кг, (8)	МК, мл/100 г/мин	САД, мм. рт. ст.	ССМ, мм рт. ст /мл/100 г/мин
Исход	113,3±16,2	122,5±5,4	1,15±0,11
Через 5 мин	-10,5±8,6*#&	-7,5±0,9*#&	7,9±12,1
15 мин	-22,2±8,9*#&	-8,3±0,9*#&	23,6±12,9
30 мин	-25,1±7,1*#&	-10,7±1,5*#&	23,0±10,6
45 мин	-28,6±12,8*#&	-11,4±1,7*#&	26,6±15,7
60 мин	-37,2±9,0*#&	-13,1±1,7*#&	35,8±12,9

Таблица 4 – Влияние фракции № 5 в дозе 100 мг/кг на динамику изменения скорости МК, САД и ССМ у наркотизированных животных, ( $M \pm m$ )

Время после введения фракции № 5, 100 мг/кг, (8)	МК, мл/100 г/мин	САД, мм. рт. ст.	ССМ, мм рт. ст /мл/100 г/мин
Исход	149,6±21,8	117,5±7,5	0,85±0,09
Через 5 мин	-27,4±10,4*#&	-15,2±2,7*#&	31,1±20,8*#&
15 мин	-41,3±7,4*#&	-19,1±3,4*#&	45,6±13,2*#&
30 мин	-38,3±13,9*#&	-19,8±2,5*#&	47,6±23,2*#&
45 мин	-39,2±14,2*#&	-21,2±2,8*#&	42,5±21,7*#&

На основании полученных данных выбрана фракция боярышника № 2 в дозе 100 мг/кг.

#### Библиографический список

1. Гаевый, М.Д. Фармакология мозгового кровообращения / М.Д. Гаевый. – М.: Медицина, 1980. – 190 с.
2. Демченко, И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса / И.Т. Демченко // Физиол. журн. – 1981. – Т. 67, № 1. – С. 178-183.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 2000. – Т. 1. – С. 408.

УДК 612.843.367:616.89-008.447

**Э.А. Манвелян**

Ставропольский государственный университет, г. Ставрополь

**Влияние комбинированного использования мелатонина и селенсодержащего аналога феназепама на поведение самок крыс при многопараметрическом тестировании**

Актуальность поиска высокоэффективных анксиолитиков обусловлена ростом числа заболеваний невротического и пограничного уровней. Основными средствами фармакотерапии невротоподобных состояний являются транквилизаторы, прежде всего бензодиазепинового ряда. В этой связи продолжается интенсивный поиск новых препаратов в ряду синтетических аналогов эффективных атарактиков. Особенно актуальна проблема создания лекарственных средств с заданными свойствами.

Между тем, в последние годы пристальное внимание уделяется физиологической роли микроэлемента селена и активно исследуются фармакологические свойства селенсодержащих препаратов, в частности, антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые и другие.

Указанные моменты позволили предположить возможность наличия фармакологических свойств у синтетического селенсодержащего аналога феназепама – 7-бром-5-(0-хлорфенил)-1,2-дигидро-3-Н-1,4-бензодиазепин-2-селенон (вещество синтезировано под руководством д.х.н., проф. А.В. Аксенова) (Э.А. Манвелян, 2004). Учитывая вовлечение эпифиза (пинеальной железы) в механизмы реализации специфических эффектов бензодиазепинов (Манвелян Э.А., 1997) и то, что введение экзогенного мелатонина расценивается как гиперфункция железы (Э.Б. Арушанян, 2000, 2001), было интересно оценить влияние комбинации синтезированного вещества и эпифизарного гормона на поведение животных в разное время суток.

*Методы исследования.* Эксперименты были выполнены на 49 половозрелых крысах-самках. Поведение животных оценивали методикой многопараметрового тестирования (В.И. Родина с соавт., 1993), позволяющей характеризовать индивидуальный тревожно-фобический уровень крыс по ранжированной шкале. Растворяли мелатонин в растворе этилового спирта (1:90) и применяли в дозе 0,1 мг/кг за 1 час до опыта. Исследуемое вещество вводили в дозах 0,1; 0,2; 0,5; 1,0 мг/кг за 30 минут до тестирования. Контролем служили животные, получавшие растворитель. Учитывая, что при введениях в клинических условиях транквилизаторов бензодиазепиновой структуры наблюдается снижение активности препаратов, все вещества инъецировались внутривентриально остро. Эксперименты проводили в утренние (8-10) и вечерние (18-20) часы при изменении внешней освещенности с переходом от темноты к свету и наоборот.

Проводили относительный сравнительный анализ опытных и контрольных данных. Достоверность обнаруженных отличий определяли при помощи критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

*Результаты и выводы.* Выполненные эксперименты показали, что при введении мелатонина 0,1 мг/кг совместно с селенсодержащим аналогом феназепама в дозе 0,1 мг/кг утром снижался уровень тревожности самок крыс, о чём свидетельствовало понижение интегрального показателя тревожности ИПТ ( $p < 0,001$ ). При этом комбинация препаратов влияла практически на все показатели теста, лишь ограничивая переходы в двухкамерном боксе. Вечером под действием веществ величина ИПТ незначительно снижалась. В это время суток комплекс препаратов заметно снижал эмоциональную реактивность, но ограничивал двигательную активность.

С увеличением дозы исследуемого вещества (0,2 мг/кг) в комбинации с эпифизарным гормоном противотревожное влияние сохранялось в утренние часы, но индекс тревожности снижался на меньшую величину. Вечером суммарный показатель ИПТ несколько повышался, что прежде всего было связано с уменьшением подвижности животных. Вместе с тем, и утром, и вечером при сочетанном использовании веществ эмоциональная реактивность веществ подавлялась.

Как было установлено, при совместном введении мелатонина и вещества в дозе 0,5 мг/кг отмечалось некоторое понижение индекса тревожности самок крыс. При этом заметных различий в утренних и вечерних исследованиях не наблюдалось. Понижение ИПТ было связано с подавлением реакций животных на «живой объект». Однако при этом утром ограничивались переходы в двухкамерном боксе, а вечером ещё и замедлялись спуск с высоты и выход из освещенного «домика».

С увеличением дозы вещества (1 мг/кг) в комбинации с гормоном индекс тревожности достоверно снижался, но утром эффект был более выражен и статистически высокозначим ( $p < 0,01$ ). При этом спектр его влияния на поведение животных был аналогичен действию комплекса с малой дозой бензодиазепина и мелатонина.

Таким образом, при многопараметрической оценке поведения самок крыс при комплексном введении эпифизарного гормона мелатонина (0,1 мг/кг) и селенсодержащего аналога феназепама наибольший противотревожный эффект отмечался в утренние часы.

**Библиографический список**

1. Арушанян, Э.Б. *Хронофармакология* / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь, 2000. – 424 с.
2. Арушанян, Э.Б. *Анксиолитические средства* / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь, 2001. – 238 с.

3. Манвелян, Э.А. Роль эпифизарных механизмов в реализации специфической психотропной активности бензодиазепиновых транквилизаторов: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Э.А. Манвелян. – Пятигорск, 1997. – 25 с.
4. Манвелян, Э.А. Нейрофизиология влияния селенсодержащего аналога феназепема на тревожно-фобический статус самок и самцов крыс / Э.А. Манвелян // XIX съезд физиологического общества имени И.П. Павлова: Материалы съезда. – Екатеринбург, 2004. – С. 148-149.
5. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобического состояния у крыс / В.И. Родина, Н.А. Крупина, Г.Н. Крыжановский, М.Б. Окнина // Журн. высш. нервн. деят. – 1993. – № 5. – С. 1006-1017.

УДК 615.276'451.1.014.015

**Т.Ю. Манджигладзе, Л.П. Лежнева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение перспектив применения сока крапивы и экстракта солодки в качестве противовоспалительных средств**

Применение фитопрепаратов в практической медицине имеет постоянную тенденцию к росту. Перспективными в этом отношении являются препараты корня солодки, в частности, густой экстракт солодкового корня (ГЭСК) [3].

Были проведены исследования по обоснованию состава и технологии мягкой лекарственной формы мази с ГЭСК, обладающей противовоспалительной, противозудной и антиаллергической активностью. Для изучения кератолитического действия в мазь ГЭСК вводили салициловую кислоту.

С целью подбора концентрации мази с ГЭСК, салициловой кислоты и основы были проведены биофармацевтические исследования, изучены структурно-механические свойства и определена осмотическая активность мази. Изучалось сенсibilизирующее действие мази ГЭСК с салициловой кислотой на морских свинках [4].

Противовоспалительную активность мази с ГЭСК и салициловой кислотой изучали на серых кроликах (самцах) весом 3,0-3,5 кг, у которых вызывали воспаление ушной раковины термическим ожогом по методу Л.С. Салаямона.

Термический ожог достигался путем погружения дистальной половины ушной раковины на 3 минуты (по секундомеру) в водяную баню, нагретую до 53°C. Термический ожог при таком способе его вызывания является клинически более тяжелой формой воспаления по сравнению с воспалением, вызванным кротонным маслом и обморожением хлористым этилом.

В опыте использовали 4 группы животных по 6 кроликов в каждой. Первую группу лечили мазью с ГЭСК и салициловой кислотой, последующие являлись контрольными: вторую лечили мазью «Локасален», третью – плацебо предлагаемой мази (основа), четвертая группа оставалась без лечения.

Интенсивность воспаления изучали объемным способом. Предварительно смоченное водой, здоровое ухо животного погружали «до отказа» в стеклянный цилиндрический сосуд, наполненный водой. Объем уха животного устанавливали измерением объема вытесненной воды после стимулирования воспаления. Производили повторные определения объема воспаленного уха аналогичным методом. Для большей точности производились двухкратные и трехкратные параллельные измерения. Разность (в мл) между вторым и первоначальным измерениями и являлась величиной отека.

Установлено, что пик воспаления у кроликов достигался через 24 часа и составлял 71%. При лечении мазью ГЭСК с салициловой кислотой уменьшение воспаления составило 21,6, что на 6% выше противовоспалительного эффекта мази «Локасален». Эти данные подтверждаются результатами выздоровления животных по дням, которые составили для мази с ГЭСК и салициловой кислотой и мази «Локасален» соответственно 13 и 15 дней.

Таким образом, как показывают полученные результаты, мазь с ГЭСК и салициловой кислотой не уступает по своей противовоспалительной активности гормональной мази «Локасален» при лечении воспалительных заболеваний кожи различной этиологии.

Опыт народной и научной медицины доказывает высокую эффективность лекарственных средств из свежих растений. Объектом нашего изучения являлся сок из листьев крапивы двудомной. Разработан состав и технология 10% мази с соком крапивы на эмульсионной основе, содержащей эмульсионные воски, вазелин и воду очищенную. Предварительно была доказана высокая ранозаживляющая и кровоостанавливающая активность сока в составе мягкой лекарственной формы [1,2].

Для изучения противовоспалительного действия сока крапивы моделировали процесс хронического воспаления путем имплантации в подкожную клетчатку простерилизованных ватных шариков, массой 10 мг крысам-самцам. В течение 10 дней животным вводили перорально сок из листьев крапивы, крысы контрольной группы получали воду очищенную. Объемы сока и воды очищенной были одинаковыми.

Критериями оценки воспалительного процесса служили три показателя: масса гранулемы, выраженность процесса грануляции, отечность гранулемы.

Установлено, что масса гранулемы в контрольной группе была почти в 1,5 раза больше, чем в экспериментальной серии. Выраженность процесса грануляции в экспериментальной группе в среднем на 24% меньше, чем у животных контрольной группы. Анализ влияния сока крапивы на формирование экссудата показал, что в экспериментальной группе отечность гранулемы составляла  $151 \pm 6,5$  мл, а в контрольной –  $234,5 \pm 10,2$  мл.

Таким образом, сок крапивы проявляет выраженное противовоспалительное действие в эксперименте.

#### **Библиографический список**

1. Лежнева, Л.П. Производство извлечений и соков из свежих лекарственных растений / Л.П. Лежнева. – Хим. – фармац. производство: Обз. информ. – М.: ГНИИ ЭМП, 1997. – Вып. 8. – 23 с.
2. Лежнева, Л.П. Изучение возможности разработки препарата из свежих листьев крапивы и лекарственной формы на его основе / Л.П. Лежнева, В.И. Клинуновский // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы межрегион. конф. по фармации и фармакологии (58; 2003; Пятигорск). – Пятигорск, 2003. – С. 119-121.
3. 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... СПб. – Пушкин, 1999. – С. 236-239.
4. Манджиголодзе, Т.Ю. Изучение специфической активности экстрактов корня солодки и эвкалипта / Т.Ю. Манджиголодзе, Н.А. Романцова / Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы... СПб. – Пушкин, 2003. – С. 223-225.

УДК 615.31:546.23].015

**Г.В. Масликова, С.В. Матершов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Основные направления патогенетической терапии ишемических инсультов. Перспектива использования селенсодержащих соединений**

Инсульт в России занимает второе место в структуре общей смертности населения и является основной причиной стойкой утраты трудоспособности. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга [1].

Выделяют два основных направления патогенетической терапии ишемического инсульта: 1) улучшение перфузии ткани мозга – реперфузия; 2) нейропротективная терапия.

Реперфузия при острой фокальной ишемии мозга наиболее эффективна в первые минуты после развития инсульта. Однако даже спустя 5 мин после дебюта ишемии массивное возвращение крови в ишемизированную зону через включившиеся коллатерали не приводит к полному восстановлению мозгового кровотока. Возникают поэтапные нарушения перфузии церебральной ткани: в первые минуты – гиперемия («роскошная перфузия»), затем – постишемическая гипоперфузия, что является результатом тяжёлых нарушений микроциркуляции, вызванных высвобождением из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов, оксидантного повреждения, обусловленного включением кислорода в процессы свободнорадикального окисления, и нарастания цитотоксического отека вследствие избытка воды и осмотически активных веществ.

Улучшение перфузии ткани мозга включает воздействие на блок фибринолиза, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Вторым направлением терапии ишемического инсульта является нейропротекция (синоним: цитопротекция, метаболическая защита мозга). Выделяют первичную нейропротекцию, направленную на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободнорадикальных процессов. Этот вид нейропротекции должен быть начат с первых минут ишемии и продолжаться на протяжении первых 3 дней инсульта. С этой целью ведётся поиск активных антагонистов глутаматных NMDA и AMPA рецепторов. Первичная нейропротекция включает также коррекцию дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем с помощью активации естественных тормозных процессов. Таким механизмом обладает препарат глицин, являющийся тормозным нейротрансмиттером.

Вторичная нейропротекция направлена на снижение выраженности отдаленных последствий ишемии: на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, прерывание апоптоза, усиление трофического обеспечения.

Существенную роль в терапии ишемических инсультов играют препараты с нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами (церебролизин, семакс), ноотропные средства (ноотропил). Репаративная терапия направлена на улучшение пластичности здоровой ткани, окружающей инфаркт, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов. Вторичные нейропротекторы актовегин, танакан, ноотропы, производные холина (глиатилин) усиливают регенераторно-репаративные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций.

Перспективным направлением вторичной нейропротекции является применение антиоксидантов (токоферолов, эссенциале, эмкоксипина, мексидола). Основными эффектами антиоксидантов являются торможение ПОЛ и активация антиоксидантной системы, изменение активности мембрансвязанных ферментов и модификация метаболической, рецепторной и транспортной функций клеточных мембран.

Ведущую роль в процессе ингибирования перекисного окисления липидов мембран клеток путём повышения активности фермента глутатинпероксидазы играет селен. Глутатионпероксидаза способствует накоплению глутатиона, прекращающего или ограничивающего процессы ПОЛ и его распространение. Повышение уровня глутатиона тормозит процессы перекисления фосфолипидной части мембран клеток и образование пероксидов, нарушающих клеточные мембраны. Селен участвует в стабилизации структуры и функций мембран, создаёт оптимальные условия для течения биохимических процессов в клетках [2].

Учитывая наличие выраженного антиоксидантного действия у селенитов, представляло интерес изучить влияние селенита цинка на динамику развития постишемических феноменов. Опыты проведены на 12 белых крысах массой 250-280 г с использованием наркоза (хлоралгидрат, 300 мг/кг). Объёмную скорость мозгового кровотока определяли методом водородного клиренса. Ишемию мозга моделировали путём наложения лигатур на обе сонные артерии и снижением системного АД до 30-40 мм рт.ст. в течение 8 минут.

Исследуемое вещество вводили за 15 минут до ишемии в дозе 100 мкг/кг внутривенно. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объём изотонического раствора хлорида натрия. В постишемическом периоде в контрольных опытах у животных (6 крыс) наблюдалась короткая фаза гиперемии, за которой следовала гипоперфузия. Предварительное введение селенита цинка существенно изменяло динамику развития постишемических цереброваскулярных феноменов. Особого внимания заслуживает способность селенита цинка ослаблять или предупреждать развитие феномена невосстановления мозгового кровотока. Анализируя полученные данные, можно заключить, что селенит цинка представляет несомненный интерес в качестве средства для коррекции церебральных ишемий – самого распространённого сейчас вида сосудистой патологии мозга.

#### Библиографический список

1. Сворцова, В.И. Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней / В.И. Сворцова, Л.В. Стаховская // *Человек и лекарство: Тез. X Рос. нац. конгр.* – М., 2004. – С. 142-160.
2. Кузнецов, Г.П. Клиническое значение селенодефицита у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями самарского региона и его коррекция препаратом «селена» / Г.П. Кузнецов, П.А. Лебедев // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1995. – Т. 58. – С. 26-28.
3. Савина, А.А. Перспектива поиска антиаритмических средств с противоишемическим эффектом среди селеносодержащих веществ / А.А. Савина, А.Н. Кудрин // *Фармация.* – 1992. – Т. XII, № 1. – С. 39-46.

УДК 616.8-092.9

**С.В. Матершов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Оценка психоневрологического статуса крыс, перенёсших воздействия продольных гравитационных перегрузок, и его коррекция селеносодержащими веществами

Известно, что продольные гравитационные перегрузки при краниокаудальном векторе ускорения вызывают нарушения кровоснабжения головного мозга. Наряду с изменениями показателей мозговой гемодинамики у животных, подвергшихся воздействию гипергравитации, отмечаются изменения психоневрологического статуса, поведенческой активности и эмоционального реагирования.

Целью данного исследования явилось изучение спонтанной двигательной активности, ориентировочно-исследовательского поведения и уровня эмоционального реагирования животных в тестах «открытого поля» и «вращающегося стержня» у крыс, подвергшихся воздействию продольных гравитационных перегрузок.

Продольные гравитационные перегрузки создавались специальной центрифугой. В эксперименте использовали белых крыс массой 220-250 г, выживших после перегрузок. Выжившие животные были разделены на три исследуемые группы. Контрольную группу составили 7 крыс, получавших физиологический раствор, вторую группу – крысы, которым профилактически (за 10-15 мин) до перегрузок вводили селенит натрия в дозе 100 мкг/кг (8 животных). Третьей группе животных (11 крыс) за 10-15 минут до ишемии вводили селенит цинка в дозе 100 мкг/кг.

В каждой группе животных проводилось тестирование психоневрологического статуса. В течение 3-х минут пребывания крысы в «открытом поле» регистрировали двигательную активность (число пересечённых секторов), ориентировочно-исследовательскую активность (вставание на задние лапы) и эмоциональный статус (количество стереотипных движений – груминг, фекальных болюсов).

Исследование проводили на второй, четвёртый и седьмой день после перенесённых перегрузок. Это позволило следить за динамикой изменений психоневрологического статуса ишемизированных животных. Полученные экспериментальные данные статистически обработаны и представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние селенита натрия и селенита цинка на ориентировочно-исследовательское поведение животных после ишемии мозга ( $M \pm m$ ,  $P$ )

Условия опыта	Двигательная активность		
	Продолжительность наблюдения		
	2-е сутки	4-е сутки	7-е сутки
Контроль	12,0±1,2	10,6±2,1	13,0±1,2
Натрия селенит	10,8±1,5	12,4±1,8	14,4±0,9
Цинка селенит	15,4±1,6	14,2±0,9	17,3±0,9*
Исследовательская активность			
Продолжительность наблюдения			
	2-е сутки	4-е сутки	7-е сутки
Контроль	7,9±1,2	4,7±1,4	7,0±0,9
Натрия селенит	4,1±0,8*	5,4±1,2	6,4±0,6
Цинка селенит	8,0±1,2	11,3±1,2*	8,7±1,0
Эмоциональная активность (груминг)			
Продолжительность наблюдения			
	2-е сутки	4-е сутки	7-е сутки
Контроль	2,6±0,5	3,4±0,3	2,3±0,4
Натрия селенит	1,0±0,4	1,3±0,4*	1,6±0,3
Цинка селенит	0,5±0,2*	1,0±0,4*	0,9±0,3*
Эмоциональная активность (дефекация)			
Продолжительность наблюдения			
	2-е сутки	4-е сутки	7-е сутки
Контроль	2,43±0,8	2,86±1,0	1,86±0,6
Натрия селенит	2,25±0,6	3,25±1,4	1,25±0,5
Цинка селенит	1,55±0,4	2,82±0,9	1,45±0,4

Примечание: достоверность различий по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ .

Результаты проведённых исследований показали, что в постишемическом периоде в контрольных опытах отмечено понижение двигательной активности, о чём свидетельствует уменьшение числа пересечённых секторов, снижение познавательной активности (уменьшение числа вертикальных стоек) крыс и их эмоционального состояния (уменьшение актов груминга и число дефекаций). Эти нарушения наиболее ярко проявлялись в течение первых дней после ишемии, а в последующие сутки несколько ослабевали. Селенит натрия и селенит цинка повышали двигательную активность крыс, перенесших ишемию мозга. Более выраженный эффект оказывал селенит цинка, под влиянием которого значительно увеличивалось число пересечённых животными секторов. Профилактическое введение натрия селенита уменьшало у крыс число вертикальных стоек, стереотипных движений и не изменяло число дефекаций по сравнению с контролем, что свидетельствует о некотором снижении исследовательской и эмоциональной активности. Цинка селенит повышал ориентировочно-исследовательскую активность (увеличивал число стоек) и снижал уровень эмоционального состояния (уменьшал акты груминга и дефекаций) крыс в постишемическом периоде.

Вторым этапом исследований была оценка координации движений крыс пробой с «вращающимся стержнем». Крыс помещали на горизонтальный стержень диаметром 4 см, вращающийся со скоростью 4 об/мин. Неспособность животных удерживать равновесие в течение 3-х минут рассматривали как проявление нарушения координации движений. Исследования проводились на второй, четвёртый и седьмой день после перенесённых перегрузок.

Проведённые эксперименты показали, что в постишемическом периоде в группе контрольных животных отмечалось ухудшение координации движений. Селенит цинка и селенит натрия значительно ослабляли вызванное ишемией нарушение координации движений, что проявлялось в увеличении времени удержания крыс на вращающемся стержне. Так, в контрольных опытах количество животных, удержавшихся на вращающемся стержне в течение 3-х минут, составило 42,9%. При предварительном введении селенита натрия и селенита цинка значительно повышался процент крыс, удержавшихся на стержне, и к концу недели эти показатели составили соответственно: 62,5 и 54,6%.

Таким образом, в ходе экспериментов было установлено, что при глобальной ишемии мозга, вызванной гравитационными перегрузками в краниокаудальном направлении у животных отмечается выраженное нару-

шение психоневрологического статуса. Селенит натрия и селенит цинка оказывают положительное влияние на двигательную, исследовательскую и эмоциональную активность животных в постишемическом периоде.

#### Библиографический список

1. Гаевый, М.Д. Использование гравитационных перегрузок в качестве скрининговой методики исследования новых биологически активных веществ / М.Д. Гаевый // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 3. – С. 101-102.
2. Гаевый, М.Д. Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения / М.Д. Гаевый. – Ереван, 1984. – С. 40-41.
3. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П.: Пер. с англ. – М.: Высш. шк., 1991. – 398 с.

УДК 615.31:546.23].015:616.831-005.4-092.9

**С.В. Матершов, Г.В. Масликова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние цинка селенита и натрия селенита на устойчивость белых крыс к критическим гравитационным перегрузкам

Ранее нами было установлено, что селенит цинка и селенит натрия оказывают выраженный антигипоксический эффект при циркуляторной гипоксии мозга, воспроизведённой билатеральной окклюзией общих сонных артерий. Согласно данным литературы (М.В. Биленко, 1989, В.Б. Семенютин и соавт. 1997) окклюзия артерий мозга сопровождается значительной вариабельностью ишемических повреждений и степенью неврологического дефицита. В связи с этим представляло интерес изучить в сравнительном аспекте эффективность церебропротекторного действия селенита натрия и селенита цинка в условиях критических гравитационных перегрузок. Предварительная апробация данной модели ишемии мозга с использованием функциональных, биохимических и морфологических тестов подтвердила её преимущества в сравнении с окклюзией сосудов головного мозга.

Известно, что продольные гравитационные перегрузки, создаваемые центрифугой, вызывают нарушения кровоснабжения головного мозга. При краниокаудальном векторе ускорения (положительные радиальные ускорения) происходит перемещение крови в каудальном направлении, в результате чего давление в сосудах мозга снижается и возникает его ишемия, уже при перегрузке 4-5 g давление в сонных артериях снижается до нулевого уровня. При каудокраниальном направлении (отрицательное радиальное ускорение) значительно повышается давление в кровеносной системе мозга, наблюдаются застойные гипоксические явления, повреждение гематоэнцефалического барьера и кровоизлияния в мозг.

Степень проявления цереброваскулярных нарушений зависит от величины и продолжительности перегрузки, а также от градиента её нарастания и спада, что позволяет их дозировать [1].

Исследования проведены на белых крысах одного возраста и примерно одной массы 220-250 г, выращенных в стандартных условиях вивария. Белые крысы являются наиболее пригодным объектом для таких исследований, поскольку у них отмечается довольно чёткая зависимость между выживаемостью и величиной перегрузок.

Животных помещали в отдельные продольные ячейки, объём ячеек соответствовал размеру животных и не давал возможности самопроизвольно отклониться от заданного вектора ускорения. В эксперименте было использовано 36 белых крыс, по 12 в контроле и в опытах с профилактическим введением селенита натрия и селенита цинка. Исследуемые вещества вводились внутривентриально в дозе 100 мкг/кг за 10-15 минут до перегрузок. Исследование устойчивости животных к гравитационным перегрузкам проводили при краниокаудальном векторе ускорения.

Центрифугирование животных проводили в 2 этапа. На первом этапе исследования крысы подвергались воздействию перегрузок величиной 16 g в течение 10 минут, после чего центрифугу останавливали на 5 минут. На втором этапе исследований, по истечении 5 минутного перерыва, животные подвергались перегрузкам величиной 21 g в течение 5 минут.

В результате исследований было установлено, что большинство животных погибало на втором этапе исследований. Так, в контрольной группе на первой стадии эксперимента погибли 2 крысы из 12, что составило 16,7%, при повторном центрифугировании погибли 3 крысы, что составило 41,7%. При профилактическом введении селенита натрия на первой стадии эксперимента из 12 крыс погибла 1, что составило 8,3%, на втором этапе погибли 2 крысы, что составило 25%.

Селенит цинка проявлял более выраженный защитный эффект: на первой стадии эксперимента не погибло ни одного животного. Выживаемость крыс составила 100%. На втором этапе исследований погибла 1 крыса из 12, что составило 8,3%. Результаты проведённых исследований приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Влияние селенита натрия и селенита цинка при на устойчивость белых крыс к гравитационным перегрузкам в краниокаудальном направлении**

Вещество	1 стадия		2 стадия	
	Количество выживших животных	% выживших животных	Количество выживших животных	% выживших животных
Контроль	10	83,3	7	58,3
Селенит натрия	11	91,7	9	75,0
Селенит цинка	12	100,0	11	91,7

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что селенит натрия и селенит цинка значительно увеличивают устойчивость животных к гравитационным перегрузкам в краниокаудальном направлении. Значительный протективный эффект исследуемых веществ, по-видимому, связан с выраженными антиоксидантными свойствами селенитов.

#### **Библиографический список**

1. Гаевый, М.Д. Использование гравитационных перегрузок в качестве скрининговой методики исследования новых биологически активных веществ / М.Д. Гаевый // *Фармакология и токсикология*. – 1986. – № 3. – С. 101-102.
2. Гаевый, М.Д. Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения / М.Д. Гаевый. – Ереван, 1984. – С. 40-41.
3. Материшов, С.В. Изучение антигипоксической активности селенита цинка и селенита кобальта / С.В. Материшов, Г.В. Масликова, А.Б. Саморядова // *Материалы 58 межрегион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров*. – Пятигорск, 2003. – С. 337-338.
4. Москаленко, Ю.Е. Динамика кровенаполнения головного мозга в норме и при гравитационных нагрузках / Ю.Е. Москаленко. – Л.: Наука, 1967. – С. 273.
5. Сергеев, А.А. Физиологические механизмы действия ускорений / А.А. Сергеев. – М., 1967. – С. 209.

УДК 615.22.015:616.831-005.4-092.9

**Махмуд Али Салман, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Влияние предуктала на мозговой кровоток после ишемии**

Одной из важнейших задач в современной кардиологии является предупреждение внезапной коронарной смерти в постинфарктном периоде у больных, перенесших инфаркт миокарда. Исходя из этого, огромное значение приобретает защита поврежденных клеток миокарда от воздействия острой ишемии.

В последнее время для этого широко используется препарат предуктал (Trimetazidine). Препарат охраняет миокард от повреждающего действия процессов ишемии-реперфузии на клеточном уровне.

Основной принцип его действия заключается в сохранении аэробного гликолиза, в ишемизированном кардиомиоците с помощью максимальной мобилизации с эффективным применением кислорода.

Кардиопротекторное действие предуктала доказано европейским мультицентровым исследованием TEMS.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было показано, что предуктал по эффективности не уступает пропранололу, но более благоприятно влияет на суточный профиль ишемии миокарда.

В связи с известными эффектами предуктала представляло интерес влияние препарата на мозговое кровообращение. Актуальность данного вида активности отчетливо выражена в последние годы в связи с большим количеством острых нарушений мозгового кровообращения.

Целью работы является изучение влияния препарата «Предуктал» франц. фирмы «Servje» на мозговой кровоток в условиях острой ишемии мозга.

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах массой 180-220 г, наркотизированных нембуталом (40 мг/кг), при искусственной вентиляции лёгких. Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса в стоке венозных синусов.

Ишемию головного мозга вызывали пережатием обеих сонных артерий продолжительностью 10-12 мин на фоне системной артериальной гипотензии (до 40 мм. рт. ст).

Предуктал вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг на 5 мин постшемического периода. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем раствора изотонического натрия хлорида. Регистрацию параметров проводили в течение 60 мин.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, характерно снижение фазы гиперперфузии на 5 мин и сохранение мозгового кровотока в пределах нормы, а также достоверное увеличение на 45-60 мин наблюдения по сравнению с контролем. В контрольных опытах наблюдали фазу гиперперфузии, затем стабильное снижение мозгового кровотока в течение всего периода наблюдения.

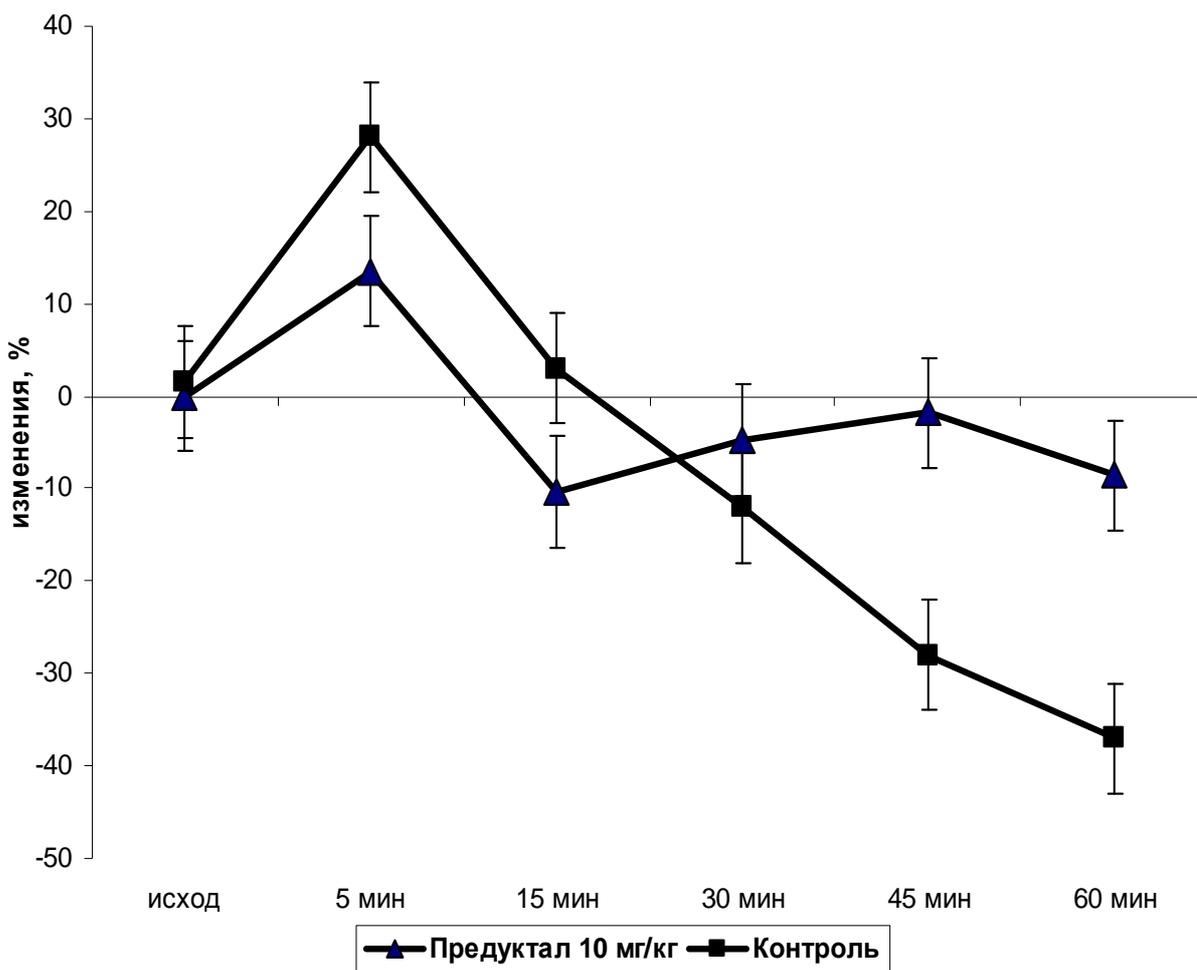


Рисунок 1

Таким образом, в опытах с острой ишемией мозга «Предуктал» в дозе 10 мг/кг способствовал восстановлению нарушенного после ишемии мозгового кровотока по сравнению с контролем.

**Библиографический список**

1. Амосова, Е.Н. *Метаболическая терапия поврежденной миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности* / Е.Н. Амосова // *В помощь практическому врачу*. – 2000. – Вып. 2. – С. 8-12.
2. Демченко, И.Т. *Измерение органного мозгового кровотока с помощью водородного клиренса* / И.Т. Демченко // *Физиол. журн. СССР*. – 1981. – Т. 67, № 1. – С. 178-183.
3. Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L. *Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease* // *Amer. J. Cardiology*. – 1998. – Vol. 82. – P. 898-901.

УДК 577.352.3

**М.А. Мокрушина, О.В. Лапочкин, А.А. Дьяков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Изучение влияния SGK1 на активность эпителиального натриевого канала (ENaC), при его экспрессии в ооцитах *Xenopus laevis***

Одним из основных гормонов, участвующих в регуляции водно-солевого баланса, является альдостерон. Этот минералокортикостероид образует внутри клетки комплекс с рецепторами, далее взаимодействует с промоторными участками гена, в результате чего происходит индукция транскрипции генов, отвечающих за синтез ENaC, Na-K-АТФ-азы и нескольких цитоплазматических белков, регулирующих активность этих транспортных молекул [1]. Среди этих белков центральное место занимает протеинкиназа SGK1 (от англ. Serum- and Gluco-

corticoid-inducible Kinase type 1) [2], которая фосфорилирует убиквитинирующую лигазу Nedd 4-2 и таким образом регулирует обратную отрицательную натриевую связь (ООНС) [3]. Кроме ингибирования ООНС SGK1 прямо активирует ENaC через SGK-консенсус сайт  $^{616}\text{RSRYWS}^{621}$  в  $\alpha$ -субъединице канала [4].

Целью данной работы было изучение влияния SGK1 на эпителиальный натриевый канал дикого типа (wt-ENaC) и на его мутант ( $\alpha_{S621A}$ -ENaC), у которого серин ( $S^{621}$ ) в ENaC-консенсус сайте  $\alpha$ -субъединицы был заменен на аланин.

В свежеизолированные ооциты *Xenopus laevis* производили микроинъекции растворов мРНК:

- 1 группа – инъекция wt-ENaC;
- 2 группа – инъекция wt-ENaC+SGK1;
- 3 группа – инъекция  $\alpha_{S621A}$ -ENaC;
- 4 группа – инъекция  $\alpha_{S621A}$ -ENaC+SGK1.

После инъекций каждая группа ооцитов была разделена на две подгруппы для инкубации в растворах MBS (modified Barth's solution) с «низким» или «высоким» содержанием натрия. Каждую группу инкубировали в растворах MBS (modified Barth's solution) с «низким» или «высоким» содержанием натрия. Состав растворов описан в литературе [5].

Через 48 часов после инъекции измеряли амилоридочувствительный ток ( $\Delta I_{ам}$ ) как разность силы тока в отсутствии и присутствии амилорида при мембранном потенциале ( $V_m$ ) – 60 мВ. Измерение проводили методом двухэлектродной фиксации мембранного потенциала TEVC (от англ. Two-Electrode Voltage Clamp).

В ооцитах, инъектированных мРНК wt-ENaC и инкубированных в растворе с «низким» содержанием натрия,  $\Delta I_{ам}$  был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в ооцитах в растворе с «высоким» содержанием натрия (рис. 1). Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными в других лабораториях. Разница  $\Delta I_{ам}$  в группах ооцитов, инкубированных в средах с низким и высоким содержанием Na, объясняется наличием обратной отрицательной натриевой связи [6].

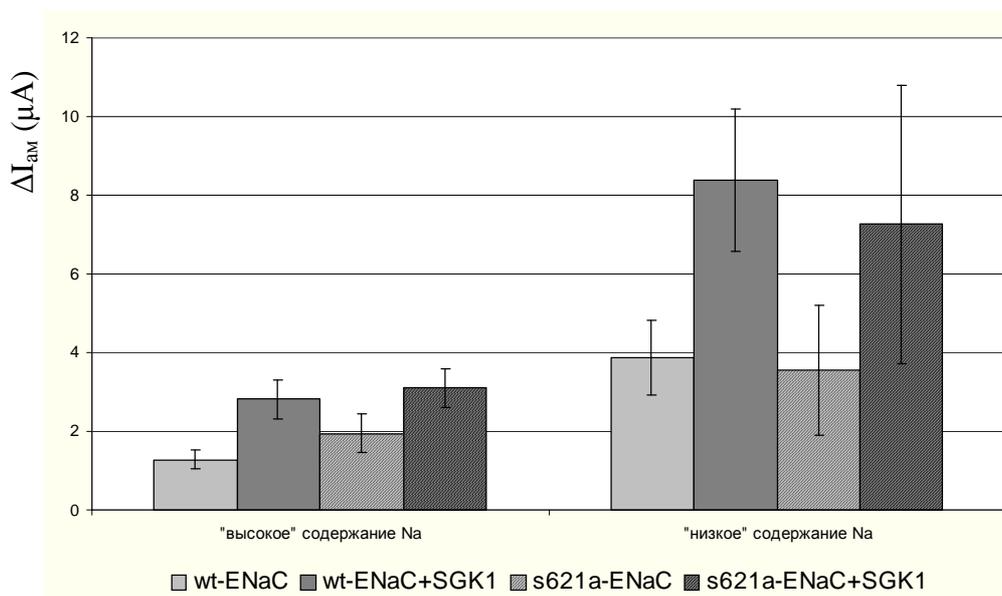


Рисунок 1

В группе ооцитов, экспрессирующих wt-ENaC+SGK1 и инкубированных в среде с «высоким» содержанием Na,  $\Delta I_{ам}$  был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе ооцитов, экспрессирующих только wt-ENaC.  $\Delta I_{ам}$  в группе  $\alpha_{S621A}$ -ENaC+SGK1 также был достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе  $\alpha_{S621A}$ -ENaC.

В растворе с «низким» содержанием натрия амилорид чувствительные токи в группе ооцитов wt-ENaC+SGK1 были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе wt-ENaC. Похожее действие SGK1 оказывала и на  $\alpha_{S621A}$ -ENaC. В группе  $\alpha_{S621A}$ -ENaC+SGK1  $\Delta I_{ам}$  достоверно не изменился.

Параллельно оценивали экспрессию белка ENaC в плазматической мембране ооцитов методом хемолюминисценции. Вначале ооциты инкубировали в присутствии первичных антител, которыми маркировали flag-эпитопы, содержащиеся в экстрацеллюлярной петле каждой субъединицы ENaC. Затем ооциты инкубировали в растворе вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена, которые в свою очередь, распознавали

первичные антитела. Далее ооциты помещали в люминесцентный раствор Super Signal Elisa (Sigma) и определяли хемолуминесценцию каждого ооцита на лиминометре Turner TD-20/20. Таким образом, экспрессию белка ENaC в плазматической мембране ооцитов оценивали по величине хемилуминесценции.

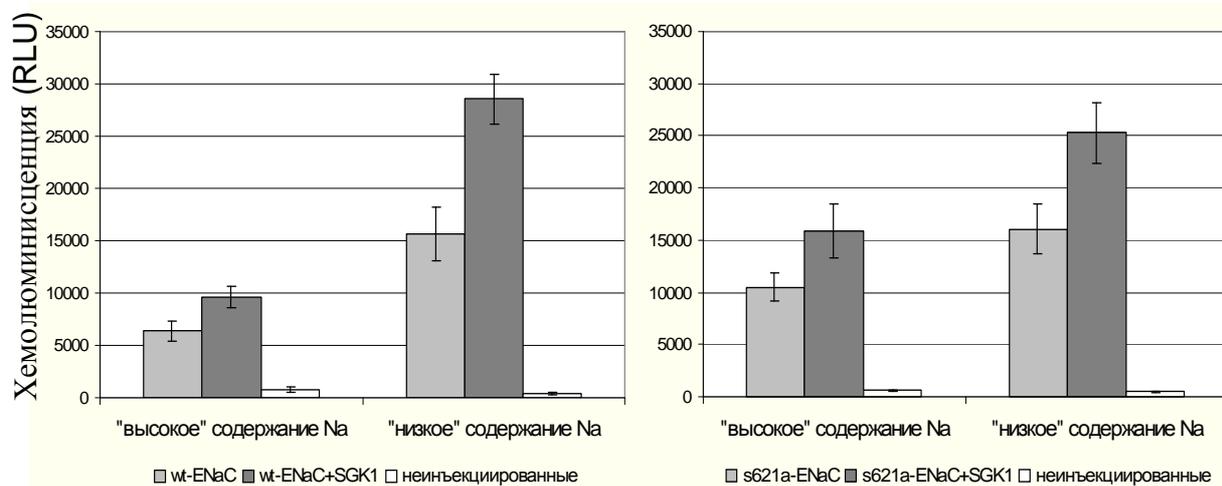


Рисунок 2

Измерение показало, что в среде с «высоким», так же, как и «низким», содержанием Na в группе wt-ENaC+SGK1 величина хемолуминесценции была достоверно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ , соответственно) выше в сравнении с группой wt-ENaC (рис. 2). SGK1 также достоверно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ , соответственно) увеличивала поверхностную экспрессию  $\alpha_{S621A}$ -ENaC при инкубации ооцитов в обеих средах.

#### Выводы

1. Показано, что SGK1 увеличивала активность wt-ENaC как в среде с «высоким», так и низким содержанием натрия.
2. Исследование поверхностной экспрессии показало, что SGK1 активирует wt-ENaC, по-видимому, за счёт увеличения количества каналов, встроенных в мембрану, как в присутствии ООСН, так и при её отсутствии.
3. Так как SGK1 увеличивала активность  $\alpha_{S621A}$ -ENaC в среде с «низким» содержанием натрия, то можно сделать заключение, что помимо ингибирования ООСН и прямого стимулирующего действия, SGK1 может активировать натриевый канал при помощи ещё неизвестного механизма.

Работа выполнена в лаборатории Института Молекулярной и Клеточной Физиологии Университета Фридрих-Александра, Эрленген-Нюрнберг под руководством профессора Кристофа Корбмахер. Авторы выражают большую благодарность за содействие и научное руководство профессора Кристофа Корбмахер.

#### Библиографический список

1. Garty H., Palmer L.G. / *Physiol. Rev.* – 1997. – V. 77. – P. 359-396.
2. Friedrich B., Feng Y., Cohen P. The serine\ treonine kinases SGK2 and SGK3 are potent stimulators of the epithelial Na channel  $\alpha, \beta, \gamma$ -ENaC. / *Eur J. Physiol.* – 2003. – V. 445. – P. 693-696.
3. Staub O., Dho S., Henry P. WW domains of Nedd4 bind to the proline-rich PY motifs in the epithelial Na<sup>+</sup> channel deleted in Liddle's syndrome / *EMBO J.* – 1996. – V. 15 (10). – P. 2371-2380.
4. Diakov A., Korbmacher C. A novel pathway of epithelial sodium channel activation involves a serum- and glucocorticoid-inducible kinase consensus motif in the C terminus of the channel's alpha-subunit / *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 10. – № 279(37). – P. 38134-38142.
5. Konstas A.A., Shearwin-Whyatt L.M., Fotia A.B. Regulation of the epithelial sodium channel by N4WBP5A, a novel Nedd4/Nedd4-2-interacting protein / *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 29406-29416.
6. Abriel H., Horisberger J.D. Feedback inhibition of rat amiloride-sensitive epithelial sodium channels expressed in *Xenopus laevis* oocytes / *Jour. of Phys.* – 1999. – V. 516. – P. 131-143.

УДК 615.211.015

В.Е. Морозова, Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение воздействия глибенкламида на мозговое кровообращение и системное артериальное давление в раннем постинфарктном периоде

Проблема сахарного диабета (СД) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, что объясняется неуклонным ростом заболеваемости, а также высоким уровнем летальности и инвалидизации. Ангипатии – наиболее опасное осложнение СД – носят системный характер и обнаруживаются на всем протяжении сосудистого русла, оказывая основное повреждающее действие на сосуды мозга, миокарда, почек [1]. На сегодняшний день в литературе практически не освещён аспект степени повреждения мозговых сосудов на фоне СД, а тем более не изучен вопрос влияния гипогликемических средств на мозговое кровообращение, хотя данный фактор и является первостепенным при выборе препарата в терапии СД. Глибенкламид (бетаназе, гилемал, глинил, глюкобене, даонил, эуглюкон) является одним из наиболее часто применяемых препаратов при лечении инсулиннезависимого СД, однако его влияние на мозговые сосуды не изучено.

Целью работы явилось изучение влияния глибенкламида на мозговое кровообращение при профилактическом и терапевтическом введении в раннем постинфарктном периоде.

Опыты проведены на 24 белых крысах-самцах массой 200-250 г, наркотизированных уретаном в дозе 40 мг/кг. Объёмную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса (в области стока синусов) и рассчитывали по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом [2,3]. Системное артериальное давление измеряли ртутным манометром в общей сонной артерии.

Глибенкламид в виде водного раствора перорально вводили животным в дозировке 5 мг/кг. Свёртывание крови предотвращали внутривенным введением гепарина. Контрольной группе животных в эквивалентных объёмах внутривенно вводили физиологический раствор. Результаты эксперимента обрабатывали с использованием критерия Стьюдента.

В ходе проведённых исследований было установлено, что профилактическое введение глибенкламида в дозе 5 мг/кг препятствует развитию постинфарктной гиперемии и ограничивает выраженность развития феномена “no-reflow”. Лечебное введение данного препарата в аналогичной дозировке приводит к более выраженному нарушению церебральной гемодинамики на 5-45 минутах реперфузии.

Следует также отметить разнонаправленность воздействия терапевтического и профилактического введения глибенкламида на системное артериальное давление: профилактическое введение вызывало выраженное повышение АД на 5-15 минутах реперфузии, а терапевтическое – не оказывало значимого влияния на данный показатель.

**Таблица 1 – Влияние профилактического и терапевтического введения глибенкламида в дозе 5 мг/кг на динамику изменений скорости мозгового кровотока и системное артериальное давление в раннем постинфарктном периоде у крыс (M±m)**

Исследуемый показатель	Исходные данные	Изменение показателей после ишемии, % от исхода				
		5 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
<b>Контроль</b>						
МК	106,2±8,5	+27,8±5,1 <sup>X</sup>	+3,2±4,6	-12,7±2,1 <sup>X</sup>	-20,5±7,1 <sup>X</sup>	-37,0±1,9 <sup>X</sup>
САД	121,5±3,9	-1,4±2,2	-1,9±1,1	-7,2±2,2 <sup>X</sup>	-18,3±3,4	-27,3±1,5
<b>Глибенкламид профилактически (5 мг/кг)</b>						
МК	83,1±10,7	-1,4±5,7*	-15,2±3,6 <sup>X*</sup>	-15,4±6,6*	-27,6±3,4 <sup>X*</sup>	-9,5±2,5 <sup>X*</sup>
САД	85,2±3,6	+37,1±1,9 <sup>X*</sup>	+26,4±2,2 <sup>X*</sup>	+5,3±3,6	-7,4±2,9 <sup>X*</sup>	+6,8±3,3 <sup>X*</sup>
<b>Глибенкламид терапевтически (5 мг/кг)</b>						
МК	93,3±15,5	-28,3±10,4 <sup>X*</sup>	-31,1±10,4 <sup>X*</sup>	-40,2±9,2 <sup>X*</sup>	-43,2±7,2 <sup>X*</sup>	-31,6±14,9*
САД	97,7±9,1	-4,3±8,4	+5,3±5,4	+12,8±4,7	+8,1±4,1	+5,2±3,9*

Примечание: МК – мозговой кровоток (в мл/100 г/мин); САД – системное артериальное давление (в мм рт. ст.). <sup>X</sup> и \* – достоверные сдвиги по сравнению с исходным уровнем и контролем соответственно (p<0,05).

Выводы: экспериментально установлены особенности влияния глибенкламида при профилактическом и терапевтическом введении на мозговое кровообращение и системное артериальное давление в раннем постинфарктном периоде.

Анализ результатов исследования свидетельствует, что применение глибенкламида после острых нарушений мозгового кровообращения может приводить к выраженным нарушениям церебральной гемодинамики.

**Библиографический список**

1. Бондарь, Т.П. *Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений* / Т.П. Бондарь. – М., 2003. – 82 с.
2. Демченко, И.Т. *Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса* / И.Т. Демченко // *Физиол. журн.* – 1981. – Т. 67, № 1. – С. 178-183.
3. *Влияние препаратов цитохрома С на ауторегуляцию мозгового кровотока в условиях ишемии* / Погорельый В.Е., Гаевый М.Д., Арльт А.В. и др. // *Экспер. и клин. фармакол.* – 1996. – № 5. – С. 18-20.

УДК 615.31:547.587.52].015:616.681-008.9-092.9:57.008.5

**Л.Е. Назарова, И.Л. Абисалова, Ю.А. Огурцов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Влияние феруловой кислоты на гистоморфологические изменения в семенниках облучённых крыс**

Высокая радиочувствительность мужских половых желез известна давно. Ещё в 1903 году Г. Альберс-Шонберг показал возможность радиационной стерилизации яичек кроликов и морских свинок [1]. Радиочувствительным является зародышевый эпителий, тогда как зрелые сперматозоиды радиорезистентны и даже после облучения в массивных дозах способны к результативному оплодотворению. Облучение в малых дозах ведёт к возникновению мутации в ядерном аппарате зародышевого эпителия семенников, облучение же в больших дозах вызывает его гипоплазию, сужение просвета семенных канальцев и их атрофию, что приводит к временной или устойчивой аспермии [2]. Оценка состояния сперматогенного эпителия может служить показателем эффективности исследуемых радиопротекторов.

Целью работы явилось изучение влияния феруловой кислоты на гистоморфологические изменения в семенниках крыс, облучённых в дозе 5,5 Грей.

Опыты проводили на 30 беспородных крысах-самцах массой 200-220 г, разделённых на 3 группы. Первая группа – интактные крысы, вторая группа – облучённый контроль, третья группа – животные, получавшие за 30 минут до облучения феруловую кислоту. Отбор патологического материала проводили на 60 день после облучения, для этого вырезали кусочки яичек, проводили фиксацию традиционным способом, после чего помещали их в целлоидин и готовили целлоидиновые срезы. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, заключали в балъзам и покрывали покровным стеклом [3].

Результаты исследований показали, что облучение животных приводило к значительным изменениям в гистологической картине срезов семенников по сравнению с интактной группой (рис. 1). Наблюдалось истончение базального, миоидного и волокнистого слоев стенки канальцев, исчезала базофилия сперматогенных клеток, что может свидетельствовать о разрушении радиацией хромосомного аппарата ядер (рис. 2).

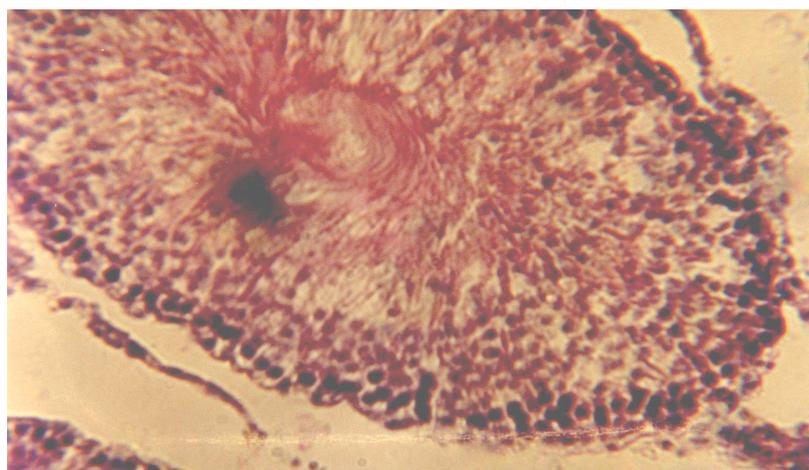


Рисунок 1 – Гистологический срез семенников интактной группы крыс

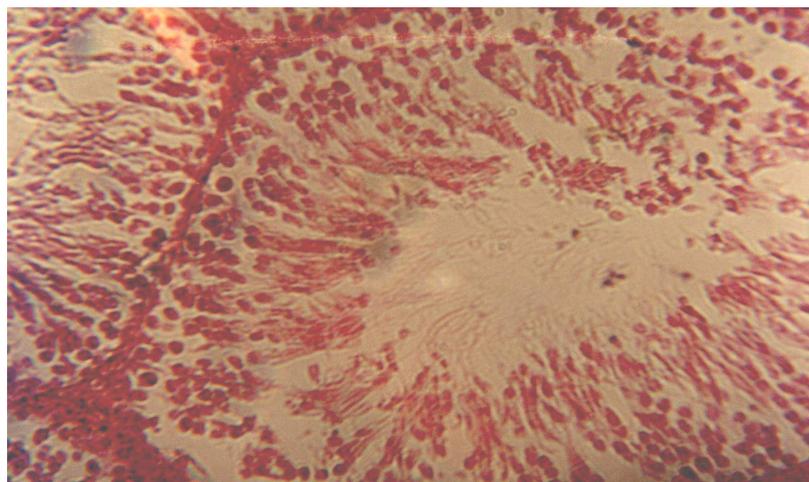


Рисунок 2 – Гистологический срез семенников облучённых крыс

На гистологических срезах семенников крыс, облучённых и получавших феруловую кислоту, сперматогенный слой сохранён по всему периметру среза. Сохранена также базофильная окраска сперматогоний. Количество сперматогенных клеток несколько меньше, чем в интактной группе. В центральной зоне среза семенного канальца содержатся зрелые сперматозоиды (рис. 3).

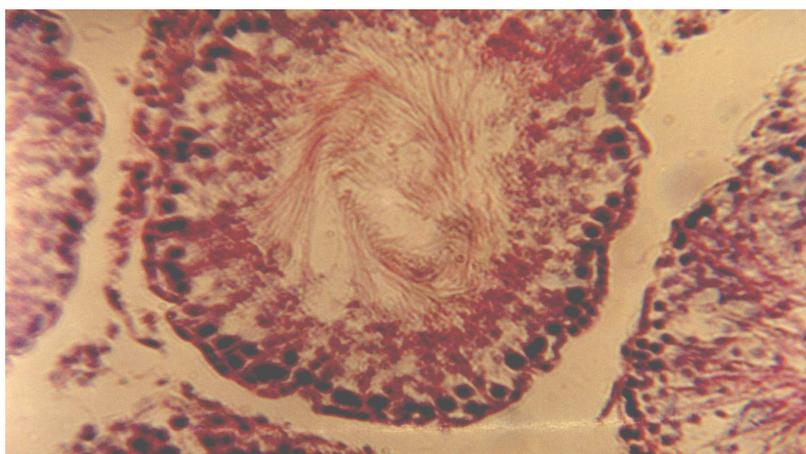


Рисунок 3 – Гистологический срез семенников облучённых крыс, получавших феруловую кислоту в дозе 200 мг/кг

Таким образом, феруловая кислота предотвращала выраженные деструктивные изменения в семенниках крыс, подвергшихся  $\gamma$ -облучению в дозе 5,5 Гр.

#### **Библиографический список**

1. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных: Учеб. для биол. спец. вузов. – 3-е изд., перераб. и доп. / С.П. Ярмоненко. – М.: Высш. шк., 1988. – 424 с.
2. Лучевое поражение (Острое лучевое поражение, полученное в эксперименте) / Под ред. Ю.Б. Кудряшова. – М.: МГУ, 1987. – 230 с.
3. Меркулов, Н.В. Курс гистологической техники / Н.В. Меркулов. – М.: Медицина, 1962. – 362 с.

УДК 615.281.8:615.322

К.А. Нурмухаметова, А.И. Драб, И.С. Погодин, Е.А. Краснов, С.М. Адекенов, Р.Н. Пак

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

Институт фитохимии МОН РК, г. Караганда

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

### Противолямблиозная активность соссюреи изящной экстракта

Актуальность исследования растений рода *Saussurea* связана с поиском высокоэффективных лекарственных средств растительного происхождения противопаразитарного действия [1]. Нами изучены и выявлены как наиболее перспективные источники для получения фитопрепарата противопаразитарного действия такие виды, как с. иволистная и с. солончаковая [2]. С целью расширения сырьевой базы, которая имеет ограниченный запас, нами продолжаются исследования некоторых близких видов растений этого рода.

Объектом исследования служила надземная часть соссюреи изящной (*Saussurea elegans* Ledeb.), собранная в фазу массового цветения в окрестностях г. Аягуза Восточно-Казахстанской области и г. Горно-Алтайска, Республики Алтай. Соссюрея изящная – это один из близких видов с. иволистной, имеет общий ареал, является многолетним травянистым растением, произрастает в луговых, кустарниковых, типчаковых степях, на каменистых склонах [3].

Проведённые фитохимические исследования с. изящной в сравнении с другими исследуемыми нами видов показали близкий качественный и количественный состав биологически активных групп соединений. Нами получен сухой экстракт с. изящной на спирте этиловом 70% для фармакологических исследований, который для введения животным растворяли в 3% растворе спирта этилового.

Для выявления противолямблиозной активности в лаборатории биомоделирования института Фитохимии г. Караганды разработана экспериментальная модель лямблиоза. В эксперименте использовали 50 белых беспородных мышей, массой 13-15 г. Искусственное заражение мышей проводили путем интрагастрального введения в объёме 0,3-0,5 мл взвесью лямблий, приготовленной из содержимого тонкой кишки спонтанно заражённых мышей. При исследовании фекалий мышей через 3 дня цисты лямблий были выявлены у всех заражённых животных.

Мышей разделили на 5 групп по 10 животных. Введение исследуемых образцов осуществляли в течение 5 дней, начиная с 3 дня после заражения. Первая группа – контрольная, без введения препаратов, вторая группа – контрольная с введением 3% раствора спирта этилового, третьей группе вводили раствор препарата сравнения метронидазола в стандартной дозе 25 мг/кг, четвёртой и пятой группе – экстракт с. изящной и с. иволистной дозе 0,08 мг/кг соответственно.

Мыши содержались на обычном рационе вивария, ежедневно осуществлялся контроль за общим состоянием животных.

Паразитологический контроль проводился через 2 дня после лечения. Верхнюю и среднюю треть тонкого кишечника брали на морфологическое исследование, фиксируя в специальной смеси, предназначенной для простейших (6 частей формалина, 6 частей воды, 4 части спирта этилового 96% и 2 части концентрированной кислоты уксусной). Кишечник удерживали в данной смеси в течение 2 часов, затем фиксировали в спиртах различной концентрации, заливали в парафин. Изготовленные срезы, толщиной 5-7 мкм, окрашивали железным гематоксилином по Гейденгайну. Удельную плотность лямблий в условных единицах подсчитывали при 1000-кратном увеличении с использованием сетки Автандилова на 100 точек.

В группах контроля макроскопические исследования показали, что стенка кишки тонкая, белесая. Микроскопически на поперечном срезе видны ворсинки и крипты слизистой тонкого кишечника, выстланные однослойным призматическим каемчатым эпителием, содержащие бокаловидные клетки. Собственная пластинка слизистой представлена рыхлой соединительной тканью, мышечная пластинка плохо различима. Подслизистая основа, мышечная оболочка, серозная оболочка без особенностей. Во всех срезах обнаруживаются лямблии, располагающиеся преимущественно между ворсинками кишечника и не связанные со стенкой кишки.

В третьей группе макроскопические исследования не отличаются от контроля, а микроскопически количество лямблий меньше. Наряду с морфологически не изменёнными лямблиями, имеются простейшие уменьшенных размеров, неправильной формы, с нечётко выраженной клеточной мембраной.

В 4 и 5 группе при получении животными экстрактов с. изящной и с. иволистной микроскопическое исследование показало, что в изученном отделе тонкого кишечника лямблии не обнаружены как в просвете кишки, так и в межворсинчатом пространстве. Также отсутствуют лямблии с изменёнными формами.

Таким образом, в эксперименте *in vivo* выявлено, что сухие экстракты с. изящной и с. иволистной в дозе 0,08 мг/кг оказывают выраженный противолямблиозный эффект, который превосходит широко применяемый в медицинской практике препарат противолямблиозного действия метронидазол.

Исследованный нами вид соссюреи с. изящная может являться производящим растением для получения фитопрепарата противолямблиозного действия наравне с изученным нами ранее с. иволистной.

**Библиографический список**

1. Зольнова, М.А. Клиника и лечение лямблиоза / М.А. Зольнова // *Фельдшер и акушерка*. – 1982. – № 4. – С. 6-7.
2. Нурмухаметова, К.А. Исследование некоторых видов *Сосюреи* как источник противопаразитарного средства: Автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / К.А. Нурмухаметова. – Пермь, 2000. – 23 с.
3. *Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование*. – СПб.: Наука, 1993. – С. 165-170.

УДК 615.454'811.014.015

**О.Э. Оганесян, А.В. Крикова, В.В. Верниковский, Э.Ф. Степанова**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Разработка состава технологии и фармакологическая характеристика согревающего геля с настойкой стручкового перца**

В комплексе средств восстановления физической работоспособности широко применяются различные лечебные мази и гели, а также спортивные кремы для массажа. Они способствуют улучшению мышечного кровотока и лимфообращения, расслаблению скелетных мышц и повышению их эластичности, восстановлению в них нормального обмена веществ, выведению накопившихся в мышцах продуктов метаболизма и снятия болевых ощущений в суставах, мышцах и связках. Возникающие иногда после физических нагрузок мышечные и суставные боли, отёки, являются следствием микротравм сосудов, мышечных волокон, растяжений сухожилий и связок. Лечебное и восстановительное действие мазей, гелей и кремов обусловлено свойствами входящих в их составы компонентов. Некоторые мази вызывают гипертермию (разогревание) тканей, другие, наоборот, охлаждают мышцы и связки или снимают отёк и воспаление. Применение этих средств направлено на локальное обезболивание, уменьшение отёков и воспалительных процессов, рассасывание гематом, восстановление нарушенного кровотока и физической работоспособности в целом. При острых травмах (по крайней мере, в первые двое суток) нельзя применять разогревающие мази и компрессы. В этих случаях показаны средства, оказывающие обезболивающее и противовоспалительное действие. Обычно при свежих травмах используют гели («Троксевазин», «Венорутон» и др.), которые, не разогревая ткани, хорошо всасываются и охлаждают место аппликации. Некоторые мази и кремы используют в виде компрессов на болезненные участки. Вместе с тем, необходимо знать, что каждый человек может по-разному реагировать на различные мази. Для одних людей применяемые средства оказывают выраженный лечебный эффект, для других – менее выраженный, а у некоторых – могут вызвать аллергическую реакцию.

Массажный гель с согревающим эффектом представляет собой мягкую лекарственную форму, имеющую консистенцию и структуру геля.

В качестве препарата сравнения использовали мазь «Финалгон», которая показана при ревматических болях, артрозах без признаков активного воспаления, болей в плечевой и околопозвоночной области, болей в области шеи, радикулите, люмбаго, ишиасе, мышечных болях, связанных с перенапряжением, невралгиях. Однако этот препарат имеет ряд недостатков: его категорически нельзя использовать в первые часы после растяжения или ушиба, а совместное применение с другими мазями или настойками, содержащими ментоловое масло или другие эфирномаслянистые компоненты, может привести к сильнейшим ожогам.

Для оценки первичного и кумулирующего эффекта раздражающих средств на кожу могут быть использованы лабораторные кролики, морские свинки и крысы.

Эксперименты проводили на крысах-самцах массой 250-270 г линии Вистар. Под лёгким эфирным наркозом животным выбривали участки и намечали 4 поля диаметром 2,5 см. Эти участки предварительно трижды обрабатывали 20% водным раствором формальдегида (после полного испарения при каждом воздействии).

Затем на поля с помощью аппликатора накладывали изучаемый гель с согревающим эффектом, препарат сравнения – мазь «Финалгон» – и гелевую основу тонким слоем в дозе 2000 мг/200,0. Поля прикрывались флаanelевыми прокладками для более тесного контакта мазей с кожей животного. Затем в подмышечную область (ямку) животного вводили 0,25% раствор азур-А. Через 5 и 16 часов компрессы удаляли и определяли интенсивность окрашивания полей.

Пользуясь шкалой оценки раздражающего действия по интенсивности окрашивания тканей установили, что изучаемый гель с согревающим эффектом имеет умеренный раздражающий эффект (6 баллов) – наблюдали глубокое равномерное окрашивание. Мазь «Финалгон» имеет выраженный раздражающий эффект (8 баллов) – ишемический центр с выраженным голубым ореолом.

Таким образом, разработанная нами композиция оказывала фармакологический эффект и продемонстрировала определённую комфортность в применении.

Технология данного геля не сложна, т.к. по своей дисперсологической характеристике разработанный нами гидрогель представляет собой раствор действующих компонентов – настойки стручкового перца и сопутст-

вующих, потенцирующих эффект компонентов – раствора нонивалида и раствора никобоксила в гелеобразователе.

Выбор гелеобразователя проводили с помощью биофармацевтических исследований *in vitro*, осуществляемых традиционно с помощью диффузии в желатиновый гель (2,5% концентрации). В качестве реактива при этом был использован хлорид железа (III). Основными испытуемыми гелеобразователями были гидрофильные основы-носители – карбопол, ареспол, марс, КМЦ, полиэтиленоксидная основа (смесь полиэтиленоксидов разной степени полимеризации, аквасорб). В результате проведенных исследований было показано преимущество основ – карбопола, ареспола, марса (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты биофармацевтической оценки гидрофильных основ-носителей по степени высвобождения действующих компонентов**

<b>Основа, входящая в состав композиции</b>	<b>Размер окрашенных зон, мм</b>
Карбопол	10
Ареспол	9
Марс	10
МЦ	5
Аквасорб	7
Полиэтиленоксидная основа	8

Таким образом, выбранный нами состав мазовой композиции обоснован как с позиций биофармацевтических, так и фармакологических.

**Библиографический список**

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 18-22.*

УДК 615.322:582.931.4].015:616-001.8-092.9

**О.А. Оганов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Эффективность суммы сапонинов из листьев форзиции промежуточной при некоторых видах гипоксии**

В предыдущих исследованиях нами была показана кардиотропная и противогипоксическая активность экстракта форзиции промежуточной (*Forsythia intermedia*, сем. Oleaceae – маслиновые) [1,2]. Для дальнейшего изучения фармакологической активности биологически активных веществ (БАВ) форзиции нами была получена сумма сапонинов, действие которой исследовано на нескольких моделях гипоксии.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния суммы сапонинов листьев форзиции промежуточной на продолжительность жизни животных при гиперкапнической и горной гипоксии и зависимости этого эффекта от дозы [3].

Опыты проводили на белых беспородных 48 крысах-самках массой 200-220 г в двух сериях опытов. Животных разделили на 8 групп, по 4 на каждую серию исследований. Одна группа в каждой серии являлась контрольной, три остальные – опытными. Опытным группам вводили изучаемую сумму сапонинов внутривентрально за 20 минут до начала исследований в дозе 20, 50 и 100 мг/кг соответственно. Продолжительностью жизни животных на модели гиперкапнической гипоксии считали временной промежуток с момента создания замкнутого воздушного пространства для животных до момента принятия ими бокового положения, при горной гипоксии – с момента достижения разрежения, эквивалентного 11000 м над уровнем моря, до момента принятия бокового положения животными.

Результаты исследований представлены в табл. 1 и 2.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что продолжительность жизни крыс при гиперкапнической и горной гипоксии возрастает под влиянием суммы сапонинов форзиции. В первой серии опытов наиболее выраженное изменение (соответственно на 31 и 40%) наблюдается при введении доз 20 и 50 мг/кг (различия в их эффектах недостоверны). Во второй серии наибольший эффект показала доза 50 мг/кг (достоверное отличие от доз 20 и 100 мг/кг), увеличивая продолжительность жизни подопытных животных на 191%.

Таблица 1 – Продолжительность жизни животных на модели гиперкапнической гипоксии

№ п/п	Продолжительность жизни, с			
	Контроль	Доза 20 мг/кг	Доза 50 мг/кг	Доза 100 мг/кг
1	1335	1898	1577	1673
2	1398	1840	2295	2283
3	1406	1638	1838	1616
4	1368	1908	2057	1637
5	1388	1824	2004	1692
6	1378	1780	1837	1743
	1378±10	1814±40*	1934±99*	1774±103*

Примечание: \* – достоверно по отношению к контролю ( $P < 0,001$ ).

Таблица 2 – Продолжительность жизни животных при горной гипоксии

№ п/п	Продолжительность жизни, с			
	Контроль	Доза 20 мг/кг	Доза 50 мг/кг	Доза 100 мг/кг
1	15	28	35	30
2	17	29	37	26
3	10	28	36	29
4	8	30	36	28
5	14	32	34	23
6	12	34	32	27
	12±1,3	30±1,0*	35±0,7*	27±1,0*

Примечание: \* – достоверно по отношению к контролю ( $P < 0,001$ ).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что сумма сапонинов листьев форзиции промежуточной эффективна при гиперкапнической и горной гипоксии, причём это действие наиболее выражено наблюдается в дозах 20 и 50 мг/кг.

#### Библиографический список

1. Давыдов, В.С. Изучение кардиотропного действия извлечений из сырья форзиции промежуточной / В.С. Давыдов, Ю.А. Огурцов, О.А. Оганов // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (54; 1999; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 1999. – С. 120.
2. К вопросу об антигипоксическом действии фенольных соединений / Ю.А. Огурцов, В.С. Давыдов, С.А. Рекандт, О.А. Оганов // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (56; 2001; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2001. – С. 146.
3. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М., 2000. – 351 с.

УДК 615.31:547.587.5].015:616.36–002–099–092.9

Ю.А. Огурцов, Л.Е. Назарова, М.Е. Котова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Влияние некоторых производных коричной кислоты на степень морфологических изменений в печени животных с экспериментальным токсическим гепатитом

Заболееваемость гепатитами в последние годы не только не снижается, а, наоборот, заметно растёт. Вместе с тем, арсенал терапевтических лекарственных средств для их лечения весьма ограничен. Большинство лечебных средств обладает узким спектром действия и влияет лишь на отдельные звенья патогенеза болезни. Это обосновывает необходимость поиска высокоэффективных средств лекарственной терапии гепатитов.

Целью работы явилось изучение морфологических изменений в печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом, леченных производными коричной кислоты: 3-фенил(4-гидрокси-3,5-дитретбутил) пропеновая кислота (вещество 1) и 2-(4-гидрокси-3-метокси циннамоиламидо) пропеновая кислота (вещество 2). Объекты исследования были синтезированы на кафедре органической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии. В качестве препарата сравнения был выбран силибор.

Работа выполнена на 70 белых крысах линии Вистар массой 200-250 г. Острый токсический гепатит вызывали путем введения 0,3 мл тетрахлометана ( $CCl_4$ ) в виде 50% масляного раствора внутрь ежедневно в течение

45 дней [1]. Исследуемые вещества вводили животным в дозе 30 мг/кг в течение 45 дней. Морфологическое исследование срезов печени проводили по следующей методике: кусочки ткани печени фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем проводили по спиртам возрастающей крепости, заливали парафином. Срезы изготавливали на санном микротоме и окрашивали гематоксилин-эозином. Изучение гистологических срезов проводили под световым микроскопом, количественно оценивая степень жировой дистрофии и некроза [2].

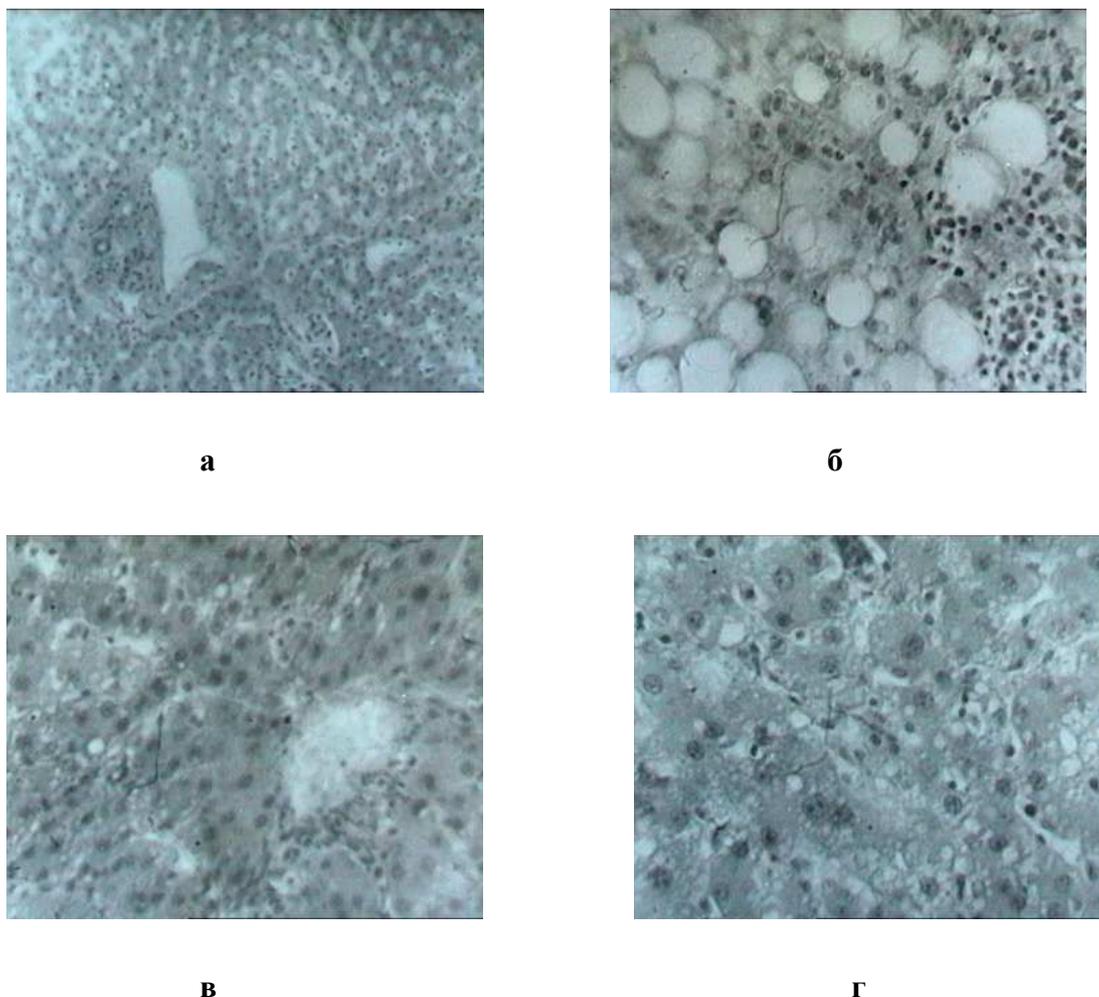
У интактных животных в гистологических срезах печени чётко просматриваются триады, хорошо выражено балочное строение печеночных долек и просматриваются ядра. Цитоплазма клеток гомогенная. В гепатоцитах отсутствуют патологические включения, зернистость и вакуоли (рис. 1а).

Введение животным тетрахлорметана приводит к значительным патологическим изменениям морфологической картины печени, которые выражаются в развитии обширной крупнокапельной жировой и вакуольной дистрофии (рис. 1б).

Силибор, вещества 1 и 2 уменьшали степень патологических изменений в печени, вызванных введением тетрахлорметана.

Наименьшие изменения в морфологическом строении гепатоцитов наблюдались в группе животных, получавших вещества 1 (рис. 1в) и 2 (рис. 1г); при этом сохранялось балочное строение печеночных долек, отсутствовали очаги некрозов, встречались лишь единичные некротизированные гепатоциты. Жировая дистрофия слабо развита. Лечение силибором животных также снижало степень морфологических изменений, однако глубина патологии была более выражена.

Расчёт некротизированных гепатоцитов представлен в табл. 1.



**Рисунок 1 – Гистологическая картина печени крыс: а – интактных; б – получавших  $CCl_4$ ; в – получавших  $CCl_4$ +вещество 1; г – получавших  $CCl_4$ +вещество 2**

Таблица 1 – Количество некротизированных гепатоцитов при введении различных веществ на фоне острого гепатита

№	Вводимое вещество	Процент некротизированных гепатоцитов на 1000 клеток
1	CCl <sub>4</sub>	37,6±3,2
2	Силибор	16,8±2,9
3	1	13,4±2,6
4	2	8,3±2,8

Таким образом, наименьшие морфологические изменения в печени животных, вызванные введением тетрахлорметана, наблюдались в группе крыс, получавших вещества 1 и 2. Во всех опытных группах различия по отношению к контролю достоверны.

#### Библиографический список

1. Лопухин, Ю.М. Экспериментальная хирургия / Ю.М. Лопухин. – М.: Медицина, 1971. – С. 111.
2. Меркулов, Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.

УДК 615.451.015:616.34-009.1-092.9

Ю.А. Огурцов, М.А. Оганова, Е.Ф. Кульбеков

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние экстракта из ясенника ручейного (*Asperula rivularis* Sibth et Smit) на тонус и перистальтику мускулатуры кишечника

Заболевания желудочно-кишечного тракта зачастую сопровождаются явлениями атонии мускулатуры органов этой системы. Атония кишечника может привести к развитию диспептических явлений, вызывать нарушение пищеварения, всасывания питательных веществ и витаминов, изменять микрофлору. Одной из проблем является также послеоперационная атония кишечника, связанная с применением наркотических средств и оперативными вмешательствами на кишечник, желудок. При этом в хирургии для восстановления перистальтики используется прозерин (список А), который обладает большим количеством побочных эффектов.

В связи с этим выявление и изучение веществ, стимулирующих двигательную активность кишечника, является весьма актуальной проблемой.

Целью исследования было изучение влияния экстракта из ясенника ручейного (*Asperula rivularis* Sibth et Smit сем. Rubiaceae) на тонус гладкой мускулатуры кишечника.

Объектом исследования является трава ясенника ручейного, из которой приготавливали водный экстракт. Экстракт в дальнейшем высушивали и использовали для приготовления растворов разной концентрации.

Опыт проводили на изолированном участке тонкого кишечника крысы. Фрагмент кишечника помещали в физиологический раствор Рингера и инкубировали в течение 10 минут. Сокращения кишки регистрировали с помощью фотоэлектрического датчика и отображали на движущейся ленте с помощью механографа. Для выявления эффекта экстракт из ясенника ручейного вводили в физиологический раствор, омывающий кишечник, постепенно увеличивая концентрацию от 0,01 до 0,5 с шагом 0,01%. Наиболее ярко выраженные изменения тонуса мускулатуры кишечника наступали при достижении конечной концентрации 0,5%.

Проводили 2 серии опытов. В первой серии опытов изучали влияние экстракта из ясенника ручейного на тонус и перистальтику интактного кишечника, а во второй серии опытов была смоделирована атропиновая атония. Для моделирования атонии использовался атропин в рекомендуемой для изолированного кишечника концентрации 1:250000 [1].

Оценку тонуса производили в условных единицах, принимая за 0 и за 100 пределы чувствительности измерительного прибора. Все результаты статистически достоверны ( $P < 0,05$ ).

Нами были получены следующие результаты. Под влиянием экстракта из ясенника ручейного тонус интактного кишечника возрастает почти на 52,8±3% (рис. 1). При моделировании атропиновой атонии тонус возрастает на 108% относительно атонированного атропином кишечника и на 4% относительно интактного (рис. 2). Полученные данные представлены в табл. 1.

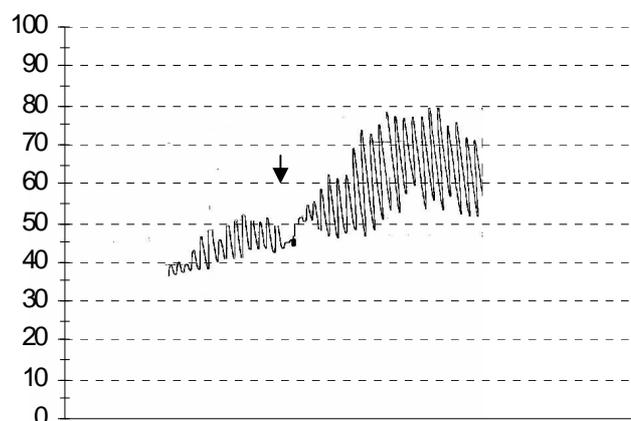


Рисунок 1 – Влияние экстракта из ясменника ручейного на тонус интактного кишечника

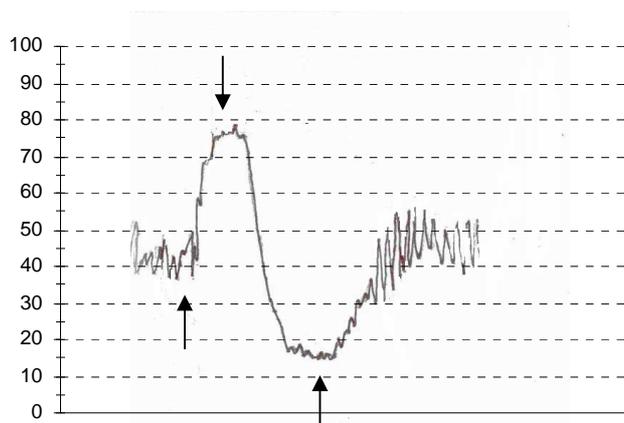


Рисунок 2 – Влияние экстракта из ясменника ручейного на тонус мускулатуры кишечника при моделировании атропиновой атонии

Таблица 1 – Изменение тонуса гладкой мускулатуры кишечника под влиянием экстракта из ясменника ручейного\*

№ п/п	Серия опыта	Тонус		
		до введения экстракта		после введения экстракта
1.	Интактный кишечник	43,7±2,19		66,8±1,74
2.	Атропиновая атония	интактный	введение атропина	введение экстракта
		47,6±0,93	25,5±0,36	49,2±1,3

\*  $P < 0,05$

Таким образом, экстракт из ясенника ручейного вызывает повышение тонуса гладкой мускулатуры интактного кишечника и восстанавливает двигательную активность кишечника при моделировании атропиновой атонии.

#### **Библиографический список**

1. Сернов, Л.Н. *Элементы экспериментальной фармакологии* / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М., 2000. – 287 с.

УДК 61:615:1

**Т.Ф. Одегова, М.В. Томилов, С.С. Швецова, Л.Г. Боронина, В.В. Новикова, Е.В. Буканова**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

### **Поиск противомикробных лекарственных средств среди продуктов органического синтеза**

В связи с широким применением в медицинской практике антибиотиков выросло число патогенных организмов, устойчивых к их действию.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области синтеза и исследования новых противомикробных средств, остаётся актуальной проблема создания новых лекарственных препаратов, активных в отношении устойчивых как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [3].

С целью поиска веществ, обладающих противомикробной активностью (ПМА), нами был проведен скрининг 25 новых соединений в двух рядах: замещённых амидов [2] и енаминопроизводных пивалоилпировиноградной кислоты по  $\alpha$ -карбамидной группе [1].

Определение ПМА соединений производилось методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде, рекомендованным «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», 2000 г. Для всех исследуемых соединений были определены МПК в отношении двух штаммов (*S. aureus* и *E. coli*), у веществ с выраженной активностью были изучены МПК в отношении 6 культур микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *B. cereus*, *P. aeruginosa*).

Из изученных соединений слабую противомикробную активность проявили 15 соединений (МПК 31-1000 мкг/мл и более), высокоактивными оказались 10 соединений. МПК в отношении последних составили: *S. Aureus* – 0,125-1,0 мг/л, *E. coli* – 0,25-3,9 мг/л, *S. epidermidis* – 0,5-3,9 мг/л, *B. subtilis* – 0,125-0,5 мг/л, *B. cereus* – 0,25-7,8 мг/л, *P. aeruginosa* – 62-250 мг/л.

Соединения, проявившие высокую активность по отношению к большинству штаммов микроорганизмов, рекомендованных Фармакопеей, прошли испытание на клинических штаммах микроорганизмов, предоставленных бактериологической лабораторией ОДКБ г. Екатеринбурга. Клинические штаммы микробов, по сравнению с музейными, обладают большей вирулентностью. У них сформированы механизмы устойчивости к некоторым широко используемым антибактериальным препаратам. В связи с этим предоставлялась возможность оценить влияние новых субстанций на встречаемые в клинической медицине изоляты и выявить степень их противомикробного действия на резистентные штаммы.

В частности было изучено влияние 10 соединений на клинические штаммы стафилококков – метициллинчувствительные (MSSA-1,2), метициллинорезистентный (MRSA), коагулазонегативные (SN), ванкомициночувствительные (VS) и ванкомицинорезистентные (VR). Метициллинорезистентный *S. aureus* устойчив к действию всех  $\beta$ -лактамных антибиотиков, в том числе ингибиторозамещённых, макролидов, тетрациклинов, линкосамидов, аминогликозидов.

Помимо этого, изучено действие наиболее активных соединений на штамм *P. aeruginosa*, устойчивый к гентамицину и амикацину, *K. oxytoca*, устойчивый к гентамицину, нетилмицину, кефзолу, клафорану. Данные представлены в табл. 1.

Как и следовало ожидать, вещества обладают большей ПМА в отношении MSSA, чем MRSA. При сравнении ПМА в отношении клинических и фармакопейного штаммов *S. aureus*, выявлено, что МПК всех изученных соединений по отношению к клиническим изолятам превышает таковые в отношении штамма, рекомендованного Фармакопеей не менее чем в 2 раза.

По отношению к изученному штамму *P. aeruginosa* наибольшую активность проявляет соединение 7 КШ (МПК 2,0 мкг/мл). Остальные соединения имеют низкую и среднюю ПМА: МПК составляют 31,3-250 мкг/мл, однако при этом большинство веществ обладает высокой активностью в отношении других клинических штаммов. По отношению к *K. oxytoca* наиболее активным является соединение 4 КШ.

Таблица 1 – МПК высокоактивных соединений по отношению к клиническим штаммам, мкг/мл

№ п/п	шифр	MSSA-1	MSSA-2	MRSA	SN	VS	VR	P. aeruginosa	K. oxytoca
1	1 КШ	7,8	7,8	15,6	125	250	125	62,5	250
2	2 КШ	3,9	1,0	7,8	15,6	125	61,5	250	250
3	3 КШ	15,6	2,0	15,6	15,6	7,8	15,6	250	125
4	4 КШ	0,25	2,0	1,0	15,7	31,3	31,3	31,3	31,3
5	5 КШ	15,6	15,6	31,3	62,5	31,3	62,5	125	125
6	6 КШ	2,0	0,5	1,0	62,5	62,5	125	125	125
7	7 КШ	1,0	2,0	7,8	31,3	15,7	15,7	2,0	62,5
8	8 КШ	3,9	1,0	15,6	125	125	250	125	250
9	9 КШ	0,25	1,0	1,0	15,7	7,8	7,8	15,7	62,5
10	10 КШ	7,8	7,8	31,3	62,5	125	125	125	62,5

Установлено, что среди изученных соединений можно выделить 4 вещества, проявивших высокую ПМА по отношению к клиническим штаммам микроорганизмов. Определена острая токсичность данных веществ (LD<sub>50</sub>) на мышах при пероральном введении. Данные соединения по классификации Н.Ф. Измерова относятся к классу умеренно токсических веществ (LD<sub>50</sub>>5000 мкг/кг).

Таким образом, синтезированные вещества, благодаря высокой биоактивности и низкой токсичности, являются перспективными в плане создания резерва синтетических противомикробных средств.

**Библиографический список**

1. Одегова, Т.Ф. Перспективы создания новых антимикробных препаратов / Т.Ф. Одегова // *Материалы Международной научно-практической конференции, посвящ. 85-ю академии.* – Пермь, 2004. – С. 141-143.
2. Одегова, Т.Ф. Систематизация результатов скрининга бактериостатической активности некоторых групп карбонильных производных / Т.Ф. Одегова, Е.В. Буканова, В.О. Козьминых // *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы: Материалы науч. конф.* – М., 2000. – С. 109.
3. Цефепим: сравнительная оценка эффективности *in vitro* в отношении клинических штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов отделений интенсивной терапии / В.А. Курчавов, А.В. Бирюков, Е.Л.Розатина, Е.Н. Крутских // *Инфекции и антимикробная терапия.* – 2000. – Т. 2, № 6.

УДК 615.31.012:612.824-084

**Т.Е. Онбыш, В.Е. Погорелый, Л.М. Макарова, Н.Е. Слюнькова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Влияние ницерголина на ауторегуляторные реакции сосудов мозга при реперфузионных нарушениях мозгового кровообращения**

Широкое распространение, высокая смертность и инвалидизация населения вследствие цереброваскулярных заболеваний и наиболее их тяжелого проявления - инсультов ставят профилактику и лечение данной патологии в один ряд с самыми актуальными медико-социальными проблемами [1,4].

Особое значение при изучении влияния лекарственных препаратов на параметры церебральной гемодинамики отводится ауторегуляторным реакциям сосудов мозга. Под ауторегуляцией (саморегуляцией) понимают взаимодействие физиологических процессов, непрерывно обеспечивающих адекватное кровоснабжение головного мозга [4]. Реактивность мозговых сосудов отражает деятельность сложного механизма, обеспечивающего функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения, а именно независимость циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности головного мозга как при изменении функциональной активности его ткани, так и при сдвигах показателей системной гемодинамики и показателей кислотно-щелочного равновесия крови [2,5]. Установлено, что этот процесс основан на синергическом взаимодействии ряда регуляторных механизмов – нейрогенного, гуморального, метаболического и миогенного.

Известно, что реперфузия – восстановление кровотока в зоне ишемии, сопровождается рядом процессов, усугубляющих течение инсульта, таких как гиперкининогенез, отёк мозга, дезорганизация клеточного метаболизма и т.д. [1].

Одним из наиболее часто применяемых в России и странах СНГ препаратов при нарушениях мозгового кровообращения является ницерголин, который по химической структуре является аналогом алкалоидов спорыньи и содержит помимо эрголинового ядра бромзамещенный остаток никотиновой кислоты [3]. Подобно дигидрированным производным алкалоидов спорыньи, ницерголин оказывает аденоблолирующее действие. Кроме того, он обладает спазмолитической активностью, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов. Эту особенность препарата связывают с наличием в его молекуле остатка никотиновой кислоты [3]. Учитывая широкое применение ницерголина при нарушениях мозгового кровообращения [1] и

отсутствие данных о его влиянии на ауторегуляторные реакции сосудов мозга, нами проведено экспериментальное исследование эффективности профилактического введения данного препарата при реперфузионных повреждениях в мозге.

Опыты проведены на 20 беспородных крысах-самцах массой 240-280 г с использованием уретан-хлоралозного наркоза. Ницерголин вводили профилактически в дозе 8 мг/кг внутривенно. Мозговой кровотоком измеряли методом водородного клиренса; ишемию мозга моделировали билатеральной окклюзией сонных артерий с последующим снижением системного артериального давления (САД) до 40 мм рт. ст. в течение 12 мин. Ауторегуляторные реакции сосудов мозга проводили дозированным снижением САД до 40 мм рт. ст. кровопусканием [2]. Контрольной группе животных вводили раствор натрия хлорида изотонический в эквивалентном объёме.

Экспериментально установлено, что в контрольной серии опытов в постшемическом периоде наблюдалось нарушение феномена ауторегуляции церебральных сосудов уже при снижении САД до 100 мм рт. ст. – отмечено падение мозгового кровотока относительно исходной величины более чем на  $26,1 \pm 6,4\%$ . При дальнейшем снижении САД мозговой кровотоком продолжал уменьшаться, а при 40 мм рт. ст. происходило выраженное падение мозгового кровотока (более чем на 50%) относительно исходных показателей.

У группы животных, которым вводили ницерголин, мозговой кровотоком не изменялся даже при снижении САД до 60 мм рт. ст. Дальнейшая гипотензия (до 40 мм рт. ст.) также не приводила к истощению компенсаторных механизмов поддержания кровообращения в мозге. Об этом свидетельствует сохранение мозгового кровотока на уровне, близком к исходному. Выполненные исследования свидетельствуют, что ницерголин существенным образом активизирует компенсаторные реакции церебральных сосудов к изменениям САД в условиях ишемических и реперфузионных повреждениях мозга.

Вывод: экспериментально доказано, что профилактическое введение альфа-адреноблокатора ницерголина является эффективным способом поддержания феномена ауторегуляции церебральных сосудов при реперфузионных повреждениях в мозге. Проведённый эксперимент позволяет говорить о возможности комплексного использования данного вазоактивного препарата с лекарственными средствами метаболического типа действия.

#### **Библиографический список**

1. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Гаевый, М.Д. Методика воспроизведения острых изменений артериального давления для изучения регуляторных реакций сосудов мозга / М.Д. Гаевый, В.Е. Погорельский, Ж.В. Санкина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – № 1. – С. 72-74.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14 изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – 540 с.
4. Трошин, В.Д. Острые нарушения мозгового кровообращения / В.Д. Трошин, А.В. Густов, О.В. Трошин. – Нижний Новгород, 2000. – 437 с.
5. Москаленко, Ю.Е. Реактивность мозговых сосудов: физиологические основы, информационная значимость, критерии оценки / Ю.Е. Москаленко // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1986. – № 8. – С. 1027-1037.

УДК 547.745

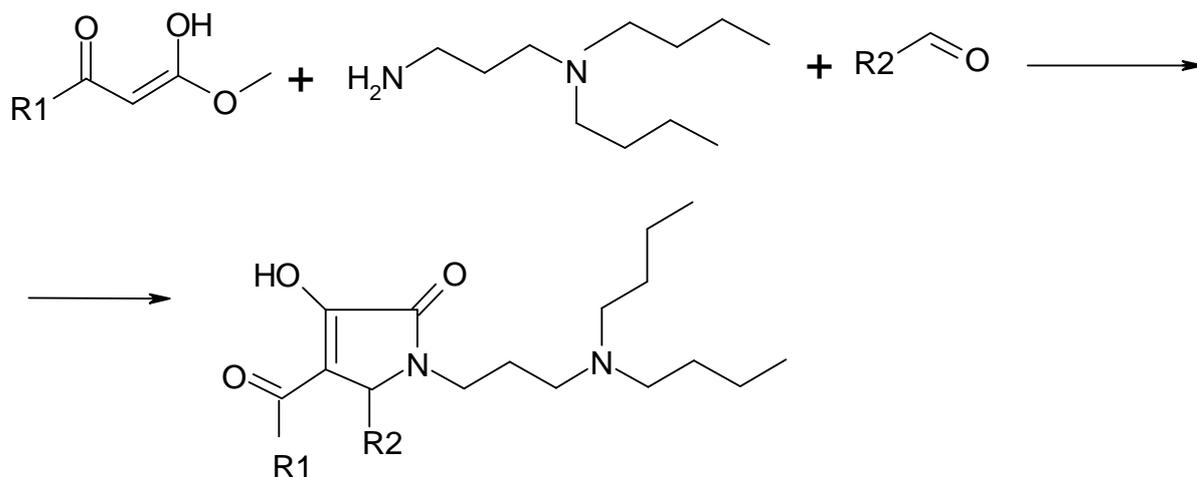
**М.А. Панина, Н.Н. Касимова, М.В. Губанова, В.Л. Гейн, В.В. Юшков**  
Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### **Взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и дибутиламинопропиламина и биологическая активность полученных соединений**

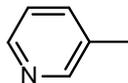
Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о наличии у соединений тетрагидропиррол-2,3-дионового ряда противомикробной, противовоспалительной [1], ноотропной [2] активности.

С целью синтеза новых биологически активных соединений, обладающих ноотропной и антибактериальной активностью, была изучена реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 3-дибутиламинопропиламина.

Проведённые исследования показали, что при взаимодействии указанных реагентов в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-(3-дибутиламинопропил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I-IX).



R1= *n*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (I,II,III,IX), *n*-Cl C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IV,V,VI), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (VII,VIII)

R2= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (I,IV,VII), *n*-MeO C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II,V), *n*-Br C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (III,VI,VIII),  (IX)

Структура полученных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.

В ИК спектрах соединений I-IX наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной (1680-1689 см<sup>-1</sup>) и кетонной карбонильной группы (1609-1611 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений I-IX присутствуют мультиплеты протонов двух первых метиленовых групп дибутиламинопропильного остатка: метиленовой группы в положении 2 – при 1,64-1,65 м.д. (C<sub>(2)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) и 1,66-1,90 м.д. (C<sub>(2)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), метиленовой группы в положении 1 – при 2,75-2,81 м.д. (C<sub>(1)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) и 3,42-3,46 м.д. (C<sub>(1)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); сигналы остальных протонов метиленовых групп дибутиламинопропильного остатка при 2,67-2,76 м.д., сигналы протонов метильных групп при 0,84-1,51 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла при 5,22-5,28 м.д., а также группа линий ароматических протонов в области 6,82-7,83 м.д.

*Влияние на поведенческую активность мышей в открытом поле.* Т.к. производные 1-диалкиламиноалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она проявляют различные виды нейротропной активности, представляло интерес изучить общее действие полученных веществ на нервную систему.

С этой целью исследовано влияние соединения IX на поведение мышей в открытом поле (И.П. Лапин, 1995). Использовали беспородных белых мышей обоего пола массой 16-22 г.

Исследуемое соединение вводили перорально, в виде взвеси в 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг. Тестирование проводилось через 1 час после введения вещества. Регистрировали показатели: количество пересечённых квадратов (п), количество осмотренных отверстий (о), количество вертикальных стоек (в), груминг (гр), количество горошин (г) (табл. 1). Контрольным животным вводили эквивалентные количества крахмальной слизи.

Таблица 1 – Влияние соединения IX на поведенческую активность мышей

Соединение	П	О	В	ГР	Г
Контроль	40,5±5,5	22,0±4,0	2,5±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
IX	64,7±11,1*	23,0±4,0	7,3±2,3*	0,0±0,0	0,0±0,0

Примечание: \* – достоверно отличается от контроля при  $p \leq 0,05$ .

Согласно проведённым исследованиям, соединение IX стимулирует повышение спонтанной двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения мышей в открытом поле.

*Ноотропная активность.* Соединение VI было исследовано на наличие ноотропной активности [3]. Опыты проводили на беспородных белых крысах массой 150-200 г. Подопытным животным соединение вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальной слизи, а животным контрольной группы – эквивалентные количества крахмальной слизи.

Результаты эксперимента представлены в табл. 2. Опыты показали, что соединение VI обладает антиамнестическим действием на уровне пирацетама.

Таблица 2 – Антиамнестическое действие соединения VI

Соединение	Первый день		Второй день		$\Delta (T_1 - T_2)$
	Время в тёмном отсеке ( $T_1$ )	% крыс, зашедших в темный отсек	Время в темном отсеке ( $T_2$ )	% крыс, зашедших в тёмный отсек	
контроль	149,7±2,8	100,0±0,0	150,2±5,1	100,0±0,0	-1,5±4,5
VI*	157,7±9,4	100,0±0,0	48,0±30,3	33,3±2,1	109,7±27,6
пирацетам	161,7	100,0±0,0	31,5	40*	130,2±10,4*

Примечание: \*-достоверно отличается от контроля при  $p \leq 0,05$ .

Учитывая полученные результаты, следует признать целесообразным дальнейший поиск соединений, обладающих данными видами активности, в ряду 1-(3-дибутиламинопропил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 04-03-96042.

#### Библиографический список

1. Синтез и биологическая активность 1,5-диарил-3-ариламино-4-карбоксиметил-2,5-дигидропиррол-2-онов и 1,5-диарил-4-карбоксиметил-тетрагидропиррол-2,3-диононов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, В.Э. Колла, Н.А. Попова // Хим.-фармац. журн. – 1993. – Т. 27, № 5. – С. 42-45.
2. Синтез и фармакологическая активность 5-арил-4-ацетил-1-карбоксиялкилтетрагидропиррол-2,3-диононов / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Н.Ю. Порсева и др. // Хим.-фармац. журн. – 1997. – Т. 31, № 5. – С. 33-36.
3. Лоскутова, Л.В. Активация мидантаином воспроизведения следа памяти у крыс / Л.В. Лоскутова, Р.Ю. Ильиченко // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 4. – С. 34-38.

УДК 371.71:612.821.2

**И.К. Парфенова, М.С. Иванова, А.Ф. Щекин**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние дозированной нормобарической гипоксии на логическую память и переключение внимания у студентов I курса

Данная работа продолжает исследование психологических показателей студентов до и после тренировок по задержке дыхания. Создаваемая искусственно дозированная, кратковременная гипоксия оказывает тренирующее и адаптирующее влияние на организм. При этом достигается стимуляция биосинтетических процессов в системах транспорта, регуляции и энергообеспечения организма. В системах транспорта происходит разрастание сосудистой сети (ангиогенез) в лёгких, сердце, головном мозге. В регуляторных системах увеличивается активность ферментов, ответственных за синтез гормонов и медиаторов. В системах энергообеспечения увеличивается количество митохондрий. Всё это приводит к стимуляции синтеза белка и нуклеиновых кислот в нейронах и глиальных клетках головного мозга. В результате облегчается переход кратковременной памяти в долговременную.

Исследование проводилось на студентах I курса фармакадемии. Всего обследовано 60 человек. Дозированная нормобарическая гипоксия (ДНГ) достигалась путём задержки дыхания на вдохе и выдохе 2 раза в день и дополнительно на занятиях физкультуры в течение 3 недель. В среднем время задержки на вдохе составляло 40 сек., на выдохе – 30 сек.

Психологические показатели проверяли, используя тесты:

- 1 – для оценки логической памяти;
- 2 – для оценки переключения внимания.

В первом случае студенты запоминали пары слов в течение 30 секунд, а затем воспроизводили их в течение 3 минут (пример: пара-два; физика – наука; глава – роман и т.д., всего 10 пар). Для оценки переключения внимания предлагали 3 разные дроби, с которыми надо было произвести следующие операции: числитель и знаменатель сложить; полученная сумма будет числителем следующей дроби, а знаменатель числителем первой. За 1 минуту необходимо написать как можно больше таких дробей.

После 3-х недельной тренировки показатели логической памяти и переключения внимания достоверно увеличивались ( $P < 0,05$ ): логическая память на 18%, переключение внимания на 33%. Полученные данные представлены в табл. 1 и рис. 1.

Таблица 1 – Влияние дозированной нормобарической гипоксии на показатели логической памяти и переключения внимания

Количество слов	Логическая память			Количество цифр	Переключение внимания		
	контроль	опыт	%		контроль	опыт	%
	14,0	18,4	18		12,3	18,1	33
	p<0,05			p<0,05			

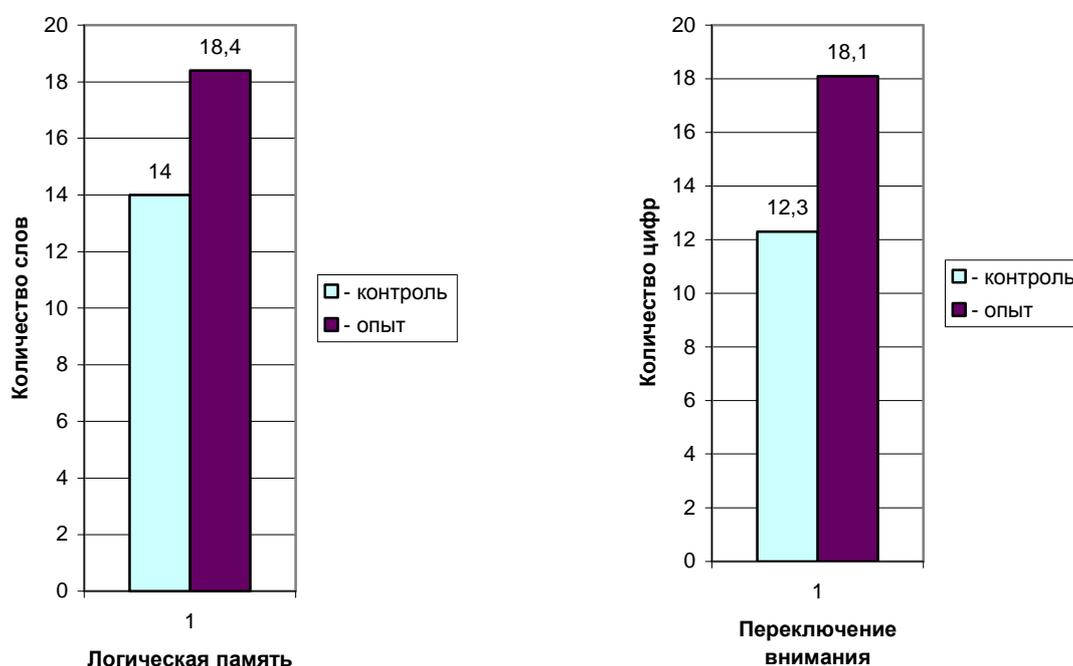


Рисунок 1

Использование дозированной нормобарической гипоксии повышает адаптационные возможности студентов первокурсников, которые более уязвимы по сравнению со старшекурсниками. Это связано с ломкой динамического стереотипа ВВД в результате резкой смены жизненного уклада. Полученные данные позволяют рекомендовать ДНГ для оздоровления и тренировки механизмов адаптации студентов.

**Библиографический список**

1. Закончиков, К.Ф. Адаптация, гипоксия, здоровье / К.Ф. Закончиков. – М.: Медицина, 1987. – 287 с.
2. Влияние дозированной нормобарической гипоксии на адаптационные возможности студентов / И.К. Парфенова, В.А. Макаров, М.С. Иванова и др. // Здоровье студентов: Сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. 17 ноября 1999 г. – М., 1999. – С. 37.
3. Бельченко, Л.А. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения / А.А. Бельченко // Соровский обзорный журнал. – 2001. – Т. 7, № 7. – С. 33-39.
4. Макаров, В.А. Здоровье. Защитные системы и силы организма / В.А. Макаров. – Пятигорск, 1999. – 207 с.
5. Римский, Р.Р. Альманах психологических тестов / Римский Р.Р., Римский С.А. – М.: КСП, 1995. – 400 с.

УДК 615.22:615.3:546

**В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков****НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград  
Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград****Противоаритмическое действие производных толибута**

Нарушения сердечного ритма представляют собой актуальную проблему современной кардиологии, так как они могут явиться причиной грозных осложнений, вплоть до внезапной смерти. Имеющиеся в клинике антиаритмические препараты не всегда оказываются достаточно эффективными, способны проявлять собственную аритмогенную активность и оказывать отрицательный инотропный эффект. В связи с этим представляется важным поиск лекарственных препаратов с антиаритмической и противофибрилляторной активностью.

Известно, что гамма-аминомасляная кислота и вещества ГАМК-позитивного ряда обладают противоаритмическим действием. В экспериментах на изолированных сердцах крыс, перфузируемых по Лангендорфу, ГАМК повышает пороговые дозы аконитина, вызывающие желудочковую тахикардию, фибрилляцию и остановку сердца. Гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) при внутривенном введении уменьшает частоту возникновения и продолжительность аритмий, повышает пороговую аритмогенную дозу строфантина. Фенибут и пир-ацетам устраняют и предупреждают развитие желудочковой экстрасистолии и тахикардии, пикамилон в условиях окклюзии коронарной артерии снижает выраженность и продолжительность тахикардии и экстрасистолии. В связи с вышеизложенным, представляется перспективным поиск веществ с антиаритмической и противофибрилляторной активностью среди веществ этого ряда, что и послужило целью настоящего исследования.

Эксперименты проведены на наркотизированных (этамилал-натрия 40 мг/кг, внутривенно) кошках массой 3,2-4,2 кг и крысах массой 180-220 г. Реперфузионные желудочковые нарушения сердечного ритма моделировали путём 30-ти минутной окклюзии с последующей реперфузией нисходящей ветви левой коронарной артерии у кошек [1].

Аконитиновую модель нарушений сердечного ритма воспроизводили на наркотизированных (этамилал-натрия 40 мг/кг, внутривенно) нелинейных крысах массой 180-200 г. непрерывной инфузией аконитина 2 мкг/0,1 мл/мин [1].

Хлоридкальциевую модель получали на наркотизированных нелинейных крысах массой 180-200 г внутривенным введением хлорида кальция в дозе 200 мг/кг 10% раствора [1].

В работе были использованы толибут и его производные – никотинат, малат, глутамат и цитрат толибута в дозе 15 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали верапамил и обзидан в дозе 0,25 мг/кг, новокаи-намид в дозе 40 мг/кг.

В контрольной группе животных после реперфузии в 100% случаев наблюдались нарушения сердечного ритма, в том числе в 83,3% случаев фибрилляции желудочков с последующей гибелью животных.

В группе животных, получавших до окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА) верапамил, реперфузионные фибрилляции желудочков возникали в 33,3% случаев, т.е. в 60,6% случаев верапамил защищал миокард от реперфузионных повреждений, достоверно снижая процент погибших животных на 60 по сравнению с контрольной группой. Обзидан в дозе 0,25 мг/кг внутривенно предупреждал возникновение фибрилляций желудочков в 33,3% случаев (у 2 животных из 6), гибель животных наблюдалась в 16,7% случаев, что составило 20% относительно контрольной группы.

Толибут в дозе 15 мг/кг внутривенно за 10 минут до окклюзии предотвращал возникновение фибрилляций желудочков в 66,7% случаев (у 4 животных из 6). Гибель животных регистрировалась в 33,3% случаев. В группах, получавших перед перевязкой коронарной артерии глутамат толибута в дозе 15 мг/кг, фибрилляции желудочков сердца и гибель наблюдались в 16,7% случаев (у 1 животного из 6). Цитрат толибута в 66,6% случаев оказывал противофибрилляторное действие, гибель животных в этой группе наблюдалась в 16,7% случаев. Предварительное введение малата и никотината толибута в дозе 15 мг/кг предотвращало возникновение фибрилляций и гибель животных в 50% случаев (в 3 случаях из 6).

На аконитиновой модели в контрольной группе животных нарушения сердечного ритма наступали через  $4 \pm 0,5$  мин после начала инфузии аконитина, фибрилляции желудочков с летальным исходом наблюдались через  $6,6 \pm 1,0$  и  $9,3 \pm 1,4$  мин. В группе животных, получавших перед началом инфузии аконитина новокаи-намид, нарушения сердечного ритма были зафиксированы через  $8,1 \pm 1,3$  мин, фибрилляции через  $17,6 \pm 2,1$  мин, гибель животных наступала через  $24,9 \pm 2,5$  мин от начала введения аконитина. Исследуемые препараты не оказывали противоаритмического действия на данной модели нарушений сердечного ритма, время наступления аритмии, фибрилляции и гибели животных практически не отличалось от показателей контрольной группы и значительно уступало показателям группы животных, получавших препарат сравнения новокаи-намид.

На хлоридкальциевой модели нарушений сердечного ритма в контрольной серии экспериментов в 80% случаев наблюдались фибрилляции желудочков, которые заканчивались летальным исходом. Верапамил в дозе 0,25 мг/кг в 60% случаев предотвращал нарушения ритма и гибель животных, вызванные введением хлорида

кальция. Наиболее активными соединениями на данной модели аритмии были цитрат толибута – аритмии возникали в 36,6% случаев и заканчивались летальным исходом в 27,2% случаев (у 3 животных из 11) никотинат и малат толибута – антиаритмический эффект этих соединений сопоставим с препаратом сравнения верапамилом.

Таким образом, новые аналоги толибута обладают выраженной противоаритмической активностью на реперфузионной модели нарушений сердечного ритма. Существенную роль в механизме развития реперфузионных аритмий играют токсические эффекты активных форм кислорода и перекисного окисления липидов мембран, приводящие к перегрузке клеток миокарда кальцием, активации протеолитических ферментов, которые повреждающе действуют на кардиомиоциты. Известно, что ГАМК и ее аналоги обладают антиоксидантной активностью, что является, на наш взгляд, одним из возможных механизмов, обеспечивающих противоаритмический эффект новых производных толибута на данной модели аритмии.

Аконитин модифицирует быстрые натриевые каналы миокардиальных клеток, что приводит к нарушениям ритма смешанного предсердно-желудочкового типа. Исследуемые производные толибута не проявляют антиаритмического действия на данной модели аритмий, что можно объяснить отсутствием влияния их на натриевые каналы миокардиальных клеток.

Механизм аритмогенного действия хлорида кальция сложен, однако одним из ключевых звеньев является перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция. Антиаритмическое действие производных толибута на хлорид-кальциевой модели аритмий реализуется, по-видимому, через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, сопряжённые с G-белками, которые могут блокировать Ca<sup>2+</sup>-каналы, предотвращая избыточное поступление Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоциты.

#### **Выводы**

1. Толибут и его производные обладают выраженным противоаритмическим эффектом на реперфузионной модели аритмий.
2. На аконитиновой модели нарушений сердечного ритма антиаритмического эффекта у производных толибута не обнаружено.
3. Цитрат, никотинат и малат толибута проявляют сопоставимый с препаратом сравнения верапамилом антиаритмический эффект на хлоридкальциевой модели аритмий.

#### **Библиографический список**

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – М.: Ремедиум, 2000. – С. 209-216.

УДК 615.281.8:615.454.2

**А.Ю. Петров, А.Л. Коваленко, А.В. Махаджу, С.С. Григорян, М.Г. Романцов**

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва

### **Исследование противовирусной эффективности суппозиториев циклоферона**

Генитальный герпес (ГГ) – один из самых распространённых видов инфекционных патологий человека, который сохраняется на протяжении всей жизни и его влияние выходит за рамки физических симптомов, включая и психосексуальное воздействие.

Лечение ГГ до сих пор представляет значительные методологические и практические трудности. Это вызвано длительной персистенцией и развитием резистентности вируса герпеса к лекарственным препаратам.

Отмечается высокая контагиозность ГГ среди ВИЧ-инфицированных. Нарушение иммунного ответа – важнейшее звено в патогенезе ГГ. Как правило, заболевание протекает на фоне подавления иммунных реакций: отмечаются снижение общего количества Т- и В-клеток, изменение их функциональной активности, нарушения в макрофагальном звене иммунитета, в системе интерферона.

Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета – одно из направлений в комплексной терапии ГГ.

Учитывая особенности патогенеза ГГ, наиболее целесообразным для достижения терапевтического эффекта является использование местных препаратов с различным механизмом действия. Преимуществами локальной терапии являются минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения.

Циклоферон обладает широким спектром фармакологической активности – противовирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей. Показана высокая эффективность таблетированной и инъекционной формы циклоферона при наиболее массовых заболеваниях, таких как кишечные заболевания, дисбактериоз. Выявлено иммунокорректирующее действие циклоферона на фоне вторичного иммунодефицита (герпес, гепатит, ОРЗ).

Совокупность вышеприведённых данных указывает на актуальность и целесообразность разработки комплексного препарата местного действия в виде вагинальных суппозиториев.

Цель настоящего исследования – изучение эффективности вагинальных суппозитория комплексного препарата циклоферон с антисептиком.

Модель ГГ воспроизведена на морских свинках – самках по методике L.R. Stanberry. Интравагинальная модель ГГ морских свинок наиболее адекватна ГГ человека, имеет ряд сходных признаков: естественный путь заражения, самоограничение первичного вульвовагинита, ассоциацию с неврологическими и урологическими симптомами и др. Для инфицирования использован вирус простого герпеса HSV-2 штамм MS.

Морские свинки были разделены на три группы. Контроль вируса – морские свинки, заражённые HSV-2. Опытная группа – морские свинки, заражённые HSV-2 + лечение циклофероном. Контроль – морские свинки, не заражённые HSV-2, получавшие лечение.

На третьи сутки после заражения у животных контрольной группы (контроль вируса) проявлялись выраженные признаки первичной генитальной герпетической инфекции: покраснение или синюшность, припухлость или отёчность наружных половых органов у всех животных, наличие мелких везикул. В данной группе у всех животных на 4-й день после заражения мелкие везикулы прогрессировали в крупные, превращаясь в множественные везикуло-язвенные поражения и пустулы на 5-8 день, с последующей мацерацией или образованием плотных геморрагических или гнойных корок на 8-10 день. У 60% животных на 5-7 день развивалась транзиторная задержка мочеиспускания. Первые симптомы уменьшения интенсивности клинических признаков инфекционного процесса наблюдаются на 7-8 день после заражения. Полное заживление поражений наружных половых органов определялось на 15-17 день.

В опытной группе животных лечение проводили через 48 часов после заражения, когда проявлялись выраженные признаки ГГ, по одному суппозиторию циклоферона с антисептиком два раза в день 10 дней. Уже на второй день лечения после введения третьей свечи у животных определяется тенденция к затуханию инфекционного процесса и прерывается прогрессирование клинических признаков заболевания. Полное выздоровление животных наступает на 7-8 день применения суппозитория циклоферона с антисептиком.

В третьей группе животных (контроль препарата), не заражённых вирусом, получавших суппозитории циклоферона для оценки безопасности лекарственной формы, в течение всего периода применения препарата (10 дней) не наблюдалось болезненности и сопротивления животных, раздражения и покраснения слизистой.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии нежелательных побочных реакций на препарат и безопасности лекарственного средства циклоферон с антисептиком, суппозитории вагинальные на экспериментальных моделях.

Сравнительный анализ результатов исследований показал, что применение препарата циклоферон, суппозитории вагинальные с антисептиком при лечении ГГ морских свинок сокращает продолжительность заболевания на 40-50% и предотвращает развитие грубых поражений, остаточных рубцов и спаек слизистой наружных половых органов.

#### **Библиографический список**

1. Иммунотерапия рецидивирующего простого герпеса (клиническое и электронно-микроскопическое исследование) / С.А. Масюкова, А.Ю. Резайкина, В.И. Гребенюк и др. // Бюл. Заболевания, передаваемые половым путем. – 1995. – № 2. – С. 27-30.
2. Линимент циклоферона в терапии заболеваний, передающихся половым путем: Рекомендации для врачей / Ф.И. Еришов, А.Л. Коваленко, В.И. Исаков и др. – СПб: Аполлон, 1999. – 32 с.
3. Ashsley, R. Immune responses to genital herpes infection / R. Ashsley // *Advances in Host Defence Mechanisms*. – 1992. – Vol. 2. – P. 201-238.
4. Corey, L. Prevention of herpes simplex virus type 2 transmission with antiviral therapy / Corey L., Ashsley R. // *Herpes*. – 2004. – Vol. 3. – P. 170-174.
5. Strand, A. Long-term suppressive therapy for genital herpes in the immunocompetent host / A. Stand // *Herpes*. – 1997. – Vol. 1. – P. 25-27.

УДК 615.2/3:547.022:541.2].001.24

**А.В. Погребняк, А.А. Глушко, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь, Т.Н. Сысоева,  
Е.В. Гончаров, И.А. Поснов, А.А. Забозлаев**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### **Комплексный метод прогнозирования фармакологического действия и биофармацевтических свойств биологически активных веществ**

Предложена модель оценки количественной связи структура – биологическая активность (MSpace) основанная на сравнении трёхмерного распределения электронной плотности в молекулах биологически активных веществ. Для расчёта распределения электронной плотности использованы как полуэмпирические, так и неэмпирические (*ab initio*) квантово-химические методы [1].

Исходными данными для прогнозирования служили координаты атомов в молекуле и набор собственных векторов молекулярных орбиталей либо матрица плотности. Для оптимизации параметров модели и для прогнозирования биологической активности использована база данных структур лекарственных препаратов. База данных содержит трёхмерные структуры веществ, их физико-химические дескрипторы, в том числе собственные векторы молекулярных орбиталей, используемые в данном методе, а также количественную информацию о фармакологической активности веществ [2].

#### Модель MSpace

В основе данного алгоритма прогнозирования биологической активности лежит модифицированный нами метод потенциальных функций [2,3]. Результатом прогноза является значение логарифма обратной среднетерапевтической дозы данного вещества, необходимой для проявления прогнозируемой активности. Мера фармакологической активности аппроксимируется с помощью потенциальной функции:

$$P_i = \sum_{j=1}^m k_j f(r_{ij}) \quad (1)$$

где  $P_i$  – значение потенциальной функции для  $i$ -го препарата;  $k$  – вектор нормировочных множителей;  $m$  – количество активных препаратов;  $r$  – матрица дистанций;  $f$  – функция распределения;  $i$  – номер препарата в обучающей выборке;  $j$  – номер препарата в активной подгруппе обучающей выборки.

В качестве функции распределения была использована экспоненциальная функция. Функция имеет параметр сглаживания, который может варьироваться для оптимизации модели:

$$f(r) = e^{(-\sigma r^2)} \quad (2)$$

где  $r$  – радиальная координата;  $\sigma$  – параметр сглаживания (характеризует относительную степень разброса структурных требований для данного вида активности).

Для оценки степени сходства молекулярных структур используется сравнительный анализ молекулярного поля (CoMFA). В классическом методе CoMFA для генерации дескрипторов молекулярной структуры используется трехмерная матрица значений электронной плотности, электростатического потенциала или других полей [4]. Используемый нами метод сравнения отличается тем, что вычисляются дистанции в функциональном пространстве функций распределения электронной плотности. В качестве метрики данного пространства используется величина ( $r$ ):

$$r = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} (\rho_2 - \rho_1)^2 dx dy dz \quad (3)$$

где  $\rho_1, \rho_2$  – функции распределения электронной плотности в двух сравниваемых молекулах.

Данный интеграл зависит от расположения молекул. Для его расчёта используется выравнивание молекул, соответствующее минимуму данной величины ( $r$ ). Поиск минимума производится с использованием градиентного метода. При этом варьируются 6 параметров: смещения молекулы вдоль координатных осей  $x, y$  и  $z$  и поворот вокруг осей координат ориентируемой молекулы ( $\alpha, \beta$  и  $\gamma$ ).

Ускоренный поиск оптимального взаиморасположения молекул производится на основе метода Monte Carlo в сочетании с градиентным методом.

Для упрощения расчётной схемы и ускорения расчёта в процессе оптимизации вместо величины  $r$  используется интеграл произведения электронных плотностей ( $Q$ ):

$$Q = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \rho_2 \rho_1 dx dy dz \quad (4)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} (\rho_2 - \rho_1)^2 dx dy dz =$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \rho_2^2 dx dy dz - 2 \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \rho_2 \rho_1 dx dy dz + \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \rho_1^2 dx dy dz \quad (5)$$

то при варьировании взаиморасположения молекул изменяется только интеграл произведения электронных плотностей. Минимум величины  $r$  соответствует максимуму величины  $Q$ . Поэтому процесс оптимизации интеграла произведения плотностей ( $Q$ ) направлен на максимизацию. Оптимизация градиентным методом производится с аналитическим расчётом производных.

На рис. 1 приведён пример выравнивания в пространстве молекул морфина и промедола (агонисты морфинановых рецепторов), показана карта распределения произведения электронных плотностей двух молекул, позволяющая визуализировать зоны сходства электронных структур. Выравнивание проводилось с использованием метода Monte Carlo в сочетании с градиентным методом путем максимизации величины  $Q$ . Процесс поиска глобального максимума функции  $Q$  для данных двух молекул занял 11 сек. на компьютере с процессором Intel 2 ГГц (1 Гб ОЗУ).

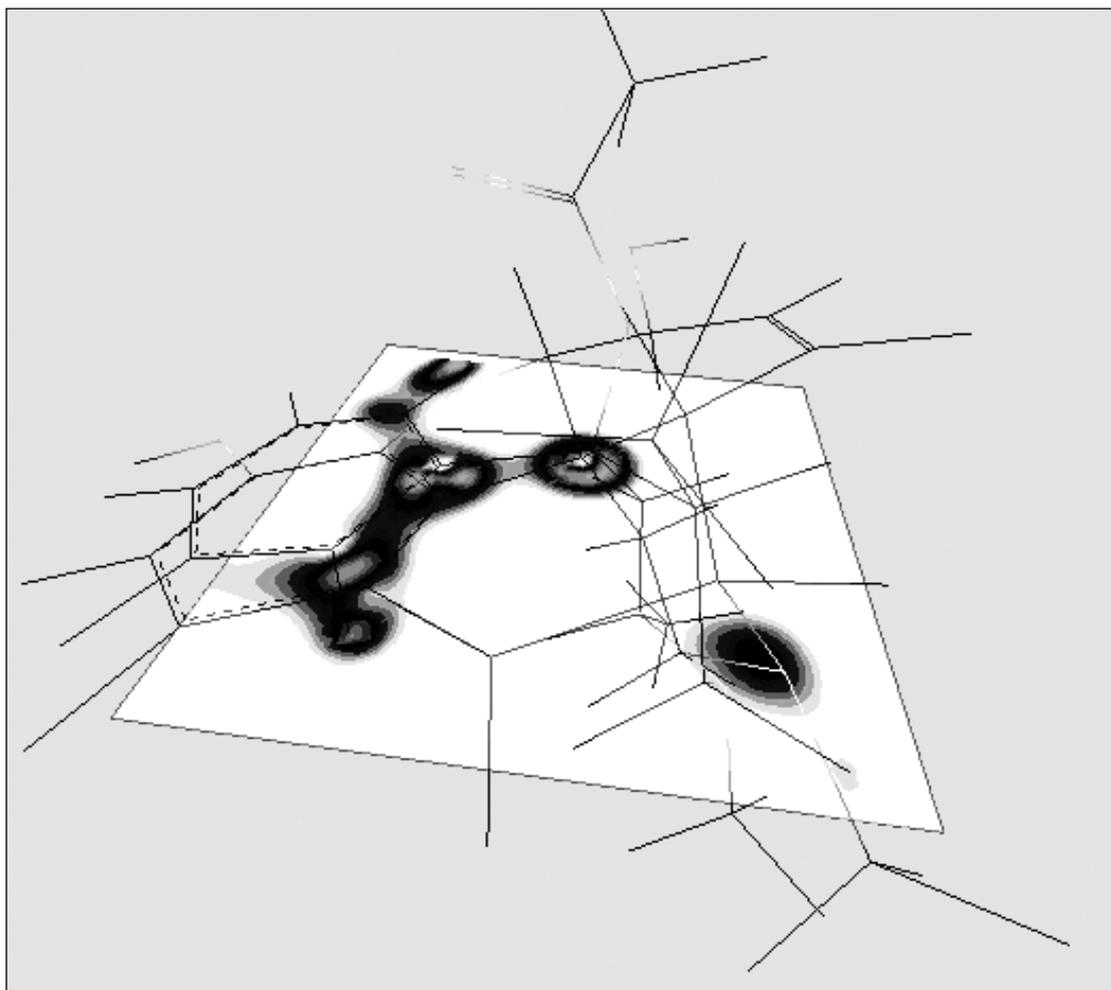


Рисунок 1 – Сравнение структур молекул морфина и промедола и карта распределения величины  $\rho_1 \rho_2$  (произведение электронных плотностей) в плоскости среднего цикла

На основе расположения молекул с максимальной величиной  $Q$  рассчитывается дистанция  $r$ . Таким образом производится парное сравнение молекул и вычисление матрицы дистанций  $r_{ij}$

$$r_{i,j} = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} (\rho_i - \rho_j)^2 dx dy dz \quad (6)$$

#### Оптимизация параметров модели MSpace

В качестве параметра оценки качества модели была использована стандартная ошибка прогноза ( $S_{\text{PRESS}}$ ), определяемая методом скользящего контроля. Модель MSpace имеет ряд параметров: параметр сглаживания потенциальной функции ( $\sigma$ ) и коэффициенты  $k$  для потенциальной функции (1). Поскольку  $S_{\text{PRESS}}$  возрастает и убывает вместе с суммой квадратов расхождений прогнозирования (в иностр. лит. – discrepancy, PRESScv), то проводилась оптимизация параметров, направленная на минимизацию PRESScv:

$$\text{PRESS}_{\text{cv}} = \sum_{i=1}^n \left( \left( \sum_{j=1}^m k_j f(r_{ij}) \right) - A_i \right)^2 \quad j \neq i \quad (7)$$

где  $k$  – вектор нормировочных множителей;  $r$  – матрица дистанций;  $f$  – функция распределения;  $m$  – количество активных препаратов;  $n$  – количество препаратов в обучающей выборке;  $i$  – номер препарата в обучающей выборке;  $j$  – номер препарата в активной подгруппе обучающей выборки;  $A_i$  – фармакологическая активность  $i$ -го препарата из обучающей выборки.

#### Прогнозирование биологической активности

Для прогнозирования биологической активности исследуемого вещества производится парное сравнение структуры его молекулы со структурами молекул активной подгруппы (расчёт дистанций по вышеприведенному алгоритму) и расчёт логарифма обратной среднетерапевтической дозы на основе оптимизированной потенциальной функции (1).

Предлагаемый подход к сравнению молекулярных структур может быть использован также и для кластерного анализа, т.к. входными данными последнего могут быть не только векторы, но и матрица дистанций [5].

Также возможна модификация данного метода с использованием оптимизируемой взвешивающей функции, определяющей значимость различных областей пространства для определения молекулярного сходства:

$$r_{i,j} = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} W^2 (\rho_i - \rho_j)^2 dx dy dz \quad (8)$$

где  $W$  – взвешивающая функция, зависящая от вида биологической активности.

Взвешивающая функция используется при расчёте интеграла  $r$ , а целевой функцией её оптимизации является PRESScv. В настоящее время работа направлена на определение вида взвешивающей функции, а также оптимального с точки зрения времени метода вычисления интеграла (9).

В настоящее время на кафедре физической химии завершается разработка компьютерной программы, предназначенной для управления базой данных химических веществ, биологических активностей, других сопутствующих объектов, а также качественных и количественных связей между ними. Для выявления характера данных связей и построения моделей связи структура – активность планируется использовать методику MSpace. Особенностью данного алгоритма является его высокая производительность, достигнутая благодаря ряду оптимизаций. Последнее делает возможным обработку достаточно крупных массивов молекул.

#### Библиографический список

1. Кларк, Т. Компьютерная химия / Т. Кларк. – М.: Мир, 1990. – 200 с.
2. Погребняк, А.В. Matrix – новый алгоритм прогнозирования биологического действия органических молекул, основанный на многомерном анализе физико-химических дескрипторов современных лекарственных препаратов. I. Общие принципы / А.В. Погребняк // Журнал органической химии. – 2002. – Т. 11, № 38. – С. 1618-1627.
3. Тетко, И.В. Эволюционное программирование для выявления закономерностей «структура-активность» в ряду производных 3-феноксихромена и 3-фенокси-4-гидроксикумарина / И.В. Тетко, В.Ю. Танчук, С.А. Васильев // Журнал биоорганической химии. – 1995. – № 10. – С. 809-819.
4. Kubinyi, H. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) / The Encyclopedia of Computational Chemistry. – 2000. – Vol. 1. – P. 448-460.
5. Tryon, R.C. Cluster Analysis / Ann Arbor. – MI: Edwards Brothers. – 1939. – 315 p.

УДК 547.833.1:615.225

Н.Н. Польшагалова, Б.Я. Сыропятов, Е.С. Лиманский, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин

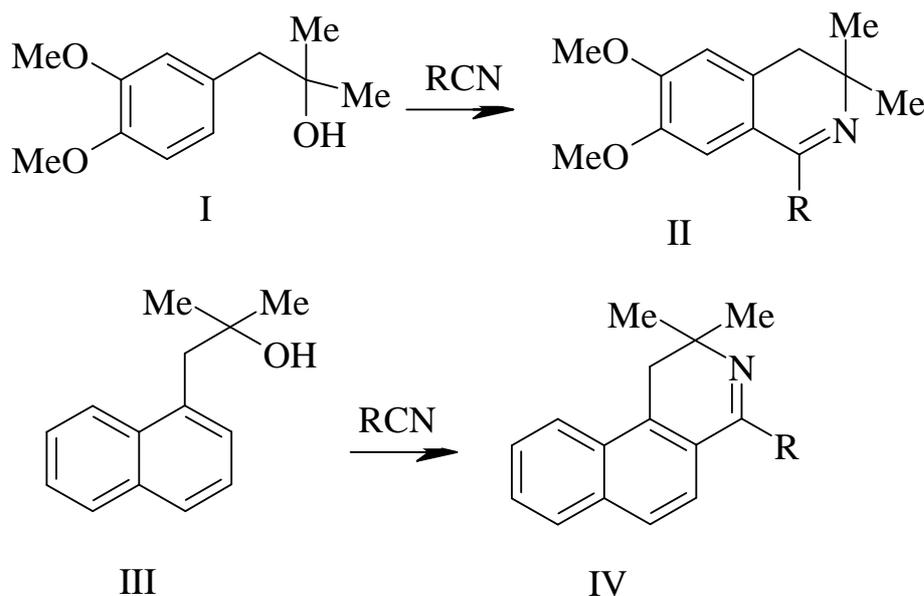
Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

**Синтез новых азометинов ряда изохинолина и исследование их влияния на артериальное давление**

Ранее нами были синтезированы и исследованы производные изохинолина, влияющие на артериальное давление [1-3]. Эти исследования показали, что в случае бензо[f]-аннелирования изохинолинового цикла соединения могут проявлять кратковременный гипертензивный эффект [3]. В то же время при отсутствии аннелирования более характерным оказывается гипотензивное действие. Таким образом, сравнение фармакологических свойств 3,4-дигидроизохинолинов и соединений, отличающихся от последних бензо-аннелированием, представляет интерес.

Целью данной работы является выяснение связи действия со строением в рядах 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов и их бензо-аннелированных аналогов. В качестве объектов исследования выбраны алкилзамещенные изохинолины, т.к. для подобных структур влияние на артериальное давление до настоящего времени практически не изучалось.

Синтез производных изохинолина осуществлён с использованием циклоконденсации по Риттеру [1-3]. Исследования показали, что при взаимодействии карбинола I с алкилцианидами в присутствии смеси уксусной и серной кислот образуются производные 1-алкил-3,3-диметил-изохинолина общей формулы II. Взаимодействие соответствующих алкилцианидов с карбинолом III в присутствии серной кислоты приводит к соответствующим бензо[f]изохинолинам IV (R=Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *n*-гексил и др.). Для фармакологических исследований использованы устойчивые водорастворимые гидрохлориды.



Структура полученных соединений доказана данными спектров. В спектрах ПМР солей соединений II, IV наблюдаются сигналы групп  $\text{CH}_2$  или  $\text{CH}$  в положении 1(4) гетероцикла (3,50-3,87 м.д.), мультиплетность которых соответствует строению радикала R. Так, в случае этильной группы эти метиленовые протоны проявляются в виде квадруплета, у изопропильного и циклогексильного радикалов протоны группы  $\text{CH}$  образуют септет, в случае *n*-пропильного или *n*-бутильного радикалов метиленовая группа в положении 1(4) проявляется в виде уширенного триплета. Метильные группы в составе этильного радикала дают триплеты в области 1,12 и 1,22 м.д., а в составе изопропильного фрагмента – дублеты при 1,70 и 1,72 м.д. Протон группы  $\text{NH}^+$  даёт синглет в области 12,03-12,30 м.д. ИК-спектры оснований соединений II, IV содержат полосу поглощения азометиновой группы (1630-1640  $\text{cm}^{-1}$ ).

Влияние на артериальное давление (АД) исследовали на кошках массой 2,5-3,5 кг, наркотизированных мединалом в дозе 400 мг/кг. Исследуемые соединения и препарат сравнения (папаверин) вводили в бедренную вену в дозе 5 мг/кг. АД регистрировали в сонной артерии согласно методике [4].

Анализ данных фармакологических исследований показывает, что все производные 6,7-диметоксиизохинолина заметно снижают АД, наиболее выраженный гипотензивный эффект наблюдается у соединения, содержащего изопропильный остаток. Названное вещество снижает АД на 52 мм рт. ст., эффект продолжается 4

часа. В то же время бензо-аннелированные изохинолины (соединения IV) проявили гипертензивный эффект. Последний особенно выражен у соединения, содержащего изопропильный фрагмент, которое повышает АД на 16 мм рт. ст., эффект длится в течение 3 часов. Таким образом, два одинаковых радикала, находящихся при различных по структуре гетероциклах, оказывают прямо противоположное фармакологическое действие.

В ходе проведенных исследований установлена закономерность: для 1-алкил-6,7-диметокси-изохинолинов характерно гипотензивное, а для аналогичных бензо-аннелированных структур – наоборот, гипертензивное действие. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших поисков лекарственных веществ гипертензивного действия в ряду конденсированных бензо[f]изохинолинов.

#### Библиографический список

1. Синтез, антиагрегантная и гипотензивная активность конденсированных производных изохинолина / А.Г. Михайловский, Б.Я. Сыропятов, В.С. Шкляев и др. // Хим.-фармац. журн. – 1998. – Т. 32, № 8. – С. 21-23.
2. Синтез, антиагрегантная и гипотензивная активность азометинов ряда 3,3-диалкилизохинолина и их производных / А.Г. Михайловский, Ю.Н. Бубнов, Б.Я. Сыропятов, и др. // Хим.-фармац. журн. – 1999. – Т. 33, № 3. – С. 15-18.
3. Синтез хлорметильных и арилоксиметильных производных 3,4-дигидроизохинолина и их влияние на агрегацию тромбоцитов и артериальное давление / А.Г. Михайловский, А.В. Долженко, Б.Я. Сыропятов и др. // Хим.-фармац. журн. – 2002. – Т. 36, № 6. – С. 8-10.
4. Большой практикум по физиологии человека и животных / В.П. Березина, Н.Е. Василевская, М.С. Авербах и др. – М.: Высшая школа, 1961. – С. 162-167.

УДК 615.451.1:582.47].015:576.85

**Н.В. Постникова, О.А. Андреева, Э.Т. Оганесян, М.И. Кодониди**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Антибактериальное действие извлечений из шишек и хвои туи западной

Предпосылкой исследования антимикробной активности различных извлечений из шишек и хвои туи западной (*Thuja occidentalis*) сем. кипарисовые (Cupressaceae) явились данные об использовании в гомеопатии настоек побегов туи при воспалительных и инфекционных заболеваниях органов дыхания, системы пищеварения и органов выделительной системы [1,2].

Извлечения получали последовательной экстракцией двух видов сырья – шишек и хвои спиртом этиловым и водой. Для этого 40 г высушенных и измельченных шишек или хвои помещали в колбу с обратным холодильником и при нагревании экстрагировали последовательно с 96, 70, 40% спиртом этиловым и водой в течение часа на водяной бане. Кратность экстракции в каждом случае равна 3. Растворитель полностью удаляли в выпарительной чашке и полученный сухой остаток сушили до постоянной массы в сушильном шкафу при 35-49°C.

Таким образом, из двух видов сырья (шишек и хвои) получили 8 сухих извлечений: из шишек – спиртом этиловым 96% (1); из хвои – спиртом этиловым 96% (2); из шишек – спиртом этиловым 70% (3); из хвои – спиртом этиловым 70% (4); из шишек – спиртом этиловым 40% (5); из хвои – спиртом этиловым 40% (6); из шишек – водой очищенной (7); из хвои – водой очищенной (8).

Антибактериальное действие определяли по отношению к 12 тест-культурам путём посева 100 миллионных взвесей этих культур на сектора чашек Петри с питательным агаром, содержащим различные концентрации исследуемых извлечений туи.

Результаты исследований показали отсутствие антибактериального действия или едва заметное его проявление, соответственно у водной фракции из шишек (№ 7) в концентрациях 5000 мкг/мл и ниже.

У остальных – антибактериальное действие проявляется по отношению к представителям всех 3-х групп бактерий: стафилококкам, энтеробактериям, бациллам, однако это действие у разных извлечений было неодинаковым. Результаты представлены в табл. 1, откуда следует, что наиболее выраженное антибактериальное действие на стафилококки проявляет 96% спиртовое извлечение из шишек (№ 1) (в концентрации 52-104 мкг/мл), несколько слабее оно выражено у извлечения из хвои (№ 2) (в концентрации 156-312 мкг/мл). У остальных – антибактериальное действие на стафилококки проявилось лишь в концентрациях 1250, 2500 и 5000 мкг/мл.

По отношению к энтеробактериям (тест-культурам № 5, 6, 8) антибактериальное действие выявлено только у извлечений, полученных экстракцией хвои 70 и 40% этанолом (№ 4 и № 6) и в высокой концентрации (10000 мкг/мл).

По отношению к тест-культуре № 9 (*Sh. flexneri*) антибактериальное действие отмечено у извлечений № 6 и № 8 в концентрациях 2500-5000 мкг/мл.

По отношению к спорообразующим тест-культурам наибольшее антибактериальное действие наблюдается для экстракта, полученного из шишек (№ 1) (в концентрации 13 мкг/мл) и несколько слабее – извлечение № 2 (в

концентрации 26-52 мкг/мл). У остальных эта активность проявлялась в значительно более высокой концентрации (1250, 2500, 5000 и даже 10000 мкг/мл).

**Таблица 1 – Уровень антибактериального действия различных извлечений из туи**

Тест-культуры	Извлечения						
	1	2	3	4	5	6	8
1. <i>St. aureus</i> 209-р	52	312	2500	2500	2500	1250	5000
2. <i>St. aureus</i> (Макаров)	104	312	5000	2500	2500	1250	5000
3. <i>St. aureus</i> "Type"	52	312	5000	1250	2500	1250	2500
4. <i>St. epidermidis</i> Wood-46	52	156	2500	1250	2500	1250	2500
5. <i>E. coli</i>				10000		10000	
6. <i>E. coli</i> 055				10000		10000	
7. <i>S. typhimurium</i>				10000		10000	
8. <i>Sh. flexneri</i>						2500	5000
9. <i>Bac. subtilis</i>	13	52	2500	1250	5000	1250	10000
10. <i>Bac. anthr.</i>	13	26	2500	156	5000	1250	10000
11. <i>Bac. anthr.</i>	13	52	2500	1250	5000	1250	10000

#### **Выводы**

1. У извлечений из туи выявлено антибактериальное действие на стафилококки, энтеробактерии и бациллы.
2. Наибольшим антибактериальным действием на стафилококки, бациллы и *E. paracoli* обладают извлечения № 2 и особенно № 1.
3. Выявлено антибактериальное действие на возбудителя дизентерии у извлечений № 6 и № 8, но в высоких концентрациях.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения туи для совершенствования технологии получения извлечений из неё с целью повышения антибактериального действия на патогенные энтеробактерии, а также для изучения других видов биологической активности (противовоспалительной, ранозаживляющей и др.).

#### **Библиографический список**

1. Селиванчикова, И.Б. Изучение компонентного состава фенольных соединений в гомеопатических настойках туи методом ТСХ / И.Б. Селиванчикова, М.Н. Лякина, З.П. Костенникова // Фармация. – 2001. – № 3. – С. 19-21.
2. Селиванчикова, И.Б. Изучение компонентного состава флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в гомеопатических настойках туи методом ВЭЖХ / И.Б. Селиванчикова, З.П. Костенникова // Фармация. – 2001. – № 4. – С. 21-22.

УДК 615.281'1.014.22.07: 543.422.3

**Н.В. Постникова, И.Я. Куль, В.В. Шатило, А.В. Власенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение антибактериального действия, разработка технологии и стандартизация мази хлоргексидина биглюконата**

Важнейшим направлением фармации является разработка наиболее эффективных лекарственных форм и их стандартизация.

Одним из лекарственных веществ, применяемых в качестве антибактериального средства, является хлоргексидина биглюконат (ХБ). Он обладает широким антимикробным действием (фунгицидным, бактерицидным) и не вызывает раздражающего и аллергического эффекта. Выпускается он в виде 20 и 0,05% водных растворов и применяется для дезинфекции операционного поля в хирургической практике, для промывания ран и ожогов, для полоскания рта в стоматологической практике [1].

Целью наших исследований явилась разработка технологии, изучение антибактериального действия и стандартизация мази, содержащей ХБ. Для этого была определена оптимальная по антибактериальному действию концентрация ХБ, которая была выбрана для последующего изготовления мази.

С этой целью был проведён подбор наиболее рациональной основы для разрабатываемой мази. Используются четыре варианта основ: № 1 – вазелин; № 2 – вазелин, вода, эмульгатор Т2; № 3 – вазелин, ланолин; № 4 – метилцеллюлоза (МЦ), глицерин, вода.

Выявление антибактериального действия ХБ и мази на его основе проводили методом «колодцев», в основу которого положен принцип диффузии испытуемого вещества в питательный агар с посеянными в него тест-культурами, используемый в фармакопейном методе определения антимикробной активности антибиотиков [2]. В качестве тест-культур использовали четыре штамма стафилококков, два штамма энтеробактерий и два штамма бацилл. Эффективность антибактериального действия оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-культур.

Изучение антибактериального действия мазей с 0,5% ХБ, приготовленных на четырёх различных основах (табл. 1), выявило наибольшую антибактериальную активность мази на основе МЦ и глицерина по сравнению с мазями на других основах. У этой мази установлено выраженное антибактериальное действие на все тест-культуры: бациллы, стафилококки, энтеробактерии.

Исследование процесса высвобождения ХБ из различных основ выявило его наилучшее высвобождение из мази, приготовленной на основе МЦ, по сравнению с мазями на основе вазелина: соответственно свыше 44% и около 12% высвобождения ХБ за один час. Эти результаты позволили разработать технологическую схему получения мази на гидрофильной основе (6% гель метилцеллюлозы).

Таблица 1 – Антибактериальное действие мазей, содержащих ХБ, в зависимости от использованной основы

№ мази № её основы	Тест-культуры							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	S. aureus 209-P	S. aureus (Макаров)	S. aureus "Type"	S. epidermidis Wood-46	E. coli 675	Sh. flexneri 266	Bac. subtilis. L2	Bac. anthracoides 1
Диаметр зон задержки роста, мм								
1	15	13	13	17	12	13.5	11	9.5
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	15	14	13	15	13	13	10	9.5
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	12	10	10	12	10	9	7	7
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	23	20	21	23	21	21.5	21	20.5
4	0	0	0	0	0	0	0	0

Для стандартизации приготовленной мази был использован метод УФ спектрофотометрии. Предварительно был изучен УФ спектр 0,001% водного раствора ХБ. Установлено, что ХБ имеет 2 максимума поглощения при длине волны 232 и 253 нм. Причём при 253 нм значение удельного показателя поглощения выше и равно 330. Поэтому 253 нм выбрана в качестве аналитической.

Мазь, приготовленная на МЦ, представляла бесцветный, прозрачный эластичный гель. Для проведения качественного анализа использовали реакции с меди сульфатом. Появлялась светло-голубая муть, при нагревании на водяной бане – сиреневый осадок (хлоргексидин). С железа (III) хлоридом появлялось светло-жёлтое окрашивание, а затем – тёмно-оранжевое (кислота глюконовая).

Количественное определение проводили спектрометрическим методом. 1,0 г мази (точную навеску) растворяли в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили до метки водой очищенной (раствор А). 5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили водой очищенной до метки. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 253 нм в кювете толщиной 1 см. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Установлено, что относительная погрешность анализа 0,5% мази хлоргексидина биглюконата составляет ±2,92%, что отвечает требованиям нормативной документации.

**Библиографический список**

1. Ленько, Я.И. Хлоргексидин / Я.И. Ленько // *Новости фармации и медицины.* – 1979. – № 1. – С. 35-38.
2. Государственная фармакопея СССР: *Общие методы анализа. Лекарственное сырье.* – 11 изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 210.

УДК 615.31:547.856.1].011.015(048.85)

*Н.И. Пристюкова, М.Н. Ивашев*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Фармацевтические и фармакологические свойства 4(3Н)-хиназолонов**

Среди лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения производные хиназолона занимают особое положение, благодаря своей структурной близости с важнейшими эндогенными нуклеотидами и нуклеозидами.

Сведения о биологических свойствах производных хиназолинона до конца 60-х годов прошлого столетия были весьма отрывочные.

Выделенный в конце 40-х годов из китайского растения чан-шань (*Dichroa febrifuga* Laur.) алкалоид фебрифугин (дихроин) представляет собой 3-[ $\beta$ -кето- $\gamma$ -(3-оксипиперидил-2)пропил]хиназолон-4 и характеризуется антималярийной активностью, в 100 раз большей, чем хинин. Это соединение не нашло практического применения, так как оказалось в 300 раз токсичнее хинных алкалоидов.

Уже на ранних стадиях исследований были выявлены химиотерапевтическая и противовоспалительная активность, а также снотворное, гипотензивное действие. Более 20 лекарственных препаратов анальгетического, седативного, диуретического, гипотензивного, желчегонного, снотворного, бронхорасширяющего, транквилизирующего, химиотерапевтического действия – производных хиназолинона – внедрены за эти годы в медицинскую практику (моквизон, гликозин, метолазон).

Сочетание широкого спектра фармакологических свойств, влияние на многие биохимические процессы, а также практическое отсутствие токсического воздействия химически синтезированных хиназолонов на организм открывают широкие возможности для их дальнейших исследований.

Систематические исследования, проводимые Пятигорской государственной фармацевтической академией (Э.Т. Оганесян, И.П. Кодониди, М.М. Магонов, А.А. Ротенко) и Пермским фармацевтическим институтом в области синтеза и поиска биологически активных веществ в ряду производных 4(1Н, 3Н)-хиназолона и тетрагидрохиназолинона-4, показали их перспективность. Для полученных репрезентативных рядов соединений выявлены иммулирующая, анксиолитическая, антигипоксическая, гипотензивная, седативная, антиаллергическая и другие виды активности [3].

Хиназолоновые соединения представляют собой бесцветные, легко кристаллизующиеся вещества, хорошо растворимые в органических растворителях, устойчивые в кислой и щелочной средах.

УФ спектры спиртных растворов соединений характеризуются тремя максимумами в области 216-228, 264-280, 304-318 нм.

В ИК спектрах, снятых в вазелиновом масле, имеются интенсивные полосы карбонильного поглощения, обусловленные согласно Калбертсона хиназолоновым циклом и названные «хиназолоновыми полосами» [1].

Хиназолоновые соединения содержат в своем составе биологически активные группировки, в связи с этим 14 наиболее перспективных групп подвергли фармакологическим испытаниям.

Были изучены токсичность синтезированных соединений и их влияние на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Влияние на функции ЦНС исследовали по схеме нейрофармакологического скрининга, влияние на кровяное давление – на кошках, наркотизированных уретаном [4].

Все хиназолоновые производные биологически активны и обладают выраженным влиянием на ЦНС. Силу центральных эффектов оценивали соотношением между ED и 1/4 LD. Гипотензивное действие оценивалось по понижению кровяного давления в процентах к исходному.

По характеру центральных эффектов 4(3Н)-хиназолон можно разделить на три группы: 1) соединения, обладающие в основном центрально-депрессивным эффектом (транквилизирующим, противосудорожным, снотворным); 2) соединения, оказывающие в основном стимулирующее влияние на ЦНС; 3) соединения, обладающие переходным «амфотерным» действием (явления возбуждения сочетаются с явлениями депрессии) [2].

Подавление провоцированной агрессивности и способность потенцировать гексеналовый наркоз являются универсальными свойствами для данной группы соединений.

Противосудорожная активность в отношении коразола и электрошока проявляется значительно, что является выражением транквилизирующего, центрально-миорелаксантного и центрального Н-холинолитического действия.

Влияние исследованных хиназолонов на кардио-васкулярную систему характеризуется слабым кратковременным понижением давления. Соединение, не содержащее заместителя в третьем положении цикла, отличается от всех остальных значительным гипотензивным эффектом [2].

Проведенный на кафедре органической химии Пятигорской ГФА компьютерный прогноз биологической активности указывает на возможную способность производных хиназолинона-4 блокировать Н- и М-холинорецепторы,  $\alpha_1$ -адренорецепторы и ангиотензинконвертирующий фермент, что может объяснить механизм их гипотензивного действия.

Найдено, что хиназолоновые соединения обладают снотворным, противосудорожным и анальгетическим действием, причём наиболее характерным для них является снотворное действие. Эти соединения достоверно увеличивали продолжительность сна, вызванного этаминалом-натрия [1].

Установлена зависимость проявления биологической активности производных 4(3Н)-хиналолона от их химического строения [4]. Наиболее сильный снотворный эффект проявляется со стороны таких хиназолоновых соединений, которые содержат в положении 2 метильную или метоксиметильную группы, а в положении 3- орто-замещённый фенильный радикал.

Противосудорожная активность проявляется со стороны соединений, которые имеют в положении 2 низшие алкильные – метильную, этильную, пропильную и метоксиметильную группы, а в положении 3-о- или п-замещённый фенильный радикал, содержащий Br, Cl или метильную группу [3].

Анальгетическую активность наиболее постоянно сохраняют соединения, которые содержат в положении 2 метильную, морфолинометильную и пиперидинометильную группы, а в положении 3 – замещённый радикал.

Таким образом, данный класс химических соединений перспективен для углубленных фармакологических исследований для создания отечественных лекарственных препаратов.

#### Библиографический список

1. Биологическая активность производных 4-оксопиримидина с фрагментом  $\gamma$ -аминомасляной кислоты / И.П. Кодониди, М.Н. Ивашев, А.В. Арльт и др. // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (54; 1999; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 1999. – С. 128.
2. Кожевников, Ю.В. Синтез и биологическая активность хиназолоновых соединений: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Ю.В. Кожевников. – М., 1977. – 31 с.
3. Магонов, М.М. Синтез и биологическая активность производных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4 с фрагментами карбоновых кислот в нуклеотидном положении: Дис. ... канд. фармац. наук / М.М. Магонов. – Пятигорск, 2002. – 117 с.
4. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств / Ведомости фармакол. комитета. – 1998. – № 1. – С. 27-32.

УДК 615.31:547.466].015.11:616-001.8-084

**М.А. Приходько, Л.М. Макарова, В.Е. Погорельый, С.Я. Скачилова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, г. Старая Купавна

### Изучение противогипоксической активности производных нейромедиаторных аминокислот

Целью работы явилась оценка эффективности использования соли винпоцетина и глутаминовой кислоты (ЛХТ 1-02) и соли винпоцетина и глицина (ЛХТ 2-02) в сравнении с винпоцетином, глутаминовой кислотой и глицином при острой барокамерной гипоксии.

Острая барокамерная гипоксия моделировалась на мышцах-самцах весом 20 г. Переносимость животными гипоксии оценивалась по времени их пребывания на высоте 11000 м до момента наступления судорог. Объекты исследования вводились профилактически в дозах 1, 5, 10 и 20 мг/кг за 30 минут до гипоксии внутрибрюшинно. Оценка противогипоксической активности (в %) проводилась относительно контрольной группы животных, которым вводился физиологический раствор в эквивалентном объёме.

Профилактическое введение ЛХТ 1-02 во всех исследуемых дозах достоверно продлило срок нахождения животных на высоте 11000 м. Особенно эффективными оказались дозы 5, 10 и 20 мг/кг, применение которых увеличило продолжительность жизни мышей с  $18,0 \pm 1,1$  секунды в контрольной группе до  $66,0 \pm 8,0$ ,  $78,0 \pm 8,0$  и  $77,0 \pm 8,0$  секунд в соответствующих опытных группах, что свидетельствует о продлении срока жизни животных на  $266 \pm 12,0$ ,  $333,0 \pm 10,5$  и  $327,0 \pm 11,4\%$  (см. табл. 1).

Таблица 1 – Антигипоксическая активность ЛХТ 1-02, ЛХТ 2-02, глутаминовой кислоты, глицина и винпоцетина

Доза	Изменение времени жизни животных относительно контрольных опытов, %				
	ЛХТ 1-02	ЛХТ 2-02	Глутаминовая кислота	Глицин	Винпоцетин
1 мг/кг	$+17,0 \pm 6,8^*$	$-38,0 \pm 4,3^*$	$0 \pm 4,7$	$+26,0 \pm 2,6^*$	$+10,6 \pm 5,9$
5 мг/кг	$+266,0 \pm 12,0^*$	$+5,0 \pm 2,0$	$-23,0 \pm 7,8^*$	$-18,0 \pm 2,1^*$	$+12,4 \pm 6,7$
10 мг/кг	$+333,0 \pm 10,5^*$	$+240,0 \pm 11,3^*$	$-14,0 \pm 7,8$	$-24,0 \pm 4,7^*$	$+5,9 \pm 3,5$
20 мг/кг	$+327,0 \pm 11,4^*$	$+210,0 \pm 12,4^*$	$-45,0 \pm 12,2^*$	$-35,0 \pm 3,6^*$	$+4,8 \pm 2,7$

На модели гипобарической гипоксии ЛХТ 2-02 оказалось эффективным в дозах 10 и 20 мг/кг, когда продолжительность жизни мышей возросла с  $20,0 \pm 1,6$  секунды в контрольной группе до  $68,0 \pm 7,7$  секунды при введении дозы 10 мг/кг и  $62,0 \pm 7,7$  секунды при использовании дозы 20 мг/кг. Таким образом, ЛХТ 2-02 увеличивает время жизни мышей на  $240,0 \pm 11,3$  и  $210,0 \pm 12,4\%$  соответственно (см. табл. 1). При введении ЛХТ 2-02 в дозе 5 мг/кг достоверных изменений устойчивости животных к гипоксии зафиксировано не было, а применение дозы 1 мг/кг привело к сокращению времени жизни мышей на  $38,0 \pm 4,3\%$  (см. табл. 1).

Профилактическое введение глутаминовой кислоты при гипобарической гипоксии в дозах 1 и 10 мг/кг достоверно не повлияло на устойчивость животных к гипоксии, а в дозах 5 и 20 мг/кг даже снизило продолжительность жизни мышей на  $23,0 \pm 7,8$  и  $45,0 \pm 12,2\%$  соответственно (см. табл. 1).

В опытах с моделированием гипобарической гипоксии глицин был эффективен лишь в дозе 1 мг/кг, продлив время жизни животных с  $27,4 \pm 0,9$  секунды в контрольной группе до  $34,5 \pm 0,9$  секунды в опытной, т.е. на  $26,0 \pm 2,6\%$  (см. табл. 1). Увеличение дозы до 5, 10 и 20 мг/кг привело к более быстрой гибели мышей (см. табл. 1).

Анализ влияния винпоцетина на устойчивость животных к гипобарической гипоксии показал отсутствие достоверных изменений продолжительности жизни животных при профилактическом введении данного препарата (см. табл. 1).

Выводы: ЛХТ 1-02 и ЛХТ 2-02 обладают высокой антигипоксической активностью в условиях горной гипоксии.

#### **Библиографический список**

1. Кондрашова, М.Н. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / М.Н. Кондрашова. – М., 1989. – С. 51-66.
2. Лукьянова, Л.Д. Фармакологическая коррекция кислородозависимых патологических процессов / Л.Д. Лукьянова. – М., 1984. – С. 67-68.
3. Лукьянова, Л.Д. Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии, гипертермии / Л.Д. Лукьянова, А.В. Коробков. – М., 1981. – С. 73-76.
4. Лукьянова, Л.Д., Кислородозависимые процессы в клетке и ее функция / Л.Д. Лукьянова, Б.С. Балмуханов, А.Т. Уголев. – М., 1982. – 301 с.
5. Власова, И.Г. Влияние гипоксии на нейроны различных структур мозга в условиях переживающих срезов / И.Г. Власова, Г.М. Куцов, Ю.В. Ломакин // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Второй Всероссийской конференции. – М., 1999. – 14 с.

УДК 615.281.07:615.322:582.998.2

**А.И. Прозоровская, М.Р. Хочава, С.А. Бабичев, А.М. Сампиев**

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар

#### **Исследования антимикробной активности посконника конопляного травы**

По данным Минздрава РФ (2000 г.) показатели интенсивности заболеваемости кожи и подкожной клетчатки достигают 15,5%, причём детей – 6,9%, подростков – 5%, взрослых – 3,5%. Ежегодно прирост кожных заболеваний составляет 2-3% [1,2]. Значительную долю этих заболеваний занимают инфекционные поражения кожи. Одним из объяснений такой статистики являются изменившиеся в последние десятилетия социальные и экономические условия жизни российских граждан, повлекшие, помимо прочего, снижение иммунитета.

Большинство инфекционных кожных заболеваний принимают хронический, вялотекущий характер, предполагающий длительное применение, как правило, синтетических антимикробных средств, антибиотиков. Несмотря на высокую эффективность этих средств, при продолжительном воздействии на организм у них зачастую проявляются нежелательные или побочные действия: резистентность возбудителей инфекции, изменение иммунологической реактивности организма, аллергические реакции, токсичность и др. Этим проблемам можно во многих случаях избежать, внедряя в практику дерматотерапии лекарственные средства растительного происхождения, которые более безопасны, поливалентны и пригодны для длительного применения. К сожалению, несмотря на эти преимущества, ассортимент фитопрепаратов, разрешённых к применению в РФ в качестве антимикробных средств в терапии кожных заболеваний, крайне ограничен. Поэтому по-прежнему остаётся актуальным и перспективным направлением фармацевтической технологии разработка антимикробных лекарственных средств растительного происхождения.

Новым потенциальным источником антимикробного средства может быть посконник конопляный (*Eupatorium cannabinum*), произрастающий на Северном Кавказе. Надземная часть этого растения содержит тритерпеновые гликозиды, фитостерины, флавоноиды, фенолокислоты, алкалоиды, дубильные вещества, органические кислоты и др. биологически активные вещества (БАВ). Многие из перечисленных групп БАВ обладают существенной антимикробной активностью. Перспективность данного растительного сырья в плане создания антимикробного средства обусловлена, помимо этого, положительным опытом его использования в народной меди-

цине и гомеопатии для лечения ряда инфекционных заболеваний кожи и слизистых [3,4]. Исходя из вышеизложенного, представлялось целесообразным провести предварительные исследования по выявлению наличия и степени выраженности антимикробной активности посконника конопляного травы.

Материалом для исследования послужила высушенная посконника трава, собранная в фазу цветения. Для определения антимикробной активности из сырья были приготовлены ацетоновый и спиртовой экстракты методом ремацерации. Данный способ обеспечивал достаточную для предварительного этапа исследования эффективность экстракции и выход извлечения с высокой концентрацией.

Антимикробную активность экстрактов определяли по отношению к 14 видам наиболее распространенных возбудителей гнойно-септических процессов методом двукратных серийных разведений в питательной среде АГВ (панкреатический гидролизат кильки – 25,0; натрия хлорид – 5,0; крахмал – 0,5; агар-агар – 13,5; натрия гидрофосфат – 1,0), предназначенной специально для изучения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, и в обычном мясопептонном агаре. Готовили концентрации в питательных средах от 250 мкг/мл до 10 мг/мл в пересчете на сухой остаток экстрактов. В качестве препарата сравнения использовали приготовленный аналогично ноготков цветков экстракт спиртовой в тех же концентрациях. Посев индикаторных штаммов производили на чашке с плотной питательной средой с различными концентрациями экстрактов методом реплик [5]. Результаты учитывали по наличию и величине зоны торможения роста микроорганизмов вокруг лунок. Антимикробная активность экстрактов оценивалась как «высокая», если диаметр зоны задержки роста микроорганизмов составлял 15 мм и выше, «низкая», если диаметр задержки роста микроорганизмов – менее 15 мм. В качестве контроля использовали спирт этиловый и ацетон, которые не давали задержки роста микроорганизмов из-за быстрого испарения и отсутствия впоследствии в питательных средах. Полученные данные по антибактериальной активности приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Антибактериальная активность экстрактов травы посконника\*

Объект исследования	Концентрация экстракта мкг/мл	Тест-культуры													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ацетоновый экстракт	10000	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
	8000	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
	4000	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
	2000	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Спиртовой экстракт	10000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
	8000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
	4000	±	±	+	+	+	—	—	—	+	—	+	+	+	+
	2000	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	+	+	+	+
	1000	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	+	+	+	+
контроль:															
АГВ+спирт		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
АГВ+ацетон		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\* Примечание: «+» – хороший рост; «±» – слабый рост; «—» – отсутствие роста; 1. *Staphylococcus aureus* 209-P; 2. *S. aureus* (Макаров); 3. *S. epidermidis* (клинический изолят); 4. *Enterococcus faecalis* N775 NCTC (ATCC 9433); 5. *Bacillus cereus v. mycoides* 537; 6. *B. cereus v. antracoides* 8035; 7. *B. subtilis* 6633; 8. *B. subtilis* L<sub>2</sub>; 9. *Micrococcus lutea*; 10. *Candida albicans* NCTC 885-653; 11. *Pseudomonas aeruginosa* (клинический изолят, продуцирующий пиоционин); 12. *Escherichia coli* K-12 J53 lac<sup>+</sup>; 13. *Pseudomonas aeruginosa* (клинический изолят, продуцирующий пиомелонин); 14. *Escherichia coli* K-12 C600 lac<sup>-</sup>

Из данных табл. 1 видно, что оба экстракта в изученных концентрациях обладают значительным антибактериальным действием и лишь в отношении эшерихий наблюдается мало выраженный эффект. В ряду сравниваемых экстрактов наиболее выраженная активность была присуща спиртовому экстракту посконника травы в концентрации 8-10 мг/мл и 4 мг/мл в отношении стафилококков и бацилл.

Выявленное антибактериальное действие экстрактов посконника дает основание для дальнейшего их исследования в качестве потенциальных антимикробных средств при лечении инфекций кожи и слизистых, вызванных патогенными стафилококками, энтеробактериями и бациллами.

## Библиографический список

1. Актуальные проблемы совершенствования специализированной помощи больным дерматозами / В.И. Кулагин, Б.А. Пономарев, Г.Д. Селицкий и др. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2001. – № 6. – С. 57-59.
2. Щепин, О.П. Современное состояние и тенденции заболеваемости населения Российской Федерации / О.П. Щепин, Е.А. Тишук // Здравоохран. Рос. Федерации. – 2001. – № 6. – С. 3-8.
3. Растительные ресурсы СССР. – СПб.: Наука, 1993. – Вып 1.
4. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Сем. Lycopodiaceae – Ephedraceae. – СПб.: Мир и семья- 95, 1996. – Ч. 1. – 571 с.
5. Lederberg J., Lederberg K. M. Replica plating and indirect selection of bacterial mutants // J. Bacter. – 1952. – V. 63. – P. 399.

УДК 615.322.015:616.89-008.441.1-092.9

С.А. Реккандт, В.В. Мелик-Гусейнов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Экспериментальное фармакологическое изучение лекарственного растительного сбора, предлагаемого для профилактики и лечения алкоголизма (Сообщение 2)

В начальной стадии патогенеза алкоголизма, характеризующегося формированием психической зависимости к этанолу, решающее значение имеет дисбаланс нейромедиаторного фонда в ЦНС, обусловленный стрессом. Дисбаланс проявляется в уменьшении образования опиоидных нейропептидов и зависящего от них пула тормозных медиаторов – ГАМК, дофамина, серотонина, глицина и, соответственно усилением роли медиаторов возбуждающего типа [1,2]. Указанные изменения определяют стратегию лечения в этот период, который базируется в частности на применении лекарственных средств, нормализующих медиаторные нарушения.

Изучаемая в данной работе композиция лекарственных растений содержит вещества, обеспечивающие «гармонизацию» медиаторного фонда ЦНС, в частности, гиперицин зверобоя существенно повышает содержание серотонина, известного антистрессорного фактора [1].

В состав лекарственного сбора входят следующие компоненты: трава зверобоя продырявленного – 1,5 части, плоды можжевельника – 1 часть, трава чабреца – 1,5 части, корень дягиля лекарственного – 1 часть, трава полыни горькой – 1,5 части.

В эксперименте использовали крыс линии Вистар средней массой 200,0 г. В течение двух недель в условиях свободного доступа к этанолу и питьевой воде выявляли животных с высокой врожденной мотивацией к употреблению алкоголя по критерию не менее 2,0 мл в сутки. За этот же период времени у крыс формируется к нему стойкая психическая зависимость [3]. Затем животных разделили на контрольную и опытную группы по 20 крыс в каждой. В последующие две недели их содержали в индивидуальных клетках и ежедневно принудительно запаивали через зонд, вводя в контроле 1,0 мл питьевой воды и 1,0 мл отвара сбора в опыте.

Стрессирование достигалось индивидуальным содержанием и процедурой принудительного поения. На третьей неделе эксперимента принудительное запаивание прекращали и регистрировали изменение свободной питьевой реакции на отмену препарата.

Параллельно изучалась способность сбора ослаблять острую алкогольную интоксикацию, вызванную внутрибрюшинным введением 30% этанола в дозе 4,5 г/кг. Отвар сбора вводили внутрибрюшинно в дозе 4,25 мг/кг через 15 минут после этанола. Контрольная группа получала по той же схеме адекватное количество воды для инъекций. Результаты статистически обрабатывались.

Результаты эксперимента показали, что среднесуточное потребление 15% этанола интактными крысами в условиях свободного выбора питья за первые две недели составило  $16,0 \pm 0,9$  мл/кг. В дальнейшем в контрольной группе количество потребляемого алкоголя увеличивалось и достигало максимума на 3-й неделе, составляя  $25,0 \pm 1,1$  мл/кг (увеличение на 56,3%).

В опытной группе количество потребляемого алкоголя достоверно снизилось уже на 1-й неделе принудительного запаивания отваром на 20%. К концу 2-й недели оно ещё больше уменьшилось и составило 56,8% от контроля. В период отмены препарата (3-я неделя) количество выпиваемого этанола вернулось к исходным «фоновым» значениям, что соответствует потреблению, обусловленному врожденной мотивацией.

Изучение действия отвара при острой алкогольной интоксикации показало, что продолжительность бокового положения у крыс опытной группы составила  $42,0 \pm 8,4$  минуты, в то время как в контрольной оно достоверно было дольше на 45 минут.

Таким образом, отвар, приготовленный из исследуемого сбора, подавляет влечение крыс к алкоголю при свободном к нему доступе и снижает проявления острой алкогольной интоксикации. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что указанные эффекты сбора связаны с «гармонизацией» медиаторного фона ЦНС [1,2].

## Библиографический список

1. Буров, Ю.В. Содержание серотонина в разных отделах головного мозга, печени, кишечника, крови у крыс, предрасположенных и непрасположенных к потреблению этанола / Ю.В. Буров, В.Н. Жуков, Н.А. Ходорова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1982. – № 7. – С. 35-37.
2. Буров, Ю.В. Влияние этанола на концентрацию энкефалинов в головном мозге крыс с различным уровнем алкогольной мотивации / Ю.В. Буров, Р.Ю. Юханов, А.И. Майский // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1983. – № 7. – С. 48-51.

УДК 615.312.015:616.33-002.4-092.9

В.Г. Сбежнева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

## Изучение радиопротекторной активности фитокомплексов из татарника колючего и вероники лекарственной

Фитокомплексы татарника колючего и вероники лекарственной были получены из травы путём экстракции 70% спиртом и последующей лиофильной сушкой.

Протонофорное действие фитокомплексов изучалось на бислойных липидных мембранах (БЛМ). Последствия хронического радиационного воздействия в малых дозах изучались на крысах. Для этого испытуемых крыс облучали в дозе 1 Грей в минуту. Оценку радиопротекторной активности проводили по состоянию митохондрий (Мх) печени крыс, выделенных из контрольных, облучённых, получавших и не получавших фитокомплексы из вышеуказанных растений в виде питьевого раствора в течении месяца. На свежeweделенных Мх, в разные сроки до облучения и спустя 10 месяцев, исследовали изменения скорости дыхания во всех метаболических состояниях, изменения коэффициента дыхательного контроля, времени фосфолирования, ускорение разобщенного дыхания и изменения кальциевой ёмкости Мх, фагоцитарную активность нейтрофилов. Для определения параметров Мх использовали полярографический метод и  $Ca^{2+}$ -ион-селективный электрод.

Было обнаружено, что при создании градиента рН, равного единице, по обе стороны БЛМ (рН 7,5/6,5) в присутствии фитокомплексов появляется трансмембранный потенциал, который был близок к теоретическому Нернстовскому (58 мВ). Эта величина была зарегистрирована в условиях нулевого тока.

Полученные экспериментальные данные на БЛМ, учитывая состав компонентов фитокомплексов (полины, полифенолы, полисахариды), дали основание считать, что исследованные вещества индуцируют протонную проводимость, то есть являются протонофорами на БЛМ при данных условиях.

Исследованные фитокомплексы в низких концентрациях и применение их в течение длительного времени не разобщают существенно дыхание Мх. Их действие направлено на «мягкое» и обратимое разобщение фосфорирования и переноса электронов по дыхательной цепи, что может быть более физиологичным для клетки и играть регуляторную роль в энергетическом обмене клетки животных. Ионы кальция ( $Ca^{2+}$ ) являются вторичными мессенжерами, которые совместно с инзитол-1,4,5-трифосфатами ( $IP_3$ ) и 1,2-диацилглицерином (ДАГ) играют важную роль в управлении многими событиями в клетке. Они вовлечены в механизм рецептор-зависимой передачи сигнала от внешнего стимула в клетку.

Оценка работы  $Ca^{2+}$ -транспортных систем митохондрий показала, что у Мх, полученных из печени облученных животных,  $Ca^{2+}$ -ёмкость выше, чем у контрольных на  $30\pm 3\%$ . У Мх, выделенных из печени крыс, получавших фитокомплексы,  $Ca^{2+}$ -ёмкость поднялась и была лишь на 15% ниже нормы.

Была исследована также скорость «старения» Мх по этим же показателям у тех же Мх, в том числе и независимость от концентрации митохондриального белка, температуры инкубации и концентрации. Анализ полученных биофизических данных показывает, что применение фитокомплексов при лечении животных после развития патологии, является наиболее перспективным в поддержании  $Ca^{2+}$ -гомеостаза и работы «энергетических станций» клетки.

Фитокомплекс лимитирует дыхание Мх облучённых животных, снижает чрезмерную активизацию сукцинатдегидрогеназы (СДГ), накопление сукцината и эндогенных продуктов окисления. Такая мобилизация дыхательной цепи Мх является выражением активной защиты клеток, предотвращает спад активности СДГ и переход Мх в низкоэнергетическое состояние.

Фитокомплексы в большой дозе не влияют на общее число клеток костного мозга бедренных костей облучившихся крыс. При умеренной дозе фитокомплексы поднимали общую клеточность костного мозга.

Увеличение доли клеток эритроцитарного ряда у облучившихся крыс (примерно на одну треть) под влиянием фитокомплексов в большей дозе возрастало на 5-7%. Тем не менее, увеличилась напряженность «электропоза» и создавались затруднения в гемопоэзе по другим росткам; уменьшая их плацдарм кроветворения. Применение фитокомплексов в умеренной дозе не усугубило напряжённость эритропоза и не увеличило затруднений в гемопоэзе костного мозга. Эффективность влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов была высокой, эта функция повышалась до трёх раз, хотя и не достигла уровня в контроле.

Проведённое лечение крыс фитокомплексами оказало выраженное благоприятное действие на фагоцитарную активность нейтрофилов. Наиболее эффективным был фитокомплекс из татарника колючего, и чем более длительный срок проходил после облучения, тем эффективнее было лечение. Так, кратность фагоцитарной активности нейтрофилов была через 5 месяцев – 2,19, а через 10 месяцев – 2,97.

#### **Выводы**

Фитокомплексы из татарника колючего и вероники лекарственной индуцируют протонную проводимость на бислойных мембранах, модифицированных фосфолипидами мозга. Они обладают мягким и обратимым разобщающим действием на формирование и перенос электронов по дыхательной цепи митохондрий крыс, восстанавливают кальциевую ёмкость митохондрий.

#### **Библиографический список**

1. Сбежнева, В.Г. Лекарственные растения в онкологии: Обзор. инф. / В.Г. Сбежнева // Хим.-фармац. пр-во / НИИЭМП. – М., 1994. – Вып. 2. – 36 с.
2. Сбежнева, В.Г. Методология создания лекарственных средств на основе полиацетиленовых соединений природного происхождения / В.Г. Сбежнева. – М.: МГУ, 2000. – 70 с.

УДК 612.22:616.15.001.8

**А.А. Спасов, Л.В. Науменко, Н.В. Арькова, А.В. Степанов, Ф.А. Халиуллин, Е.Э. Клен**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### **Изучение гемореологической активности аминозамещенных производных диметилксантина и тиазолобензимидазола**

В настоящее время высок интерес исследователей к проблемам реологических свойств крови. Реология крови имеет важное значение для понимания многих патологических феноменов микроциркуляции. В кровеносной системе человека существует целый ряд факторов, которые могут влиять на реологические свойства крови. К ним относятся, прежде всего, содержание форменных элементов крови (особенно эритроцитов) и их свойства – деформируемость, склонность к агрегации, а также поведение эритроцитов в потоке крови. Микрореологические свойства крови нарушаются при сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваниях, злокачественных опухолях, гнойно-воспалительных заболеваниях и других видах патологии. Несмотря на то, что имеется большое количество литературных данных о формировании гемореологических нарушений, их фармакологическая коррекция недостаточно эффективна.

Большой интерес для поиска реологически активных соединений представляет класс производных ксантина. Известно, что на основе данного класса соединений были разработаны препараты пентоксифиллин, пропентофиллин. Однако побочные эффекты (диспептические явления, головокружения, понижение АД, кровотечения из сосудов кожи и слизистых оболочек, аллергические реакции) и высокий уровень токсичности ограничивают их применение. Это определяет большой интерес к поиску корректоров синдрома повышенной вязкости крови среди производных ксантина (диметилксантина и тиазолиноксантина).

**Цель исследования:** скрининг реологически активных соединений среди аминозамещенных производных диметилксантина и тиазолобензимидазола.

**Материалы и методы.** Для скрининга соединений, обладающих влиянием на гемореологический статус, использовался метод воспроизведения нарушений реологических свойств крови *in vitro* (М.Б. Плотников и др., 1996), заключающийся в инкубировании крови при 42,5 градусах в течение 60 минут. Забор крови производился из ушной вены кролика в пластиковые пробирки с 3,8% раствором натрия цитрата в соотношении 1:9. Производилась стандартизация образцов крови к единому гематокриту 45 у.е. Изучаемые вещества добавлялись к образцам крови в конечной концентрации  $10^{-4}$  моль/л, непосредственно перед началом термостатирования. В качестве препарата сравнения использовался пентоксифиллин в эквимолярной концентрации. К контрольным образцам добавлялся физиологический раствор натрия хлорида в аналогичном объёме – 10 мкл. После предварительной инкубации при 37 градусах в кювете ротационного вискозиметра АКР-2, производилось измерение вязкости крови при следующих скоростях сдвига  $300 \text{ с}^{-1}$ ,  $200 \text{ с}^{-1}$ ,  $100 \text{ с}^{-1}$ ,  $50 \text{ с}^{-1}$ ,  $20 \text{ с}^{-1}$ ,  $10 \text{ с}^{-1}$ ,  $5 \text{ с}^{-1}$ ,  $3 \text{ с}^{-1}$ . Вязкость крови измеряли в сантипуазах (сПз). Вязкость крови является основным информативным и комплексным гемореологическим параметром. Она суммарно отражает агрегатное состояние эритроцитов, деформабельность эритроцитов и содержание фибриногена крови. Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по индексу агрегации, рассчитываемому как отношению вязкости крови при скорости сдвига  $3 \text{ с}^{-1}$  к вязкости крови при  $300 \text{ с}^{-1}$  (L. Dintenfass, 1989). В качестве потенциальных корректоров синдрома повышенной вязкости крови исследовано 50 соединений, относящихся к различным классам производных ксантина.

**Полученные результаты.** В результате проведённого исследования было обнаружено статистически значимое увеличение вязкости прогретых образцов крови при всех скоростях сдвига: от 25,72% при скорости  $300 \text{ с}^{-1}$  до 34,71% при скорости  $3 \text{ с}^{-1}$  (данные статистически значимы), что свидетельствует о выраженных изме-

нениях как в деформабельности эритроцитов, так и усилении агрегационной способности эритроцитов. Последнее подтверждается достоверным увеличением индекса агрегации эритроцитов на 34,27%.

Все изученные вещества проявляют гемореологическую активность различной степени. Соединения под лабораторными шифрами СУМ-40, 49, 50, 55, 57 С-82, 83 и Н-9 продемонстрировали наибольшие величины активности (-24,86; -24,42; -22,86; -37,49; -33,53; -21,37; -24,85; -20,61%, соответственно), превышающие активность препарата сравнения. Пентоксифиллин достоверно снижал вязкость крови при всех скоростях сдвига и уменьшал индекс агрегации эритроцитов на 16,08%.

При анализе структуры исследованных веществ были выявлены следующие структурно-функциональные взаимоотношения: наибольшую активность продемонстрировали 7,8-аминодизамещенные производные 1,3-диметилксантина. Несколько меньшую активность проявляют 3-аминозамещенные производные тиазолобензимидазола, а также диметилксантина, имеющие один радикал или в N7, или N8 положении.

Таким образом, выявлена зависимость реологической активности производных ксантина от их химической структуры. Полученные данные делают перспективным их дальнейшее изучение в качестве корректоров синдрома повышенной вязкости крови.

#### Библиографический список

1. Коррекция «синдрома повышенной вязкости крови» комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты *in vitro in vivo* / М.Б. Плотников, О.И. Алиев, М.Ю. Маслов и др. // *Phytoter. Res.* – 2003. – Т. 17, № 3. – С. 276-278.
2. Сороколетов, С.М. Современные взгляды на гемореологию, определяющие ее факторы / С.М. Сороколетов, Е.А. Проценко // *Сб. науч. тр.* – М.: НЦХ РАМН, 1998. – С. 74-80.
3. Шиффман, Ф.Д. Патофизиология крови / Ф.Д. Шиффман. – СПб.: Невский диалект, 2001.
4. Якусевич, В.В. Синдром гипервязкости при артериальной гипертензии и его лечение тренталом / В.В. Якусевич, А.В. Муравьев, Л.Г. Зайцев // *Клинич. фармакол. и терапия.* – 1998. – Т. 7, № 2. – С. 53-54.
5. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics / *Semin. Thromb. Hemost.* – 2003. – Vol. 29, № 5. – P. 435-450.

УДК 615.225.2.015:612.14<sup>1</sup>/17-084

М.К. Таниб

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние беникара на систолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений у нормотензивных бодрствующих крыс

Ольмесартана медоксомил (ОМ), пролекарство, гидролизуеться до ольмесартана во время абсорбции из желудочно-кишечного тракта. Ольмесартан – селективный антагонист рецептора ангиотензина II и подтипа АТ1.

ОМ выпускается для перорального применения в виде покрытых оболочкой таблеток, содержащих 5, 20 или 40 мг ольмесартана медоксомила и следующие неактивные ингредиенты: гидроксипропилцеллюлозы, стерат магния, микрокристаллическая целлюлоза, тальк, диоксид титана и (только 5 мг) желтого оксида железа.

После быстрого и полного превращения ОМ в ольмесартан в процессе абсорбции, фактически не происходит дальнейший метаболизм ольмесартана. Суммарный клиренс ольмесартана из плазмы составляет 1,3 л/час, а почечный клиренс – 0,6 л/час. Приблизительно 35%-50% абсорбируемой дозы высвобождается с мочой, в то время как оставшаяся часть выводится из организма с фекалиями через желчь.

Объем распределения ольмесартана приблизительно 17 л. Ольмесартан значительно связывается белками плазмы (99%) и не проникает в эритроциты. Связывание белками происходит непрерывно при концентрациях ольмесартана в плазме крови намного выше предела, достигаемого рекомендуемыми дозами.

При исследованиях не сообщалось о значительных взаимодействиях с другими лекарствами, когда ОМ вводился в организм вместе с дигоксином или варфарином у здоровых волонтеров.

Биодоступность ольмесартана незначительно изменялась при совместном приеме с антацидами [Al(OH)<sub>3</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>]. ОМ не метаболизируется системой цитохром Р450 и не оказывает эффекта на ферменты Р450; таким образом, взаимодействия с лекарствами, которые ингибируют, индуцируют или метаболизируются их ферментами, не предполагаются.

Следующие побочные эффекты возникали при клинических испытаниях у более чем 1% пациентов, принимавших ОМ: боль в спине, бронхит, повышенное содержание фосфокиназы креатинина, диарея, головная боль, гематурия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, травмирование, гриппоподобные симптомы, фарингит, ринит и синусит. Со стороны центральной и периферической нервной системы: головокружение, расстройство желудочно-кишечного тракта: боль в животе, диспепсия, гастроэнтерит, тошнота.

Затем было изучено влияние ОМ в дозе 3 мг/кг при внутривенном введении на левожелудочковое артериальное давление и частоту сердечных сокращений у нормотензивных бодрствующих крыс.

Методика регистрации параметров гемодинамики миокарда с помощью компьютерной программы «Bioshell» на бодрствующих животных.

Предварительно за 24-48 часов до начала эксперимента крысам-самцам массой 250-300 г под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутривенно) имплантировали полиэтиленовый катетер в левый желудочек сердца для регистрации левожелудочкового артериального давления (ЛАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Регистрацию данных производили с использованием одноразовых датчиков СП-01 (США) и компьютерной программы «Bioshell» в реальном масштабе времени на базе персонального компьютера IBM AT 486. Длительность регистрации показателей составляла 75 минут, 15 минут до введения исследуемого вещества и 60 минут с момента введения исследуемого вещества.

В эксперименте участвовала 1 группа животных (6 крыс-самцов).

Под влиянием ОМ в дозе 3 мг/кг левожелудочковое давление снижалось достоверно относительно исходных значений в среднем на 11%. Частота сердечных сокращений достоверно не изменялась, но наблюдалась тенденция к тахикардии. Исходное значение левожелудочкового артериального давления у бодрствующих крыс составило  $111,5 \pm 15,7$ , через 5 мин. после введения препарата –  $2,4 \pm 0,5$ , через 15 мин. –  $0,6 \pm 0,4$ , через 30 мин. –  $12,9 \pm 4,3$ , через 45 мин. –  $11,0 \pm 5,1$ , через 60 мин. –  $11,6 \pm 4,0$ .

Исходное значение частоты сердечных сокращений у бодрствующих крыс составило  $377,5 \pm 6,4$ , через 5 мин. после введения препарата –  $1,4 \pm 0,8$ , через 15 мин. –  $6,3 \pm 3,3$ , через 30 мин. –  $9,2 \pm 2,0$ , через 45 мин. –  $10,4 \pm 9,7$ , через 60 мин. –  $10,3 \pm 2,1$ .

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что беникар в дозе 3 мг/кг снижает левожелудочковое артериальное давление в среднем на 11% относительно исходных значений.

#### **Библиографический список**

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П.Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 18-22.*
2. *Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский. – М.: Медицина, 1987. – С. 229-243.*
3. *Strawn W.B. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia / Circulation. – 2000. – P. 86-93.*
4. *Gasparo M. Combination of non-hypotensive doses of valsartan and enalapril improves survival of spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction / J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2000. – P. 8-10.*

УДК 615.225.2.015:612.824-084

**М.К. Таниб, А.В. Крикова, М.Н. Ивашев**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Влияние ольмесартана медоксомила на скорость мозгового кровотока в условиях экспериментальной нормы**

Ольмесартан медоксомил (ОМ) описывается химически как 2,3-дигидрокси-2-бутрил-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2пропил-1-[p-o-1H-тетразол-5-илфенил] бензил]имидазол-5-карбоксилат, циклический 2,3-карбонат.

**Механизм действия.** Ангиотензин II образуется из ангиотензина I в процессе реакции, катализатором которой является ангиотензин-конвертирующий фермент (АКЭ, киназа II). Ангиотензин II-основной вазопрессорный агент системы ренин-ангиотензин, с эффектами, включающими сужение кровеносных сосудов, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, сердечную стимуляцию и реабсорбцию натрия почками. Ольмесартан блокирует сосудосуживающие эффекты ангиотензина II путем селективного блокирования связывания ангиотензина II с рецептором AT 1 в гладких мышцах кровеносных сосудов. Его действие потому не зависит от метаболических путей синтеза ангиотензина II. В литературных источниках нами не было найдено данных о влиянии препарата на головной мозг и в частности мозговой кровотока. ОМ быстро и полностью биоактивируется сложноэфирным гидролизом до ольмесартана в процессе абсорбции из желудочно-кишечного тракта. Оказывается, что ольмесартан выводится из организма двухфазным способом с окончательным высвобождением продуктов полураспада в течение приблизительно 13 часов. Ольмесартан проявляет линейную фармакокинетику после разовой пероральной дозы до 320 мг или повторных пероральных доз до 80 мг. Устойчивые уровни ольмесартана достигаются в течение 3-5 дней и не проходит его накопление в плазме крови при однократном приеме.

Абсолютная биодоступность ольмесартана приблизительно составляет 26%. После перорального введения пиковая концентрация ( $C_{max}$ ) ольмесартана в плазме крови достигается через 1-2 часа. Пища не влияет на биодоступность ольмесартана.

Ольмесартан назначается для лечения гипертонии. Его можно применять самостоятельно или в сочетании с другими антигипертензивными средствами.

Целью настоящей работы было изучение влияния ОМ в дозе 3 и 0,3 мг/кг при внутривенном введении на скорость мозгового кровотока у нормотензивных наркотизированных крыс.

Объёмную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса в области стока синусов. Метод основан на скорости вымывания предварительно введённого водорода из мозговой ткани и позволяет определить объёмную скорость (ОС) мозгового кровотока (МК). Положительными сторонами метода являются отсутствие травматичности сосудов мозга, стабильность показателей, индифферентность используемого газа.

На основе водородного клиренса регистрировали ОС МК у наркотизированных мелких лабораторных животных (белых крыс). Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом и рассчитывались по формуле:

$$ОС МК = \frac{0,693 \times 100}{1/2T} \quad (1)$$

где:  $1/2T$  – период полувыведения водорода.

В эксперименте участвовала 1 группа животных (6 крыс-самцов).

Под влиянием ОМ в дозе 3 мг/кг скорость мозгового кровотока снижалась достоверно относительно исходных значений в среднем на 36%. Исходное значение скорости мозгового кровотока у наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг) крыс составило  $209,5 \pm 7,8$ , через 5 мин. после введения препарата –  $27,8 \pm 6,5$ , через 15 мин. –  $40,0 \pm 11,3$ , через 30 мин. –  $38,1 \pm 7,6$ , через 45 мин. –  $30,1 \pm 10,9$ , через 60 мин. –  $43,4 \pm 10,1$ .

Под влиянием ОМ в дозе 3 мг/кг скорость мозгового кровотока снижалась достоверно относительно исходных значений в среднем на 27%. Исходное значение скорости мозгового кровотока у наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг) крыс составило  $203,8 \pm 7,3$ , через 5 мин. после введения препарата –  $34,1 \pm 6,2$ , через 15 мин. –  $33,3 \pm 16,5$ , через 30 мин. –  $22,7 \pm 16,8$ , через 45 мин. –  $21,5 \pm 17,5$ , через 60 мин. –  $25,7 \pm 18,4$ .

Таким образом, результаты проведённых исследований показали, что ОМ в дозе 3 мг/кг снижает скорость мозгового кровотока в среднем на 36% относительно исходных значений, а в дозе 0,3 мг/кг снижает скорость мозгового кровотока в среднем на 26% относительно исходных значений.

#### Библиографический список

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 18-22.*
2. *Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский. – М.: Медицина, 1987. – С. 229-243.*
3. *Schiffrin E.L. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function / J. Hypertens. – 2002. – P. 8-9.*
4. *Park J.B. Reduction of resistance artery stiffness by treatment with the AT<sub>1</sub>-receptor antagonist losartan in essential hypertension / J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2000. – P. 5-10.*

УДК 615.322:547.814].015:616.36-002-099-092.9

**А.Ю. Терехов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение терапевтического действия флавоноидов *Tagetes patula* при хроническом поражении печени у крыс

Ранее [1] нами уставлено лечебно-профилактическое действие флавоноидов *Tagetes patula* L. (бархатцы распростёртые) при остром поражении печени тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>) и индометацином. Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической активности флавоноидов бархатцев на модели хронического гепатита.

Хроническое поражение печени воспроизводили на крысах-самках массой 180-200 г путём перорального введения 40% раствора тетрахлорметана в вазелиновом масле в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела животного 2 раза в неделю (всего 9 введений).

Через сутки после последнего введения CCl<sub>4</sub> животным опытных групп начинали вводить сумму флавоноидов в дозе 100 мг/кг. Забой животных осуществляли через 7, 14 и 21 день. В качестве препарата сравнения использовали стандартный гепатопротектор карсил в той же дозе. В качестве соответствующих контролей выступали группы животных, которым вводили такой же объём растворителя. Оценку лечебной эффективности флавоноидов проводили по следующим показателям: в сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАт) (по методу S. Reitman и S. Frankel), щелочной фосфатазы (ЩФ) (по методу O.A. Bessey, O.H. Lowry, M.I. Brock), холинэстеразы (ХЭ) (по способности расщеплять субстрат бутирил-тиохолинйодид), показатель тимоловой пробы (ТП)], содержание общего билирубина (по Йендрашику), содержание холестерина (метод Ильяка), содержание триглицеридов (ТГ) (энзиматический метод) и фосфолипидов (ФЛ) (по количеству неорганического фосфата, освобождёвшегося при кислотном гидролизе, в реакции с молибдатом аммония) [2]. В

печени измеряли содержание холестерина и ФЛ в липидном извлечении, полученном по Folch., 1960 г., ТРГ (по S.P. Gottfrieds, B. Rosenberg в модификации Сентебовой) [5], общего белка (метод Лоури и соавт. в модификации Миллера) [8], нуклеиновых кислот (спектрофотометрический метод) [4] и гликогена (по реакции с фенолом) [7]. В качестве индикаторов хронического воспаления оценивали уровень глюкозаминогликанов сыворотки крови (ГАГ) [3] и общего оксипролина (ОП) в гомогенате печени [6].

Как видно из данных, представленных в табл. 1, через 7 дней после начала введения флавоноидов из бархатцев животным с хроническим гепатитом многие из изученных показателей изменились в сторону нормализации: в сыворотке крови достоверно по сравнению с контролем снизилась активность ЩФ на 29% и содержание билирубина на 26%, увеличилась активность ХЭ на 35% и содержание ФЛ – на 39%. В печени отмечалось достоверное снижение ТРГ на 23%, а также увеличение ФЛ и белка на 27 и 24% соответственно. В то же время многие показатели, такие как активность АлАт, ТП, холестерин и ТРГ сыворотки, холестерин, гликоген и НК печени, остались на уровне контрольных, достоверно не отличаясь от таковых у нелеченых животных. Через 7 дней введения карсила значительно большее число биохимических показателей достоверно не отличались от контрольных значений, наблюдалось лишь снижение активности ЩФ и ТП в крови на 18 и 21% соответственно, а также увеличение содержания ФЛ в сыворотке крови на 57%.

**Таблица 1 – Биохимические показатели сыворотки крови и печени на 7-й день применения флавоноидов *Tagetes patula* в сравнении с карсилом**

Группы животных Показатель	Интактные, n=10	CCl <sub>4</sub> -гепатоз (контроль), n=6	CCl <sub>4</sub> -гепатоз +флавоноиды 100 мг/кг, n=6	CCl <sub>4</sub> гепатоз+ка рсил 100 мг/кг, n=6
АлАт сыв., мккат/л	0,69±0,039	1,69±0,075*	1,54±0,047	1,66±0,020
ЩФ сыв., мккат/л	0,92±0,059	2,03±0,109*	1,44±0,094**	1,67±0,063**
ХЭ сыв., Е/л	401,3±62,26	198,2±20,84*	266,7±17,03**	219,1±25,78
ТП сыв., ед. помутнения	1,79±0,163	3,64±0,242*	2,98±0,248	2,89±0,224**
Холестерин сыв., ммоль/л	1,65±0,094	2,01±0,125*	1,70±0,130	1,72±0,140
ТРГ сыв., ммоль/л	0,70±0,055	1,38±0,072*	1,33±0,078	1,32±0,044
ФЛ сыв., г/л	1,84±0,173	0,49±0,033*	0,68±0,043**	0,77±0,047**
Холестерин печени, мг/г	2,90±0,270	5,02±0,313*	4,64±0,324	4,54±0,237
ТРГ печени, мкмоль/г	23,72±2,038	111,22±4,153*	85,83±5,897**	96,71±6,046
ФЛ печени, мг/г	23,94±1,528	12,60±0,809*	15,97±1,100**	12,55±0,823
Белок печени, мг/г	222,99±12,778	151,31±7,344*	188,08±11,366**	173,51±6,854
НК печени, мг/г	47,00±2,336	35,91±1,857*	42,11±2,154	44,55±3,894
Гликоген печени, г/кг	13,99±1,697	5,02±0,322*	5,59±0,327	6,02±0,476
Билирубин сыв., мкмоль/л	8,30±0,510	19,77±1,801*	14,63±0,657**	15,98±1,121
ОП печени, мг/г	0,33±0,021	0,70±0,044*	0,62±0,020	0,71±0,030
ГАГ сыв., г/л	0,24±0,014	0,50±0,057	0,43±0,024	0,45±0,030

*Примечание:* \* –  $P < 0,05$  по отношению к интактным животным, \*\* –  $P < 0,05$  по отношению к соответствующему контролю.

Через 14 дней (табл. 2) введения флавоноидов из бархатцев наблюдалось дальнейшее восстановление биохимических показателей крови и печени, многие из которых полностью нормализовались, достоверно не отличаясь от интактного уровня (активности ЩФ и ХЭ, содержание холестерина, ТРГ крови, ФЛ, белка и гликогена печени). Была снижена по сравнению с соответствующим контролем активность АлАт в сыворотке крови на 25%, увеличено содержание ФЛ в крови на 68%, а в печени – содержание холестерина, ТРГ было снижено по сравнению с нелечеными животными на 15 и 44% соответственно.

14-дневное введение карсила привело к нормализации только содержания холестерина в крови, белка и НК в печени. Достоверно ниже, чем в контроле, были такие показатели, как активность ЩФ (17%) и ТРГ печени (35%), а содержание ФЛ сыворотки и ФЛ печени – были достоверно выше на 87 и 15%, соответственно. В то же время активности АлАт, ХЭ, ТП, уровень ТРГ сыворотки, холестерина, гликогена печени и билирубина крови достоверно не отличались от животных с нелеченым хроническим гепатитом.

После 21-дневного введения флавоноидов (табл. 3) из бархатцев наблюдалась полная нормализация всех изученных показателей, за исключением содержания ФЛ в крови. При этом содержание холестерина в крови и печени было даже несколько ниже, а содержание ФЛ в печени несколько выше, чем у интактных животных.

21-дневный курс лечения карсилом оказался менее эффективным, чем лечение флавоноидами. Такие показатели, как содержание ТРГ в печени, активность ХЭ в сыворотке крови и ТП так полностью и не восстановились, их уровень достоверно отличался от значений нормы.

Таблица 2 – Биохимические показатели сыворотки крови и печени на 14-й день применения флавоноидов *Tagetes patula* в сравнении с карсилом

Группы животных Показатель	Интактные, n=10	CCl <sub>4</sub> -гепатоз (контроль), n=5	CCl <sub>4</sub> -гепатоз +флавоноиды 100 мг/кг, n=6	CCl <sub>4</sub> -гепатоз+ карсил 100 мг/кг, n=6
АлАт сыв., мккат/л	0,69±0,039	1,55±0,068*	1,17±0,094**	1,34±0,077
ЩФ сыв., мккат/л	0,92±0,059	1,61±0,099*	1,05±0,089**+	1,34±0,058**
ХЭ сыв., Е/л	401,3±62,26	264,6±17,56	345,7±19,26**+	315,9±15,25
ТП сыв., ед. помутнения	1,79±0,163	3,23±0,208*	2,88±0,166	2,83±0,224
Холестерин сыв., ммоль/л	1,65±0,094	2,01±0,064*	1,53±0,112**+	1,55±0,102**+
ТРГ сыв., ммоль/л	0,70±0,055	1,20±0,110*	0,87±0,066**+	1,05±0,102
ФЛ сыв., г/л	1,84±0,173	0,69±0,038*	1,16±0,073**	1,29±0,102**
Холестерин печени, мг/г	2,90±0,270	4,42±0,226*	3,77±0,178**	3,86±0,248
ТРГ печени, мкмоль/г	23,72±2,038	87,04±8,271*	48,96±5,108**	56,82±4,651**
ФЛ печени, мг/г	23,94±1,528	13,85±0,463*	22,35±1,260**+	15,97±0,677**
Белок печени, мг/г	222,99±12,778	164,23±6,716*	186,70±6,88**+	189,58±6,583**+
НК печени, мг/г	47,00±2,336	37,29±1,759*	40,07±3,731	48,14±2,883**++
Гликоген печени, г/кг	13,99±1,697	7,17±0,834*	9,37±0,264**+	7,60±0,776
Билирубин сыв., мкмоль/л	8,30±0,510	15,64±1,420*	11,16±1,082**	14,24±0,711
ОП печени, мг/г	0,33±0,021	0,89±0,055*	0,66±0,039**	0,73±0,027**
ГАГ сыв., г/л	0,24±0,014	0,54±0,025*	0,43±0,014**	0,46±0,024**

Примечание: \* – P<0,05 по отношению к интактным животным, \*\* – P<0,05 по отношению к соответствующему контролю, + – P>0,05 по отношению к интактным животным.

Таблица 3 – Биохимические показатели сыворотки крови и печени на 14-й день применения флавоноидов *Tagetes patula* в сравнении с карсилом

Группы животных Показатель	Интактные, n=10	CCl <sub>4</sub> -гепатоз (контроль), n=5	CCl <sub>4</sub> -гепатоз +флавоноиды 100 мг/кг, n=6	CCl <sub>4</sub> -гепатоз+ карсил 100 мг/кг, n=6
АлАт сыв., мккат/л	0,69±0,039	0,91±0,045*	0,63±0,059**+	0,71±0,046**+
ЩФ сыв., мккат/л	0,92±0,059	1,31±0,087* 264,6	1,03±0,152+	1,08±0,105+
ХЭ сыв., Е/л	401,3±62,26	290,6±20,10	388,9±11,00**+	323,3±11,17
ТП сыв., ед. помутнения	1,79±0,163	2,98±0,122*	2,12±0,216**+	2,43±0,265
Холестерин сыв., ммоль/л	1,65±0,094	1,86±0,073	1,33±0,086** *	1,67±0,110+
ТРГ сыв., ммоль/л	0,70±0,055	1,00±0,056*	0,65±0,061**+	0,75±0,041**+
ФЛ сыв., г/л	1,84±0,173	0,96±0,077*	1,26±0,060**	1,44±0,107**+
Холестерин печени, мг/г	2,90±0,270	3,76±0,190*	2,17±0,233**+	3,16±0,103**+
ТРГ печени, мкмоль/г	23,72±2,038	65,89±5,879*	26,29±4,074**+	41,41±3,758**
ФЛ печени, мг/г	23,94±1,528	16,43±1,061*	30,81±1,795** *	21,50±1,331**+
Белок печени, мг/г	222,99±12,778	167,38±6,806*	188,30±4,893**+	226,36±5,456**+
НК печени, мг/г	47,00±2,336	39,30±2,758	48,89±1,970**+	46,60±3,148**+
Гликоген печени, г/кг	13,99±1,697	8,10±0,411*	9,98±0,651**+	9,23±0,504+
Билирубин сыв., мкмоль/л	8,30±0,510	12,65±1,260*	7,58±0,957**+	9,77±0,843+
ОП печени, мг/г	0,33±0,021	0,98±0,049*	0,65±0,021**	0,75±0,034**
ГАГ сыв., г/л	0,24±0,014	0,56±0,034*	0,44±0,039**	0,45±0,032**

Примечание: \* – P<0,05 по отношению к интактным животным, \*\* – P<0,05 по отношению к соответствующему контролю, + – P>0,05 по отношению к интактным животным.

В отношении таких показателей, как ГАГ крови и ОП печени установлено, что в контрольных группах, не получавших гепатопротекторы, их содержание через 7, 14 и 21 день продолжало увеличиваться и на 7 день было выше нормы на 108 и 112%, на 14 – на 125 и 169%, на 21 день – на 133 и 197% соответственно. Лечение гепатита и флавоноидами, и карсилом значительно сдерживало повышение ГАГ и ОП, что свидетельствует о снижении воспалительного процесса и темпов образования компонентов соединительной ткани в печени, то есть развития фиброза.

**Выводы**

1. Флавоноиды *Tagetes patula* обладают выраженным терапевтическим действием и значительно повышают темпы восстановления биохимических показателей крови и печени при хроническом гепатите, а также препятствуют развитию фиброза.
2. Флавоноиды *Tagetes patula* по эффективности лечебного действия превышают референтный препарат карсил и могут быть рекомендованы в качестве средства для лечения заболеваний печени.

**Библиографический список**

1. Гепатозащитное действие цветков бархатцев распростертых / Е.Г. Доркина, А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян и др. // *Фармация*. – 2004. – № 2. – С. 33-35.
2. Колб, В.Г. *Справочник по клинической химии* / Колб В.Г., Камышиников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
3. Логинов, А.С. Гликозаминогликаны крови / А.С. Логинов, М.Н. Привашеенко, Т.А. Спателева // *Лаб. дело*. – 1981. – № 2. – С. 93-96.
4. Мешкова, Н.П. *Практикум по биохимии* / Мешкова Н.П., Северина С.Е. – М.: Издательство Московского университета, 1979. – С. 157-158.
5. Сентебова, Н.А. Унификация лабораторных методов исследования / Сентебова Н.А., Салицкая Н.В. – М., 1978. – С. 67-75.
6. Шараев, П.Н. Метод определения фракций оксипролина / П.Н. Шараев // *Лаб. дело*. – 1981. – № 5. – С. 283-285.
7. Montgomery R. Determination of glycogen // *Arch. Biochem. Biophys.* – Vol. 67, № 2. – P. 378.
8. Miller G.L. Protein determination for large numbers of samples // *Anal. Chem.* – 1959. – Vol. 35, № 5. – P. 964-966.

УДК 615.015.42

**Ф.К. Тетелютина, Н.А. Уракова, Н.В. Соколова**

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

**Возможности управления процессом перемещения порции лекарства внутри полости организма, заполненной биологической жидкостью**

Введение лекарственных препаратов в биологические жидкости, заполняющие собой всевозможные замкнутые полости организма (суставную, спинномозговую, маточную, плевральную и прочие), находит широкое применение в различных областях медицины, однако без контроля за процессом последующего перемещения лекарств в них. В то же время, накопленные нами сведения позволяют с большой долей вероятности предсказывать направленность внутриволостного перемещения лекарств и даже управлять этим процессом.

В частности в опытах с пункционным введением подкрашенных лекарств в различные прозрачные модели всевозможных полостей организма, заполненные соответствующими коллоидными жидкостями, установлено, что первоначальная направленность движения определяется направленностью струи лекарства, изливающегося из инъекционной иглы. В связи с этим данный этап перемещения лекарственного препарата в полости может быть установлен путём анализа технологии пункционного введения лекарств в эту полость. Так, если по технологии пунктирования игла вводится в нижнюю или в верхнюю части полости по направлению к центру, то вводимое лекарство направляется соответственно кверху или книзу.

Полученные нами в модельных условиях данные свидетельствуют о том, что движение порции лекарства в этих полостях продолжается по инерции всего 1-2 секунды и затухает. Эта кратковременность процесса объясняется высокой вязкостью большинства коллоидных жидкостей организма (крови, синовиальной жидкости, гноя и прочих). Причём, как свидетельствуют результаты наших исследований, при отсутствии дополнительного интенсивного механического перемешивания жидкости внутри самой полости, порция водного или масляного раствора, эмульсии или суспензии не смешивается с ней за такой короткий промежуток времени, размещаясь почти всем своим объёмом в той части полости, в которой остановилось первоначально заданное движение этого объёма лекарства. В следующие 5-10 секунд этот объём лекарства либо остаётся неподвижно на своём месте внутри полости, либо начинает перемещаться основной своей массой вверх или вниз по этой полости.

Нами установлено, что направление перемещения определяется тем, легче или тяжелее оказалось лекарство по сравнению с жидкостью при температурах их взаимодействия. Равенство плотностей обеспечивает неподвижность порции лекарства, отличие – процесс перемещения, который тем интенсивнее, чем значительней оказывается эта разница. При этом относительно лёгкие лекарства устремляются вверх, то есть всплывают, а относительно тяжёлые стремятся книзу, то есть тонут, достигая крайних противоположно расположенных областей полости, если она в этот период времени находилась в неподвижном состоянии относительно своей вертикальной или горизонтальной оси, а внутриволостная жидкость оставалась неподвижной.

Как оказалось, дальнейшая судьба порции введенного лекарства зависит от эффективности его растворения в биологической жидкости.

В случае встречи растворимых жидкостей происходит постепенное диффундирование, которое ведёт к постепенному относительно равномерному распределению лекарства во все направления в полости от места остановки лекарства.

В случае встречи нерастворимых жидкостей лекарственный препарат может надолго остаться либо в толще, либо в самом верхнем или в самом нижнем слое жидкости внутри рассматриваемой полости.

Так, раствор урографина 60 и 76% при комнатной температуре имеет удельный вес  $1,20 \pm 0,007$  и  $1,4 \pm 0,007$  г/мл (соответственно), а удельный вес раствора омнипака 300 мг/мл –  $1,32 \pm 0,008$  г/мл. Плотность ликвора взрослого человека в норме и патологии находится в диапазоне от  $1,0067 \pm 0,0001$  до  $1,027 \pm 0,003$  г/мл. В связи с этим при введении указанных выше рентгеноконтрастных средств в неподвижный объём нормального или смешанного с кровью либо гноем ликвора они всегда тонут в нём, занимая самые нижние слои полости.

То же самое происходит при введении суспензии стероидного противовоспалительного средства в синовиальную жидкость. И наоборот, не тонут, а всплывают вверх в биологических жидкостях масляные растворы и эмульсии, имеющие удельный вес меньше 1,000 г/мл.

Таким образом, для управления процессом перемещения порции лекарственного средства, введённой в ту или иную полость организма, заполненную биологической жидкостью, необходимо сравнить удельный вес лекарства и этой жидкости, а затем ввести инъекционным путём лекарство в верхнюю, среднюю или нижнюю часть полости, придав ей соответствующее неподвижное или наоборот подвижное положение, обеспечивая таким образом относительное перемещение порции более лёгкого или тяжёлого лекарства внутри биологической жидкости в соответствии с обычным законом гравитации.

Для более успешного и скорого перемещения лекарства в нужном направлении нет альтернативы в увеличении разницы плотностей лекарства и жидкости. Причём для увеличения этой разницы в удельном весе можно использовать нагревание или охлаждение вводимого лекарства, опираясь на снижение удельного веса при нагревании и повышение плотности при охлаждении. Следовательно, при равной плотности тёплые лекарства вероятнее всего всплывут, а холодные утонут.

#### **Библиографический список**

1. Способ определения вероятной направленности движения порции лекарства внутри полости организма, заполненной биологической жидкостью / Н.С. Стрелков, Т.Н. Стрелкова, А.Л. Ураков и др. // Проблемы экспертизы в медицине. – 2004. – № 1. – С. 42.
2. Ураков, А.Л. Основы клинической фармакологии / А.Л. Ураков. – Ижевск: Ижевский-полиграфкомбинат, 1997. – 164 с.

УДК 615.21/.22:547.466.3

**И.Н. Тюренков, Л.Е. Бородкина, В.Н. Перфилова, А.В. Воронков**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### **Защитное действие фенильных производных кислоты гамма-аминомасляной в условиях тотальной и региональной ишемии**

Гипоксия носит универсальный характер, являясь одним из самых частых проявлений целого ряда патологий (заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, кровопотери, шока, тяжелых эндотоксикозов и др.). Поэтому изучение противогипоксической активности новых веществ как одного из возможных механизмов их кардио- и церебропротекторного действия нам представляется весьма целесообразным.

Целью настоящей работы являлось изучение противогипоксического действия новых производных ГАМК в условиях тотальной и локальной ишемии.

Эксперименты выполнены на 282 мышцах-самцах линии C57Blak6 весом 19-21 г. Противогипоксическое действие изучалось в опытах на мышцах с использованием моделей гипобарической и гиперкапнической гипоксии в соответствии с требованиями, изложенными в «Методических указаниях по изучению ноотропной активности фармакологических веществ» под редакцией Т.А. Ворониной и соавт. [1]. Испытуемые соединения первоначально вводили внутривенно в дозах, составляющих 1/30 от ЛД<sub>50</sub>, за 30 мин до начала эксперимента. Изучение дозозависимого антигипоксического действия наиболее активного соединения РГПУ-147 осуществляли в дозах 100, 50, 15 мг/кг, что соответствует 1/15, 1/30, 1/100 от ЛД<sub>50</sub> исследуемого вещества. Кроме этого, в качестве препаратов позитивного контроля использовались фенибут в дозе 25 мг/кг, пираретам – 400 мг/кг и эмоксипин – 26 мг/кг. Контрольной группе за 30 мин до эксперимента вводился физиологический раствор в эквивалентном объёме. Для воспроизведения ишемии головного мозга была использована методика двухэтапной двухсторонней перевязки общих сонных артерий у крыс [3]. Эксперимент выполнялся на 30 крысах-самцах линии Wistar одного возраста и массой 180-190 г. После билатеральной окклюзии общих сонных артерий регистрировали время гибели, выживаемость животных.

Функциональное состояние очага ишемии (ФСОИ) миокарда исследовали в экспериментах на наркотизированных (этамилал-натрий 40 мг/кг в/бр) кошках [2] в условиях искусственной вентиляции лёгких. Ишемию

миокарда моделировали путём окклюзии (на 5 и 30 минут) нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА) на границе верхней и средней трети. Антиангинальную активность оценивали по степени повышения (средней или суммарной) величины сегмента ST эпикардиальной электрограммы животных опытной и контрольной групп, регистрируемой с 3 точек поверхности сердца, расположенных в зоне ишемии, параишемическом и интактном участках миокарда. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ STATISTICA/w5.0 фирмы *StatSoft, Inc.* (США) для Windows и Excel.

На модели гипобарической гипоксии наиболее выраженный антигипоксический эффект был отмечен у соединения РГПУ-147. Это вещество в дозе 1/30 от ЛД<sub>50</sub> (50 мг/кг) увеличивало продолжительность жизни при гипобарической гипоксии в 4,8 раз по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ), соединения РГПУ-168, РГПУ-180, РГПУ-181 и РГПУ-162 незначительно уступали лидеру, повышая продолжительность жизни в сравнении с контролем более чем в 3 раза. Остальные исследуемые вещества оказывали незначительное антигипоксическое действие.

Среди исследуемых веществ наиболее выраженное действие на модели гипобарической гипоксии оказывало соединение РГПУ-147. При изучении зависимости антигипоксического действия этого вещества от дозы и в сравнении с известными препаратами, оказывающими выраженное протигипоксическое действие, было установлено, что и в условиях гипобарической, и в условиях гиперкапнической гипоксии наибольший антигипоксический эффект РГПУ-147 отмечается в дозе 50 мг/кг и по этому действию оно сопоставимо с эмоксипином и незначительно, но превосходит пираретам и фенибут.

Можно предполагать, что увеличение продолжительности жизни животных в условиях гипобарической и гиперкапнической гипоксии может быть обусловлено снижением двигательной активности животных и миорелаксирующим действием веществ. Для исключения этого действия были проведены тесты «перевернутая сетка» и «открытое поле» (в котором оценивалось влияние изучаемого соединения на двигательную активность животных).

Соединение РГПУ-147 достоверно увеличивало горизонтальную двигательную активность животных, но не меняло ориентировочно-исследовательское поведение по сравнению с контролем. В тесте «перевернутой сетки» миорелаксирующего действия у изучаемого вещества не выявлено. Эти данные позволяют предполагать, что увеличение продолжительности жизни животных в условиях гипоксии, очевидно, связаны с прямым антигипоксическим действием. Далее представлялось интересным изучение влияния данного вещества на функциональное состояние жизненно важных органов в условиях гипоксии, вызванной локальной ишемией мозга и сердца.

Для оценки возможного противоишемического действия изучаемого соединения регистрировалось количество выживших животных после двухсторонней перевязки общих сонных артерий, через 3, 6, 12 и 24 часа после операции. В группе животных, получавших соединение РГПУ-147, через 1, 6 и 12 часов суммарный процент гибели составил соответственно 0, 30 и 50%, через 24 часа после операции – 70%. Общая выживаемость животных в опытной группе составила 30%. В контрольной группе через 3, 6 и 12 часов после билатеральной окклюзии погибло, соответственно, 20, 40 и 70%, а через 24 часа – 90% животных. Таким образом, выживаемость в контрольной группе составила 10%. В группе ложно оперированных животных гибели не отмечалось.

Таким образом, соединение РГПУ-147 достоверно повышает выживаемость животных после билатеральной окклюзии общих сонных артерий.

В серии экспериментов с ишемией миокарда установлено, что в контрольной серии опытов при 5 минутной ОНВЛКА отмечался выраженный подъём сегмента ST эпикардиальной электрограммы, максимально на 188%. Снятие лигатуры приводило к постепенному возвращению  $\Sigma ST$  к исходному уровню через 10-15 минут реперфузии. После возвращения показателей электрограммы к фоновым значениям производилась повторная 30-ти минутная перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии. При этом отмечался более выраженный подъём сегмента ST, который к 30 минуте увеличивался в среднем на 346%. После снятия окклюзии коронарной артерии этот показатель регрессировал. Однако даже на 30 минуте реперфузии эти показатели сохранялись на достаточно высоком уровне, превышая исходные величины на 154%. У животных, получавших за 30 минут до окклюзии соединение РГПУ-147 в дозе 50 мг/кг, отмечалось значительно меньшее повышение сегмента ST соответственно на 47 и 67% при 5 и при 30 минутной ОНВЛК. После снятия окклюзии ОНВЛК у животных, получавших исследуемое вещество, в сравнении с контролем значительно быстрее происходило возвращение сегмента ST к исходному уровню.

### **Выводы**

1. Новые производные ГАМК оказывали выраженное антигипоксическое действие в условиях гипобарической и гиперкапнической гипоксии, но наиболее высокое антигипоксическое действие было отмечено у РГПУ-147 в дозе 50 мг/кг.
2. РГПУ-147 оказывало выраженное антигипоксическое действие при ишемии мозга и миокарда.

**Библиографический список**

1. Воронина, Т.А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская. – М.: ИИА «Ремедиум», 2000. – С. 153-158.
2. Голдштейн, Г.Х. Сравнительное изучение влияния этацизина и лидокаина на кровоснабжение и функциональное состояние интактного ишемизированного миокарда / Г.Х. Голдштейн, Г.Г. Чичканов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1984. – Т. 98, № 10. – С. 466-469.
3. Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени / Мирзоян Р.С., Саратиков А.С., Плотников М.Б. и др. – М.: ИИА «Ремедиум», 2000. – С. 159-162.

УДК 615.419.001.5:615.281.9

**Е.А. Фоменко, П.Г. Мизина, В.П. Решетникова**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

**Исследование антимикробной активности экспериментальных смесей с фурацилином**

Наблюдаемая в настоящее время резистентность многих микроорганизмов к известным антимикробным средствам обуславливают поиск новых и усовершенствование уже известных лекарственных средств с целью получения современных высокоэффективных препаратов.

Среди известных антисептиков в хирургии широко используется фурацилин [3] в виде водных, спиртовых растворов и мазей. Однако растворимость фурацилина в воде, спирте и мазевых основах низкая, что позволяет готовить водные растворы в концентрации всего лишь 0,02%, а спиртовые – в соотношении 1:1500. Исследователями ведутся поиски рациональных лекарственных форм, позволяющих использовать эффективные концентрации фурацилина в практической медицине [1,2]. Однако фармацевтический рынок пока не богат такими лекарственными формами.

В связи с этим целью нашей работы явилось создание и изучение новой комбинации фурацилина со вспомогательными веществами, разрешенными к применению в медицине и фармации и позволяющие повысить концентрацию и эффективность воздействия на очаг патологии фурацилина в доступных лекарственных формах.

В качестве объектов исследования выбраны: фурацилин, диметилсульфоксид (ДМСО) – ВФС 42-1166-81, хитозан (ГУ 9289-003-49857769-2003, раствор кислоты уксусной (ГОСТ 61-75), желатин медицинский, вода очищенная (ФС 42-2619-97), оксил (аэросил) – ГОСТ 14922-77, йодоформ, ксероформ.

В качестве методов исследования выбраны: определение антимикробного действия раствора и плёнок с фурацилином и другими лекарственными веществами методом диффузии в агар и методом титрования в жидкой питательной среде.

Учитывая, что раствор фурацилина в ДМСО нестабилен и подвержен окислению, нами исследована возможность введения указанного раствора в аппликационную лекарственную форму в виде лекарственной плёнки. В состав плёнки, кроме раствора фурацилина в ДМСО, входит аэросил, хитозан, глицерин, желатин. Для сравнительного изучения антимикробной активности указанной плёнки были изготовлены лекарственные плёнки с ксероформом и йодоформом. Составы плёнок отличались только лекарственными веществами, однако количества вспомогательных веществ и дозы лекарственных веществ во всех образцах не отличались. Количество каждого лекарственного вещества в плёнках составляло 0,02 г на 70,8 см<sup>2</sup>.

Для изучения антимикробной активности препаратов из плёнок высекали диски площадью 2 см<sup>2</sup>. Полученные диски наносили на плотную питательную среду (агар-агар). Для решения вопроса о характере влияния препарата (бактериостатическом или бактерицидном) были сделаны высевы из жидкой питательной среды, содержащей исследуемый препарат и засеянной бактериями на кровяной агар.

Результаты приведённые в табл. 1 и на рис. 1, показали, что фурацилин в диметилсульфоксиде легко растворим и можно получать 5% раствор.

Антимикробная активность изготовленного раствора фурацилина в диметилсульфоксиде и чистого растворителя в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*) на жидкой питательной среде показали, что чистый растворитель – диметилсульфоксид – малоактивен к указанным бактериям, а 5% раствор фурацилина предотвращает рост бактерий. При разведении указанного раствора в соотношении 1:100, 1:1000 действие препарата сохраняется. Отсутствие роста микроорганизмов при высевах из пробирок с разведениями до 1:1000 свидетельствует о бактерицидном характере действия препарата. Разведение раствора в соотношении 1:10 000 не тормозит роста микроорганизмов.

Исследования провели и на плотном кровяном агаре в отношении растворов фурацилина в ДМСО в разведениях 1:10, 1:100, 1:1000. В результате роста микроорганизмов не обнаружено ни в одном из разведений. Следовательно, в указанных концентрациях фурацилин действует не только бактериостатически, но и бактерицидно.

Таблица 1 – Антимикробная активность экспериментальных лекарственных плёнок

№ п/п	Наименование препарата	Задержка роста микроорганизмов на плотной питательной среде, мм
1	Плётки с фурацилином	18,5±0,05
2	Плётки с йодоформом	3±0,5
3	Плётки с ксероформом	5±0,5

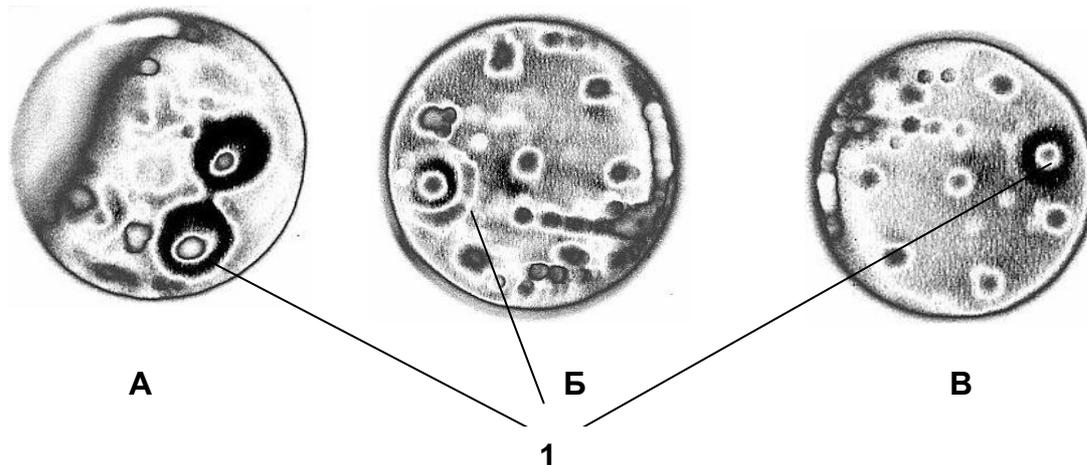


Рисунок 1 – Задержка роста микроорганизмов на плотной питательной среде различными составами: А – лекарственные плёнки с фурацилином и плёнки плацебо; Б – плёнки с фурацилином, йодоформом, ксероформом, В – раствор фурацилина в ДМСО, растворы компонентов основы, 1 – составы, содержащие фурацилин

Таким образом, экспериментальные составы лекарственных плёнок с фурацилином обладают достаточной антимикробной активностью в дозе 0,00026 г на 1 см<sup>2</sup>.

#### Библиографический список

1. Алексеев, К.В. Высвобождение фурацилина из мазей на основе редкосшитого акрилового сополимера / К.В. Алексеев, О.Л. Бондаренко, Г.И. Соляник // Фармация. – 1988. – № 5. – С. 27-31.
2. Гаража, Н.Н. Эндодонтическое лечение периодонтита иммобилизованными препаратами с сорбционным действием / Н.Н. Гаража, В.И. Гречишников, Е.А. Волков // Кремнеземы в медицине и биологии: Труды ин-та химии поверхности АН Украины. – Киев, 1993. – С. 244-248.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – X изд., доп. – М.: Медицина, 1968. – С. 319-320.
4. ФС 42- 2087-83. Раствор фурацилина 1:1500.

УДК 616.9-008-085-053.3

**Е.Е. Фуфаев, А.Л. Коваленко, А.Ю. Петров, М.Г. Романцов**

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург

Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

### Влияние препаратов на основе янтарной кислоты на антиоксидантную активность при заболеваниях печени

Существуют два пути использования кислорода в окислительных процессах: оксидантный и оксигеназный. При оксигеназном окислении восстановления кислорода до воды не происходит, а образуются его радикалы. Среди радикальных частиц наибольшее значение имеет перекись водорода и гидроксильный радикал. При свободно радикальном окислении липидов образуются липидные гидроперекиси, главным образом в митохондриях и микросомах. В физиологических условиях обеспечивается регуляция активности ферментов, встроенных в мембраны, а также проницаемость мембранных структур митохондрий путём изменения свойств липидов для целей детоксикации экзогенных и эндогенных токсинов [1,2].

Обследовано 29 больных, в возрасте от 18 до 54 лет. Для оценки интенсивности перекисного окисления липидов определяли МДА (малоновый диальдегид) – вторичный продукт окислительной деструкции липопе-

роксидов. (Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун, 1988). Для оценки общей антиоксидантной системы (АОС) организма использовался метод определения интегральной антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови (В.Б. Мартынюк и др., 1991). О состоянии ферментативной АОС судили по активности в плазме крови одного из важнейших её компонентов – СОД (супероксиддисмутаза) (R. Fried, 1975).

Раствор № 1, торговое название реамберин 1,5% (меглюмина сукцинат натриевая соль) назначался как компонент инфузионно-детоксикационной терапии больным с воспалительными заболеваниями печени (1-ая группа) ежедневно, курс составлял от 5 до 10 дней в зависимости от тяжести состояния. Вторая группа больных получала раствор № 2, торговое название ремаксол (меглюмина сукцинат натриевая соль, обогащённый Ко-факторами и метионином).

Обследование больных проводили накануне первой инфузии растворов (А), после окончания курса терапии (Б) и ещё раз через 9-11 дней (В).

У всех больных отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных показателей на фоне применения препаратов янтарной кислоты. За весь курс лечения не было отмечено побочных реакций на медленное инфузионное введение растворов. Обратило на себя внимание заметное улучшение субъективной оценки состояния больными. Уже после 1-2-х введений растворов улучшался аппетит, исчезала тошнота, уменьшался дискомфорт и чувство тяжести в эпигастрии, головная боль, нормализовывался сон. Нами отмечено, что чем хуже было самочувствие больных и интенсивнее их жалобы, тем значительнее проявлялось лечебное воздействие растворов. Параллельно отмечалась положительная динамика изменений размеров и консистенции печени.

К окончанию курса введения инфузионного раствора № 1 наблюдалось снижение уровня билирубина от 1,5 до 4 раз (в среднем в 2,4 раза); активность (аланиновой трансферазы) АЛТ падала от 3 до 17 раз (в среднем в 4 раза). При применении раствора № 2 билирубин снижался в 1,7-4,5 раз (в среднем – 2,4), а снижение активности АЛТ происходило в 1,3-5 раз (в среднем – 2,4).

При первичном обследовании у больных имело место повышение интенсивности липопероксидации, коррелирующее с тяжестью патологического процесса. Уровень МДА превышал в 4-8 раз показатель здоровых лиц. После курсового применения раствора № 1 произошло снижение уровня МДА более чем в 1,5 раза, в то же время у больных, получавших раствор № 2, эта тенденция была несколько более выражена. К концу наблюдения интенсивность процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови приближалась к верхним значениям нормы в обеих группах.

Оценивая показатели АОА, выявлено увеличение антиокислительной активности. Отмечено несколько большее усиление антиоксидантного потенциала сыворотки крови при введении раствора № 2, (+0,04 против +0,01 у.е. при введении раствора № 1) но к моменту третьего обследования (В) АОА оказалось равной у больных обеих групп, составив соответственно 1,148 и 1,150 у.е.

В процессе терапии, с использованием обоих растворов, происходила активация СОД (составив +38 и +41 МЕ/л) что, вероятно, связано с усилением метаболических систем гепатоцитов.

Таким образом, оба раствора оказывали однонаправленное действие на течение процессов липопероксидации в организме больных.

В целом метаболическое воздействие используемых растворов при воспалительных заболеваниях печени различной этиологии проявляется в уменьшении эндогенной интоксикации и интенсивности липопероксидации, снижении цитолиза, что отражается на сроках лечения и качестве периода реконвалесценции.

#### **Библиографический список**

1. Волчкова, Е.В. Поражение печени (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Е.В. Волчкова, Т.Н. Лопаткина, Ю.П. Сиволап. – М., 2002. – 92 с.
2. Ивницкий, Ю.Ю. Роль янтарной кислоты в обмене веществ и регуляции физиологических функций организма / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Софронов // Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. – СПб., 1998. – С. 16-30.

УДК 615.457.19.014.22.097

**З.Д. Хаджиева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение влияния пенного фитоккоктейля на функциональную активность мерцательного эпителия**

Инфекции респираторной системы являются самыми частыми среди инфекционных поражений различных систем человека.

Респираторный тракт может находиться под ритмично повторяющимися воздействиями пылевых частиц и прочих загрязняющих веществ, которые являются причиной высокой частоты заболеваний органов дыхания. При многих заболеваниях лёгких, сопровождающихся развитием мукоцилиарной недостаточности, возникает

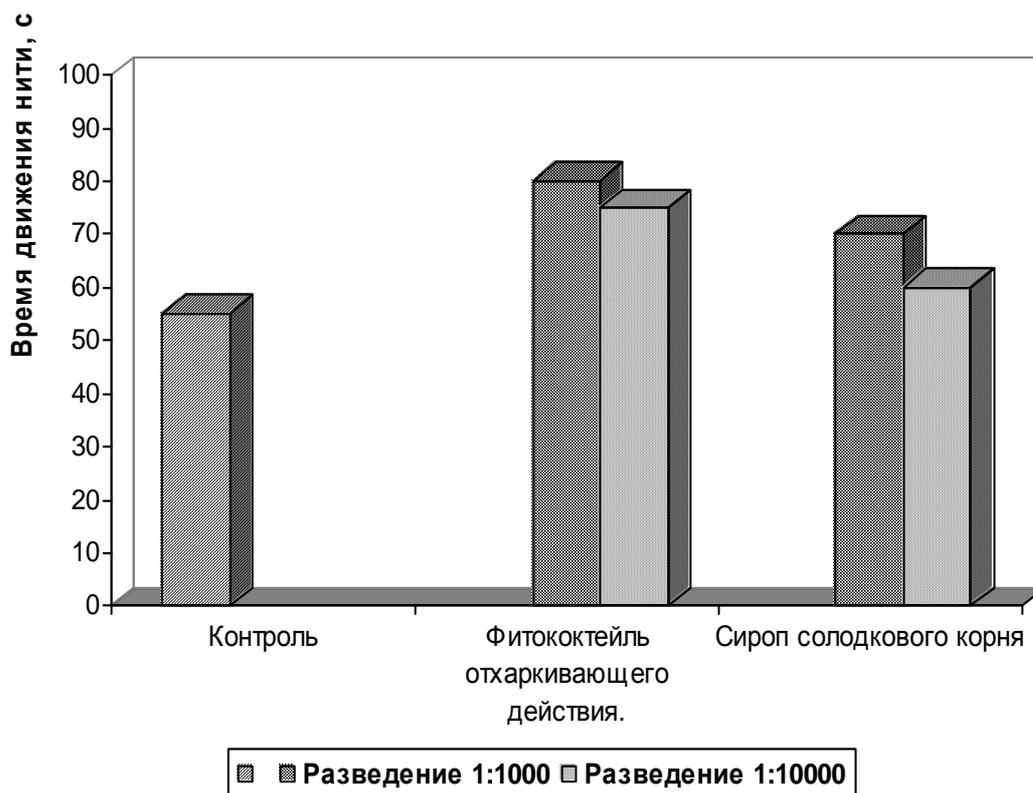
ситуация, при которой образование и накопление секрета в респираторном тракте превышает возможности его эвакуации. В этих случаях патогенетически обоснованным является назначение отхаркивающих средств [1,2].

Сказанное подтверждает актуальность проблемы профилактики, раннего распознавания и совершенствования средств лечения заболеваний дыхательных путей.

Положительный опыт применения водных пен в виде интрагастральных фитококтейлей на основе настоев многокомпонентных сборов накоплен нами в течение ряда лет [3,4]. Разработаны составы и технология пенных фитококтейлей, где в качестве пенообразователей использованы препараты солодкового корня – экстракты (густой, сухой) и глицирам. Клинические исследования позволили определить круг заболеваний, при которых предложенные фитококтейли оказались ценными лекарственными формами [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение действия многокомпонентного фитококтейля на активность растительного эпителия на модели нёба лягушки. Основным объектом исследования служил пенный фитококтейль на основе настоя многокомпонентного лекарственного сбора, включающий официальные растения: корень алтея, листья мать-и-мачехи, листья мяты, цветки ромашки и рекомендован для изучения врачами-терапевтами санаториев г. Пятигорска. В качестве препарата сравнения использовали сироп солодкового корня (ФС-42-1187-96). Изучаемые препараты использовали в двух разведениях: 1:1000, 1:10000. На слизистую нёба лягушки наносили по 2 капли растворов. После двухминутной экспозиции определяли время движения нити.

На рис. 1 представлены результаты определения функциональной активности клеток мерцательного эпителия нёба лягушки.



**Рисунок 1 – Влияние фитококтейля на функциональную активность мерцательного эпителия неба лягушки**

По результатам, представленным на рисунке, видно, что в разведении 1:10000 интрагастральный фитококтейль достоверно увеличивал активность мерцательного эпителия.

На наш взгляд, назначение многокомпонентного фитококтейля в качестве отхаркивающего средства наряду с другими бальнеофакторами в условиях курортного лечения позволит значительно расширить номенклатуру муколитических и отхаркивающих средств.

#### **Библиографический список**

1. Свистушкин, В.М. Воспалительные заболевания дыхательных путей: Механизм возникновения и возможности регулирования / В.М. Свистушкин // *Российский медицинский журнал*. – 2003. – № 3-4. – С. 33-37.

2. Шумская, А.И. Санаторно-курортное лечение больных бронхиальной астмой / А.И. Шумская, Л.И. Мытыга, М.Е. Кочева // *Человек и лекарство: Тез. докл. 8 Рос. нац. конгр. 2-6 апр. 2001 г.* – М., 2001. – С. 158.
3. Муравьев, И.А. Изучение иммуномодулирующих свойств препаратов глицирама и густого экстракта солодкового корня / И.А. Муравьев, Л.Е. Старокожко, З.Д. Хаджиева // *Хим.-фармац. журн.* – 1982. – Т. 16, № 12. – С. 1508-1510.
4. Перспективы бальнео- и фитотерапии и организация фитобальнеолечения в санаториях Кавказских Минеральных Вод / И.Н. Андреева, З.Д. Хаджиева, А.Т. Терешин и др. // *Регион. конф. по фармации и фармакологии (58; 2003; Пятигорск): Материалы...* – Пятигорск, 2003. – С. 268-270.
5. Хаджиева, З.Д. Сравнительное изучение структурно-механических свойств пенных дисперсных систем в зависимости от используемых ПАВ / З.Д. Хаджиева // *Регион. конф. по фармации и фармакологии (58; 2003; Пятигорск): Материалы...* – Пятигорск, 2003. – С. 166-167.

УДК 615.838:616-07(571.12)

**А.В. Харченко**

ООО ПСКК «Машук Аква-Терм», п. Иноземцево Ставропольского края

### **Влияние фитосредств на показатели гомеостаза у северян с патологией гастродуоденальной системы**

В задачу настоящего исследования входила разработка оптимальной методики фитоадаптации и фитокоррекции нарушений функций гомеостатических систем и обмена веществ у северян с сочетанной патологией гастродуоденальной и дыхательной систем в условиях лечения на бальнеологическом курорте Северного Кавказа.

Обследовано 140 больных из северных регионов, в том числе женщин – 914 (67%), мужчин – 46 (33%). В возрасте до 20 лет было 8 (6%) пациентов, 21-44 лет – 91 (65%), 45-59 – 37 (26%), 60 лет и более – 4 (3%). У большинства больных имели место миксты (хронические гастродуодениты, хронические бескаменные холециститы и хронические трахеобронхиты). Давность заболевания до года включительно зарегистрирована у 9 пациентов, от 1 до 5 лет – у 62, 6-10 – у 41, 11-15 – у 11, 16 и более – у 17.

Сложность контингента требует применения основ системного подхода к разработке методов его восстановительного лечения [3,4,5,9]. В этом вопросе значительную помощь может оказать использование элементов фитотерапии [1,2,6,7,8].

Пациенты первой (контрольной) группы получали традиционную методику лечения: внутренний приём слабоуглекислых термальных сульфатно-гидрокарбонатных кальциево-натриевых вод малой минерализации из расчёта 3-5 мл на 1 кг веса за 30-60' до еды 3 раза в день, углекислые хлоридно-натриевые ванны № 8, массаж, ЛФК. Больные второй группы дополнительно к лечебному комплексу принимали внутрь настой травы эхинацеи пурпурной (1:10) по 100 мл 2 раза в день 14 дней. Пациенты третьей группы дополнительно к лечебному комплексу принимали настой травы посконника конопляного (1:20) по 100 мл 2 раза в день 14 дней. Больные четвёртой группы дополнительно к лечебному комплексу принимали внутрь фитокомплекс на основе трёх видов сырья: эхинацеи пурпурной, посконника конопляного, сушеницы топяной по 100 мл настоя (1:10).

Наряду с клиническими показателями изучены иммунологические тесты – фенотипические (содержание в крови общих Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов – хелперов, супрессоров, киллеров – клетки с маркерами CD2, CD4, CD8, CD16, CD22), гуморальные (иммуноглобулины крови основных классов, содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов) и функциональные (бласттрансформация лимфоцитов, НСТ-тест), гормональные (показатели функции щитовидной железы, гипофиза и надпочечников), показатели обмена веществ – белкового (уровень альбуминемии, АЛТ, АСТ), жирового (содержание в крови холестерина и триглицеридов), углеводного (параметры гликемии), пигментного (содержание билирубина в сыворотке крови).

Установлено, что при поступлении у пациентов наблюдается существенное снижение содержания в крови элементов лимфоцитов, в том числе – Т-супрессоров и В-лимфоцитов. Отмечена небольшая активация бласттрансформации лимфоцитов при снижении продукции иммуноглобулинов, класса IgM. Снижение активности щитовидной железы привело к изменению качества белкового обмена (гипоальбуминемия), жирового (гипотриглицеридемия и гиперхолестеринемия) и углеводного (гипергликемия). Т.е. у обследованных больных имела место картина дискоординации гомеостатических систем и метаболического синдрома. Обращал внимание дефект свёртываемости крови по абсолютному большинству параметров. В результате проведённого лечения помимо позитивной динамики клинической картины патологии в зависимости от фитокомплекса наблюдались проявления оптимизации работы гомеостатических систем и обмена веществ различной степени выраженности.

Под влиянием третьего фитокомплекса (табл. 1), в отличие от большинства остальных, повысилось общее содержание лимфоцитов в крови, в том числе – Т-хелперов и Т-супрессоров.

Функциональные показатели клеточного иммунитета (табл. 2) наиболее отчётливо активировались у больных 3 и 4 групп, принимавших настой посконника либо изолированно, либо в виде фитосмеси.

Таблица 1 – Курсовая динамика фенотипических показателей иммунограммы у обследованных пациентов

Показатель	Группа	n	Начало лечения		Конец лечения		Процент к исх.	P
			М	m	М	m		
CD2, %	1	24	82,04	2,20	80,29	1,93	98	0,47
	2	31	81,23	2,48	83,87	2,05	103	0,29
	3	45	74,84	2,37	84,40	2,09	113	0,004
	4	40	79,40	2,53	83,26	3,43	105	0,40
CD4, %	1	24	51,33	2,83	49,08	2,94	96	0,49
	2	31	45,10	2,06	48,87	2,53	108	0,15
	3	45	46,11	2,17	51,89	2,08	112	0,02
	4	40	44,98	2,36	52,10	2,52	116	0,02
CD8, %	1	24	22,21	2,11	20,67	2,18	93	0,59
	2	31	21,77	1,44	23,94	2,10	110	0,39
	3	45	18,36	1,63	23,76	1,76	129	0,008
	4	40	21,78	1,38	23,88	1,65	110	0,24
CD16, %	1	24	11,58	1,30	13,83	1,56	119	0,25
	2	31	12,19	1,39	14,71	1,32	121	0,15
	3	45	15,29	1,46	16,69	1,18	109	0,43
	4	40	16,68	1,81	17,03	1,78	102	0,85
CD22, %	1	24	13,75	0,54	14,42	0,59	105	0,23
	2	31	15,71	0,87	15,55	0,76	99	0,83
	3	45	14,22	0,59	14,13	0,71	99	0,88
	4	40	13,78	0,68	14,85	0,54	108	0,10
CD 4/CD8, ед.	1	24	2,83	0,33	2,73	0,23	97	0,76
	2	31	2,48	0,30	2,18	0,17	88	0,40
	3	45	3,49	0,45	2,66	0,21	76	0,08
	4	40	2,36	0,19	2,44	0,19	103	0,57

Таблица 2 – Курсовая динамика уровня функциональных показателей иммунограммы у пациентов

Показатель	Группа	N	Начало лечения		Конец лечения		Процент к исх.	P
			М	m	М	m		
РБТЛ на ФГА	1	24	45,83	6,57	45,54	5,04	99	0,94
	2	31	49,85	4,64	43,34	3,44	87	0,21
	3	45	45,56	4,23	43,18	3,52	95	0,58
	4	40	40,75	4,14	43,53	2,69	107	0,46
РБТЛ на митоген ФГА спонтан.	1	24	53,67	5,44	57,54	4,83	107	0,33
	2	31	67,10	5,24	71,61	4,62	107	0,33
	3	45	49,27	4,64	52,69	4,45	107	0,52
	4	40	34,15	2,99	44,08	2,75	129	0,001
РБТЛ на митоген ФГА стимул.	1	24	67,46	5,11	74,96	5,18	111	0,015
	2	31	88,77	4,99	106,81	7,93	120	0,007
	3	45	63,91	4,81	75,09	5,97	117	0,016
	4	40	53,93	3,77	68,75	3,97	127	0,0001
РБТЛ <sub>ФГА</sub> спонтан./стимул.	1	24	1,26	0,10	1,31	0,09	104	0,45
	2	31	1,55	0,16	1,72	0,25	111	0,55
	3	45	1,74	0,18	1,78	0,18	103	0,78
	4	40	1,92	0,24	1,64	0,06	85	0,24
НСТ спонт.	1	24	130,4	7,85	120,4	5,86	92	0,23
	2	31	118,4	8,00	122,6	6,39	104	0,59
	3	45	137,3	7,96	112,7	4,60	82	0,003
	4	40	112,6	5,83	128,5	5,62	114	0,05
НСТ стимулирован.	1	24	137,5	12,03	149,1	12,46	108	0,22
	2	31	127,5	7,97	138,3	6,22	108	0,26
	3	45	134,5	7,25	141,6	6,66	105	0,35
	4	40	137,1	8,58	161,0	7,73	117	0,06
НСТ спонтан./стимул.	1	24	1,06	0,08	1,28	0,12	120	0,04
	2	31	1,15	0,08	1,20	0,06	104	0,59
	3	45	1,06	0,06	1,28	0,05	121	0,002
	4	40	1,26	0,08	1,27	0,05	101	0,91

Показатели гуморального иммунитета оказались при этом малодинамичными, за исключением значимого снижения уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови при использовании настоя эхинацеи пурпурной (табл. 3).

Таблица 3 – Курсовая динамика уровня показателей гуморального иммунитета у обследованных пациентов

Показатель	Группа	n	Начало лечения		Конец лечения		Процент к исх.	P
			М	m	М	m		
Jg A, г/л	1	24	2,12	0,32	1,65	0,29	78	0,05
	2	31	2,76	0,39	2,61	0,33	94	0,62
	3	45	2,22	0,31	2,53	0,48	114	0,46
	4	40	2,25	0,25	2,31	0,28	102	0,83
Jg M, г/л	1	24	1,20	0,13	1,29	0,14	107	0,44
	2	31	1,08	0,10	1,03	0,10	95	0,45
	3	45	1,38	0,11	1,76	0,32	128	0,18
	4	40	1,34	0,13	1,54	0,16	114	0,08
Jg G, г/л	1	24	10,04	1,06	9,88	0,93	98	0,83
	2	31	11,76	0,94	10,62	0,72	90	0,26
	3	45	12,12	0,99	11,65	0,85	96	0,65
	4	40	12,43	1,10	12,40	1,00	99,8	0,98
ЦИК, у.е	1	24	63,67	4,92	57,50	3,61	90	0,26
	2	31	77,65	5,01	66,10	3,02	85	0,03
	3	45	60,93	3,08	62,82	2,63	103	0,55
	4	40	60,63	2,55	58,98	1,94	97	0,39
Антитела к тиреоглобулину	1	24	44,96	6,83	46,05	6,26	102	0,81
	2	31	63,00	10,77	63,00	9,66	100	0,86
	3	45	44,62	14,81	46,96	14,76	105	0,34
	4	40	41,20	4,27	42,83	3,95	103	0,71

Данные анализа показателей гормональной регуляции выявили отчётливую активацию продукции тироксина и трийодтиронина под влиянием фитосмеси (табл. 4).

Таблица 4 – Курсовая динамика уровня показателей гормональной регуляции у обследованных пациентов

Показатель	Группа	n	Начало лечения		Конец лечения		Процент к исх.	P
			М	m	М	m		
Т3	1	24	1,18	0,06	1,32	0,07	112	0,11
	2	31	1,51	0,08	1,81	0,23	120	0,16
	3	45	1,41	0,07	1,37	0,07	97	0,57
	4	40	1,39	0,07	1,65	0,09	118	0,001
Т4	1	24	37,8	5,08	43,62	6,04	115	0,02
	2	31	24,3	7,75	24,49	7,01	101	0,90
	3	45	50,5	6,10	47,13	5,82	93	0,30
	4	40	62,1	7,44	67,89	7,98	109	0,005
Тиреотропный TSH	1	24	2,68	0,30	2,36	0,26	89	0,32
	2	31	2,43	0,18	2,40	0,18	99	0,88
	3	45	1,98	0,17	2,36	0,23	119	0,08
	4	40	2,19	0,30	2,19	0,29	100	0,99
Инсулин	1	24	18,3	2,70	20,8	3,34	114	0,21
	2	31	13,7	2,07	20,7	4,13	151	0,10
	3	45	14,8	2,51	19,0	2,48	129	0,15
	4	40	11,8	1,37	12,4	1,42	105	0,48
Кортизол	1	24	135,6	44,44	73,4	29,75	54	0,12
	2	31	56,1	21,57	52,0	23,60	93	0,76
	3	45	227,3	39,30	259,7	42,25	114	0,32
	4	40	266,8	40,86	273,1	39,21	102	0,72

Показатели белкового обмена в ходе фитотерапии существенно не изменились, тогда как исследование жирового обмена неожиданно выявило высокий гиполипидемический эффект первого (контрольного) лечебного комплекса, уменьшавшийся при добавлении любых фитосредств.

Таблица 5 – Курсовая динамика уровня показателей жирового обмена у обследованных пациентов

Показатель	Группа	n	Начало лечения		Конец лечения		Процент к исх.	P
			М	m	М	m		
Триглицериды	1	24	1,62	0,18	1,12	0,11	69	0,007
	2	31	1,12	0,11	1,16	0,10	103	0,64
	3	45	1,37	0,10	1,26	0,08	92	0,25
	4	40	1,43	0,13	1,18	0,10	82	0,006
Холестерин общий	1	24	5,65	0,20	5,17	0,17	91	0,007
	2	31	4,83	0,15	4,93	0,14	102	0,31
	3	45	5,18	0,12	5,17	0,09	99,9	0,82
	4	40	5,20	0,18	5,16	0,14	99	0,71
Холестерин липопротеидов	1	24	1,21	0,02	1,23	0,01	102	0,28
	2	31	1,19	0,03	1,21	0,03	102	0,19
	3	45	1,19	0,02	1,20	0,02	101	0,52
	4	40	1,20	0,02	1,16	0,05	97	0,42
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (пре-β)	1	24	0,60	0,06	0,44	0,05	73	0,006
	2	31	0,31	0,04	0,28	0,03	93	0,45
	3	45	0,47	0,04	0,49	0,07	103	0,89
	4	40	0,57	0,06	0,44	0,05	77	0,006
Холестерин липопротеидов низкой плотности (β)	1	24	3,86	0,18	3,50	0,17	91	0,02
	2	31	2,91	0,16	3,10	0,19	106	0,26
	3	45	3,55	0,11	3,49	0,09	98	0,74
	4	40	3,47	0,16	3,41	0,13	98	0,60

При использовании четвёртого лечебного комплекса (фитосмеси) существенно снижался только уровень в крови холестерина липопротеидов очень низкой плотности, тогда как в контроле уменьшались уровни как общей холестеринемии, так и триглицеридемии.

Таблица 6 – Курсовая динамика уровня показателей углеводного и пигментного обмена у обследованных пациентов

Показатель	Группа	N	Начало лечения		Конец лечения		Процент к исх.	P
			М	m	М	m		
глюкоза	1	24	5,14	0,18	4,56	0,12	89	0,0001
	2	31	5,33	0,16	5,43	0,13	102	0,40
	3	45	4,83	0,11	4,97	0,10	103	0,24
	4	40	5,00	0,21	4,91	0,13	98	0,60
амилаза	1	24	114,8	12,63	119,7	11,55	104	0,54
	2	31	126,5	9,60	141,2	6,84	112	0,03
	3	45	116,0	8,35	129,5	8,67	112	0,02
	4	40	98,2	10,01	102,5	8,42	104	0,53
билирубин общ.	1	24	12,4	1,13	11,1	0,89	89	0,32
	2	31	9,73	0,90	10,1	0,77	104	0,50
	3	45	13,9	1,21	12,4	0,72	89	0,10
	4	40	13,2	1,15	12,7	0,88	97	0,51
билирубин прямой	1	24	1,29	0,20	1,40	0,19	109	0,67
	2	31	1,65	0,13	1,63	0,14	99	0,85
	3	45	1,44	0,17	1,39	0,15	97	0,70
	4	40	1,73	0,23	1,61	0,18	93	0,33

В контрольной группе была и более существенной динамика гликемии, а активация амилазы – у больных, принимавших эхинацею и посконник (2 и 3 группы). Показатели пигментного обмена оказались во всех группах малодинамичными.

Параметры свёртывающей системы крови были также, в основном, нединамичными, за исключением фибриногена, уровень которого возрос в контрольной группе с  $221,4 \pm 10,4$  до  $251,6 \pm 7,0$  мкмоль/мл ( $P < 0,01$ ).

Таким образом, можно заключить, что при нарушениях функционирования адаптационно-гомеостатических систем (иммунологической, гормональной) у северян с гастродуоденальной патологией включение фитотерапии в лечебный комплекс на курорте целесообразно, причём наилучшим эффектом обладают настой посконника и фитосмесь, его содержащая. На проявления метаболического синдрома лучший эффект оказывает базовый комплекс без использования вышеуказанных фитопрепаратов.

**Библиографический список**

1. Иммуномодуляторы растительного происхождения: Обзор / Бакуридзе А.Д., Курцикидзе М.Ш., Писарев В.М. и др. // Хим.-фармац. журн. – 1993. – Т. 27, № 8. – С. 43-47.
2. Моисеева, Г.Ф. Иммуностимулирующие полисахариды высших растений / Г.Ф. Моисеева, В.Г. Беликов // Фармац. – 1992. – Т. 41, № 3. – С. 79-84.
3. Саркисов, Д.С. Общая патология человека / Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. – М., 1995.
4. Общие закономерности системогенеза. Теория системогенеза / Под ред. Судакова К.В. – М., 1997.
5. Battista J.R. In Wilber K. *Le paradigm holographique*. – Paris, Le jour, 1984.
6. Hobbs C. *The Echinacea handbook / Electic Medical Publication*. – Portland: OR, 1989. – 118 p.
7. Hobbs C. *Echinacea: the immune herb*. – CA: Botanica Press., 1995. – 83 p.
8. *Immunostimulating action of polysaccharides (heteroglycans) from higher plants* / Wagner H., Proksch A., Riess-Maurer I. et. al. // *Arzneimittelforschung*. – 1985. – Vol. 35, № 7. – P. 1069-1075.
9. Wolkowski Z.W. *Synergie et coherence dans les systemes biologiques*. – Paris, EES(E4), 1985.

УДК 615.375'451.015

**Л.В. Челова, Г.С. Гутенева, А.С. Саушкина, О.Н. Денисенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Некоторые особенности изменения биохимических и иммунологических показателей крови лабораторных животных на фоне применения препарата «Иммунекс»**

На основе разработанного экстракта концентрата из травы эхинацеи пурпурной был предложен оригинальный лекарственный препарат – сироп «Иммунекс» с выраженным иммуномодулирующим действием.

Длительное поступление «Иммунекса» в трёх дозах 1/10, 1/50 и 1/100 от LD<sub>50</sub> в организм крыс вызывает: снижение уровня билирубина и холестерина в крови; повышение количества эритроцитов и гемоглобина; снижение скорости свёртывания крови и увеличения её продолжительности. На основании проведённых морфологических исследований установлено, что «Иммунекс» не вызывает структурных нарушений в печени, почках, сердце, селезёнке, желудке и кишечнике крыс обоего пола. Морфологической картины местнораздражающего действия желудка не отмечено.

Эксперименты по изучению влияния сиропа «Иммунекс» на формирование первичного иммунного ответа по клеточному типу в организме животного осуществляли на 40 мышах обоего пола линии СВА, весом 18-20 г [1,2,3].

Установлено, что раствор, содержащий 1/50 дозу от LD<sub>50</sub>, снижал индекс реакции ГЗТ на 31% по сравнению с контролем, проявляя иммунодепрессивный эффект наравне с препаратом сравнения – «Иммуналом» (на 47,9%) (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты изучения влияния сиропа «Иммунекс» на формирование первичного иммунного ответа по клеточному типу в организме животных**

Вещество	ИР ГЗТ к ЭБ, %	% изменения относительно контроля
Контроль	25,28±1,37	
«Иммунал» (препарат сравнения)	13,17±1,19*	47,94↓
«Иммунекс» в дозе 1/10 от LD <sub>50</sub>	17,18±1,26*	31,87↓

Примечание: ↓ – угнетение иммунного процесса; ИР ГЗТ к ЭБ – индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана.

Влияние сиропа «Иммунекс» на гуморальную форму иммунного ответа оценивали методом локального гемолиза в специальных камерах по Gunningham, путем подсчета антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей [1,2,3].

Установлено, что «Иммунекс» оказывает стимулирующее влияние на формирование первичного иммунного ответа по гуморальному типу, не уступая препарату сравнения «Иммунал».

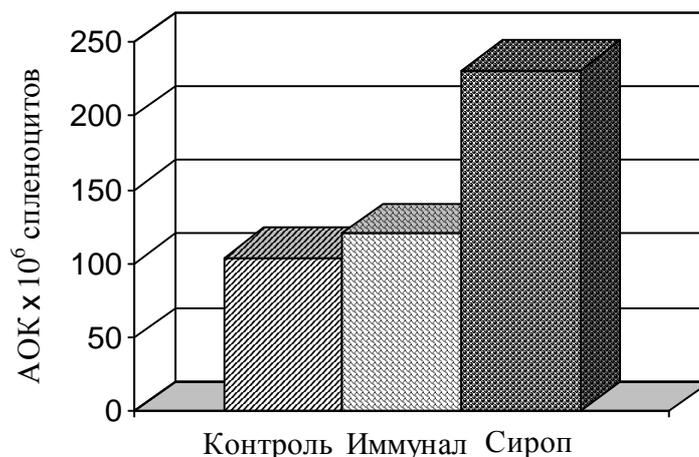


Рисунок 1 – Результаты изучения влияния сиропа «Иммунекс» на формирование гуморального первичного иммунного ответа в организме животного

Таблица 2 – Показатели фагоцитоза у крыс-самцов через 4 недели после применения сиропа «Иммунекс»

Группа животных	НСТ спонтанный	НСТ стимулиров.	Коэффициент стимуляции
Контроль	60,25±1,95	20,25±1,781	0,335±0,031
Животные, получавшие сироп основу	118,8±2,644*	124,0±7,071*	1,04±0,047*
«Иммунал»	123,5±7,925*	92,0±3,409*	0,75±0,0288*
«Иммунекс» в дозе 1/10 от LD <sub>50</sub>	67,0±7,098	134,75±12,447*	2,03±0,122*
«Иммунекс» в дозе 1/50 от LD <sub>50</sub>	79,0±4,912*	93,5±8,736*	1,17±0,0535
«Иммунекс» в дозе 1/100 от DL <sub>50</sub>	59,75±5,152	47,75±3,109*	0,806±0,034*

Примечание: \* – достоверно относительно контроля.

Таблица 3 – Показатели фагоцитоза у крыс-самок через 4 недели после применения сиропа «Иммунекс»

Группа животных	НСТ спонтанный	НСТ стимулиров.	Коэффициент стимуляции
Контроль	37,8±2,086	16,0±1,811	0,42±0,047
Животные, получавшие сироп основу	93,8±4,55*	127,6±7,56*	1,34±0,044*
Иммунал	40,0±3,30	66,75±5,27	1,67±0,044*
Иммунал в дозе 1/10 от LD <sub>50</sub>	73,5±6,796*	147,5±16,145*	2,0±0,138*
Иммунал в дозе 1/50 от LD <sub>50</sub>	122,25±9,535*	137,75±15,81*	1,127±0,086*
Иммунал в дозе 1/100 от LD <sub>50</sub>	74,75±3,542*	112,0±10,093*	1,487±0,079*

Примечание: \* – достоверно относительно контроля.

Проведено изучение влияния сиропа «Иммунекс» на процессы фагоцитоза по способности нейтрофилов восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ) в диформазае, что коррелирует с образованием пероксида водорода в клетке.

У животных через 4 недели (табл. 2, 3) после применения препарата показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста достоверно превосходили показатели контрольной группы. Значение коэффициента стимуляции существенно превышало показатели контрольной группы, включая и группу, получавшую сироп-основу.

Таким образом, проведенные исследования специфической активности сиропа «Иммунекс» показали, что препарат обладает выраженным иммуностропным действием, супрессируя формирование первичного иммунного ответа по клеточному типу, активируя гуморальное звено иммунитета и процессы фагоцитоза.

**Заключение.** В опытах *in vivo* выявлено, что сироп «Иммунекс» можно отнести к малотоксичным препаратам, длительное применение которого вызывает: снижение уровня билирубина и холестерина в крови: повыше-

ние количества эритроцитов и гемоглобина; снижение скорости свёртывания крови и увеличения её продолжительности; по специфической активности сироп «Иммунекс» действует идентично препарату «Иммунал», а в некоторых случаях, превосходит его. Проявляя иммуносупрессивный эффект на формирование первичного иммунного ответа по клеточному типу, препарат одновременно стимулирует антителогенез, фагоцитарную активность (НСТ-тест) и резервные метаболические возможности фагоцитоза (Кстим.).

#### **Библиографический список**

1. *Иммунологические методы* / Под ред. Г. Фримеля. - М.: Медицина, 1987. – С. 57-63, 346.
2. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник* / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. – М.: Медицина, 1987. – 386 с.
3. *Ведомости фармакологического комитета* / М.: НЦМИ, «Тимотек», 1999. – № 1. – С. 31-33.

УДК 615.21.036:616.831-005.4

**Р.Е. Чуклин**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Опыт применения препарата «Мексидол» при ишемическом инсульте**

Целью работы явилось определение эффективности клинического применения мексидола в терапевтических дозировках у больных с ишемическим инсультом.

Мексидол 3-окси-6-метил-2-этилпиразина сукцинат. По химической структуре является соответствующей эмоксипину солью янтарной кислоты. Подобно эмоксипину, является ингибитором свободнорадикальных процессов (антиоксидантом), но оказывает более выраженное антигипоксическое действие. Препарат обладает широким спектром фармакологической активности. Эффективен при разных видах гипоксии. Мексидол предложен для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетосудистой дистонии, атеросклеротических нарушений функций мозга, для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме и наркоманиях или других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей.

Применяют внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). Начинают лечение с дозы 0,1 г 1-3 раза в сутки, постепенно повышая дозу до получения терапевтического эффекта. Продолжительность лечения и выбор дозы зависят от тяжести состояния больного и эффективности лечения. Максимальная суточная доза не должна превышать 0,8 г.

Препарат противопоказан при выраженных нарушениях функции печени и почек, при наличии в анамнезе аллергии к пиридоксину [1].

Оптимальный объём мозгового кровотока составляет 50-60 мл на 100 г/мин. Падение мозгового кровотока ниже 20 мл на 100 г/мин вызывает нарушение функционального состояния нейронов коры большого мозга, а снижение до 10-15 мл на 100 г/мин приводит к быстрым, в течение нескольких минут, необратимым изменениям в нейронах. В течение 6-8 мин нейроны остаются жизнеспособными и могут восстановить свои функции при нормализации кровоснабжения. При локальной ишемии мозга вокруг участка с необратимыми изменениями формируется зона «ишемической полутени». Гибель клеток в области «ишемической полутени» приводит к увеличению размеров инфаркта. Однако эти клетки в течение определённого времени могут сохранять свою жизнеспособность, поэтому развитие необратимых изменений в них можно предотвратить при восстановлении кровотока и использовании нейропротекторных препаратов. Продолжительность «терапевтического окна» – периода, в течение которого возможно восстановление функции нейронов в области «ишемической полутени», точно не установлена. Хотя для большинства клеток это время ограничивается часами, не исключено, что способность к восстановлению сохраняется в течение нескольких суток [2]. Из всего вышесказанного можно сделать вывод о решающем значении применения веществ с выраженным антигипоксическим действием, представителем которых является мексидол.

Изучение действия препарата проводилось на базе МУЗ ЦГБ г. Пятигорска. Больные получали мексидол по 2 мл 5% раствора внутривенно капельно, дважды в день. Курс лечения составлял от 7 до 10 дней. Препарат входил в состав комплексной терапии, которая также включала в себя дезагреганты, глюкозу, калий, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ.

Эффективность лечения оценивалась по клиническим признакам методом сравнения с пациентами, терапия которых не включала мексидол. Контрольная группа включала 10 человек (8 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 58 до 78 лет. Больным проводилось комплексное обследование согласно «Индустриальной модели контроля качества медицинского обслуживания». Обследование включало в себя данные клинических и биохимических анализов крови, ЭКГ, РЭГ, КТ головного мозга (по показаниям), ЭКГ, консультаций окулиста, кардиолога, психиатра (по показаниям), динамику АД.

Анализировались жалобы больных, динамика неврологического статуса.

Опытная группа состояла из 10 больных (9 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 64 до 81 года. Госпитализация была произведена не позднее 6 часов от начала заболевания в палаты интенсивной терапии. У одного из больных имели место эпилептиформные судороги.

В опытной и контрольной группах не было больных с ранее перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками головного мозга. Клинические и биохимические анализы делались в первый день госпитализации. Контроль производился каждые 3 дня.

В результате исследования было выявлено следующее. Больные, получавшие мексидол, отмечали субъективное улучшение, выражавшееся повышением активности, улучшением памяти, уменьшением головной боли, головокружений.

Препарат способствовал быстрому регрессу общемозговых симптомов.

У пациентов опытной группы период коматозного и сопорозного состояния был короче, чем в контрольной группе. У двоих больных сразу после применения препарата наблюдалась положительная динамика течения заболевания.

Установлено, что мексидол не оказывает влияния на показатели центральной гемодинамики и величину артериального давления. Отмечена хорошая переносимость препарата в указанных дозировках при внутривенном введении. Случаев отмены или ограничения дозы из-за возникших осложнений не было.

Таким образом, использование мексидола в терапии острых нарушений мозгового кровообращения является предпочтительным с целью уменьшения проявлений общемозговых и очаговых симптомов заболевания. Клинические наблюдения позволяют утверждать, что препарат обладает антиоксидантной активностью и при его использовании в остром периоде инсульта способствует уменьшению объема поврежденной ткани мозга.

#### **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. – 186 с.*
2. Яхно, Н.Н. *Болезни нервной системы: В 2 т. / Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. – М.: ЗАО Шико, 2003. – Т. 1. – 236 с.*

УДК 615.322:582.635.38].015

**Г.В. Чуракова, А.Е. Бондаренко, А.В. Крикова, М.Н. Ивашев**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Фармакологические эффекты липофильной фракции хмеля обыкновенного при профилактическом введении**

Действующие вещества соплодий хмеля до настоящего времени недостаточно выяснены. В связи с этим возникает необходимость разработки более совершенной нормативной документации, нормирующей качество сырья. Не выясненной остаётся и перспектива комплексного использования сырья. В связи с этим представляет интерес исследование шрота соплодий хмеля обыкновенного, остающегося в значительных количествах в качестве отхода пивоваренной промышленности. Его фитохимическое изучение позволит создать дополнительный источник биологически активных веществ и в перспективе использовать для получения новых фитопрепаратов.

Переработка шрота соплодий хмеля экономически и экологически целесообразна. Его сырьевая база обеспечена пивоваренным производством во многих регионах Российской Федерации, что позволит без особых изменений в техническом оснащении производства выпускать дополнительную продукцию на существующих предприятиях.

Целью фармакологических исследований явилось проведение экспериментальных исследований по изучению липофильной фракции, полученной из хмеля обыкновенного, на гемодинамику бодрствующих крыс при профилактическом введении. Липофильную фракцию вводили перорально путём принудительного зондирования в дозе 100 мг/кг в течение 24 дней.

*Материалы и методы исследования.* Опыты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, возраст которых составлял 2-3 месяца. Количество животных в каждой серии составляло шесть штук, всего в эксперименте участвовало 12 крыс. Животные выращены в стандартных условиях вивария, питомнике Пятигорской государственной фармацевтической академии (температура окружающего воздуха 22±2 градуса, 12-часовая синхронизированная смена светового периода, комбинированный корм и воду животные получали ad libitum).

Предварительно за 24-48 часов до начала эксперимента крысам-самцам массой 250-300 г под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутривенно) имплантировали полиэтиленовый катетер в правую сонную артерию для регистрации системного артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Эксперименты начинались через сутки после операции, когда крысы находились в бодрствующем состоянии. Регистрацию показателей системной гемодинамики проводили с использованием одноразовых датчиков SP-1 (США) и компьютерной программы "Bioshell ver. 1.0". В качестве антикоагулянта во время эксперимента использовали раствор гепарина (1000,0 ед/кг).

Исследуемая суммарная фракция и физиологический раствор (контрольная группа животных) вводились перорально в дозе 100 мг/кг. Длительность регистрации показателей системной гемодинамики составляла 60 минут.

В ходе эксперимента (24 дня) фиксировали: двигательную активность, наличие судорог, координации движений, реакции на раздражители, тонус скелетной мускулатуры, дыхание, состояние кожного покрова, шерсти и окраску видимых слизистых оболочек, потребление воды и пищи, массу тела. В течение всего периода наблюдения кожные покровы лабораторных животных были в норме, слизистые не изменили свою окраску. В ходе эксперимента не было отмечено снижения или увеличения потребления воды и пищи. В результатах опыта были зарегистрированы достоверно значимые отклонения в массе экспериментальных животных.

Доза липофильной фракции из хмеля обыкновенного была рассчитана на основании предварительного исследования доза-эффект на уровень системного артериального давления и частоту сердечных сокращений в соответствии с требованиями официального руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ и составили 10 и 100 мг/кг массы тела животных. Фракции в дозе 10 мг/кг не оказали достоверного влияния на показатели системной гемодинамики. Таким образом, для регистрации кардиогемодинамики нами экспериментально была выбрана доза 100 мг/кг.

**Таблица 1 – Влияние липофильной фракции в дозе 100 мг/кг при профилактическом введении на САД бодрствующих нормотензивных крыс, ( $M \pm t$ ,  $n=6$ ,  $\Delta\%$ )**

САД, мм рт. ст.	Липофильная фракция из хмеля обыкновенного	Физиологический раствор
Исход	96,2±18,8	100,1±15,0
Через 5 мин	11,7±10,2	1,1±2,0
10 мин	19,2±1,1*	-1,9±3,0
20 мин	19,0±9,2	0,3±2,5
30 мин	20,0±1,48*	-2,8±4,4
40 мин	11,9±6,6*	-2,9±4,1
50 мин	7,7±1,8*	-5,7±4,5
60 мин	17,6±12,4	-1,9±2,8

Примечание:  $n$  – количество животных в группе; \* – достоверно относительно контроля.

Вывод: при профилактическом применении суммарной липофильной фракции из хмеля обыкновенного в дозе 100 мг/кг наблюдали достоверное увеличение САД на 10, 30, 40 и 50 мин регистрации гемодинамических параметров в среднем на 15%. Профилактическое введение липофильной фракции из хмеля обыкновенного вызывало снижение ЧСС относительно физиологического раствора в ходе всего эксперимента в среднем на 1%.

#### Библиографический список

1. Мурашев, А.Н. Руководство по экспериментальной физиологии кровообращения / Мурашев А.Н., Медведев О.С., Давыдова С.А. – Саратов, 1992. – 47 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2000. – С. 220-224.

УДК 547:661.52:576.8

**С.Х. Шарипова, М.Н. Николаенко, И.Ф. Шаталаев, Н.Л. Акимова**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

### Исследование антимикробной активности четвертичных аммониевых солей на основе (+) и (-)-(1S,2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолов

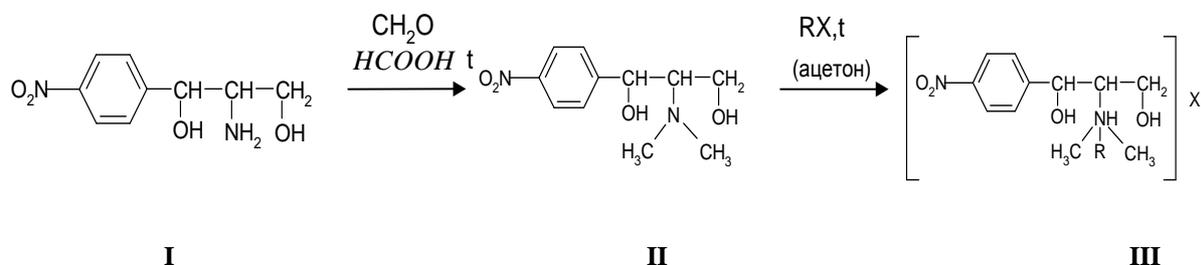
В медицинской практике давно используются лекарственные препараты, представляющие собой четвертичные аммониевые соли, т.к. они являются сравнительно легко доступными веществами и проявляют целый спектр интересных и полезных свойств, например, бактериостатическое и бактерицидное (этоний, роккал), антисептическое (домифена бромид), антигельминтное (нафтамон), анаболическое (карнитина хлорид), антихолинэстеразное (оксазил), сосудорасширяющее (карбахолин, ацетилхолин), ганглиоблокирующее (пентамин, гигроний) действие. Это обуславливает постоянный интерес к этому классу соединений [1].

Также большой практический интерес представляет изучение биологической активности энантиомеров, т.к. в настоящее время только 15% синтезируемых лекарств созданы на основе определенного хирального изомера, остальная, значительно большая, часть – это смесь двух и более форм. Такие смеси могут вызывать неже-

лательные явления: значительное снижение фармакологического действия препарата, побочные эффекты, мутагенное и токсическое влияние на организм.

В связи с этим практический интерес представляет изучение биологической активности энантиомеров.

В ходе работы из (+) и (-)-(1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолов (I) синтезированы (+) и (-)-(1*S*,2*S*)-2-диметиламино-1-(4-нитрофенил)-пропандиолы-1,3 (II), а на их основе четвертичные соли аммония (III):



где  $\text{RX: CH}_3\text{J}$ ;

$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{Br}$ ;

$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2\text{Cl}$

Проведено исследование антибактериальных свойств синтезированных солей в опытах *in vitro*. Бактериальные тест-культуры были представлены грамположительными бактериями: *Staphylococcus aureus* (штаммы 209-P и 139), *Bacillus anthracoides* (штаммы 96 и 1312); грамотрицательными бактериями: *Escherichia coli* (штаммы K-12 и "Berlin"); противогрибковая активность изучалась в отношении дрожжеподобных грибов: *Candida albicans* (штаммы 968 и 326).

Минимальные ингибирующие концентрации веществ в отношении всех тест-штаммов грибов и бактерий определяли методом серийных разведений в соответствующих жидких и плотных питательных средах в интервале концентраций от 25 до 250 мкг на мл питательной среды.

В качестве растворителя использовали изотонический раствор натрия хлорида. Рабочая концентрация веществ составляла 5 мг/мл. Разведением раствора указанной концентрации получили серию растворов для проведения микробиологических исследований.

В качестве плотной среды для определения антибактериальной активности испытуемых соединений использовали мясопептонный агар в объёме 20 мл на чашку; соответственно для определения противогрибковой активности – глюкозопептонные плотные среды Сабуро в тех же количествах.

Инокулят для посева готовили путём получения взвеси соответствующих агаровых культур в изотоническом растворе натрия хлорида с последующим доведением до определённой концентрации (для бактерий – по оптическому стандарту мутности, для грибов – в камере Горяева).

Посев осуществляли бактериологической петлей с предварительным определением количества петель в 1 мл. Посевная доза для плотной питательной среды составила  $2 \times 10^7$  микробных клеток [2].

Учёт результатов проводили визуально. Для бактерий после суточного ингибирования в термостате при 37°C, для грибов – после 14-ти дневного инкубирования в термостате при 27°C.

За минимальную ингибирующую концентрацию принимали то наименьшее количество вещества в питательном субстрате, которое полностью подавляло рост соответствующего тест-микроба в течение срока наблюдения на фоне развития культуры в контрольных средах.

В качестве препаратов сравнения были использованы водный раствор левомецетина и раствор нистатина в диметилсульфоксиде в тех же концентрациях.

В результате проведённых исследований обнаружена антибактериальная активность при концентрации 50 мкг/мл в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* следующих соединений: (+)-(1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-1,3-диоксипропил-2-триметиламмония иодида и (+)-(1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-1,3-диоксипропил-2-бензилдиметиламмония хлорида.

При концентрации 250 мкг/мл антибактериальную активность в отношении *Bacillus anthracoides* проявили:

- (+)-(1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-1,3-диоксипропил-2-триметиламмония иодид;
- (+)-(1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-1,3-диоксипропил-2-аллилдиметиламмония бромид;
- (+)-(1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-1,3-диоксипропил-2-бензилдиметиламмония хлорид.

В отношении *Escherichia coli* в приведенных условиях синтезированные соединения антибактериальную активность не проявили.

Можно отметить большую активность (+) изомеров синтезированных соединений по сравнению с (-) изомерами, что представляет практический интерес, поскольку исходное соединение (+)-(1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-

нитрофенил)-1,3-пропандиол является крупнотоннажным побочным продуктом производства антибиотика левомицетина и поиск путей его дальнейшего использования является актуальным, особенно в свете создания безотходных технологий.

***Библиографический список***

1. *Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14 изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2000. – 2 т.*
2. *Дмитриева, В.С. Микробиологический контроль активности антибиотических препаратов: Практическое руководство / Дмитриева В.С., Семенов С.М. – М.: Медицина, 1965. – 364 с.*

**Организационные, экономические и  
товароведческие исследования в  
области обеспечения населения  
товарами аптечного ассортимента**

УДК 615.218.3:615.03:614.23(470.45)

**М.В. Абрамова**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

**Анализ предпочтений врачей города Волгограда при назначении антигистаминных средств**

Уровень распространённости аллергических заболеваний в России составляет от 13,9 до 35% [1,2].

Одним из главных медиаторов аллергических реакций является гистамин, поэтому средствами выбора в лечении аллергических заболеваний остаются блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов.

Анализ рынка антигистаминных препаратов показал, что на сегодняшний день на Волгоградском фармацевтическом рынке представлены препараты первого (20 наименований (46%), второго (15 наименований (35%) и третьего (8 наименований (19%)) поколений. Присутствуют антигистаминные препараты различных лекарственных форм, дозировок и фасовок. Для оптимизации лечения больных необходимо проведение анализа предпочтений врачей, рекомендующих антигистаминные препараты.

Работа выполнена в дизайне многоцентрового фармакоэпидемиологического ретроспективного исследования. Исследование проводилось в 3 поликлиниках, расположенных в Волгограде: 2 поликлиники обычного профиля и консультативно-диагностическая поликлиника клинической аллергологии и иммунологии города Волгограда.

В исследование включались амбулаторные карты детей и взрослых, отобранные на основании псевдослучайных чисел.

В индивидуальную регистрационную карту вносились:

1. Демографические данные больного;
2. Сведения о личном диагнозе;
3. Данные об антигистаминных препаратах, которые получал больной;
4. Данные о путях введения препаратов, их лекарственной форме, разовой дозе, кратности назначения и длительности лечения;
5. Сведения о специальности и месте работе врачей, назначивших антигистаминные препараты;
6. Показания для назначения антигистаминных препаратов (аллергические заболевания/неаллергические заболевания и состояния).

В рамках настоящего исследования было проанализировано 873 индивидуальных регистрационных карт амбулаторных больных, в которых были отражены назначения антигистаминных препаратов. Общее число назначений антигистаминных препаратов составило 1297.

При анализе амбулаторных карт установлено, что из всех 1297 назначений антигистаминных средств – препараты первого поколения H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов назначались в 34,92% случаев, препараты второго поколения – 27,22% и препараты третьего поколения – в 37,86% случаев.

Широкое применение антигистаминных средств 1-го поколения зарегистрировано в неспециализированных поликлиниках. При анализе 202 амбулаторных карт выявлено, что из всех 293 назначений, сделанных врачами неспециализированных поликлиник, препараты первого поколения H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов применяются для лечения в 199 (67,91%) случаев, препараты второго поколения – в 66 (22,52%) случаях и препараты третьего поколения – в 28 (9,57%) случаях. Назначения врачей общего профиля представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Назначения антигистаминных препаратов врачами в поликлинике общего профиля**

Период, годы	Общее количество карт (назначений)	Назначения антигистаминных препаратов первого поколения	Назначения антигистаминных препаратов второго поколения	Назначения антигистаминных препаратов третьего поколения
1996-1999	89 (132)	106 (80,303%)	17 (12,887%)	9 (6,81%)
2000-2004	113 (161)	93 (57,76%)	49 (30,43%)	19 (11,8%)

Несмотря на то, что для достижения фармакологического эффекта антигистаминных средств 1-го поколения необходимо использовать относительно высокие дозы препаратов, а это увеличивает риск возникновения нежелательных реакций, они по-прежнему являются наиболее часто применяемыми врачами-терапевтами 199 (67,91%).

И наоборот, в специализированном центре (консультативно-диагностическая поликлиника клинической аллергологии и иммунологии города Волгограда) в подавляющем числе случаев назначались антигистаминные препараты третьего поколения – 428 (52,97%), реже второго поколения – 230 (28,46%). Значительно реже врачи

выписывали антигистаминные препараты первого поколения – в 150 (18,57%) случаев. Назначения врачей в консультативно-диагностической поликлинике клинической аллергологии и иммунологии города Волгограда представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Назначения антигистаминных препаратов врачами в консультативно-диагностической поликлинике клинической аллергологии и иммунологии города Волгограда**

Период, годы	Общее количество карт (назначений)	Назначения антигистаминных препаратов первого поколения	Назначения антигистаминных препаратов второго поколения	Назначения антигистаминных препаратов третьего поколения
1996-1999	236 (419)	98 (23,389%)	142 (33,891%)	179 (42,723%)
2000-2004	327 (389)	52 (13,367%)	88 (22,62%)	249 (64,013%)

В детской практике структура назначений несколько меняется и выглядит следующим образом. При анализе 108 амбулаторных карт детей в возрасте от 2 лет до 15 лет установлено, что из всех 196 назначений антигистаминных средств, препараты первого поколения H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов применяются для лечения в 53,06% случаев, препараты второго поколения – 29,08% и препараты третьего поколения – в 17,86% случаев. Назначения врачей в детской поликлинике представлены в табл. 3.

**Таблица 3 – Назначения антигистаминных препаратов врачами в детской поликлинике**

Период, годы	Общее количество карт (назначений)	Назначения антигистаминных препаратов первого поколения	Назначения антигистаминных препаратов второго поколения	Назначения антигистаминных препаратов третьего поколения
1996-1999	47 (102)	72 (70,58%)	19 (18,627%)	11 (10,793%)
2000-2004	61 (94)	32 (34,04%)	38 (40,42%)	24 (25,54%)

Наиболее широко назначаемыми противогистаминными средствами среди врачей общей практики были и остаются антигистаминные препараты первого поколения. Врачи специализированного центра используют преимущественно препараты второго и третьего поколения. В детской поликлинике педиатры в последние годы вдвое меньше стали назначать антигистаминные препараты первого поколения и значительно чаще препараты второго и третьего поколений.

Как в поликлинике общего профиля, так и в специализированном центре наблюдаем уменьшение назначений антигистаминных препаратов первого поколения и увеличение назначений антигистаминных препаратов последнего поколения.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о неодинаковых предпочтениях врачей общей практики, педиатров и врачей-аллергологов при назначении антигистаминных препаратов.

Врачи консультативно-диагностической поликлиники клинической аллергологии и иммунологии города Волгограда лучше ориентированы в этой фармакотерапевтической группе.

За последние пять лет заметно сместились предпочтения врачей в пользу более совершенных, с лучшим фармакотерапевтическим профилем антигистаминных препаратов второго и, особенно, третьего поколения.

#### **Библиографический список**

1. Гуцин, И.С. Аллергический ринит: Пособие для врачей / Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. – М., 2002. – С. 72.
2. Ильина, Н.И. Эпидемия аллергии – в чем причины? / Н.И. Ильина // *Consilium medicum*. – 2001 (Прилож.). – С. 3-5.

УДК 001.92:615.2/3.03

**А.В. Антюхина, Е.В. Лузик**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Реклама на фармацевтическом рынке и её этические аспекты**

В последнее время наблюдается всё большее увеличение роли рекламы, функционирующей в сфере маркетинговых коммуникаций. Как необходимый элемент фармацевтического рынка она опирается на совокупность весьма эффективных способов воздействия на личность потребителя.

Реклама лекарственных препаратов (ЛП), в особенности в средствах массовой информации (ТВ, радио), также использующая манипулятивные технологии, занимает особое место в рекламном бизнесе, так как влияет на здоровье людей.

В Директиве ЕС 2001/83 реклама ЛП определяется как любая форма прямого предоставления информации и использования стимулов, способствующих назначению, распространению, продаже или потреблению лекарственных препаратов. Кроме СМИ, реклама безрецептурных ЛП распространяется в торговых залах аптек, через Интернет, на рекламных щитах, транспортных средствах и т.д.

Основной задачей рекламы ЛП является информирование аудитории и формирование потребительского спроса. Конечная цель – увеличение прибыли компании путём увеличения рынка сбыта фармацевтических товаров или повышение цен на них.

Существуют различные классификации рекламы ЛП. Различают товарную, институционную, пропагандистскую, конкурентную рекламы ЛП. По гносеологическому признаку выделяют информационную, убеждающую, напоминающую типы рекламы. Реклама ЛП может различаться по объекту, по предмету, по источнику финансирования, по средствам распространения, по масштабам воздействия и т.д.

Реклама, способствующая продвижению и сбыту ЛП, имеет достаточно обширную правовую базу, представленную в следующих документах:

- Федеральный закон от 22.06.98 № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»;
- Федеральный закон от 18.07.95 № 108-ФЗ «О рекламе»;
- Федеральный закон от 07.02.92 № 2300-1 «О защите прав потребителей»;
- Федеральный закон от 20.02.95 № 24-ФЗ «Об информации, информатизации и защите информации»;
- Федеральный закон от 02.01.00 № 3-ФЗ «О конкуренции и ограничении монополистической деятельности на товарных рынках»;
- Федеральный закон от 08.01.98 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».

Вместе с тем, этические моменты, связанные с рекламой ЛП, на практике постоянно элиминируются, что приводит к отсутствию этического пространства в сфере фармацевтического рынка. Хотя этические требования иногда включаются в законодательные акты, именно они чаще всего нарушаются при рекламировании ЛП.

Публичная реклама ЛП не только сигнализирует о наличии ЛП, но и формирует в сознании потребителя определённый образ, заставляя тем самым совершить незапланированную покупку. При этом нельзя забывать, что подобная реклама представляет собой один из стимулов самолечения. Между тем, известно, что около четверти всех заболеваний в мире так или иначе связаны с приёмом ЛП, а около 60% из последних оказываются бесполезными (Мед. газета-2001-2 февраля. – С. 12).

Опасность бесконтрольного самолечения усугубляется «призывами» рекламодателей, лишенных какой-либо этической корректности. Так, зачастую в ущерб достоверности преувеличиваются позитивные свойства препарата. Например, реклама препарата для лечения простатита на TV подаёт его как средство «от боли», «бесплодия», «импотенции». Иногда ЛП в рекламе СМИ представляется как «самый лучший препарат», «препарат № 1 в мире», или приводится идея о том, что данный препарат по своему лечебному эффекту намного превосходит многие импортные средства. В рекламе завуалирована пропаганда и смыта грань между тем, что дозволено и не дозволено. Такая реклама не только недостоверна и неэтична, но и является прямым нарушением ФЗ «О лекарственных средствах» (ст. 44, п.п. 3, 5, 6).

В рекламе ЛП иногда используется образ врача, фармацевта, ссылка на их авторитетное мнение, что также недопустимо (ФЗ «О рекламе ЛС» ст. 32, п. 5).

Часто эксплуатируются и образы известных людей, любимых артистов, которые декларируют «уникальность» рекламируемого ЛП.

Реклама не информирует о составе и действующих веществах лекарства. Узнав, что ЛП состоит из таких «новых» компонентов как ацетилсалициловая кислота, парацетамол и кофеин, потребитель вряд ли поверил бы рекламе, а СМИ делают основной акцент на устранение ЛС неприятных симптомов болезни. Например, всем известная реклама «Солпадеина», действующим веществом которого является парацетамол, сопровождается выражением «*лишь только боль заявит о себе, нанесите ответный удар*». Данный препарат обладает рядом побочных эффектов: нефротоксичностью, гепатотоксичностью и, в редких случаях, метгемоглобинемией.

В свете вышеизложенного становится понятным, почему по вопросу о целесообразности рекламы на фармацевтическом рынке мнения как массового потребителя, так и специалистов крайне неоднозначны и варьируются от требования только рекламы безрецептурных препаратов как обязательной составной части современного фармацевтического рынка до полного её запрещения.

В октябре 2004 года на базе Пятигорской государственной фармацевтической академии проводилось исследование мнения потребителей об эффективности и этической корректности рекламы ЛП в СМИ. Исследование проводилось методом анкетирования. Были опрошены 200 человек, из которых: 50 врачей, 50 провизоров, 50 потребителей ЛП и 50 студентов нашей академии.

По данным проведённого опроса разных категорий потребителей (врачей, провизоров, потребителей и студентов) были получены следующие результаты, отражённые в рисунках.

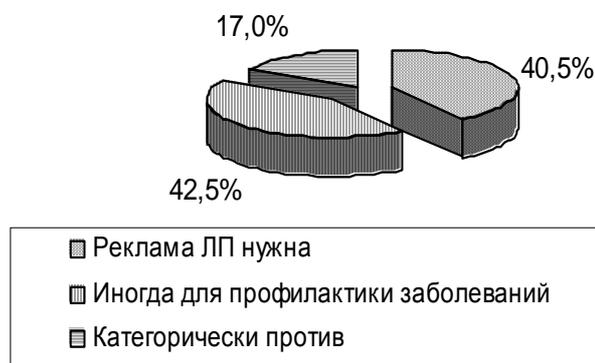
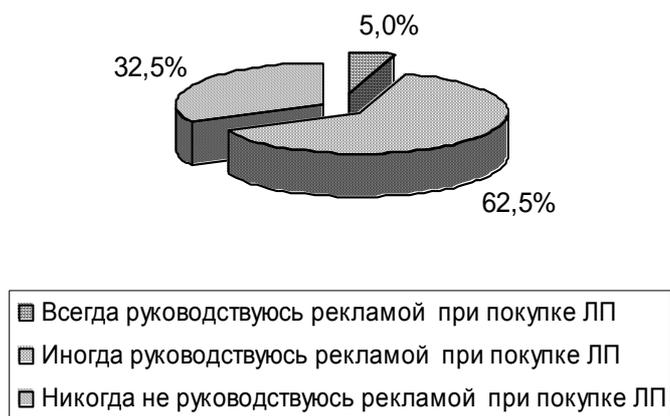


Рисунок 1 – Мнение разных категорий потребителей о необходимости рекламы ЛП

Вывод: большинство респондентов считают рекламу ЛП нужной.

Рисунок 2 – Влияние рекламы на покупку ЛП



Вывод: больше половины респондентов покупают рекламируемые ЛП.

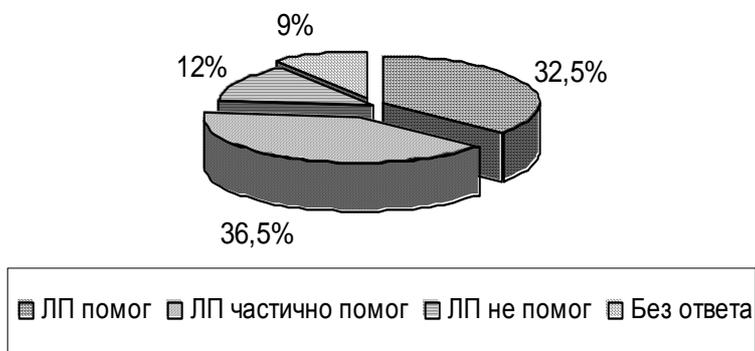


Рисунок 3 – Оценка эффективности купленных ЛП

Вывод: большинство рекламируемых ЛП оказали должное терапевтическое действие на респондентов.



Рисунок 4 – Чувства, вызываемые рекламой ЛП

Вывод: большинство респондентов доверяют рекламе ЛП.



Рисунок 5 – Консультации по приёму ЛС

Вывод: почти половина респондентов принимает ЛП без консультации с врачом, это обусловлено контингентом опрашиваемых (врачи, провизоры).

Принципы этического отношения к рекламе ЛП заложены в самой образовательной деятельности по формированию личности будущего провизора (фармацевта). Этому способствует учебный курс «Биоэтики», читаемый в медицинских и фармацевтических вузах России.

В связи с разработкой новых мировых информационных технологий, на российский фармацевтический рынок внедряются средства и методы продвижения лекарств, которые ещё не получили чёткого этического обоснования в соответствующих законах и кодексах.

Речь, прежде всего, идёт о новом виде фармацевтической деятельности – продаже ЛП через Интернет, через посредство, так называемых, виртуальных аптек. Хотя в России медицинской тематикой интересуются пока 7% аудитории, в будущем возможен стабильный рост их численности за счёт потребителей редких, дефицитных препаратов, отсутствующих в обычных аптеках. Вместе с тем, возможны следующие негативные последствия:

1. практически полная невозможность убедиться в том, что ЛП не относится к фальсифицированным;
2. низкая степень ответственности за некачественный товар ввиду возможности присутствия в сети «псевдоаптек»;
3. нарушение принципа информированности потребителя в случае отсутствия на сайте данных об организации, осуществляющей проект.

Вполне очевиден рост количества интернет-аптек и их потребителей, что обусловлено растущим господством информационных технологий. Поэтому деятельность виртуальных аптек нуждается в соответствующей этико-правовой базе.

## Библиографический список

1. Решетников, А.В. Социология медицины: введение в научную дисциплину / А.В. Решетников. – М.: «Медицина», 2002. – 975 с.
2. Вольская, Е. Реклама лекарственных препаратов в ракурсе мониторинга / Е. Вольская, С. Завидова, Л. Коковин // Ремедиум. – 2004. – № 3. – С. 6-13.
3. Усенко, В.А. Фармацевтический маркетинг / В.А. Усенко // Провизор. – 2000. – № 4. – С. 6-10.
4. Голубев, И. Биоэтика в России: избежать шаблона / И. Голубев // Мед. газета. – 2001 (2 февраля). – С. 12.
5. Степанова, И. Аптека на диване / И. Степанова // Мед. газета. – 2003 (21 февраля). – С. 13.

УДК 615.12 (078.8)

С.Р. Арутюнян, Г.Ф. Лозовая

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

## Изучение системы управления информационными потоками в правовом поле в фармацевтических организациях

В процессе деятельности фармацевтической организации возникает огромный поток информации, которым должны владеть все руководители фармацевтических организаций независимо от форм собственности. Переход к рыночным отношениям привёл к увеличению партнеров, клиентов, товарного ассортимента. С увеличением и изменением объёма работы произошло изменение и увеличение количества нормативных и законодательных актов, регулирующих новые правовые отношения. [1,2,3].

В связи с этим целью исследования на данном этапе явилось изучение системы управления информационными потоками в правовом поле.

Нами последовательно были изучены:

- источники получения информации о нормативно-правовой базе,
- наличие и привлечение юриста-консультанта по правовым вопросам,
- коммуникационные возможности фармацевтических организаций.

Объектами исследования явились статистические и отчётные данные фармацевтических организаций Республики Башкортостан, данные интервьюирования и анкетирования 18 руководителей фармацевтических организаций городов: Уфа, Стерлитамак, Бирск, Нефтекамск.

По результатам интервьюирования руководителей фармацевтических организаций (ФО) основными причинами возникновения проблем в правовом поле были названы в 30% – частое изменение нормативно-законодательной базы, в 23% – нарушения законодательств, в 18% – противоречивость законодательств, в остальных случаях – незнание законодательств или отсутствие законодательной базы по интересующему вопросу.

В связи с этим нами были изучены предпочтения использования источников правовой информации. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Виды и предпочтения использования источников правовой информации, %

№ п/п	Наименование источника правовой информации	Государственные ФО	Негосударственные ФО
1	Неспецифическая литература:		
	а) Ведомости	1,5	4,9
	б) Газеты РБ и РФ	13,8	11,5
2	Специфическая литература:		
	а) «Новая аптека»	13,8	11,5
	б) «Экономический вестник»	6,3	3,3
	в) «Фармацевтический вестник»	15,4	11,5
	г) «Информационные технологии в здравоохранении»	1,5	1,6
3	Программное обеспечение:		
	а) «Консультант +»	4,6	9,8
	б) «Гарант»	0	6,6
4	Интернет-информация	4,6	9,8
5	Выставки	10,8	8,2
6	Семинары	10,8	11,5
7	Курсы повышения квалификации	16,9	9,8
	Общая сумма:	100,0	100,0

На втором этапе нами было установлено, что ФО государственной формы собственности пользуются услугами штатного юриста при СГПП «Башфармация», 57% ФО негосударственной формы собственности имеют в собственном штате юриста, 43% руководителей коммерческих ФО имеют дополнительное юридическое образование, 72,8% ФО независимо от формы собственности пользуются услугами юридической консультации.

За юридической помощью 37,5% государственных ФО обращаются по необходимости, 40% негосударственных ФО обращаются ежедневно. В первую очередь консультируются по вопросам Трудового права, затем Договорного и Административного права, реже – по вопросам Гражданского и Уголовного права.

Для определения коммуникационных возможностей своевременного получения и использования нормативно-правовой базы нами была изучена технологическая оснащённость ФО. Нами установлено, что 82% государственных ФО имеют 1-5 компьютеров, а 8% – не имеют их вообще, 44% имеют доступ к сети Интернет, у 19 ФО имеется локальная сеть. Негосударственные ФО обеспечены лучше, 71% имеют от 5 до 10 компьютеров, 50% имеют доступ к сети Интернет, 36% подключены к локальной сети.

Изучение направлений применения компьютерных программ в ФО показали, что 40% программ используются в области бухгалтерского учёта, 20% – для учёта кадров, 15% – для учёта рецептуры, 25% – для учёта движения товаров.

В результате проведённых исследований нами установлено, что руководители заинтересованы в своевременности поступлений и исполнения новых нормативно-законодательных актов, однако далеко не все организации имеют возможности доступа к использованию современных информационных технологий.

#### **Библиографический список**

1. Дойников, И.В. *Хозяйственное (предпринимательское) право* / И.В. Дойников. – М.: ПРИОР, 2001. – 512 с.
2. Лобутева, Л.А. *Информационное обеспечение фармацевтического бизнеса* / Л.А. Лобутева. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2000. – 68 с.
3. Майдыков, А.А. *Правонарушения в сфере фармацевтической деятельности* / А.А. Майдыков, С.Л. Кориунов // *Новая аптека*. – 2001. – № 3. – С. 54-59.

УДК 616-002.5:614.27:658

**Н.М. Бат**

ГУП РА «Аптечная база», г. Майкоп

### **Теоретические и методологические основы управления качеством лекарственной помощи больным туберкулёзом**

С целью выявления факторов, влияющих на качество лекарственной помощи, проводили исследования на основе системного и программно-целевого подхода, основных теоретических положений социального управления, концепции социально-этического маркетинга, рационального фармацевтического лекарственного менеджмента. При исследовании использовались статистические, экономические материалы, истории болезней больных туберкулёзом, данные маркетинговых и социологических исследований, объективная информация о терапевтической и экономической эффективности противотуберкулёзных лекарственных средств (ПТЛС), организация и качество фармацевтической деятельности аптечных организаций.

В ходе исследований принимали во внимание, что разрабатываемые организационно-методические решения могут оказаться экономически невыгодными, но их реализация оправдана достижением социального эффекта по предотвращению значительного экономического ущерба, связанного с распространением туберкулёза, который может понести общество в целом в результате роста показателей заболеваемости, инвалидности и смертности. Нами разработана программа проведения целенаправленных комплексных исследований (рис. 1.).

Как видно из рис. 1, в соответствии с разработанной программой для повышения КЛП больным туберкулёзом осуществляли сбор и анализ соответствующей статистической и экспериментальной информации. При разработке организационно-методических решений анализировали действующую систему оказания лекарственной помощи, обосновывали формирование структуры фармацевтической службы и модель функционирования системы управления КЛП больным туберкулёзом.

Управление КЛП представляли в виде открытой, динамично развивающейся, социотехнической системы взаимосвязанных элементов, постоянно взаимодействующих с внешней средой [1].



Рисунок 1 – Программа проведения исследований по разработке организационно-технических решений, направленных на повышение качества лекарственной помощи больным туберкулёзом в Республике Адыгея

Научно обоснованы направления исследований по разработке теоретических основ управления КЛП больным туберкулёзом в условиях ограниченных ресурсов, базирующаяся на результатах оценки социально-экономической и эпидемиологической ситуации, маркетинговых исследований рынка противотуберкулёзных препаратов и методических подходах к формированию оптимальной структуры фармацевтической службы.

#### Библиографический список

1. Бат, Н.М. Повышение качества оказания лекарственной помощи больным туберкулёзом // Н.М. Бат. – Майкоп: ООО «Качество», 2004. – 240 с.

УДК 615.28:614.27(470.62)

Н.М. Бат

ГУП РА «Аптечная база», г. Майкоп

### Медико-социальные аспекты туберкулёза в Южном Федеральном округе

Проведённый анализ статистических данных, характеризующих современное состояние заболеваемости населения России, показал, что в течение трёхлетнего периода (с 2000 по 2002 гг.) уровень заболеваемости по классам болезней повысился в среднем почти на 5%.

Уровень заболеваемости населения туберкулёзом в России в 10 раз выше, чем в экономически развитых странах Запада. Россия входит в число 12 стран с наиболее высоким уровнем заболеваемости туберкулёзом.

Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в России наметилось с начала 90-х годов, вследствие воздействия негативных последствий переходного периода, а именно: ухудшения социально-экономического положения, неблагоприятной экологической обстановки, снижения более чем на 25% эффективности лечения туберкулёза и ослабления иммунитета.

С 1990 по 2000 гг. число больных с впервые установленным диагнозом туберкулёза увеличилось почти в 2,7 раза, существенно увеличился удельный вес остро прогрессирующих и лекарственно-устойчивых форм туберкулёза, удельный вес которых достиг 36%. В 2,6 раза возросли показатели смертности от туберкулёза.

В связи со сложной эпидемической обстановкой Правительством Российской Федерации были приняты постановления, утвердившие целевые программы по борьбе с туберкулёзом, а также принят Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации».

Для реализации этих документов, которые носят не только медико-социальный, но экономический характер, предусмотрено увеличение ассигнований и расширение производства противотуберкулёзных препаратов, а также конкретные меры ответственности и неотложные меры борьбы с этой болезнью.

В результате среднегодовые темпы роста показателей заболеваемости за период с 1994 по 1999 гг. по России, равные 12%, в 2000 г. составили всего 5,6%, а с 2001 г. наметилось снижение показателей заболеваемости.

В некоторых субъектах Южного Федерального округа заболеваемость туберкулёзом, к сожалению, продолжает расти (табл. 1).

**Таблица 1 – Заболеваемость населения регионов Южного Федерального округа туберкулёзом легких (на 100 тыс. чел.)**

№ п/п	Регион	2000 год	2001 год
1	Северная Осетия-Алания	103,8	294,6
2	Калмыкия	115,2	114,4
3	Астраханская область	101,7	85,2
4	Республика Дагестан	89,7	84,2
5	Волгоградская область	120,5	82,3
6	Республика Адыгея	65,7	79,5
7	Республика Ингушетия	178,6	74,6
8	Ростовская область	73,7	73,4
9	Ставропольский край	87,7	61,2
10	Краснодарский край	72,8	57,0
11	Карачаево-Черкесская Республика	58,3	56,1
12	Кабардино-Балкарская Республика	53,7	48,3

Как следует из данных табл. 1, увеличение заболеваемости туберкулёзом характерно для республик Адыгея и Северная Осетия-Алания.

В Республике Адыгея за последние 12 лет число больных с впервые установленным диагнозом туберкулёза увеличилось в 2,5 раза, в 2,7 раза выросли показатели смертности от туберкулёза. Динамика заболеваемости туберкулёзом за 2001-2003 годы возросла с 78,2 до 82,8 на 100 тыс. населения.

В ходе анализа экологической ситуации выявлено, что на территории Южного Федерального округа функционируют около 9000 промышленных предприятий, которые наряду с многочисленными транспортными средствами и выбросами сельскохозяйственного производства значительно загрязняют воздушную среду и почву. Почти 40% населения используют воду и продукты питания, не отвечающие санитарно-гигиеническим требованиям [1].

Неблагополучие экологической ситуации приводит к снижению защитных сил организма и его адаптивных возможностей, а также росту заболеваемости.

Как показал проведённый нами анализ, значительно усугубляют эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу миграционные процессы.

Для борьбы с туберкулёзом в 94% случаев применяется длительная комбинированная химиотерапия противотуберкулёзными препаратами. Режимы химиотерапии определяются формой заболевания, особенностями его клинического течения, величиной бактериальной популяции, чувствительностью и переносимостью препаратов.

**Библиографический список**

1. Бат, Н.М. Фармакоэкономический анализ организации медицинской и лекарственной помощи больным туберкулёзом (по данным Республики Адыгея) / Н.М. Бат // Фармацевтическое дело – прошлое, настоящее, будущее. Материалы Междунар. науч. конф. – М., 2002. – С. 41-43.

УДК 615.35(07):51.230

**Г.М. Батталова, Г.Р. Иксанова, Г.В. Аюпова, О.И. Уразлина**  
 Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

**Мониторинг реализации БАД в Республике Башкортостан**

Рынок лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище (БАД) растительного происхождения является одним из наиболее быстрорастущих. Отмечается тенденция использования их не только с

лечебной, но и с профилактической целью. БАД занимают среди них немаловажное место. Сегодня это один из активно развивающихся секторов мировой экономики. В настоящее время многие крупные фармацевтические компании, предприятия биотехнологической и пищевой промышленности разрабатывают свои продукты для этого сектора рынка. Широко применяются БАД как фармаковалеологические средства в комплексе государственных мер в области здорового питания и в связи с новой концепцией здравоохранения в РФ, ориентированной в основном на сохранение здоровья людей, улучшение качества жизни.

В последние годы значительно расширился рынок БАД в Республике Башкортостан (РБ). Сложная экологическая обстановка в РБ оказывает отрицательное воздействие на организм человека, изменилась структура физического статуса различных групп населения, отмечен рост хронических заболеваний.

Нами были проведены маркетинговые исследования рынка БАД в РБ. Объектами исследований явились аптеки, аптечные пункты и киоски (государственной и негосударственной формы собственности), салоны здоровья различных городов РБ (61 предприятие).

Непосредственная реализация БАД населению в РБ осуществляется через магазины (отделы), торгующие диетическими продуктами; аптеки с открытой формой обслуживания населения, традиционные аптеки, аптечные пункты и киоски, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, экологические салоны, торговые дома, специализирующиеся на продаже профилактических средств, БАД, парафармацевтической продукции. В основном реализация БАД в республике осуществляется через предприятия, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, т.к. удельный вес этих предприятий выше и здесь можно получить квалифицированную информацию о БАД, кроме того, авторитет продукции, купленной в аптеке, гораздо выше.

В РБ есть предприятия, занимающиеся производством и изучением фитопрепаратов и БАД: ОАО «Уфа Вита», НПО «Иммунопрепарат», Башгосмедуниверситет, НИИ Гигиены труда и экологии человека МЗ РФ, ООО «Травы Башкирии», Уфимская чаеразвесочная фабрика «Тea-стан», ООО «Альта» и др.

В ходе эксперимента изучалась ассортиментная политика на рынке БАД, прогноз реализации на перспективу, анализировалось потребительское поведение на рынке БАД. Установлено, что единичные БАДы появились в ассортименте обследованных аптек с 1991-1992 гг., но основная масса аптек (67-70%) реализуют их в последние 5 лет. Причем за последние 3 года ассортимент БАД возрос более чем в 2 раза. Установлено, что для аптечных предприятий государственной формы собственности, расположенных в небольших городах, в большинстве случаев БАД составляют 1-5% ассортимента товаров, в крупных городах от 5 до 20% в зависимости от численности населения (гг. Белебей, Белорецк, Салават, Нефтекамск, Стерлитамак, Уфа и др.). Предприятия иной формы собственности (ООО ФФ «Илья», ЗАО «Фармлэнд», ООО «ЛеММ» и др.) имеют больший удельный вес БАД в ассортименте товаров: в небольших городах до 10%, в крупных городах от 10 до 30%. Экологические салоны, магазины, специализирующиеся на продаже БАД и парафармацевтической продукции (ООО «Альта», «Лавка жизни», «Гиппократ» и др.), имеют в своем ассортименте 50-80% товаров этой группы.

В аптеках БАДы реализуются чаще всего через отделы безрецептурного отпуска и лишь незначительное количество аптек (1-2%) организовали для их реализации специальные отделы парафармацевтической продукции. С 2003 г. в РБ активно открываются аптеки с открытой формой обслуживания населения (ООО ФФ «Илья» совместно с московской компанией «Зб,б», ЗАО «Уфа Вита»), где представлен широкий ассортимент парафармацевтической продукции, в т.ч. БАД.

С 1999 г. в ассортименте аптек увеличилась доля БАД отечественного производства, среди них хорошо известна продукция компании «Красногорск-лексредства», «Алтайвитамины», «Леовит нутрио», «Инат-фарма», «Эвалар», «Новь», «Биофит», «Метовит», НПО «Биомед», «Арт-лайф». Из зарубежных компаний сегодня в РБ, активно распространяют свои БАД такие фирмы, как «Natusana», «Pharmamed», «Lek», «Bittner», «Irwin Naturals», «Enrich», «Healthy Way Production, Inc».

В ходе исследований выявлены БАД к пище, часто встречающиеся в ассортименте аптек. Нутриенты – витаминно-минеральные комплексы (ВМК), доля которых в общем объеме БАД составляет 15%, комплексы белков и отдельных аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Парафармацевтики – препараты, содержащие биологически активные вещества, регулирующие функции и системы организма человека в пределах границ физиологических норм. Бросается в глаза весьма высокая (порядка 60%) доля БАД, действие которых направлено на центральную и периферическую нервную систему, повышающие иммунитет (препараты на основе адаптогенов, эхинацеи, спирулины, пивных дрожжей, рыбьего жира); антиоксиданты (ВМК, пивные дрожжи, спирулина-Вел, фито-сплат, бетинат, ПНЖК). Весьма стабилен спрос на гепатопротекторы, энтеропротекторы, сорбенты (пектинсодержащие криопорошки, отруби, растительная клетчатка, альгиновая кислота, МКЦ). Пользуются спросом средства для профилактики ССС заболеваний (алисат, аликор, виратон, фито-сплат, Q10, спирулина Вел, кламин); регуляции веса (полифепан, спирулина Вел, сплам, чай Канкура, Летящая ласточка, Fat Burner) и др.

Результаты анкетирования показали, что основной группой потребителей БАД являются женщины до 50 лет; соотношение по полу сдвигается с 75/25 (в пользу женщин) к 60/40 в последнее время.

Наиболее весомыми факторами, определяющими вероятность покупки БАД, являются: цена, страна происхождения (в ассортименте аптек присутствуют 35% зарубежных, 65% отечественных), эффективность. Менее

важен такой параметр, как стабильность при хранении, поскольку, в большинстве случаев, препараты применяются в ближайшее время (1 мес.) после приобретения. Вероятность покупки в большой степени зависит от грамотной консультации продавца, от рекомендации врачей.

Основным мотивом приобретения БАД является наличие более или менее выраженного недомогания, с которым предполагается справиться, не прибегая к официальной медицине. Большая часть покупателей ожидает от БАД лечебного эффекта. Другими мотивами покупки являются: укрепление здоровья и профилактика заболеваний, отдаление старости, улучшение внешнего вида и достижение сбалансированности и полноценности диеты. При покупке БАД потребителей интересует: показания к применению, побочные эффекты, время приема, совместимость с лекарственными препаратами.

При изучении конъюнктуры рынка БАД в РБ установлено, что привлекательные ниши находятся в городах с высокой долей городского населения и относительным благополучием по уровню дохода на душу населения.

Одновременно выявлены отрицательные стороны рынка БАД. Недостаточная степень подготовленности врачей и аптечных работников, занимающихся рекомендацией БАД. Несовершенство законодательной базы по сертификации. В условиях отсутствия обязательной сертификации БАДы становятся бесконтрольными, что приводит к снижению качества, возникновению большого числа «подделок». Выдаваемые ныне санитарно-эпидемиологические заключения вместо регистрационных удостоверений не отражают вопросы эффективности. Несоответствие информации, выносимой на этикетку регистрационным удостоверениям. Вместо ингредиентного состава указывается химический состав продукта. Не указывается информация о противопоказаниях. Недостовверная реклама вводит в заблуждение потребителей в отношении их эффективности. Эффективность БАД не подкрепляется проведением обязательных клинических испытаний.

В связи с этим, организации, занимающиеся реализацией БАД, должны обучать сотрудников основам рационального питания и роли БАД в оптимизации питания, а также нормативным и законодательным актам, регламентирующим производство и оборот БАД [3].

#### **Библиографический список**

1. Приказ МЗ РФ № 396 от 10.11.2000 «О биологически активных веществах».
2. Тутельян, В.А. Стратегия разработки, применения и оценки эффективности биологически активных добавок к пище / В.А. Тутельян // *Вопр. питания*. – 1996. – № 6. – С. 3-11.
3. СанПиН 2.3.2.1290-03. Постановление ГСН РФ № 50 от 17.04.2003 «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил и нормативов».
4. Постановление ГСН РФ № 146 от 15.08.2003 «О санитарно-эпидемиологической экспертизе БАД к пище».

УДК 614.35:615.45

**Б.П. Бучнев, А.Г. Назаров, Н.Е. Козлов, М.В. Морозов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Принципы санитарно-гигиенического обеспечения качества товаров в аптечных организациях**

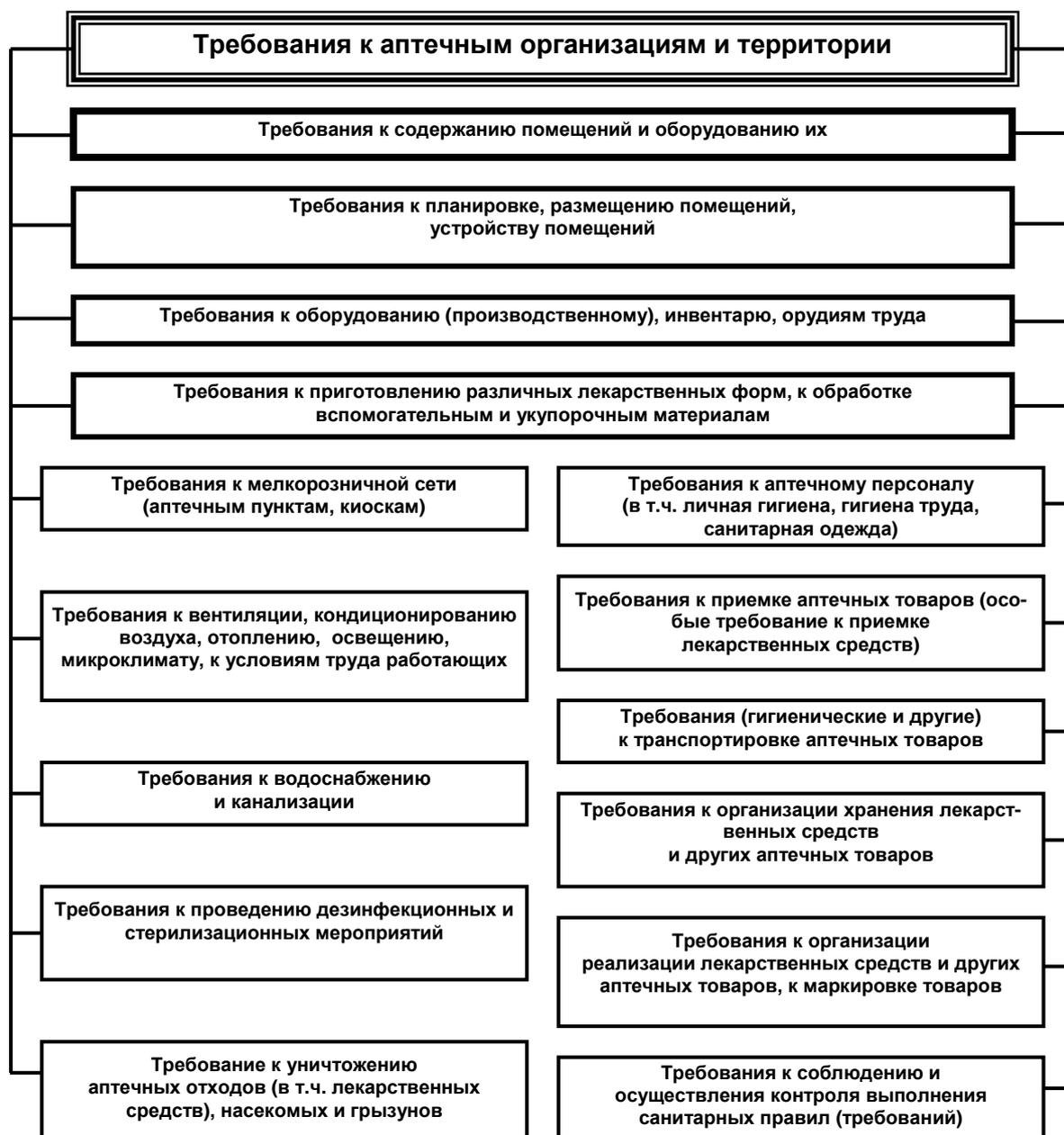
Чтобы эффективно управлять санитарным качеством в аптечных организациях, нужно, во-первых, ясно представлять себе, от чего зависит санитарное качество аптечной продукции, и, во-вторых, нужно знать, как организовать управление санитарным качеством. Иначе говоря, следует знать, что и как надо делать для достижения требуемого уровня качества в соответствии с имеющимися нормативно-правовыми документами (приказами Минздрава и Минсоцразвития санитарными нормами и правилами, инструкциями и так далее).

Ответы на эти вопросы включают как основные, принципиальные положения, так и множество конкретных способов и методов, применяемых на практике. Наша задача – определиться в принципиальных вопросах санитарного качества аптечных товаров.

Санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы содержат требования, связанные с безопасностью для человека среды его обитания, обеспечением благоприятных условий его жизнедеятельности с возросшими требованиями к безопасности применяемых ЛС и повышением их эффективности. Эти нормативные документы определены Федеральным Законом РФ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

Основной задачей системы обеспечения качества ЛМ и аптечных товаров является развитие и поддержание в актуальном состоянии нормативной базы РФ, обеспечивающей разработку, производство и потребление высококачественной безопасной аптечной продукции.

Это позволит работникам аптечных организаций иметь четкие ориентиры в практической работе и использовать все многообразие конкретных методов в работе по санитарному качеству на своих предприятиях.



Можно с уверенностью утверждать, что три фактора: необходимая материальная база, активный и квалифицированный персонал и чёткая организация и управление аптечной организацией в совокупности составляют не только необходимые, но и достаточные условия для обеспечения качества аптечных товаров.

По мере того, как возрастают требования общества к качеству аптечных товаров и услуг, можно проследить следующие этапы развития управления санитарным качеством аптечных товаров:

1. Зарождение и развитие отдельных элементов управления санитарным качеством в общем процессе управления.
2. Интеграция отдельных элементов и переход к комплексному управлению качеством взаимосвязана с санитарным качеством, выделение его в самостоятельное направление работ в рамках управления всей аптечной организацией.
3. Тотальное управление качеством, когда требуемое пациентом (покупателем) качество становится главной целью и основным фактором, определяющим все направления деятельности аптечного предприятия, когда развивается и стимулируется участие всего персонала в обеспечении качества.

4. Глобальный подход к испытаниям и сертификации в условиях международного интегрированного рынка, направленный на обеспечение доверия к изготовителям, испытательным лабораториям и органам по сертификации продукции и систем качества.

Иначе говоря, элементы управления качеством, зарождаясь в недрах управленческой деятельности, по мере их увеличения и развития обособились в самостоятельный аспект управления аптечным предприятием – управление качеством продукции, в том числе санитарным. К настоящему времени накоплен и закреплён в стандартах солидный опыт, позволяющий организовать на аптечных предприятиях эффективную работу в области комплексной системы обеспечения качества аптечных товаров.

УДК 614.27:615.45.014.4.072

**Б.П. Бучнев, А.Г. Назаров, Н.Е. Козлов, М.В. Морозов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Основные принципы обеспечения качества лекарственных средств и других аптечных товаров при движении от производителя к потребителю**

На основании системного подхода выделены и рассмотрены основные факторы, влияющие на качество хранения и транспортировку аптечных товаров, которые должны учитываться на этапах движения от поставщиков до потребителей.

I этап. Заводы и фабрики производства химико-фармацевтической и медицинской промышленности (производство, хранение, транспортировка).

<b>Условия и факторы, которые необходимо учитывать при хранении и транспортировке:</b>	<b>Основные мероприятия, которые требуется провести для сохранения и повышения качества продукции:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все факторы (внешние, механические, биологические и прочие).</li> <li>2. Время годности хранения и транспортировки.</li> <li>3. Климатические зоны. Время года.</li> <li>4. Физико-химические свойства лекарственных средств и изделий медицинского назначения.</li> <li>5. Упаковка и тара, используемая для продукции.</li> <li>6. Постановка выходного контроля.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. От разработчика добиваться стабильности и долговечности продукции (увеличение сроков годности).</li> <li>2. Сократить до минимума воздействие нежелательных факторов применяемой тары и упаковки.</li> <li>3. При маркировке изделий медицинского назначения и лекарственных препаратов давать подробное и четкое указание об организации хранения для аптечных, медицинских работников и населения.</li> <li>4. Усилить выходной контроль в разделе сохранности продукции при хранении и транспортировке до потребителя.</li> </ol>

II этап. Оптовое звено (склады, базы, хранение до 1 года и транспортировка).

<b>Условия и факторы, которые необходимо учитывать при хранении и транспортировке:</b>	<b>Основные мероприятия, которые требуется провести для сохранения и повышения качества продукции:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Комплекс факторов, воздействующих на товары при хранении и переработке</li> <li>2. Микробное загрязнение лекарственных средств при расфасовке, хранении и транспортировке (особо используемых для приготовления инъекционных форм, глазных капель и др.)</li> <li>3. Организацию хранения отдельных групп лекарственных средств (товаров) с учётом комплекса факторов, на них воздействующих.</li> <li>4. Создать соответствующую организацию труда и трудовых процессов и Т.Б.</li> <li>5. Имеющиеся хранилища и структуру отделов.</li> <li>6. Создать особые условия хранения для отдельных групп товаров (биологически активных веществ, огнеопасных и др.).</li> <li>7. Организовать транспортировку нестойких препаратов, огнеопасных, газов и т.д.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Организовать и тщательно проводить приемный контроль по качеству всех товаров (по НТФ).</li> <li>2. Организовать централизованную фасовочную на складах с соблюдением всех правил санитарного режима (по необходимости).</li> <li>3. Пересмотреть ассортимент товаров в отделах с учетом комплекса факторов, на них влияющих и созданных условий хранения и разработать новую организацию хранения, структуру отделов склада.</li> <li>4. Организация перевозки нестойких препаратов, огнеопасных, газов и др.</li> <li>5. В бланке-заявке на оптовые склады предусмотреть шифр медикаментов (товаров) по условиям хранения.</li> </ol>

III этап. Аптечные организации (учреждения) и мелкорозничная сеть (при хранении до 50 дней, транспортировка, приготовление, реализация).

<b>Условия и факторы, которые необходимо учитывать при хранении и транспортировке:</b>	<b>Основные мероприятия, которые требуется провести для сохранения и повышения качества продукции:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Организация и соблюдение особых условий хранения: лекарственных средств, биологически активных веществ, огнеопасных, нестойких (в том числе термолабильных) и др., а также вспомогательных и упаковочных материалов.</li> <li>2. Сроки хранения товаров в материальных комнатах (до 50 дней), в ассистентской и отделах отпуска 5-10 дней.</li> <li>3. Оборудование и создание условий хранения для отдельных групп.</li> <li>4. Предусмотреть площади и объемы для хранения товаров.</li> <li>5. Контроль правильности хранения (проверка качества) лекарственных препаратов и аптечных товаров при хранении.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Разработка условий хранения, рекомендаций по упаковке, укупорке и маркировке для лекарственных форм, приготовленных в аптеке.</li> <li>2. Определение условий хранения, оборудования мест хранения, составление списков для отдельных групп медикаментов (товаров).</li> <li>3. Организация и особенности хранения лекарственных препаратов в отделах отпуска (торговом зале) и в материальных аптеках.</li> <li>4. Рекомендации по поддержанию необходимых условий хранения за счет регулируемых факторов (температуры, влажности, света, вентиляции).</li> <li>5. Контроль при отпуске.</li> <li>6. Информация по рациональному применению и хранению в домашних условиях.</li> </ol>

IV этап. Потребители медицинских товаров: лечебно-профилактические учреждения и население (хранение и применение).

<b>Условия и факторы, которые необходимо учитывать при хранении и транспортировке:</b>	<b>Основные мероприятия, которые требуется провести для сохранения и повышения качества продукции:</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Обеспечение сохранности качества лекарственных средств на всех предыдущих этапах движения лекарственных препаратов от поставщиков до потребителей.</li><li>2. Оборудование и оснащение мест хранения лекарственных препаратов (товаров).</li><li>3. Соблюдение требуемых условий хранения лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях и на дому.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Разработка рекомендаций по организации хранения и оборудованию мест хранения для лекарственных препаратов (норм), в том числе отдельных групп медикаментов (товаров) в медицинских учреждениях.</li><li>2. Разработка рекомендаций по рациональному хранению в домашних условиях лекарственных средств и наглядная их маркировка.</li><li>3. Рекомендации по рациональному приему и сохранности лекарственных форм на весь курс лечения.</li></ol>

Таким образом, учёт общих факторов и условий, влияющих на качество лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента, даёт возможность перейти к детализации мер контроля организационного и управленческого характера для сохранения качества данных товаров.

УДК 615.32.014.4

*Б.П. Бучнев, М.В. Морозов, Е.Н. Антонова, А.Г. Назаров, Н.Е. Козлов*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Основные факторы и свойства лекарственного растительного сырья, обуславливающие условия его хранения**

Ценность лекарственного растительного сырья (ЛРС) зависит от наличия и сохранности при хранении и транспортировке биологически активных веществ, оказывающих лечебное и профилактическое действие. ЛРС широко используется для производства современных лекарственных средств, в гомеопатической практике и при производстве биологически активных добавок к пище. Большое значение имеет правильная разработка хранения ЛРС. Многие НД содержат требования по хранению ЛРС, но они содержат ошибки и противоречивые предложения по условиям хранения. Поэтому мы попытались, учитывая основные выделенные нами факторы, разработать условия хранения для отдельных групп ЛРС, приемлемые для практической деятельности. Создаваемые условия хранения должны обеспечить высокие качества и стабильность ЛРС. В связи с тем, что стабильность ЛРС не определяется методами фармацевтического анализа, она должна быть обеспечена введением соответствующих требований по условиям хранения в сочетании с периодической проверкой его способности сохранять все свойства в процессе правильного с ним обращения (транспортировка, хранение, отпуск).

На основании представленных на рисунке взаимосвязанных факторов внешней среды и свойств ЛРС выделяются основные группы, требующие специфических условий хранения.

ЛРС в аптечных организациях в сухом, хорошо вентилируемом помещении в закрытой таре. Все ЛРС требует защиты от света и влаги. Сильно гигроскопическое ЛРС необходимо хранить в стеклянной или металлической таре, герметически укупоренной, а при необходимости залитой парафином. ЛРС, хранящиеся в аптечных учреждениях, целесообразно распределять на 5 условных групп, требующих индивидуального подхода в хранении.

I группа. Сильнодействующее, ядовитое ЛРС, а также списка А и Б, хранящееся по законодательству. К этой группе относится ЛРС, содержащее высокоактивные вещества (гликозиды, алкалоиды). Не подвергается порче амбарными вредителями. Настои и отвары из него хранят до +10°C «в холодильнике».



Рисунок 1 – Комплекс факторов и свойств, которые необходимо учитывать при организации хранения лекарственного растительного сырья

II группа. ЛРС, обладающее раздражающими свойствами (слизистые оболочки глаз, гортани, носоглотки, бронхов). При работе применять индивидуальные средства защиты. Настои и отвары хранят до  $+10^{\circ}\text{C}$  «в холодильнике». Не подвергается порче амбарными вредителями.

III группа. ЛРС, пахучие и содержащие эфирные масла, требуют при хранении более низкой температуры  $+12-15^{\circ}\text{C}$  и защиты от дневного света. Хранить изолированно, в хорошо укупоренной таре (пергамент, полупергамент). Настой приготавливают в фарфоровых инфундирках с плотно закрывающейся крышкой и хранят «в холодильнике» до  $+10^{\circ}\text{C}$ . Данная группа ЛРС в основном не подвергается порче амбарными вредителями за исключением следующих видов сырья, которые содержат кроме эфирных масел значительное количество питательных веществ: цветки липы, плоды можжевельника, корневище и корень девясила, корневище айра.

IV группа. ЛРС содержит значительное количество питательных веществ, подвергается порче амбарными вредителями, настои и отвары хранят «в холодильнике» от  $+1$  до  $5^{\circ}\text{C}$ .

V группа. ЛРС, не входящее в предыдущие группы, хранится в обычных условиях, не повреждается амбарными вредителями.

Условия хранения ЛРС – это комплекс мероприятий, входящих в систему управления качеством, направленных на предотвращение количественных и качественных потерь при хранении.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. ГОСТ 6077-80 Сырье лекарственное фасованное.

УДК 65:614.27:362.18(470.630)

*С.Л. Вардосанидзе, В.Я. Горбунков*

Министерство здравоохранения Ставропольского края, г. Ставрополь

### **Работа аптечных учреждений Ставропольского края по ликвидации медицинских последствий при чрезвычайных ситуациях**

Руководство деятельностью аптечных учреждений осуществляется органами управления фармацевтической деятельностью, функционирующими в системе здравоохранения.

В Ставропольском крае органы управления фармацевтической деятельностью осуществляют руководство деятельностью подчиненных аптечных учреждений и снабжением аптечной сети через предприятия оптовой торговли лекарственными средствами (ПОТЛС), которые могут быть как самостоятельными предприятиями, так и входить в состав государственных, оптово-производственных предприятий или акционерных обществ. В районах края управление фармацевтической деятельностью осуществляется центральными районными аптеками. Помимо задач повседневного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами, органы управления фармацевтической деятельностью и аптечные учреждения осуществляют подготовку к работе в чрезвычайной ситуации (ЧС) и снабжению лечебно-профилактических учреждений, формирований и учреждений службы медицины катастроф в зоне ЧС. Их подготовка предусматривает:

- повышение готовности аптечных учреждений и оптовых организаций к выполнению своих задач в сложных экстремальных условиях;
- заблаговременное создание запасов медицинского имущества в аптечной сети и поиск дополнительных источников пополнения его ресурсов, а также обеспечение его рационального использования в ЧС;
- разработку мероприятий для обеспечения поставок медицинского имущества формированиям и учреждениям здравоохранения в оптимальные сроки;
- разработку и реализацию мероприятий по повышению устойчивости работы аптечных учреждений и оптовых организаций в ЧС, в том числе обеспечение защиты их персонала и запасов медицинского имущества от воздействия поражающих факторов ЧС;
- обеспечение рационального использования фармацевтических кадров, включая маневр ими, с целью достижения максимальной производительности аптечных учреждений при работе в ЧС.

Все мероприятия по обеспечению работы аптечного учреждения в ЧС заблаговременно планируются в соответствии с полученным заданием. Для подготовки к ЧС учреждениям здравоохранения выдаются планы-задания, которыми определяется создание соответствующих медицинских формирований, их задачи и сроки готовности к работе. В соответствии с заданием руководитель учреждения издает приказ, которым определяется порядок выполнения полученного задания, включая создание неснижаемого запаса медицинского имущества. Приказом устанавливаются сроки и исполнители. По созданию неснижаемого запаса назначаются ответственные за разработку заявок на медицинское имущество, его получение, хранение и освежение.

Подготовка заявок на медицинское имущество неснижаемого запаса возлагается на заведующего аптекой учреждения здравоохранения совместно с заинтересованными руководителями лечебных отделений. Заявки оформляются отдельно для каждого отделения, имеющего задание на перепрофилизацию или дополнительное развертывание коек, и медицинского формирования.

После создания неснижаемого запаса медицинского имущества на заведующего аптекой возлагаются задачи организации его правильного содержания в постоянной готовности к немедленной выдаче и применению по назначению, а также выполнение расчетов на вывоз медицинского имущества в случае необходимости перемещения учреждения. В больницах, где нет аптек, эти задачи возлагаются на главную медицинскую сестру.

Медицинское имущество неснижаемого запаса хранится отдельно от медицинского имущества, используемого для повседневных нужд. Его подбирают согласно заявкам и упаковывают для каждого получателя отдельно. Обезличенное хранение медицинского имущества не допускается. Тара, необходимая для этих целей, изготавливается или закупается учреждением, на которое возложено содержание неснижаемого запаса. При отсутствии возможности выполнить задание по созданию неснижаемого запаса в полном объеме в первую очередь укомплектовывается запас для формирований службы медицины катастроф.

Хранение неснижаемого запаса организуется материально-ответственными лицами в специально отведенных для этого помещениях, соответствующих требованиям обеспечения сохранности медицинского имущества, с учетом выдачи их в сжатые сроки. Оно не может быть использовано для текущих нужд, если не наступил срок освежения и не получено равнозначное количество для замены.

Учреждения здравоохранения и формирования службы медицины катастроф признаются готовыми к работе в ЧС, если они полностью укомплектованы медицинским имуществом и другими, предусмотренными табелями, материально-техническими средствами.

Расконсервация медицинской техники, находившейся на длительном хранении, и приведение её в рабочее состояние осуществляются персоналом под контролем руководителя или соответствующего специалиста отделения (формирования) – получателя в течение установленных для него сроков приведения в готовность к работе в ЧС.

Контроль накопления и порядка содержания неснижаемого запаса медицинского имущества возлагается на заместителя главного врача по ГО, а там, где он не предусмотрен штатным расписанием – на специально назначенное должностное лицо.

При поступлении пораженных в лечебное учреждение и оказании им медицинской помощи заведующий аптекой и служба главного инженера по медицинской технике организуют планомерное снабжение отделений медицинским имуществом. *В случае отсутствия неснижаемого запаса или его нехватки расходуется все имеющееся в наличии в аптеке и на складе больницы медицинское имущество для повседневных нужд, а также искиваются дополнительные возможности получения всего необходимого.*

Для этого может быть использовано имущество, имеющееся на базах КМЦ «Резерв», после принятия соответствующего решения органом управления здравоохранением РФ. В ЧС снабжение медицинским имуществом формирований и учреждений здравоохранения осуществляется в соответствии с планами снабжения. В решении руководителя аптечного учреждения (оптовой организации) – начальника ГО объекта – на организацию снабжения медицинским имуществом в ЧС отражаются следующие основные вопросы:

1. Оценка прогнозируемой или реально сложившейся обстановки, характер воздействия поражающих факторов на объект.
2. Краткая характеристика состояния учреждения. Оценка наличия и состояния запасов медицинского имущества, возможностей по изготовлению лекарственных средств и устойчивости объекта к воздействию на него поражающих факторов ЧС.
3. Задачи объекта в соответствии с полученным заданием органа управления фармацевтической деятельностью, с прогнозируемой или сложившейся обстановкой.
4. Характеристика объектов снабжения и их потребности в медицинском имуществе.
5. Расчёт сил и средств для снабжения, получения недостающего медицинского имущества, возможные источники его получения. Расчёт необходимого финансирования дополнительных заготовок.
6. Выводы из сложившейся обстановки и предложения по организации снабжения медицинским имуществом и плану распределения ресурсов.
7. График снабжения и порядок доставки имущества на объекты снабжения.
8. Порядок оповещения и организация связи с органом управления и объектами снабжения.

К решению прилагаются необходимые расчёты и графические документы, основными из которых являются:

- план-схема размещения объекта;
- план-карта (схема) с прогнозируемой обстановкой в границах административной территории по месту расположения аптечного учреждения и объектов снабжения;
- схема оповещения и сбора персонала объекта в рабочее и нерабочее время;
- расчёт создания формирований на объекте, их оснащения средствами индивидуальной защиты и другим имуществом;
- расчёт получения и выдачи медицинского имущества;
- расчёт эвакуации объекта и вывоза запаса медицинского имущества (если предусматривается).

В число мероприятий по защите персонала аптечного учреждения от поражающих факторов ЧС входит обеспечение его средствами индивидуальной защиты. Выдача медицинского имущества неснижаемого запаса в пользование производится согласно распоряжениям о приведении в готовность медицинских формирований и учреждений. Такие распоряжения должны одновременно поступать получателям и аптечным учреждениям, где хранится для них медицинское имущество. Одновременно (при необходимости) решаются вопросы выделения транспорта для его подвоза.

При крупномасштабных ЧС созданные неснижаемые запасы медицинского имущества могут оказаться недостаточными как для формирований службы медицины катастроф, так и для обеспечения большого количества населения в зоне ЧС и эвакуируемого в другие регионы. Решение о получении для этих целей медицинского имущества принимают межведомственные комиссии на основании доклада, представленного органами управления фармацевтической деятельностью.

Имущество неснижаемого запаса, хранящееся в учреждениях здравоохранения для лечебных отделений и формирований, получают материально-ответственные должностные лица, назначенные приказом руководителя учреждения. Лекарственные средства выдаются по накладным (требованиям), малоценное и быстроизнашивающееся медицинское имущество – по ведомости выдачи материалов на нужды учреждения, медицинское имущество выдаётся формированиям по накладным полностью в соответствии с расчётами. Полученное медицинское имущество подлежит учёту согласно действующим правилам.

По завершении формирования мероприятий по оказанию медицинской помощи поражённым и по мере освобождения перепрофилированных и дополнительно развернутых коек в отделениях лечебных учреждений, высвобождающееся, а также не израсходованное медицинское имущество приводится в порядок (при необходимости ремонтируется и проверяется) и возвращается в аптеку (аптечные учреждения) для дальнейшего хранения.

По завершении мероприятий по ликвидации медико-санитарных последствий ЧС формирования и учреждения составляют отчёт по медицинскому снабжению, который представляется самостоятельным разделом в отчетных документах по организации медико-санитарного обеспечения населения в ЧС. Помимо положительного опыта, в нём отражаются имевшие место недостатки и пути их устранения, а также предложения по совершенствованию медицинского снабжения.

УДК 615.1:519.687

**Ю.А. Васягина**

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

### **Система референтных цен на возмещаемые лекарственные средства: опыт зарубежных стран и перспективы применения в России**

С 2005 года в России начинает действовать система референтных цен на лекарственные препараты (ЛП), отпускаемые на льготных условиях отдельным категориям граждан при амбулаторном лечении. Это абсолютно новое для российской фармации явление, однако в зарубежных странах эта система в разных вариациях действует достаточно для её оценки время. В связи с этим, актуальным представляется изучение модификаций опрелделения референтных цен за рубежом, преимуществ и недостатков такого вида ценообразования на возмещаемые лекарственные средства, оценки перспектив внедрения данной системы в России.

Система референтных цен является одной из стратегий, применяемых государством с целью ограничения расходов на лекарственное обеспечение, и призвана сделать акцент на назначении и применении воспроизведенных препаратов.

Основным условием для эффективной работы системы референтных цен является разработка качественно-перечня возмещаемых ЛП. Кроме того, данная система ценообразования должна рассматриваться как часть системы лекарственного обеспечения и создавать положительную мотивацию участия для всех субъектов фармацевтического рынка.

Референтной ценой (от англ. *reference price* – базовая, рекомендуемая цена) называют максимальную цену, которая может быть возмещена (оплачена системой страхования здоровья) за назначенное лекарство. Референтные цены могут рассчитываться по каждой позиции утверждённого перечня возмещаемых медикаментов или (более частый случай) по группам лекарственных средств в зависимости от их химической, фармакологической или терапевтической эквивалентности. Система референтных цен в зарубежных странах предполагает возможность выбора более дорогого лекарства с покрытием разницы цен за счёт самого пациента или за счёт государства, если данное лекарственное средство было назначено терапевтической комиссией.

Расчёт референтных цен имеет большое количество вариаций. Он может быть основан на сравнении цены лекарства с ценами такого же наименования в других странах. Так, к примеру, в Нидерландах цена рассчитывается как средняя от цен в Бельгии, Германии и Франции. В Ирландии референтная цена не может превышать самой низкой на данное лекарство в Соединенном Королевстве Великобритании или средней от цен в Дании, Франции, Германии, Нидерландах. Ценообразование на возмещаемые медикаменты в Финляндии базируется на расчёте средних цен на лекарство в Европейском Экономическом Союзе.

При определении референтной цены уполномоченные органы также ориентируются на цены лекарственных средств той же группы, показатели рентабельности фармацевтического производства и степени инновационности медикамента (механизм расчета для патентованных и воспроизведенных препаратов различен).

Референтная цена может устанавливаться как средняя или самая низкая по группе препаратов-синонимов. В первом случае наблюдается меньшее влияние со стороны очень дешевых препаратов, снижена чувствительность к незначительным ценовым изменениям, увеличение доступности препаратов более высокого качества. В случае, когда референтная цена устанавливается на уровне самой низкой по группе препаратов-синонимов, возникают благоприятные условия для назначения препаратов, качество которых может оказаться сомнительно, снижается доступность современных инновационных препаратов. Преимущества такого варианта определения референтной цены – минимальные затраты со стороны государства на лекарственное обеспечение, незатруднительное принятие решений и несложное управление.

В России, как в большинстве европейских стран, применяющих референтные цены на возмещаемые лекарственные средства, внедряются два механизма определения цен: для воспроизведенных и патентованных препаратов.

Для дженериков важным критерием, влияющим на формирование цены, будет являться страна происхождения. Если для данного ЛП отечественное производство представлено достоверно (более 40% по наименованиям продуктов), то средняя цена рассчитывается только по отечественным препаратам. В другом случае – по общему количеству наименований. Подобные механизмы расчёта используются в бывших социалистических странах, сохранивших фармацевтическое производство – Венгрии, Хорватии и Словакии.

Для патентованных препаратов референтная цена также будет рассчитана как средняя крупнейших дистрибьюторов или на основе данных о ценах в трёх европейских странах, экономические условия которых максимально приближены к российским.

Главным отличием системы референтных цен в нашей стране от европейских систем ценообразования на возмещаемые препараты является то, что в России не предусмотрена возможность выбора пациентом более дорогого и эффективного лекарства, даже с покрытием разницы в цене. Во всех странах, применяющих этот вид ценообразования, такая возможность предоставляется и активно пациентами используется. Однако в нашей стране внедрение подобного механизма льготного лекарственного обеспечения проблематично, поскольку аптечными организациями осуществляется бесплатный отпуск централизованно закупленных лекарств.

Таким образом, система референтных цен будет использоваться только для ограничения государственных расходов и не будет способствовать рациональному использованию лекарственных средств.

#### **Библиографический список**

1. Martikainen J., Rajaniemi S. Drug reimbursement systems in Europe Union Member States. Iceland and Norway. – Helsinki: The Social Insurance Institution, 2002. – 130 p.
2. Гетьман, М.А. Референтные цены будут устанавливаться на лекарственный сегмент госгарантий / М.А. Гетьман // Фармацевтический вестник. – 2004. – № 29. – С. 4-5.

УДК 614.27:615.214.22.015.32'33

**Н.И. Гаврилина, Н.А. Андреева, Т.И. Кабакова, Е.Ю. Глущенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Анализ безрецептурных средств седативного действия на региональном рынке Кавказских Минеральных Вод**

В настоящее время безрецептурный отпуск средств седативного действия занимает одно из лидирующих положений в структуре потребления лекарственных препаратов (ЛП). Стремительный темп жизни современного человека сопряжён с повышенными психоэмоциональными нагрузками, нервным напряжением и накоплением предпосылок к развитию психосоматических заболеваний.

Для преодоления вредных влияний стрессовых ситуаций современным человеком используются физиотерапевтические мероприятия, психотерапия, физические упражнения, то есть комплекс «нелекарственной» саморегуляции. А также этот комплекс дополняется седативной лекарственной терапией, что позволяет при наименьшем затраченном времени получить желаемый эффект.

Седативные средства (от латинского *sedatio* – успокоение) с давних пор применяются для лечения нервных болезней. По сравнению с современными транквилизаторами, седативные средства оказывают менее выраженный успокаивающий и антифобический эффект, они не вызывают миорелаксации, атаксии и привыкания к ним. Хорошая переносимость, отсутствие побочных явлений позволяют пользоваться ими в повседневной амбулаторной практике.

С использованием контент-анализа Государственного Реестра лекарственных средств, Реестра биологических добавок к пище нами изучен ассортимент предложенных на фармацевтический рынок седативных средств. В результате анализа установлено, что группу безрецептурных седативных средств объединяют: ЛП – 27,5% (41 наименование); гомеопатические ЛП – 12,1% (18 наименований) и биологически активные добавки к пище (БАД) – 60,4% (90 наименований).

На наш взгляд, преобладание в номенклатуре седативных средств БАД к пище объясняется тем, что к данной группе товара наблюдается повышенный интерес, так как в их составе имеются традиционные для нашего потребителя лекарственные растения.

Из 41 наименования ЛП седативного действия отечественной промышленностью выпускается 61%. Огромную долю составляют ЛП на основе лекарственного растительного сырья, это настойки, экстракты с добавлением различных ЛП седативного действия. Седативные ЛС выпускаются в виде различных лекарственных форм – 18 наименований в виде таблеток (43,9%), настойки составляют около 10%, капли для внутреннего применения – 4,8%, жидкий экстракт и растворы для внутреннего применения – 8,9%.

В последнее время на фармацевтическом рынке появились такие лекарственные формы, как бальзам седативного действия и гранулы. Около 5% от всей номенклатуры занимают сборы, формы выпуска которых стали отвечать современным требованиям, их стали выпускать в дозированных пакетах на одно заваривание.

Из 18 наименований гомеопатических средств российскими производителями выпускается свыше половины. На фармацевтическом рынке стали появляться гомеопатические масла, они составляют 16,7% от зарегистрированного количества гомеопатических средств

Номенклатура БАД к пище седативного действия включает 90 наименований, официально включённых в Государственный Реестр. Наиболее распространённой формой выпуска БАД седативного действия являются капсулы, так как в них удобнее скрыть неприятный вкус, запах. Второе место среди зарегистрированных лекарственных форм занимают чаи в новой разовой упаковке.

Изучение ассортимента седативных средств проведено нами во II и III квартале 2004 года в 11 аптеках Кавказских Минеральных Вод (КМВ) с разной формой собственности. В результате анализа установлено, что в розничной сети КМВ присутствуют 34 наименования ЛП седативного действия (82,9%). Глубина ассортимента седативных ЛП в аптеках колебалась от 0,73 до 0,92, что характеризует присутствие на рынке всех разновидностей форм выпуска ЛП и возможность удовлетворения спроса потребителей.

Ассортимент гомеопатических ЛС незначителен, так из 18 зарегистрированных наименований в аптеках присутствуют 2 наименования производства Германии («Валерианакель», «Нервохель»). В специализированной гомеопатической аптеке ассортимент шире и включает 12 наименований (66,7%), большая часть из них – препараты отечественного производства. Из всего разнообразия БАД к пище седативного действия в анализируемых аптеках встречаются 24,4% (22 наименования). Коэффициент глубины ассортимента БАД к пище невысок и находится в пределах от 0,33 до 0,67. Наиболее разнообразный ассортимент БАД к пище представлен в специализированных аптеках.

Розничная стоимость препаратов седативного действия имеет незначительный разброс, за анализируемый период темп прироста цен на седативные ЛП находится в пределах от 0,2% («Персен») до 6,7% (валерианы настойка). На пиона уклоняющегося настойку отмечено снижение стоимости на 2,2%. Практически стабильными были розничные цены на более дорогие средства: «Валокордин» (0,7% темп роста), «Корвалол» (0,2%), «Ново-Пассит», сироп и таблетки (0,4%) и другие. Наибольшее различие цен наблюдалось на БАД к пище, это объясняется тем, что на данную группу товара не устанавливается верхний предел торговой наценки при формировании розничных цен. Аптеки формируют цены в зависимости от имеющегося спроса на БАД, хорошо поставленной рекламы, месторасположения аптеки и обслуживаемого контингента покупателей.

С целью изучения спроса на седативные средства проведено социологическое исследование в форме анкетирования. В результате обработки анкет установлено, что большая часть респондентов (43,2%) находится в возрасте старше 50 лет. Потребители седативных средств имеют разный уровень дохода на одного члена семьи: одна треть имеет доход до 1000 руб., 22% – от 1000 до 1500 руб., около 33% – свыше 1500 руб. в месяц.

Основными причинами использования седативных ЛП для 37,8% опрошенных являются стрессовые ситуации, в этой группе преобладают женщины в возрасте от 41 до 50 лет (88,3%). Второй причиной использования седативных лекарственных средств является нервное перенапряжение – 32,3%, здесь основными потребителями являются респонденты в возрасте от 30 до 40 лет (68,4%). Основной причиной обращения к седативным средствам возрастной группы старше 50 лет являются люди, больные сердечной недостаточностью (16,3%) и бессонницей (13,6%).

При выборе седативного средства свыше 28% посетителей обращаются за советом к врачу, так как имеют нарушения со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы. Не менее важное значение при выборе седативных средств имеют рекомендации провизора, они важны для покупателей всех возрастных групп от 17,2% (в группе до 30 лет), до 21% (в группе старше 50 лет). Существенное влияние на выбор ЛП оказывает реклама – это характерно для 26,4% опрошенных. В основном, рекламируемым средствам отдают предпочтения респонденты до 30 лет (27,8%) и лица старше 50 лет (47,3%).

Свое предпочтение при выборе седативных средств потребители всё же отдают ЛП (76,2%), гомеопатическим средствам (около 20%), БАД к пище (до 15,7%). Возросший интерес к гомеопатическим средствам, на наш взгляд, объясняется тем, что комплексная гомеопатия использует общепринятую медицинскую терминологию и основывается не на гомеопатическом, а на обычном клиническом диагнозе. Гомеопатические ЛП внесены в Государственный Реестр ЛП и дополняют фармакологические группы.

Высоким спросом среди населения пользуются традиционные недорогие ЛП: настойки валерианы и пустырника, валерианы экстракт в таблетках, «Корвалол», «Валокордин», «Валосердин», «Глицин», а также более дорогие: «Ново-Пассит» (сироп, таблетки), «Персен» и другие.

Наиболее востребованными БАД к пище седативного действия являются средства, содержащие в своем составе лекарственное растительное сырьё, это «Морфей» сироп 100 мл, «Ночной сон» сонные таблетки, «Анти-стресс» и другие.

Опрос респондентов показал, что основным потребительским свойством, влияющим на приобретение препаратов седативного действия, является безопасность потребления, это отмечает около 88% респондентов, удобство потребления препаратов отмечают около 57%, для 30% респондентов до 30 лет важным является и эстетическое оформление ЛП.

Таким образом, седативные средства в розничной сети Кавказских Минеральных Вод пользуются спросом среди всех возрастных групп потребителей.

#### **Библиографический список**

1. Дремова, Н.Б. Концепция маркетинговых исследований ассортимента лекарственных средств в фармацевтических организациях / Н.Б. Дремова, Е.В. Лазарева // *Экономический вестник фармации*. – 1998. – № 12. – С. 67-74.
2. Ивакина, С.Н. Поведение потребителей при выборе лекарственных средств / С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая // *Новая аптека*. – 2004. – № 2. – С. 30-31.
3. Метелица, В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств*. – 2-е изд. / В.И. Метелица. – СПб.: Бином, 1999. – 924 с.

УДК 615.218.3:616-03:616-07

**О.В. Галихина, Ф.Р. Леонтьева, Р.С. Сафиуллин, Р.С. Фассахов**

ГУП «Таттехмедфарм», г. Казань

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

### **Анализ аллергической заболеваемости населения Республики Татарстан**

Аллергия является одним из самых широко распространённых заболеваний на Земле. По статистике в различных странах данным заболеванием страдает от 10 до 30% населения: около 15% жителей США, 25-30% населения таких стран Западной Европы, как Германия, Франция, Англия. Причём наибольший уровень аллергической заболеваемости (50-60%) зафиксирован в экологически неблагоприятных регионах [1]. Если XX век был веком сердечно-сосудистых заболеваний, то XXI по прогнозам ВОЗ станет веком аллергии.

Росту аллергической заболеваемости способствует целый ряд факторов: ухудшение экологической обстановки, широкое применение антибиотикотерапии и вакцинации (и, соответственно, снижение частоты инфекций), изменение пищевого режима и климатических условий, появление новых аллергенов, связанное с развитием химической промышленности, возрастающие стрессовые нагрузки и т.п. [2]. Данные факторы обуславливают, с одной стороны, усиление аллергенной нагрузки на человека, а с другой – изменение способности организма реагировать на эту нагрузку.

Аллергические болезни занимают ведущее место среди других нозологических форм по различным критериям: распространённость, тяжесть течения, сложность диагностики и терапии, реабилитация, затраты на лечение и др. Глобальная распространённость и интенсивный рост аллергической заболеваемости среди населения России в последние десятилетия делают аллергию одной из актуальнейших медико-социальных проблем страны. При этом реальная заболеваемость аллергическими болезнями в Российской Федерации намного превышает данные статистических отчётов, основанные лишь на обращаемости населения в учреждения здравоохранения. Это связано с малой доступностью квалифицированной аллергологической помощи во многих регионах и распространением самолечения.

По данным клинико-эпидемиологических исследований, проведённых Институтом иммунологии Минздрава России в конце XX века, фактические показатели аллергической заболеваемости населения промышленных регионов РФ колеблются в пределах от 15 до 35% [1].

Анализ аллергической заболеваемости проводили на примере Республики Татарстан, являющейся субъектом Российской Федерации с развитым промышленным потенциалом. На основе данных статистической отчётности Министерства здравоохранения Республики Татарстан за 1999-2003 гг. нами был проведён анализ роста аллергической заболеваемости в данном регионе России по следующим заболеваниям, являющимся наиболее распространёнными в этой группе: атопический дерматит, аллергический ринит (поллиноз), бронхиальная астма и астматический статус.

За 5 лет прирост общей аллергической заболеваемости на 1000 населения Республики Татарстан составил 25,6%. Тот же показатель варьирует в зависимости от возраста больных и достигает следующих значений: среди подростков (17-18 лет) – 76,5%, детей (0-14 лет) – 44,1%, взрослых (18 лет и старше) – 14,8%.

Учитывая, что без надлежащего лечения аллергические заболевания принимают более тяжёлую форму, трудно поддающуюся лечению, тревожную тенденцию представляет собой опережающий прирост аллергической заболеваемости в возрастных группах: дети и подростки.

Так, за исследуемый период наибольший прирост зарегистрированной заболеваемости приходится на бронхиальную астму (астматический статус): 39,7% – среди всех возрастных групп населения (в т.ч. среди подростков – 50,9%, детей – 43,7%, взрослых – 37,1%). Бронхиальная астма представляет собой аллергическое заболевание, характеризующееся наиболее тяжёлым течением, снижением трудоспособности вплоть до инвалидизации, которое требует дорогостоящей медикаментозной терапии. В связи с этим в Республике Татарстан бронхиальная астма отнесена к жизненно важным и ресурсоемким заболеваниям, приоритетно финансируемым при льготном лекарственном обеспечении населения республики.

С 1999 по 2003 гг. отмечен также значительный рост заболеваемости атопическим дерматитом – на 35% (в т.ч. у подростков – 147,1%, детей – 54,8%, тот же показатель у взрослых – всего 7,5%).

Одним из самых распространённых в мире аллергических заболеваний становится поллиноз, характеризующийся ярко выраженной сезонностью. В последние годы, в связи с отсутствием в РФ ограничений на рекламу рецептурных препаратов, производители антигистаминных средств, активно используемых в лечении поллиноза, используют агрессивную рекламу своих препаратов в СМИ в период цветения трав (весной и летом). Это ведёт к обширному распространению самолечения и снижению официально зарегистрированной заболеваемости. Так, в Республике Татарстан по статистике заболеваемость аллергическим ринитом (поллинозом) уменьшилась за исследуемый период на 14%, у взрослых – на 23,9%, при незначительном росте (на 1,9%) у детей и значительном (33,2%) – у подростков.

Анализ структуры заболеваемости жителей Татарстана по отдельным нозологиям выявил, что среди всех возрастных групп и у взрослых наиболее распространённым аллергическим заболеванием является бронхиальная астма (48,1 и 64% от общего числа больных аллергическими заболеваниями соответственно), у детей и подростков – атопический дерматит (64,2 и 44,2% соответственно).

Выводы: широкая распространённость и значительный рост фактической и официально зарегистрированной аллергической заболеваемости, предопределяют актуальность исследований, направленных на совершенствование лекарственного обеспечения населения Республики Татарстан препаратами для лечения аллергических заболеваний, в том числе льготной категории больных бронхиальной астмой.

#### Библиографический список

1. Хаитов, Р.М. Эпидемиология аллергических заболеваний в России / Р.М. Хаитов, А.В. Богова, Н.И. Ильина // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 4–9.
2. Гуцин, И.С. Выездная сессия Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ): Германия, г. Вейсбаден 14-18 марта 2002 г. / И.С. Гуцин // Аллергология. – 2002. – № 2. – С. 54–56.

УДК 615.33:614.27:658.6

**В.В. Гацан, В.Ю. Хоменко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анализ регионального рынка поставщиков антибиотиков цефалоспоринового ряда

Для изучения рынка поставщиков антибиотиков цефалоспоринового ряда в Ставропольском крае была использована компьютерная программа *ИНПРО-ФармРынок (Версия 1,0,73 i)*, поставщик – ООО «Информационные Технологии» (г. Ставрополь). Программа позволяет в реальном времени с использованием глобальной компьютерной сети Интернет получить сведения о предложениях на оптовом фармацевтическом рынке (ФР) Ставропольского края.

Среди нескольких сотен оптовых поставщиков, снабжающих ФР края всем ассортиментом ЛС, были определены фирмы, постоянно предлагающие антибиотики цефалоспоринового ряда. Общее количество этих оптовых предприятий оказалось равным сорока.

Прежде всего, отметим, что снабжающие ФР края поставщики большей частью являются или местными фирмами, или филиалами известных российских дистрибьюторов, имеющих филиалы в Ставропольском крае. Из 40 поставщиков 30 (75%) базируются в Ставропольском крае (г. Ставрополь – 17, г. Пятигорск – 8, г. Ессентуки – 4, г. Буденновск – 1), а остальные 25% располагаются в других населенных пунктах Южного Федерального округа РФ: г. Ростове-на-Дону – 5, Краснодарском крае – 2, г. Миллерово (Ростовская область) – 2 и г. Черкеске (Карачаево-Черкесская Республика) – 1.

Изучение ассортимента цефалоспориновых антибиотиков, предлагаемых поставщиками, показало, что на рынке присутствует 61 торговое наименование лекарственных средств (ЛС) всех четырёх поколений цефалоспоринов (табл. 1).

**Таблица 1 – Характеристика ассортимента цефалоспориновых антибиотиков на рынке Ставропольского края**

Показатель	Цефалоспорины				Всего
	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	
Количество действующих веществ	3	1	5	1	10
Количество торговых наименований	20	1	38	2	61

Сравнительный анализ глубины ассортимента изучаемого регионального рынка цефалоспоринов показал, что в Ставропольском крае поставщиками предлагается гораздо меньшее число торговых наименований цефа-

лоспоринов, чем их зарегистрированное количество. Так, глубина ассортимента цефалоспоринов I поколения составляет всего 27,4%; II поколения – 2,4%; III поколения – 30,4%, а IV поколения – 28,6%. Соответственно предлагается и меньшее число действующих веществ: 3 из 7 (I поколение), 1 из 4 (II поколение), 5 из 9 (III поколение) и 1 из 2 (IV поколение). В целом на рынке Ставропольского края представлено только 61 торговое наименование цефалоспоринов из 346 (17,6%), причём преобладают парентеральные ЛФ – 85,2% и только 9 наименований (14,8%) представлены таблетками и капсулами. Незначительное значение коэффициента глубины ассортимента цефалоспориновых средств имеет как положительное влияние, содержит наиболее эффективные и востребованные лечащими врачами ЛС, так и отрицательные – уменьшение ассортиментных позиций ограничивает выбор лекарственных препаратов.

В связи с этим, для оценки номенклатуры ЛС по глубине ассортимента цефалоспориновых средств требуется проведение специалистами экспертной оценки предложенной номенклатуры ЛС.

Полученные результаты позволили определить *Номенклатуру эффективных цефалоспориновых антибиотиков* (табл. 2). В неё были внесены цефалоспорины, имеющие средневзвешенные оценки в пределах 4,5-5,0, которые имеют наилучшие перспективы спроса и наиболее высоко оцениваются экспертами.

**Таблица 2 – Номенклатура эффективных цефалоспориновых антибиотиков (по результатам экспертной оценки)**

Наименование	Поколение	Действующее вещество	Оценка	Производитель	Способ применения
Нацеф 1,0, фл.	I	Цефазолин	4,5	Россия	парен.
Цефезол 0,5, фл.	I	Цефазолин	4,5	Австрия	парен.
Цефезол 1,0, фл.	I	Цефазолин	4,5	Австрия	парен.
Цефазолин 250 мг, фл.	I	Цефазолин	5,0	Болгария	парен.
Цефазолин 500 мг, фл.	I	Цефазолин	5,0	Болгария	парен.
Цефазолин 1000 мг, фл.	I	Цефазолин	5,0	Болгария	парен.
Цефалексин 0,5, капс.	I	Цефалексин	4,5	Латвия	перор.
Кетоцеф 750 мг, фл.	II	Цефуроксим	5,0	Хорватия	парен.
Цефоген 0,5, фл.	II	Цефуроксим	4,5	Индия	парен.
Цефоген 1,0, фл.	II	Цефуроксим	4,5	Индия	парен.
Цефоперабол 0,5, фл.	II	Цефуроксим	5,0	Россия	парен.
Цефоперабол 1,0, фл.	II	Цефуроксим	5,0	Россия	парен.
Цефуроксим натрия 500 мг, фл.	II	Цефуроксим	4,5	Индия	парен.
Цефуроксима аксетил 500 мг, капс.	II	Цефуроксима аксетил	5,0	Россия	перор.
Цефоперазон 1,0, фл.	III	Цефоперазон	5,0	Россия	парен.
Цефоперазон-натрия 2,0, фл.	III	Цефоперазон	5,0	Россия	парен.
Клафобрин 1,0, фл.	III	Цефотаксим	4,5	Индия	парен.
Цефабол 500 мг, фл.	III	Цефотаксим	4,5	Россия	парен.
Цефотаксим-натрия 1,0, фл.	III	Цефотаксим	5,0	Россия	парен.
Максипим 500 мг, фл.	IV	Цефепим	4,5	США	парен.

Сравнительный анализ фирм-поставщиков по числу предлагаемых номенклатурных позиций цефалоспориновых антибиотиков позволил выявить компании, специализирующиеся на поставках указанных ЛС. Всего на рынке присутствует 15 компаний, предлагающих 5 и более наименований цефалоспориновых антибиотиков в различных лекарственных формах (ЛФ). К числу компаний-лидеров были отнесены фирмы, предлагающие более 8 номенклатурных позиций цефалоспоринов: «Биотэк-Ставрополь» – 14 номенклатурных позиций цефалоспориновых антибиотиков; «Катрен» и «Аптека-Холдинг» (г. Ставрополь) по 13; «Медчеста-фарм» (г. Ставрополь) – 11; «Фармацевт» (г. Ростов-на-Дону) – 10; «Русь Аптечный склад» (г. Черкесск) – 9. Именно на эти компании в первую очередь стоит обратить внимание покупателей (аптечных учреждений, широко закупающих цефалоспорины для обеспечения амбулаторных и стационарных больных).

Представляло определённый интерес выявление конкретных наименований цефалоспоринов, предлагаемых наибольшим количеством поставщиков. К ним были отнесены цефалоспорины I поколения: «Цефазолина натриевая соль» во фл. по 1,0, предлагается 15 поставщиками; «Цефалексин» в капсулах по 250 мг № 30 – 12 поставщиками; «Цефалексин» гранулы для суспензии 250 мг/5 мл фл. 100 мл № 1 – 10 поставщиками. Семью различными поставщиками предлагается: «Кефзол» во фл. по 1000 мг (I поколение); «Клафоран» фл. по 1 г (II поколение); «Цефотаксима натриевая соль» во фл. по 1,0 г (III поколение) и «Максипим» порошок для инъекций по 1000 мг № 1 (IV поколение). Эти данные косвенно свидетельствуют о высоком спросе на упомянутые ЛС. Остальные цефалоспорины предлагаются от 1 до 6 поставщиками.

Сведения о ценах цефалоспориновых антибиотиков у оптовых поставщиков соответствуют средним оптовым ценам на лето-осень 2004 г. Усреднение цен потребовалось по той причине, что даже у одного и того же поставщика могут встречаться предложения разных партий одного и того же торгового наименования антибиотика, приобретённого у разных дистрибьютеров. Как правило, различия в цене таких ЛС находятся в пределах от 10 копеек до 1,5 рублей.

Согласно общепринятым представлениям, зачастую по данным литературы, ошибочным, эффективность цефалоспориновых антибиотиков растёт с каждым поколением [1]. Отсюда можно предположить увеличение средних цен на эти ЛС в каждом поколении. По этой причине была проведена ценовая сегментация цефалоспоринов по действующим веществам в каждом поколении и способу применения. Для удобства анализа была использована описанная в литературе методика [2].

Анализ по действующим веществам был использован в связи с большим разнообразием лекарственных форм изучаемых антибиотиков. Для каждого действующего вещества все ЛФ были дифференцированы на ЛФ перорального и парентерального применения. Для корректного ценового сравнения парентеральные ЛФ пересчитывали на условную упаковку № 1 (например, 1 флакон), а пероральные ЛФ – на условную упаковку № 10 (например, капсулы № 10).

**Таблица 3 – Ценовая сегментация цефалоспоринов по поколениям и действующим веществам на региональном рынке**

Поколение	Действующее вещество	Способ применения	Оптовая цена 1 упаковки цефалоспорины, руб.		
			Минимальная	Максимальная	Средняя
I	Цефадроксил	Пероральные ЛФ	144,76	144,76	144,76
		Парентеральные ЛФ	101,36	101,36	101,36
	Цефазолин	Пероральные ЛФ	—	—	—
		Парентеральные ЛФ	2,62	89,90	27,06
	Цефалексин	Пероральные ЛФ	10,69	57,00	26,53
		Парентеральные ЛФ	—	—	—
II	Цефуросим	Пероральные ЛФ	—	—	—
		Парентеральные ЛФ	99,80	99,80	99,80
III	Цефоперазон	Пероральные ЛФ	—	—	—
		Парентеральные ЛФ	94,28	168,00	132,77
	Цефотаксим	Пероральные ЛФ	—	—	—
		Парентеральные ЛФ	9,91	82,40	37,95
	Цефтазидим	Пероральные ЛФ	—	—	—
		Парентеральные ЛФ	69,49	312,95	221,55
	Цефтибутен	Пероральные ЛФ	91,53	91,53	91,53
		Парентеральные ЛФ	322,52	322,52	322,52
Цефтриаксон	Пероральные ЛФ	—	—	—	
	Парентеральные ЛФ	39,60	609,84	141,96	
IV	Цефепим	Пероральные ЛФ	—	—	—
		Парентеральные ЛФ	229,28	429,77	368,92

Таким образом, на фармацевтическом рынке Ставропольского края присутствуют пероральные цефалоспорины I и III поколения, их цена в пересчёте на 1 условную упаковку № 10 соответственно составляет: от 10,69 до 144,76 руб. для I поколения и 91,53 руб. («Цедекс» в капсулах по 0,4 г № 5) для III поколения.

Парентеральные ЛФ цефалоспоринов представлены на рынке гораздо шире, они имеются в каждом поколении данных антибиотиков. Для них наблюдается явный рост в цене одной условной упаковки № 1 с каждым поколением. Так, минимальная и максимальная цена такой упаковки для парентеральных цефалоспоринов с I по IV поколение меняется от 2,62 до 609,84 руб.

**Библиографический список**

1. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.*
2. *Коковин, Л. Обзор аптечных продаж антибактериальных препаратов для системного использования в I полугодии 2003 г. / Л. Коковин, С. Горелова // Российские аптеки. – 2003. – № 12. – С. 10-15.*

УДК 615.1:614.21.08

*Л.Н. Геллер, А.А. Будревич*

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

**Кадровая стратегия фармацевтических организаций в современных условиях**

Изменения, происходящие на фоне политических и экономических преобразований в стране, формируют новый взгляд на сферу обращения лекарственных средств как специалистов, непосредственно в ней работающих, так и тех, кто пользуется её продуктами и услугами. Поэтому качество оказываемой фармацевтической помощи во многом определяется уровнем профессионализма и подготовленности фармацевтических кадров.

Являясь разновидностью профессиональных услуг, фармацевтическая услуга может оказываться только специалистом, имеющим необходимую квалификацию и соблюдающим все требования, предъявляемые действующим законодательством в этой области. В силу своей профессии ответственность за оказание фармацевтических услуг несут фармацевтические работники.

В соответствии с действующей номенклатурой должностей фармацевтических работников по специальности фармация существует две рабочие специальности: провизор и фармацевт. Специальность «**Провизор**» предполагает наличие у специалиста высшего фармацевтического образования. Такой работник должен владеть процессами разработки, приготовления, исследования, хранения, отпуска лекарственных средств, знать дозировки лекарственных препаратов и номенклатуру медицинских субстанций. Для продвижения по службе этот специалист должен обладать знаниями в области маркетинга, знать конъюнктуру фармацевтического рынка, иметь навыки составления товарной и договорной документации компании, быть уверенным пользователем компьютера. Специальность «**Фармацевт**» предполагает наличие у специалиста среднего специального фармацевтического образования. Существующая специализация предусматривает необходимость в фармацевтах рецептурно-производственного отдела, фармацевтах ручного отдела (безрецептурного отпуска), отдела ГЛС, фармацевта по написанию этикеток. Этот специалист должен иметь базовые знания в области маркетинга.

В настоящее время всё очевиднее, что объёмы и уровень профессиональных знаний по той или иной специальности выходят за установленные пределы, раздвигая их. С одной стороны, освоенные информационное пространство и высокие технологии рано или поздно должны были повлечь и повлекли изменения не только внешнего окружения специалиста фармацевтического профиля, но и его внутренний мир и настрой. Конъюнктура кадрового рынка России постоянно меняется, и фармацевтическим вузам (факультетам) следует чутко реагировать на происходящие изменения.

С одной стороны, государственные образовательные учреждения работают в рамках утвержденных стандартов, с другой – они «производят продукт», который должен быть востребован на рынке труда. Сегодня копируются кадры с фундаментальными базовыми знаниями специфики отрасли, а также с бизнес образованием, которое в стране ещё недостаточно развито.

Современный фармацевтический бизнес существенно изменил требования к занятым в нём кадрам, и без формирования специалиста нового типа дальнейшее его развитие невозможно.

В последние годы наблюдается произвольное введение ряда должностей, не включенных в действующую номенклатуру должностей. Однако работа на должностях, не имеющих нормативно-правового статуса, в дальнейшем может привести к определённым сложностям как с позиции трудового законодательства, так и специализации и специфики производства.

По результатам проведённого нами социологического исследования (более 300 человек) было установлено, что большая часть специалистов работают по профессии, соответствующей специальности, большинство хотят продвигаться по служебной лестнице и повышать свою квалификацию до более высокого уровня путем различных обучающих программ, тренингов и курсов, так как требования к современным специалистам растут с каждым днём.

Как показали результаты социологического опроса, наибольшую сложность для менеджеров (провизор) фармацевтических предприятий организаций представляют содержание труда и характер работы, её широкий диапазон и требование высокого уровня компетентности, дополнительная ответственность.

Таким образом, для всех участников рынка нужны новые знания по управлению бизнес-процессами на фармацевтическом рынке для оптимальных соотношений между финансовыми и товарными потоками в реальном времени. Исходя из этого, можно утверждать, что настало время вносить необходимые коррективы в программу подготовки специалистов фармацевтического профиля. Процесс введения новых специальностей длительный, поэтому необходимо всесторонне проработать и обсудить эти вопросы и принять взвешенные решения. Результаты проведённого исследования также свидетельствуют о том, что в фармацевтических организациях не всегда соблюдается функциональное, квалификационное и технологическое разделение труда. В результате этого фармацевтические менеджеры порой заняты рутинной работой низкой квалификации. Причиной создавшегося положения является отсутствие согласований между разными уровнями управления, непроду-

манный кадровый менеджмент. Поэтому существует необходимость разработки функционально должностных инструкций по новым профессиям на различных уровнях фармацевтического рынка.

Функционально должностные инструкции (ФДИ) являются организационными документами. Именно эти документы организуют работу предприятия – определяют задачу и функции, описывают порядок взаимодействия сотрудников и деятельность каждого из них. Организационные документы необходимы для всесторонней объективной оценки работников предприятия и нередко помогают при разрешении трудовых споров.

Не все учреждения используют в своей работе ФДИ, а те, которые используют, нередко допускают при их разработке те или иные упущения. В ряде случаев ФДИ разрабатываются только для части персонала, что в значительной мере снижает их практическую ценность. Часто при составлении ФДИ учитываются не все требования, предъявляемые к объёму и характеру работы специалиста. Это приводит к тому, что часть функций, возложенных на сотрудника, не выполняется или выполняется не в полном объёме.

На современном рынке занятости существует множество специальностей и направлений, в которых можно применить полученные знания в вузе по специальности. Проведённый нами опрос руководителей фармацевтических организаций и данные исследований в ряде регионов страны показали, что наиболее востребованными в настоящее время являются следующие специалисты: менеджер по продажам, менеджер по логистике, менеджер по маркетингу, менеджер в области финансов и бухгалтерского учёта, менеджер по клиническим исследованиям, продакт-менеджер, медицинский представитель, торговый представитель, бренд-менеджер, специалист по GMP, провизор-менеджер, менеджер по закупкам, зав.аптечным киоском, провизор, фармацевт.

Нами на основании аттестации рабочих мест менеджеров фармацевтических организаций Иркутской области и социологического опроса разработаны ФДИ для сотрудников по предлагаемым направлениям деятельности. Каждая из ФДИ включает разделы:

- Общие положения
- Квалификационные требования (включена нравственность)
- Функции работника
- Должностные обязанности
- Права
- Взаимоотношения (связи по должности)
- Ответственность

**Специалист (провизор) по продвижению товаров** – от такого специалиста требуется хорошее знание специфики маркетинга и рекламы, направленной на конечного потребителя, особенностей работы с лидерами и опыт участия в тендерных закупках, знание самого продукта.

**Менеджер (провизор) по региональным продажам и региональные представители** – характерны и востребованы для западных фармацевтических компаний, а также у наиболее крупных российских дистрибьюторов, продвигающих оригинальные дорогие препараты.

**Медицинский (фармацевтический) представитель (провизор)** – остаются востребованными на рынке труда, являясь лицом компании, они должны обладать хорошими коммуникационными навыками, способностью убеждать, знаниями фармакологии.

**Менеджер (провизор) по продажам и торговые представители** – в основном требуются компаниям-дистрибьюторам, они должны знать организацию продаж, внедрять новую работу с клиентами и др.

**ТОП-менеджер (провизор)** – должен обеспечивать рациональное управление экономическими процессами в сфере обращения лекарственных средств, организовывать систему управления на всех уровнях фармацевтической службы, проводить анализ функционирования организационных систем управления организаций всех форм собственности.

**Провизор-информатор** – предусмотрена для кабинетов фарминформации, центров фармацевтической информации, справочно-информационных отделов, и т.д., являющихся местом сбора, хранения, поиска, преобразования, адресной переработки и последующего распространения для использования всеми специалистами медицинского и фармацевтического профиля, а также населением.

**Провизор-консультант** – этот специалист обязан выполнять ответственную роль достоверного источника по координации правильных действий посетителей аптек при первых возникающих признаках их нездоровья и самого первого помощника врача.

**Маркетолог (провизор) по маркетингу рынка лекарственных средств** – это специалист с высшим образованием, но и дополнительным экономическим образованием по специальности «Маркетинг». Важно иметь знания о сборе и анализе информации, формировании ассортимента, ценообразовании, продвижении препаратов на рынок, методах стимулирования продаж и других специальных вопросах.

**Ведущий специалист (провизор) по лицензированию, сертификации, регистрации фармпрепаратов** – человек с высшим фармацевтическим образованием и обязательным дополнительным образованием, иметь богатый опыт работы и налаженные связи в государственных и иных структурах.

**Директор (заведующий) (провизор) аптечного склада или аптеки** – наличие высшего или среднего фармацевтического образования, опыт работы и материальную ответственность, знание нормативной базы.

Соблюдение ФДИ будет способствовать рациональному распределению профессиональных обязанностей между всеми работниками предприятия, чётко и однозначно определять права и ответственность, которыми наделяется каждый исполнитель на определённом участке работы с учётом его знаний, сложившихся условий труда и потребностей учреждения.

#### **Библиографический список**

1. Карева, Н.Н. Актуальные проблемы подготовки провизоров и инженеров технологов / Н.Н. Кареева // *Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию академии.* – СПб.: СПХФА, 2004. – С. 5-7.
2. Лозовая, Г.Ф. Менеджмент фармацевтической организации: Учебное пособие / Г.Ф. Лозовая, П.В. Лопатин, Г.Т. Глембоцкая. – М.: МЦФЭР, 2000. – С. 111-130.
3. Кныш, О.И. Новому времени – новый провизор / О.И. Кныш // *Новая Аптека. Директор аптеки.* – 2004. – № 3. – С. 40-42.

УДК 615.1+614.27

**Л.Н. Геллер, Т.В. Гребнева**

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### **Политика фармацевтической организации и концепция фармацевтической помощи на современном этапе**

Фармацевтический рынок неизбежно подчиняется законам и механизмам товарно-денежных отношений, которые порой проявляют себя в ряде отрицательных явлений практического здравоохранения (фирменная монополия на производство лекарственных средств (ЛС), система работы с врачами по продвижению препаратов фирмы на рынок и т.п.) [1]. В результате оказание фармацевтической помощи в настоящий период характеризуется такими негативными факторами, как:

1. фальсификация ЛС;
2. недобросовестная и неэтичная конкуренция на уровне производства, оптового и розничного звена, представителей фармацевтических компаний, рекламных агентств;
3. недостаточный уровень квалификации работников по отпуску ЛС;
4. сознательное нарушение законодательной базы при реализации ЛС и др. [2].

В результате в фармацевтической и медицинской сферах под термином «помощь» фактически подразумевается термин – «услуга». С точки зрения медицины любое самолечение вредно. Поэтому источником назначения ЛС должны служить объективные данные, а не телевизионная реклама. С другой стороны, фармацевтическая компания продвигает свои ЛС именно через врачей, которые, в свою очередь, выписывают больным данные препараты. И дело не только в высокой стоимости ЛС, которую хотя бы формально можно оправдать большей эффективностью, а в пренебрежении этическими нормами, когда порою медицинский работник ориентируется на материальную выгоду, пренебрегая интересами больного. В итоге важнейшее положение клятвы Гипократа: «Primum non nocere» (прежде всего не навреди) для работников системы здравоохранения не всегда является приоритетным.

Наметившаяся тенденция большинства людей покупать необходимые ЛС и другие товары аптечного ассортимента без посещения врача обязует фармацевтического работника быть всесторонне эрудированным, в то время, когда потребитель имеет право быть некомпетентным. Как свидетельствуют данные литературы, только 20% покупателей твёрдо знают, что они хотят купить, а остальные 80% посетителей имеют об этом весьма смутное представление. Как показывает опыт, при отпуске ЛС фармацевтические работники не всегда любят или не умеют задавать вопросы, которые для покупателя являются сигналом того, что ими действительно интересуются и желают помочь. Таким образом, фармацевтические работники упускают возможность правильно определить психологический тип личности и потребность покупателя, подобрать для него подходящее лекарство и грамотно его представить.

Поэтому возникает острая необходимость пересмотра функций современной аптеки и роли провизора в современном мире, а также изменить определение фармацевтической деятельности, поскольку это не торговля, а прежде всего профессиональная деятельность по оказанию фармацевтических услуг.

Не случайно ведущими научными школами страны ведётся 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 [3].

Вопросы взаимодействия фармацевтических работников и пациентов всегда были приоритетной темой обсуждения для специалистов фармацевтической отрасли многих стран. Не случайно среди основных документов, рассмотренных и утверждённых Международной фармацевтической федерацией (FIP) в 2004 г., был Про-

фессионально-этический кодекс. FIP настоятельно рекомендует фармацевтическим ассоциациям всех стран мира разрабатывать собственные этические кодексы фармацевтического работника, в которых бы были обозначены его профессиональные обязанности и приняты меры к практическому соблюдению данных кодексов.

Из данных литературы видно, что впервые этические кодексы фармацевтического работника были разработаны ММА им. И.М. Сеченова и фармацевтической ассоциацией «Росфарма» в 1995-1996 гг. В этих документах определены взаимоотношения фармацевтического работника и:

- общества;
- пациента;
- врача;
- коллег.

Чётко определена область действия этического кодекса, порядок его пересмотра и ответственность за его нарушения. Нормативно-правовой базой этического кодекса явились: Закон Российской Федерации об охране здоровья граждан, Закон о защите прав потребителей (пациентов), Закон о рекламе, Гражданский кодекс РФ и другие законодательные акты РФ, документы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Организации Объединенных Наций (ООН), Международной фармацевтической федерации (FIP) и другие документы, относящиеся к этическим аспектам фармацевтической деятельности. Но, к сожалению, в представленных кодексах рассмотрены только взаимоотношения фармацевтического работника с оппонентами и не совсем чётко представлены его обязанности. К сожалению, даже и в действующем этическом кодексе российского врача не оговорены взаимоотношения врача и фармацевтического работника, хотя одной из статей этического кодекса Российского врача запрещены любые формы компеража (взаимодействия с целью получения прибыли, например возврат части денежной суммы) между врачами, врачами и фармацевтами и другими физическими или юридическими лицами.

Сравнительный анализ этических кодексов, действующих на территории России, предложенных ММА им. Сеченова и фармацевтической ассоциацией «Росфарма» свидетельствуют о том, что при определенной доработке данные кодексы могут служить канвой для разработки аналогичных документов каждой фармацевтической организацией России.

Именно в документах подобного рода излагается политика конкретной фармацевтической организации. В связи с изложенным нами ведутся исследования в данном направлении.

#### **Библиографический список**

1. Силуянова, И.В. *Биоэтика и товарно-экономические отношения в фармации* / И.В. Силуянова // *Фармацевтическая биоэтика: Материалы 2-ой Междунар. конф. 20-23 октября 2003 г.* – М., 2003. – С. 25-27.
2. Карташова, О.В. *Основные вопросы преподавания биоэтики на вузовской ступени профессионального фармацевтического образования* / О.В. Карташова // *Фармацевтическая биоэтика: Материалы 2-ой Междунар. конф. 20-23 октября 2003 г.* – М., 2003. – С. 46-47.
3. Бучнев, Б.П. *Современные мотивации при реализации ЛС (аптечных товаров) из аптечных организаций* / Б.П. Бучнев // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр.* – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 341.

УДК 615.01

**Е.М. Генералова, Г.Ф. Лозовая, Д.Ш. Хабибуллина**

**Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа**

### **Изучение сложившегося имиджа розничных фармацевтических организаций города Уфы**

Позитивный имидж фармацевтической организации придаёт дополнительную психологическую ценность товарам и услугам, помогает сократить риск, на который сознательно идут потребители, при приобретении товаров и услуг, увеличивает удовлетворение сотрудников компании от выполняемой работы, привлекает более квалифицированных сотрудников и т.д. [1,2,3]. В связи с этим нами был проведён анализ сложившегося внешнего имиджа розничных фармацевтических организаций г. Уфы.

Анализ внешнего имиджа проводился в двух группах корпоративной аудитории, в наибольшей степени влияющих на коммерческий успех предприятия: потребительской (потребители товаров и услуг розничной аптечной организации) и функциональной (поставщики, дистрибьюторы, представители компаний-производителей). В качестве объектов исследования нами были выбраны 10 розничных аптечных сетей (АС) г. Уфы, имеющих наиболее разветвлённую структуру: розничная сеть СГПП «Башфармация» (26 точек продаж), аптечные сети «Леко» (22), «Фармлэнд» (20), «Табиб» (15), «Ваше здоровье» (16), «Чудо-доктор» (4), «Здоровье» (16), «Med-Art» (3), «Фармвест» (3), «Арника» (3).

На основе опроса фармацевтических специалистов и данных литературы, нами было выделено 9 основных элементов имиджа, объединённых в группы «ценовых» и «эмоциональных» с использованием которых проводились дальнейшие исследования (рис. 1).



Рисунок 1 – Классификация элементов имиджа

При определении «веса» конкретного элемента имиджа было выяснено, что наибольший вес имеют элементы имиджа «насыщенность ассортимента» и «уровень цен»; а наименьший – «атмосфера торгового зала» и «название и внешнее оформление». Следовательно, в настоящее время «ценовая» составляющая имиджа розничных фармацевтических организаций преобладает над «эмоциональной».

Анализ внешнего имиджа розничных АС г. Уфы проводился с использованием методов построения мультиатрибутивной матрицы (включающей перечень 10 розничных АС г. Уфы и отобранные ранее элементы имиджа) и экспертных оценок. Обработка результатов исследования проводилась по следующей схеме:

1. Расчёт коэффициента осведомлённости корпоративной аудитории (для учёта такого фактора, как знание потребителем той или иной розничной АС).
2. Расчёт оценки каждого элемента имиджа для конкретной АС.
3. Расчёт интегральной оценки имиджа для АС с учётом «веса» конкретного элемента.

Результаты анализа внешнего имиджа АС г. Уфы представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наилучший имидж среди потребительской и функциональной групп корпоративной аудитории сформировала АС «Фармлэнд», на втором месте в группе «потребители» и «представители компаний производителей» – АС «Леко»; а в группе «поставщики» – АС «Чудо-доктор» и АС «Здоровье».

Низкие значения интегральных оценок АС «Фармвест» и «Арника» объясняются тем, что корпоративная аудитория (потребители, оптовики, представители компаний производителей) не идентифицируют их среди множества других розничных аптечных учреждений (коэффициент осведомленности АС «Фармвест» – 0,61; 0,9; 0,8; АС «Арника» – 0,6; 0,9; 0,8 соответственно), а также небольшим числом розничных торговых точек.

При рассмотрении отдельных элементов имиджа можно сказать, что для АС СГПП «Башфармация» характерны высокие значения таких элементов имиджа, как «удобство месторасположения» (особенно среди представителей компаний-производителей) и «качество товаров и предоставляемых услуг».

Таблица 1 – Результаты анализа внешнего имиджа аптечных сетей г. Уфы

Аптечные сети	Потребительская группа корпоративной аудитории		Функциональная группа корпоративной аудитории			
	коэф. осведомлённости корп. аудитории	интегральная оценка имиджа	Поставщики		Представители компаний-производителей	
			коэф. осведомлённости корп. аудитории	интегральная оценка имиджа	коэф. осведомлённости корп. аудитории	интегральная оценка имиджа
Аптеки СГПП «Башфармация»	1,00	353	1,0	355	1,0	314
Леко	0,99	395	1,0	395	1,0	437
Фармленд	0,98	403	1,0	443	1,0	446
Табиб	0,83	263	1,0	360	1,0	392
Ваше Здоровье	0,73	203	1,0	399	0,9	301
Чудо-доктор	0,80	256	1,0	405	0,9	335
Здоровье	0,68	172	1,0	405	0,9	312
Med Art	0,62	143	1,0	352	0,8	241
Фармвест	0,61	129	0,9	330	0,8	252
Арника	0,60	125	0,9	312	0,8	255

Для АС «Леко» высокие показатели имеют элементы имиджа «название и внешнее оформление» и «атмосфера торгового зала», а самое низкое значение (по сравнению со всеми другими АС) – «уровень цен». АС «Фармленд» выигрывает у АС «Леко» по следующим элементам: «уровень цен»; «удобство месторасположения»; но проигрывает по основным «эмоциональным» элементам («название и внешнее оформление»; «атмосфера торгового зала»). АС «Табиб» показала самые низкие значения элемента имиджа «время, затрачиваемое на покупку».

Таким образом, в настоящее время на розничном фармацевтическом рынке города Уфы существуют АС формирующие свой имидж в двух основных направлениях:

- опираясь на ценовые элементы имиджа (АС «Фармленд», АС «Чудо-доктор»);
- опираясь на эмоциональные элементы имиджа (АС «Леко»).

**Библиографический список**

1. Греем, Д. Репутация фирмы: создание, управление и оценка эффективности / Д. Греем. – М., 2003. – 368 с.
2. Чумиков, А.Н. Связи с общественностью / А.Н. Чумиков. – М., 2001. – 296 с.
3. Фрэйзер, П.С. Современный публик рилейшенз / П.С. Фрэйзер. – М., 2002. – 608 с.

УДК 657.6

**Е.П. Гладунова, В.А. Егоров, И.К. Петрухина, Е.Л. Абдулманова, О.И. Тулейкина, Л.В. Логинова**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

**Сущность, содержание финансовой устойчивости и факторы её определяющие**

Способность организации своевременно производить платежи, финансировать свою деятельность на расширенной основе, поддерживать свою платежеспособность в неблагоприятных обстоятельствах свидетельствует о её устойчивом финансовом состоянии.

Финансовая устойчивость – это главный компонент общей устойчивости организации, так как является характерным индикатором стабильно образующегося превышения доходов над расходами. В современных условиях финансовую устойчивость подразделяют на: текущую – на конкретный момент времени; потенциальную – связанную с преобразованиями и с учётом изменяющихся внешних условий; формальную – создаваемую и поддерживаемую государством, извне; реальную – в условиях конкуренции и с учётом возможностей осуществления расширенного производства.

Трактовка в профессиональном финансовом лексиконе термина «финансовая устойчивость» по-прежнему остаётся весьма размытой и неоднозначной. В мировой практике различие трактовки понятия «финансовая устойчивость» объясняется наличием двух подходов к анализу баланса: традиционного и современного функционального анализа ликвидности баланса. С учетом наличия этих двух разных подходов аналитики по-разному раскрывают понятие финансовой устойчивости.

На основе традиционного анализа ликвидности баланса финансовая устойчивость предприятия определяется правилами, направленными одновременно на поддержание равновесия его финансовых структур и на из-

бежание рисков для инвесторов и кредиторов, т.е. рассматриваются традиционные правила финансового стандарта, которые включают в себя: правило минимального финансового равновесия, которое основано на наличии обязательной положительной ликвидности, т.е. необходимо предусматривать запас финансовой прочности, выступающий в сумме превышения величины текущих активов над превышением обязательств в связи с риском возникновения несоответствия в объёмах времени, скорости оборачиваемости краткосрочных элементов актива и пассива баланса; правило максимальной задолженности – краткосрочные долги покрывают кратковременные нужды; традиционный финансовый стандарт устанавливает предел покрытия задолженности предприятия собственными источниками средств: долго- и среднесрочные долги не должны превосходить половины постоянного капитала, который включает в себя собственные источники средств и приравненные к ним долгосрочные заемные источники средств; правило максимального финансирования учитывает осуществление предыдущего правила: обращение к заёмному капиталу не должно превосходить определённого процента сумм всех предусмотренных вложений, а процент колеблется в зависимости от разных условий кредитования.

На основе функционального анализа ликвидности баланса финансовая устойчивость определяется при соблюдении следующих требований: поддержание финансового равновесия путём включения в состав стабильных размещений средств, покрываемых за счёт постоянного капитала, помимо вложений в основные и частично в оборотные активы, под которыми понимается часть собственного капитала, используемого для их формирования. Таким образом, стабильные ресурсы – собственный капитал и приравненные к нему средства – должны полностью покрывать стабильно размещённые активы. Соотношение меньше 100 процентов свидетельствует о том, что часть размещённых средств была финансирована нестабильными ресурсами, выступающими в форме краткосрочных обязательств, что выявляет финансовую уязвимость предприятия. Что касается краткосрочного финансирования, здесь исходят из того, что сумма потребности в оборотных активах (в размере источников собственных оборотных средств) меняется в течение отчётного периода и эти изменения могут привести либо к излишнему обеспечению оборотными активами, в результате чего временно появляются свободные источники собственных оборотных средств; либо к неудовлетворению потребности в оборотных активах, вследствие чего приходится использовать заемные средства; оценка общей задолженности – подходы (функциональный и традиционный анализ ликвидности баланса) к анализу финансовой устойчивости одинаковы. Но здесь добавляется определение уровня общей задолженности организации, установленной путём соотношения величины всех заемных средств с величиной собственных. Соблюдение вышеуказанных требований позволяет обеспечить так называемое основное равенство денежных средств.

Финансовая деятельность любой организации представляет собой комплекс взаимосвязанных процессов, зависящих от многочисленных и разнообразных факторов. Существуют внешние и внутренние факторы, влияющие на финансовое состояние предприятия. Причинами неблагоприятного положения организации в первую очередь являются системные макроэкономические причины, особенно в условиях нестабильной экономики. При изучении внешних факторов, формирующих финансовую устойчивость организации, необходимо выделить следующие основные характеристики: тесную взаимосвязь внешних факторов с внутренними и между собой; сложность внешних факторов, затруднённая или отсутствующая их количественная выражения; неопределённость, являющаяся функцией количества и уверенности в информации, которой располагает предприятие по поводу воздействия конкретного фактора; поэтому чем выше неопределённость внешнего окружения, тем сложнее выявить, в какой степени и к каким последствиям приведёт тот или иной внешний фактор.

Таким образом, в условиях нестабильной экономики практически невозможно использовать количественный метод оценки, позволяющий упорядочить изучаемые внешние факторы и приводить их в сопоставимый вид. Отсюда сделать какие-либо точные прогнозы по поводу формирования финансовой устойчивости предприятия (с учётом изучения внешних факторов) практически невозможно. Их следует отнести к разряду неуправляемых. Но особо подчеркнём, что внешние факторы влияют на внутренние, как бы проявляют себя через них, изменяя количественное выражение последних. Например, распространение неплатежей в экономике приводит к увеличению дебиторской и кредиторской задолженности, а в их структуре – к увеличению объёмов просроченной и сомнительной задолженности. Следует отметить прямое (банкротство должников) и косвенное (социальное) воздействие внешних факторов на финансовую устойчивость. Такое разделение позволяет более корректно оценивать характер и степень влияния их на устойчивость организации. Конечно, бороться со многими внешними факторами отдельным предприятиям не по силам, но в создавшихся условиях им остаётся проводить собственную стратегию, которая позволяет смягчить негативные последствия общего спада производства.

Внешние факторы, неподвластные воле предприятия, и внутренние, зависящие от сложившейся системы организации его работы, классифицируются по месту возникновения.

К внутренним факторам относятся: отраслевая принадлежность субъекта хозяйствования; структура услуг, их доля в платежеспособном спросе; состояние имущества (размер, состав, структура); состояние финансовых ресурсов (размер, состав, структура); величина, структура, динамика издержек по сравнению с доходами; размер оплаченного уставного капитала, собственные оборотные средства.

К внешним факторам относятся: общая стабильность экономики, фаза экономического цикла; уровень динамики, колебания платёжеспособного спроса; внешнеэкономические связи, конкуренция на рынке; банкротство должников, неплатежи; инфляция, изменение уровня цен, курса валют; налоговая, кредитно-финансовая, таможенная, страховая, учетная, инвестиционная политика.

В целом можно сказать, что финансовая устойчивость – это комплексное понятие, обладающее и внешними формами проявления, формирующееся в процессе всей финансово-хозяйственной деятельности, находящееся под влиянием множества различных факторов.

#### **Библиографический список**

1. Гиляровская, Л.Т. Анализ и оценка финансовой устойчивости коммерческого предприятия / Гиляровская Л.Т., Вехорева А.А. – СПб.: Питер, 2003. – 256 с.
2. Родионова, В.М. Финансовая устойчивость предприятия в условиях инфляции / Родионова В.М., Федотова М.А. – М.: Перспектива, 1997. – 184 с.
3. Савчук, В.П. Управление финансами предприятия / В.П. Савчук. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 480 с.
4. Селезнева, Н.Н. Финансовый анализ. Управление финансами: Учебное пособие для вузов. – 2-е изд., перераб и доп. / Селезнева Н.Н., Ионова А.Ф. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2003. – 639 с.

УДК 615.1

**А.В. Гришин, Н.С. Германов, Н.В. Кармацкая, Р.Р. Коздринь**

**Омская государственная медицинская академия, г. Омск**

### **Стратегические направления совершенствования эффективности лекарственной помощи населению в условиях лечебно-профилактических учреждений**

Современный этап развития здравоохранения ставит перед системой лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) важнейшую задачу по максимизации её эффективности. Актуальность этой задачи определяется, во-первых, ограниченностью ресурсов здравоохранения, во-вторых, недостаточно высокой эффективностью их использования. Экономический анализ в таком случае рассматривается как ключевой способ поиска резервов повышения эффективности и является основой компетентных управленческих решений в области организации лекарственной помощи.

Адаптируя цели и задачи экономического анализа к деятельности аптек ЛПУ, необходимо подчеркнуть особую важность внедрения экономического анализа в эту деятельность, так как объём финансовых ресурсов, используемых на закуп лекарственных средств и изделий медицинского назначения для ЛПУ Омской области, в 2003 г. составил 618,7 млн. рублей.

Опыт же экономической самостоятельности в условиях рыночных отношений свидетельствует о невысоком уровне экономической эффективности системы организации лекарственной помощи в условиях ЛПУ. Сложившаяся в настоящее время практика оценки эффективности этой деятельности аптек ЛПУ, главным образом, по объёму товарооборота не позволяет говорить об объективной оценке результативности системы организации лекарственной помощи в условиях ЛПУ. К приоритетным аспектам оценки эффективности организации лекарственной помощи в ЛПУ были отнесены: оборачиваемость товарных запасов, дебиторской и кредиторской задолженностей; объём товарооборота на рубль затрат, на одного работающего и единицу площади аптеки; число товарных единиц на одного пролеченного больного.

Согласно проведённому по указанным показателям анализу эффективности деятельности аптек ЛПУ Омской области, можно отметить, что по объёмам лекарственной помощи на одного пролеченного больного лидирует госпиталь ветеранов войн. Объём лекарственной помощи в этом ЛПУ оценивается в объёме 94 товарных единиц на одного пролеченного больного. Наибольшие показатели производительности труда отмечены в аптеках областной клинической больницы (ОКБ) и МСЧ 10. В расчёте на одного работающего товарооборот по готовым лекарственным средствам в аптеке МСЧ 10 составил 1300 тыс. рублей, в аптеке ОКБ – 1029 тыс. рублей. Товарооборот по экстремпоральным лекарственным средствам в этих аптеках составил 42,6 и 44,0 тыс. руб. соответственно на одного работающего. Анализ эффективности затрат аптек ЛПУ показал, что наибольшая эффективность затрат отмечалась в МСЧ 10, на каждый рубль затрат приходилось 17 рублей товарооборота.

Вместе с тем, весьма положительные результаты производительности деятельности аптек ЛПУ Омской области не совсем увязываются с явными просчётами в организации лекарственного обеспечения. Одной из серьёзных проблем, которую приходится констатировать, является низкая оборачиваемость товарных запасов лекарственных средств и, как следствие, замороженность большого объёма финансовых ресурсов. К примеру, в Тюкалинской ЦРБ этот показатель составляет 383 дня, в областном клиническом противотуберкулёзном диспансере – 248 дней, в областной клинической психиатрической больнице – 411 дней. Оценивая этот показатель в целом по Омской области, можно отметить, что в среднем оборачиваемость товарных запасов по медикаментам составляет 120 дней, что соответствует четырёхмесячному товарному запасу или 150 млн. постоянно нера-

ционально замороженных финансовых ресурсов. И этот показатель можно рассматривать как весьма весомый резерв для совершенствования эффективности системы организации лекарственной помощи в условиях ЛПУ.

Недостаточное внимание к вопросу нормирования труда привело к тому, что показатели производительности труда в аптеках ЛПУ существенно отличаются друг от друга. Если лидеры производительности труда обеспечивают товарооборот в сумме 1300 тыс. руб. на одного работника и 17 рублей на рубль затрат, то аутсайдеры ограничиваются товарооборотом в сумме 400–600 тыс. рублей на одного работника и 4,7 рублями на рубль затрат. Таким образом, проблема эффективности использования трудовых ресурсов в аптеках должна рассматриваться как важный резерв оптимизации одной из основных статей издержек системы организации лекарственной помощи в условиях ЛПУ.

Анализ эффективности использования помещений аптек ЛПУ свидетельствует о том, что диапазон показателей товарооборота на 1 м<sup>2</sup> производственных и материальных платежей весьма широк – от 2830 до 395 руб. Этот факт позволяет судить о наличии ещё одного резерва поиска эффективности организации лекарственной помощи в условиях ЛПУ. Важность этого резерва нельзя недооценивать, так как издержки на содержание избыточной площади значительно удорожают лекарственную помощь.

В рамках оценки эффективности системы организации лекарственной помощи был проведен анализ целевого использования лекарственных средств в отделениях ЛПУ. Анализ показал, что объём нецелевого использования лекарственных средств в отделениях ЛПУ достигает до 69% в натуральных и 74% в финансовых показателях. При этом наблюдается значительный объём лекарственных средств, приобретаемых самостоятельно больными.

Таким образом, на примере комплексной оценки эффективности организации лекарственной помощи в условиях ЛПУ Омской области, можно констатировать, что основные направления совершенствования этого вида деятельности должны быть связаны: с повышением оборачиваемости товарных запасов лекарственных средств и изделий медицинского назначения; оптимизацией напряженности труда сотрудников аптек ЛПУ и оптимизацией издержек, связанных с содержанием аптек ЛПУ. Кроме того, крайне важен в целях предотвращения нецелевого использования лекарственных средств, перевод системы лекарственной помощи в условиях стационара на повсеместный персонализированный компьютерный учёт. Экономический эффект от комплексного внедрения вышеупомянутых мероприятий даёт возможность удвоить объём лекарственной помощи в условиях стационара при сохранении сложившегося объёма финансирования.

УДК 615.1

***А.В. Гришин, Н.В. Кармацкая, Н.С. Германов, Р.Р. Коздринь***

**Омская государственная медицинская академия, г. Омск**

### **Разработка подходов к повышению эффективности лекарственной помощи в условиях стационарного лечения**

В последнее десятилетие в здравоохранении России произошли существенные изменения, обусловленные, в первую очередь, появлением новых экономических отношений в здравоохранении с использованием рыночных механизмов. Формирование рыночных механизмов, в свою очередь, потенцировало формирование ряда проблем, основной из которых является снижение экономической доступности лекарственной помощи (ЛП) при сохранении высокого уровня заболеваемости.

Указанная проблема определила цель наших исследований в направлении поиска новых методов повышения эффективности и доступности ЛП в условиях стационарного лечения. Актуальность решения указанной проблемы в отношении стационарного лечения заключается в отсутствии эффективных механизмов адаптации её к рыночным условиям. Организация лечебного процесса, к сожалению, имеет существенные «рыночные изъяны». Поставленная цель предполагала реализацию следующих задач исследования: проанализировать эффективность процесса товародвижения лекарственных средств в условиях лечебных организаций стационарного типа (ЛОСТ); выявить проблемы, сдерживающие эффективность и доступность лекарственной помощи в условиях ЛОСТ; разработать рекомендации по совершенствованию эффективности и доступности лекарственной помощи в условиях ЛОСТ.

Исходной информацией для проведения исследования служили листы назначения всех пролеченных больных за март 2004 года (494) в одном из ЛОСТ города Омска. Исследования проводились с помощью ретроспективного экономико-статистического анализа. Обработку и анализ полученных данных осуществляли с использованием математико-статистических методов пакета Microsoft Office XP.

На первом этапе исследования, после знакомства с организационно-распределительной системой лекарственной помощи в ЛОСТ, нами была разработана схема потенциальных товарных потоков лекарственных препаратов (рис. 1). Разработанная нами схема позволяет полноценно охарактеризовать процесс товарных потоков лекарственных препаратов в ЛОСТ, исключая искажения результатов исследования из-за параллельности отдельных товарных потоков.

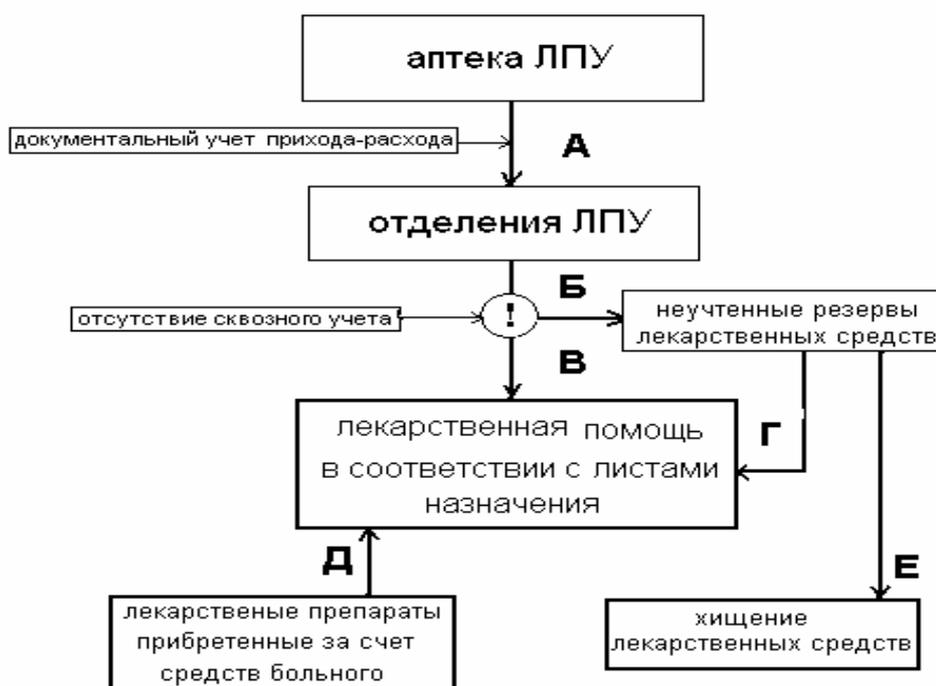


Рисунок 1 – Схема товарных потоков лекарственных препаратов в ЛОСТ: А-Е – вид товарного потока

Последующие исследования позволили выявить, что наличие документально оформленной процедуры передачи лекарственных средств из аптеки в отделения ЛОСТ исключает возможность нецелевого использования лекарственных препаратов (товарный поток А).

Факт же отсутствия сквозного учёта расходования лекарственных средств в отделениях ЛОСТ создаёт предпосылки для появления двух параллельных товарных потоков Б и В. Оценка потока В позволяет судить об объёме целевого использования лекарственных средств в условиях стационара. Разница показателей объёмов товарных потоков А и В позволяет судить об объёме неучтённых резервов лекарственных средств (товарный поток Б).

Практика использования неучтённых резервов даёт основание предполагать использование их в двух направлениях: для лекарственной помощи в условиях стационара (условно нецелевой товарный поток Г) и потенциального хищения (нецелевой товарный поток Е). Организация лечебного процесса свидетельствует о наличии двух дополнительных источников лекарственной помощи. Первый из них, товарный поток Д, связан с закупкой лекарственных препаратов за счёт средств больных. Второй, товарный поток Г, формируется из неучтённых резервов лекарственных средств, находящихся в отделениях ЛОСТ, и рассматривается нами как условно нецелевой источник. Анализ потребления лекарственных средств в условиях ЛОСТ свидетельствует о том, что практически во всех случаях наблюдается несоответствие объёмов расчётного потребления (1) и реального объёма потребления, зафиксированного в листах назначений.

$$РП = ОН + ОА - ОК \quad (1)$$

где РП – расчётное потребление; ОН – остаток препарата на начало отчетного периода; ОА – число стандартов, отпущенных аптекой в отделения за отчётный период; ОК – остаток стандартов на конец отчётного периода.

В результате исследования нами во всех случаях были выявлены недостатки. Это определило необходимость реализовать комплексную оценку объёмов лекарственной помощи, включающую как натуральные, так и финансовые показатели.

Предпринятая нами комплексная оценка ЛП позволила выявить факты замены дорогостоящих лекарственных средств менее дорогостоящими. Это можно проследить на примере случаев, когда наблюдается увеличение натуральных объёмов лекарственной помощи при снижении её финансовых показателей (рис. 2, отделение 1, б) и в случаях несоответствия тенденций снижения объёма финансовых показателей с натуральными объёмами лекарственной помощи (рис. 2, отделение 4, 5).

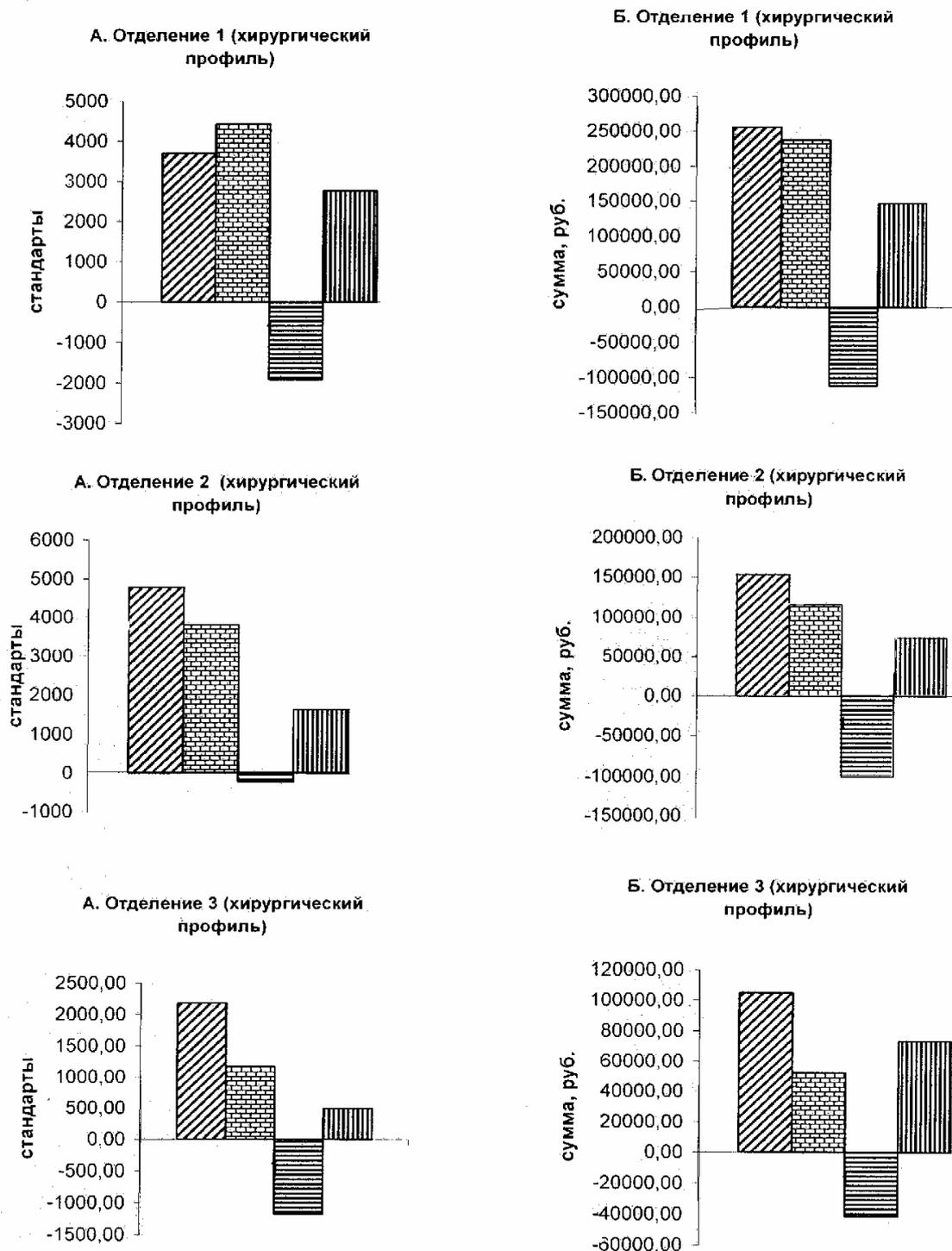


Рисунок 2.1 – Характеристика потребления лекарственных средств в ЛПУ

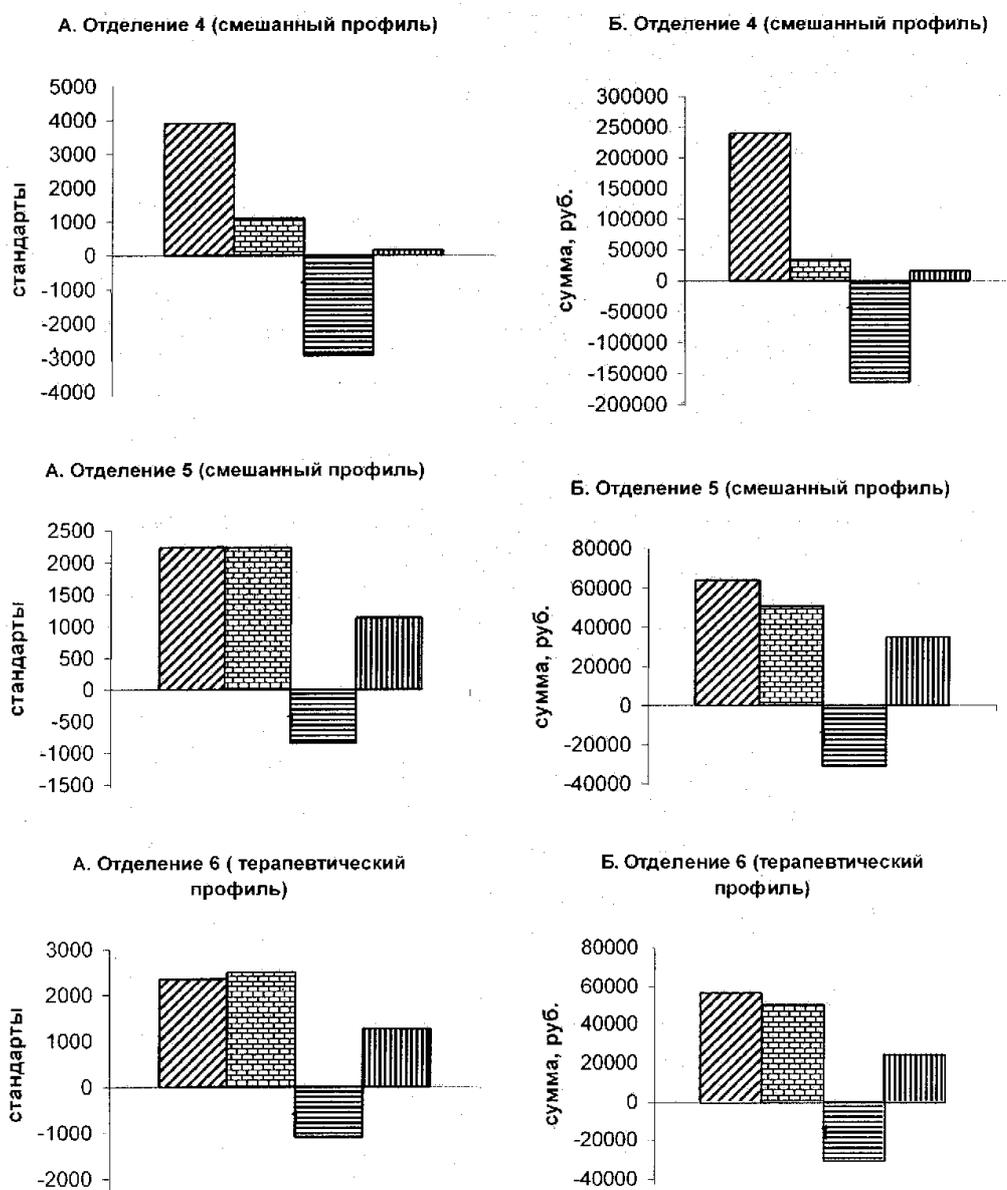


Рисунок 2.2 – Характеристика потребления лекарственных средств в ЛПУ (продолжение)

Примечание: А – натуральные показатели ; Б – финансовые показатели

- Отпущенные аптекой    
  - Потребленные по историям болезней  
 - Недостача    
  - Излишки

Кроме того, структурный анализ потребления лекарственных средств в ЛОСТ позволяет констатировать наличие устойчивой проблемы нецелевого использования лекарственных средств, которую можно оценить в интервале от 7 до 74% (табл. 1).

Таблица 1 – Объём лекарственной помощи (в расчёте на одного больного)

Показатели	Отделение					
	1	2	3	4	5	6
<b>Натуральные показатели, стандарты</b>						
Расчётное потребление	46	61	42	24	71	17
По листам назначения	25	48	50	24	22	18
Недостача	26	3	22	9	51	8
Излишки	10	21	31	3	2	9
Доля потребления, %	55	79	120	100	31	107
<b>Финансовые показатели, рубли</b>						
Расчётное потребление	1524	1788	2906	675	2685	414
По листам назначения	1135	1471	2689	536	689	373
Недостача	900	1126	1271	329	2185	227
Излишки	831	942	1670	309	341	178
Доля потребления, %	74	82	93	79	26	90
Доля нецелевого использования, %	26	18	7	21	74	10

В ходе дальнейшего анализа был установлен рейтинг нецелевого использования лекарственных препаратов в отделениях ЛОСТ (рис. 3) и рейтинг препаратов,купаемых за счёт средств больных (рис. 4).

Анализируя данные, представленные на рис. 3 и 4, можно обратить внимание на наличие одних и тех же наименований препаратов на разных рисунках, что может свидетельствовать о наличии проблемы, связанной с необходимостью приобретения пациентами тех препаратов, которые имелись в отделениях ЛОСТ. Можно отметить и весьма серьёзный объём потерь, связанных с нецелевым использованием лекарственных препаратов. Потери с нецелевым использованием актропида оцениваются в сумме 134 тыс. руб., контрикала – 35 тыс. руб., цефазолина – 34 тыс. руб. и т.д. Общая сумма потерь (недостач) в результате нецелевого использования в шести обследованных отделениях за исследуемый месяц составила 497 тыс. руб., что соответствует 60,4% от расчётных показателей объёма потребления (товарный поток Б).

Следовательно, средний финансовый показатель реального объёма потребления лекарственных средств, согласно проанализированных документов (фактуры, листы назначения, отчеты о наличии лекарственных средств в отделениях), составляет 39,6%.

Вместе с тем, за счёт товарных потоков Г и Д наблюдалось пополнение фактических объёмов ЛП. Оценивая суммарный вклад этих товарных потоков, было установлено, что финансовые показатели ЛП увеличились на 352 тыс. руб., что позволило на 70,8% нивелировать потери по нецелевому использованию лекарственных средств.

Таким образом, анализ процесса организации ЛП на примере шести отделений ЛОСТ свидетельствует о существенных финансовых потерях, связанных с нецелевым использованием лекарственных средств. Предпосылки подобных потерь определяются, главным образом, отсутствием персонифицированного учёта расходования лекарственных средств в отделениях ЛОСТ.

С целью устранения значительных потерь, которые по результатам исследования оцениваются как 60,4% от выделенных на ЛП ассигнований, необходим перевод ЛОСТ на действенный, персонифицированный учёт объёмов ЛП.

Оценивая объём учетной информации, необходимо констатировать, что это становится возможным только при автоматизации процессов назначения, применения и контроля в области организации ЛП. Решение проблем эффективности и доступности ЛП в условиях ЛОСТ связывается нами с внедрением компьютерной системы персонифицированного учёта ЛП. Эта система должна обеспечивать сквозной контроль движения товарного потока с момента закупа до конкретного больного. Введение подобной информационной системы позволит сотрудникам ЛОСТ без дополнительных временных затрат перейти на сквозной учёт лекарственных средств, создаст возможности для многофакторного анализа эффективности лекарственной помощи в разрезе отделений, нозологий, отдельных пациентов, затраченных ресурсов и т.д. Решение подобных задач позволит с высокой степенью экономического обоснования принимать решения в сфере организации лекарственной помощи.

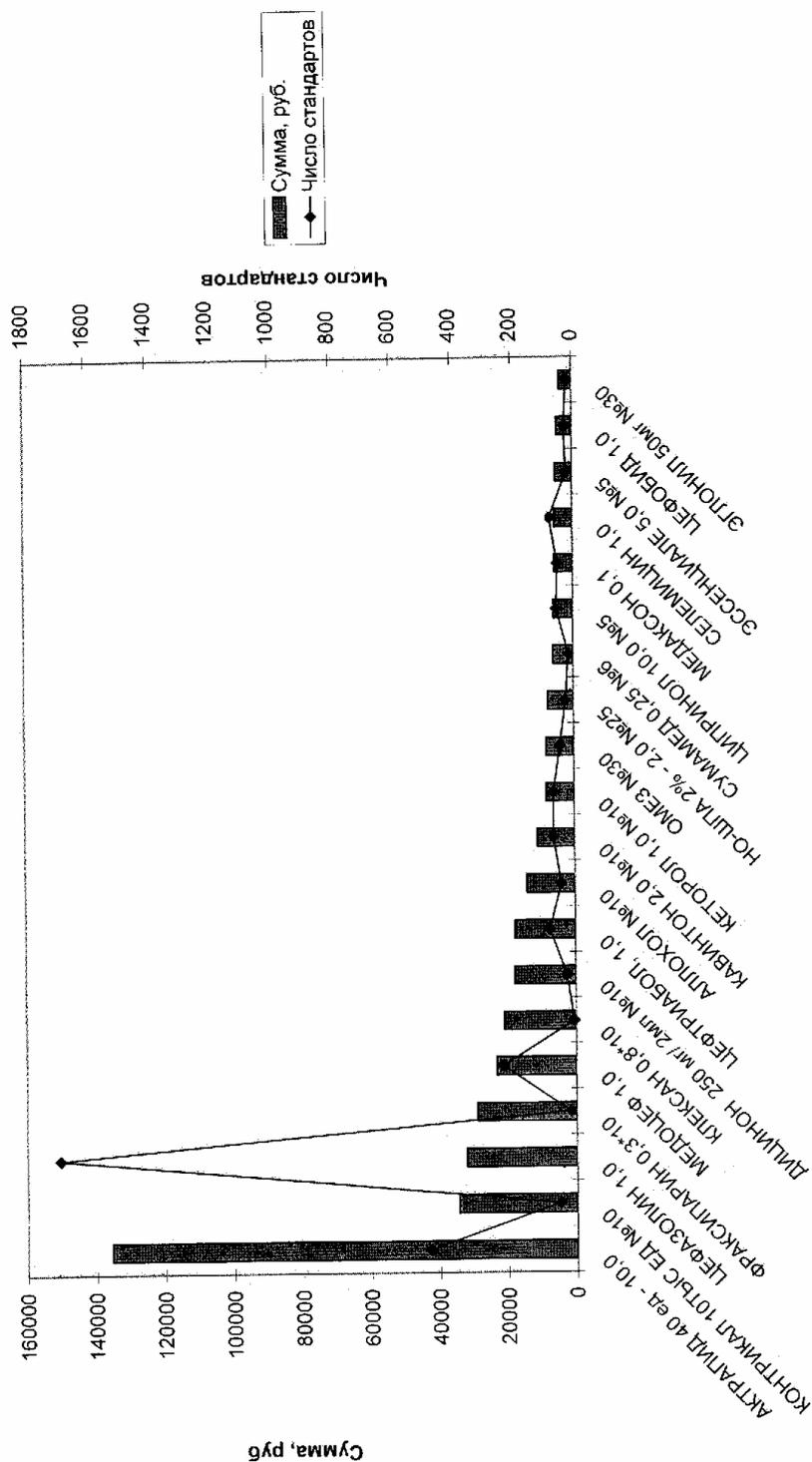


Рисунок 3 – Рейтинг недостатков лекарственных препаратов в отделениях ЛПУ

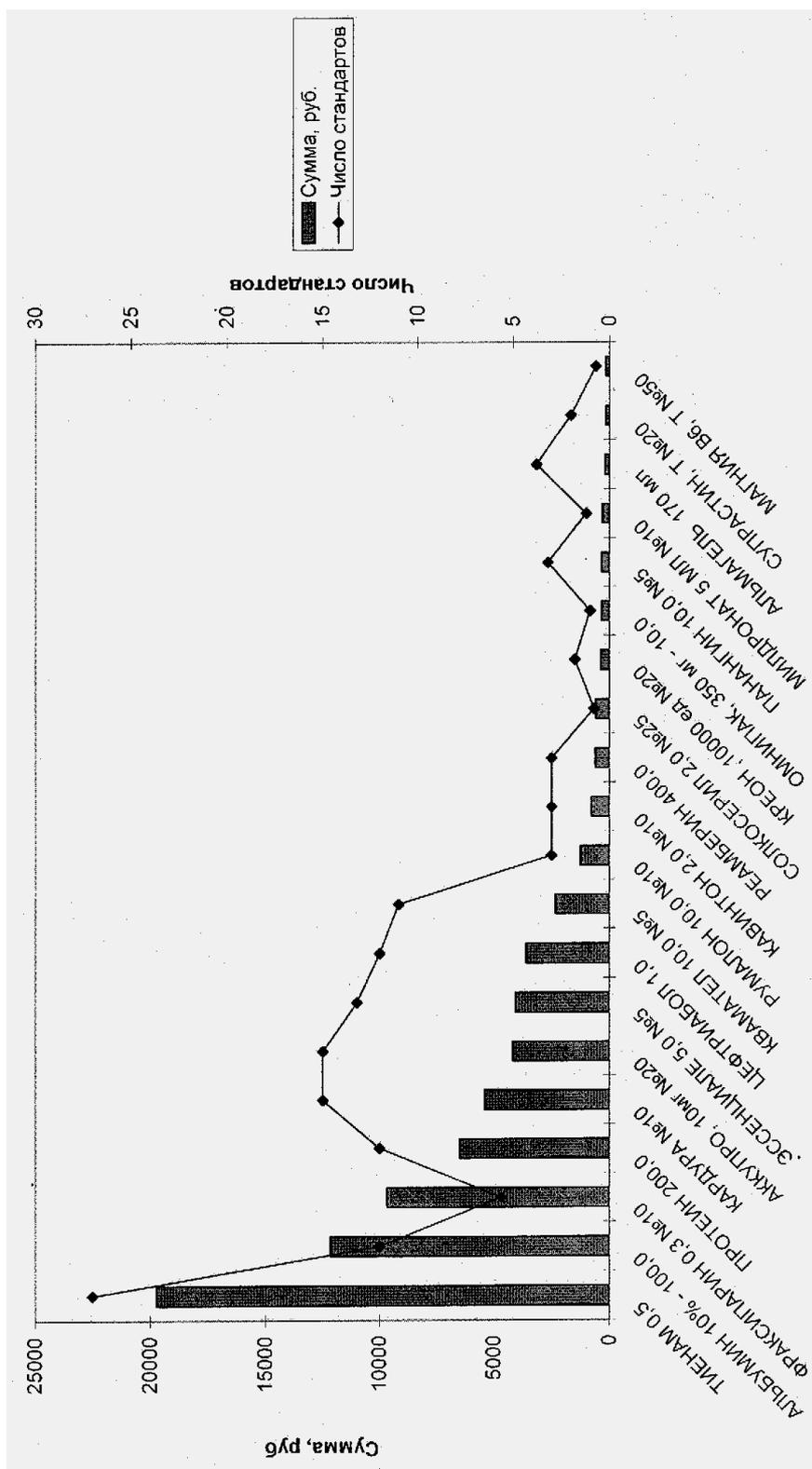


Рисунок 4 – Объёмы лекарственной помощи, финансируемые за счёт собственных средств пациентов ЛОСТ

Оценка уровня повышения эффективности ЛП, при внедрении персонифицированного учета расходования лекарственных средств, может базироваться на объеме потенциальных ресурсов, которые в настоящее время используются нецелевым образом (60,4%).

В масштабах Омской области, при выделенных на организацию ЛП пациентам ЛОСТ в 2003 году 618,7 млн. руб., дополнительный объем целевых ресурсов на организацию ЛП можно оценить в 373,6 млн. руб.

Затраты же на внедрение персонифицированного компьютерного учёта в масштабах Омской области по предварительным расчётам оцениваются в сумму, не превышающую 150 млн. руб., что и определяет высокую экономическую целесообразность внедрения компьютерного персонифицированного учёта объёма ЛП в ЛОСТ.

УДК 615.1

**А.В. Гришин, Л.В. Шукиль**

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

Территориальный центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области, г. Омск

### **Основные пути повышения эффективности хозяйственной деятельности аптечных предприятий**

*«Догмы спокойного прошлого не будут  
работать в бурном будущем.  
Раз мы взяли за новое дело,  
мы должны иначе думать и действовать».*

А. Линкольн

В последнее десятилетие в здравоохранении России прошли существенные изменения, обусловленные, в первую очередь, изменившимся государственным общественно-экономическим устройством страны, изменением форм собственности и организационно-правовых форм деятельности предприятий и учреждений, а также внедрением системы медицинского страхования и новых экономических отношений в здравоохранении с использованием рыночных механизмов.

Фармацевтический сектор здравоохранения в этот период подвергся активному процессу коммерциализации. При этом наблюдалось недостаточное внимание со стороны органов государственного регулирования и местного самоуправления к вопросам регламентации и контроля социально-экономической роли лекарственной помощи населению. Практическая реализация стратегического замысла преобразования российского здравоохранения на примере фармацевтического сектора встретилась со значительными трудностями.

**1. Проблемы организации лекарственной помощи населению.** К основным проблемам организации лекарственной помощи населению в период переходной экономики можно отнести:

- высокий уровень цен на фармацевтическую продукцию;
- высокий уровень издержек производства и обращения фармацевтической продукции;
- снижение экономической доступности лекарственной помощи;
- снижение объёмов льготной лекарственной помощи;
- снижение объёмов потребления лекарственных средств, при сохранении высокого уровня заболеваемости [1].

Указанные проблемы определяются целым рядом причин, в основе которых лежит неподготовленность системы здравоохранения к эффективной работе в рыночных условиях.

**2. Основные механизмы, сдерживающие процесс совершенствования лекарственной помощи населению.** Анализ деятельности субъектов фармацевтического сектора здравоохранения показал, что к ключевым проблемам организации лекарственной помощи населения прежде всего относятся:

- отсутствие объективной системы оценки и контролинга за эффективностью деятельности аптечных предприятий;
- отсутствие связи между объёмами выполненной работы и получаемой выгодой;
- недооценка роли инновационных технологий, направленных на повышение эффективности фармацевтической деятельности;
- неэффективный финансовый менеджмент аптечных предприятий и органов управления (отсутствие процесса управления издержками, отсутствие адекватного покрытия затрат по льготной лекарственной помощи и т.д.);
- недостаточная квалификация фармацевтических менеджеров в вопросах формирования устойчивого конкурентного преимущества аптечных предприятий в современных рыночных условиях [1].

Раскрытие механизмов, определяющих упомянутые проблемы, может позволить реально подойти к формированию действенной программы по повышению эффективности лекарственной помощи населению.

**3. Основные резервы повышения эффективности хозяйственной деятельности аптечных предприятий.** Остановившись на проблеме повышения эффективности деятельности аптечных предприятий, необходимо отметить две составляющие этого вопроса. Первая связана с наличием внутренних резервов самих аптечных предприятий. Вторая, не менее важная, отражает эффективность функций управления со стороны государственных органов и органов самоуправления по регулированию фармацевтической деятельности.

**3.1. Роль системы управления в процессе повышения эффективности деятельности аптечных предприятий.** Органы управления фармацевтической деятельностью администраций субъектов Российской Федерации и муниципальных образований, согласно федерального законодательства, несут ответственность за формирование бюджета здравоохранения и эффективное использование бюджетных средств. От эффективности реализации бюджетной политики органов управления в значительной мере зависят: объёмы лекарственной помощи; финансово-экономические показатели предприятий, занятых реализацией льготной и бесплатной лекарственной помощи и, в конечном счёте, социальное благополучие населения.

Однако приходится констатировать, что среди ключевых проблем отмечается неэффективный финансовый менеджмент органов управления, проявляющийся в отсутствии адекватного покрытия затрат аптек по льготной лекарственной помощи населению. Этот факт весьма негативным образом отражается на финансово-экономических показателях аптек и как следствие приводит к удорожанию лекарственных препаратов. В целях нивелирования негативной роли органов управления наиболее целесообразно в качестве приоритетных направлений совершенствования их деятельности остановиться на следующем:

- обеспечение баланса между объёмом социальных гарантий в льготной лекарственной помощи и объёмом финансирования;
- внедрение инновационных технологий, направленных на повышение эффективности фармацевтической деятельности;
- организация эффективной системы повышения квалификации специалистов.

**3.2. Основные внутренние резервы совершенствования эффективности хозяйственной деятельности аптечных предприятий.** Ключевым вопросом поиска внутренних резервов аптечных предприятий является разработка системы эффективного управления. Будучи коммерческими предприятиями, аптеки в большей степени должны сосредоточиться на нижеперечисленных направлениях финансового менеджмента.

**3.2.1. Внедрение системы управления издержками.** Недостаточное внимание менеджеров аптечных предприятий к проблеме дифференцирования издержек на постоянные и переменные и нежелание принимать меры по регулированию переменных издержек во многом предопределили проблему чрезмерного роста цен на фармацевтическую продукцию и потерю конкурентных преимуществ. *Цель внедрения системы управления издержками связана с решением следующих задач:*

- обеспечение экономической обоснованности управленческих решений;
- достижение экономической стабильности и безопасности предприятия;
- поиск резервов повышения эффективности деятельности и устойчивых конкурентных преимуществ предприятия [2].

**3.2.2. Внедрение оценочного аппарата эффективности деятельности аптечного предприятия.** Ориентация на эффективное управление аптечным предприятием невозможна без использования адаптированного аналитического аппарата. *Цель внедрения оценочного аппарата связана с решением следующих актуальных задач:*

- получение инструмента учёта, анализа и прогноза результатов многопрофильной деятельности аптечных предприятий;
- получение мотивирующего механизма повышения эффективности деятельности предприятия в целом и отдельных его функций;
- формализация поиска экономически обоснованного решения по выбору пути развития предприятия среди альтернативных вариантов [4].

**3.2.3. Внедрение мотивационной системы оплаты труда.** Актуальной проблемой современной хозяйственной деятельности аптечных предприятий является также поиск мотивационных систем, направленных на повышение эффективности деятельности предприятия. *Поиск этих мотивационных систем должен быть направлен на:*

- реализацию действенного механизма управления ведущей статьи издержек (40-80%) – ФЗП;
- постановку размера заработной платы сотрудников в прямую зависимость от напряженности их деятельности и результатов деятельности предприятия;
- получение в структуре управления эффективной мотивационной системы;
- повышение экономической стабильности и безопасности предприятия [3].

**3.2.4. Внедрение в деятельность аптечных предприятий эффективных информационных технологий.** Информационные технологии призваны обеспечить серьёзный прорыв в совершенствовании деятельности хозяйствующих субъектов. *Внедрение эффективных информационных технологий позволит обеспечить:*

- развитие конструктивных рыночных механизмов, направленных на повышение эффективности и качества лекарственной помощи;
- получение высокоэффективного стратегического инструмента совершенствования хозяйственной деятельности аптечных предприятий (автоматизация работы; возможность анализа данных новыми методами, используя базы данных и сети; переход к распределённой организации данных; вынесение части процессов за пределы предприятия и предоставление клиентам или поставщикам возможности доступа к глобальным информационным системам; использование экспертных систем и т.д.);
- обеспечение органов управления фармацевтической деятельностью оперативной, объективной информацией об обеспеченности населения лекарственными средствами.

Таким образом, предложенные практические пути совершенствования деятельности аптечных предприятий базируются на эффективном финансовом менеджменте самих аптек и органов их управления, на внедрении адекватного оценочного аппарата, создании эффективной мотивационной и информационной бизнес среды. Предложенный комплексный подход даёт возможность, с одной стороны, обеспечить гарантии благосостояния аптечных предприятий, с другой стороны, сформировать положительное «социальное лицо» фармацевтического рынка.

#### **Библиографический список**

1. Гришин, А.В. Социально-экономические основы региональной лекарственной политики (на примере Западно-Сибирского региона): Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / А.В. Гришин. – Пермь, 2000. – 42 с.
2. Малаховская, М.В. Финансовый менеджмент фармацевтического предприятия: управление издержками / Малаховская М.В., Гришин А.В. – Новосибирск: Центр фармацевтической информации, 2000. – 100 с.
3. Мошкова, Л.В. Новые подходы к формированию мотивационной среды фармацевтического предприятия / Л.В. Мошкова, А.В. Гришин, М.В. Малаховская // Экономический вестник фармации. – 2000. – № 8. – С. 119-126.
4. Современные подходы к оценке эффективности деятельности фармацевтических организаций / Под ред. А.В. Гришина, Н.В. Юргеля. – Омск, 2004. – 92 с.

УДК 614.27:658.6'7'8 (470.638)

**В.К. Долгих, Н.И. Гаврилина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Влияние групповой структуры товаров аптечного ассортимента на валовую прибыль аптек**

В последние годы произошли существенные изменения на фармацевтическом рынке Кавказских Минеральных Вод (КМВ). Сформировался негосударственный сектор розничного звена, значительно расширился ассортимент лекарственных средств, появились новые группы фармацевтических товаров. Это привело, как и в целом по стране, к увеличению объёмов продаж и создало серьёзную проблему для руководителей аптек по оптимизации управления товарными запасами и рациональному формированию ассортимента товаров [2].

Групповая структура товарооборота оказывает значительное влияние на доходы и прибыль аптек, что весьма важно в условиях рыночной экономики.

Чтобы покрыть свои затраты и получить желаемую прибыль, многие аптеки вынуждены увеличивать торговые надбавки на лекарственные средства и другие товары, для которых нет ограничений в уровнях этих надбавок. Это приводит к удорожанию товаров, снижает их оборачиваемость [1].

Проведённые нами исследования ассортимента товаров в муниципальных аптеках КМВ показали, что максимальная доля в товарообороте аптек принадлежит лекарственным средствам – более 58%. Реализация данной группы товаров позволяет аптекам получать доходы – торговые наложения – от 21 до 24% от объёма реализации.

Некоторые муниципальные аптеки КМВ сохранили производственные функции, несмотря на многие связанные с этим экономические трудности. Они занимаются изготовлением всех видов лекарственных форм по индивидуальным рецептам амбулаторных больных и требованиям лечебных учреждений. Аптеки давно осуществляют эти функции, располагают необходимыми помещениями, оборудованием, штатом. В ассортименте таких аптек определённую часть занимают субстанции лекарственных средств, которые насчитывают несколько десятков наименований. Скорость оборота их значительно ниже, чем готовых лекарственных средств, однако, благодаря использованию научно-обоснованных тарифов за изготовление индивидуальных прописей лекарственных форм, внутриаптечной заготовки и фасовки, производственная функция аптек является доходной.

Средний уровень реализованных товаров и услуг в таких аптеках КМВ составляет 27-28%. Гораздо ниже этот показатель обеспечивают лекарственные препараты, реализуемые населению на льготных условиях с дополнительным привлечением бюджетных средств. Он составляет 17-20% от объёма продаж. Это объясняется регулируемой в регионе торговой надбавкой на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства, которые реализуют муниципальные аптеки.

При изучении ассортимента лекарственных средств нами была установлена следующая закономерность: в номенклатуре товаров аптек, расположенных в курортной зоне, значительной долей представлены гомеопатические лекарственные средства, биологически активные добавки к пище (БАД), лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья. Эти аптеки обслуживают товаром не только население города, но и санаторно-курортные учреждения и отдыхающих граждан. Санатории КМВ в настоящее время широко используют в сочетании с бальнеолечением и лекарственной терапией, лекарственные растения и препараты, полученные на их основе, для ингаляций, изготовления фитококтейлей и пенных ванн, а также в лечебной косметологии.

Возрастает интерес использования гомеопатических средств. Доля последних в реализации товаров у аптек составляет 10-15%. Эта группа товаров позволяет получать от 26 до 32% дохода (валовой прибыли) от продаж. Широкое использование гомеопатических лекарственных средств аптеками КМВ объяснимо наличием гомеопатической лаборатории, специализированной гомеопатической аптеки в г. Пятигорске и аналогичных отделов в других аптеках КМВ.

Гомеопатическая лаборатория выпускает более 55 торговых наименований лекарственных средств растительного, растительно-минерального, животного и минерального составов. Учитывая повышение в настоящее время интереса населения к нетрадиционным методам лечения, хорошо организованной рекламе гомеопатических лекарственных средств, аптеки активно включают их в свой ассортимент, добиваясь увеличения их реализации.

Удельный вес перевязочных средств и предметов ухода за больными в анализируемых аптеках примерно одинаков и составляет 14%. Доход от их реализации колеблется в интервале 21-25%.

Реализация парафармацевтической продукции составляет до 17%; биологически активные добавки в них достигают 30%. Эта группа товара обеспечивает аптекам достаточно высокие – до 30% – торговые наложения от суммы реализации.

Действующая в Ставропольском крае система ценообразования на аптечные товары предусматривает верхние пределы торговых наценок на все лекарственные средства и изделия медицинского назначения; границы торговых наценок на парафармацевтическую продукцию не обозначены.

Таким образом, групповая структура товарооборота оказывает весьма значимое влияние на валовую прибыль аптек. Руководители аптек должны быть заинтересованы не только в ассортименте лекарственных средств, среди которых нужно выделять группы с высокой и умеренной скоростью реализации.

Парафармацевтическая продукция, в частности биологически активные добавки к пище, обеспечивают аптекам достаточно высокую реализацию и доход.

Необходимо систематически проводить мониторинг структуры реализации, прежде всего по укрупненным товарным группам. Это позволит руководителям аптек добиться и наиболее полного удовлетворения потребности населения в лекарственных средствах и других товарах аптечного ассортимента и рентабельности своего предприятия.

#### **Библиографический список**

1. Кобзарь, Л.В. Ассортимент и ассортиментная политика аптечного учреждения / Л.В. Кобзарь // Новая аптека. – 2004. – № 3. – С. 53-63.
2. Тюренков, И.Н. Эффективность использования финансовых ресурсов аптечными предприятиями / И.Н. Тюренков // Новая аптека. – 2003. – № 1. – С. 26-37.

УДК 657.6

**В.А. Егоров, Е.П. Гладунова, И.К. Петрухина, Е.Л. Абдулманова, О.И. Тулейкина, Л.В. Логинова**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

#### **Методологическое обоснование понятий «финансовая устойчивость», «платёжеспособность» и «кредитоспособность» фармацевтической организации**

В настоящее время для России характерно состояние нестабильности современной экономики. Чтобы обеспечить «выживание» предприятия в условиях рынка, управленческому персоналу требуется оценивать возможные и целесообразные темпы его развития с позиции финансового обеспечения, выявлять доступные источники средств, способствуя тем самым устойчивому положению и развитию хозяйствующих субъектов. Определение устойчивости развития коммерческих отношений необходимо не только для самих организаций, но и для их партнеров, которые справедливо желают обладать информацией о финансовом благополучии и надежности своего заказчика или клиента.

Оценка финансовой устойчивости позволяет внешним субъектам анализа (прежде всего партнерам по договорным отношениям) определить финансовые возможности организации на длительные перспективы.

Платёжеспособность и финансовая устойчивость являются важнейшими характеристиками финансово-экономической деятельности предприятия в условиях рыночной экономики. Понятие «финансовая устойчи-

вость» организации многогранно, оно более широкое в отличие от понятий «платёжеспособность» и «кредитоспособность», так как включает в себя оценку различных сторон деятельности организации. В начале 90-х гг. запас финансовой устойчивости предприятия характеризовали запасом источников собственных средств, при том условии, что его собственные средства превышают заёмные.

Финансовая устойчивость – это определённое соотношение счетов предприятия, гарантирующее его постоянную платёжеспособность. В результате осуществления какой-либо хозяйственной операции финансовое состояние может оставаться либо неизменным, либо улучшиться, или ухудшиться. Поток хозяйственных операций, совершаемых ежедневно, является как бы «возмутителем» определённого состояния финансовой устойчивости, причиной перехода из одного типа устойчивости в другой. Знание предельных границ изменения источников средств для покрытия вложений капитала в основные фонды или производственные затраты позволяет генерировать такие потоки хозяйственных операций, которые ведут к улучшению финансового состояния предприятия и повышению его устойчивости. При исследовании финансовой устойчивости выделяется обособленное понятие – «платёжеспособность», не отождествляемое с предыдущим. Платёжеспособность является неотъемлемым компонентом финансовой устойчивости.

Устойчивость финансового состояния организации определяет соотношение величин собственных и заёмных источников формирования запасов и стоимости самих запасов. Обеспеченность запасов и затрат источниками формирования, а также эффективное использование финансовых ресурсов является существенной характеристикой финансовой устойчивости, тогда как платёжеспособность выступает её внешним проявлением. В то же время, степень обеспеченности запасов и затрат есть причина той или иной степени платёжеспособности, расчёт которой производится на конкретную дату. Следовательно, формой проявления финансовой устойчивости может быть платёжеспособность.

Финансовая устойчивость есть целеполагающее свойство оценки реального финансового состояния организации, а поиск внутривозможностей, средств и способов её укрепления определяет характер проведения и содержания экономического анализа. Таким образом, финансовая устойчивость – это гарантированная платёжеспособность и кредитоспособность предприятия в результате его деятельности на основе эффективного использования финансовых ресурсов. В то же время – это обеспеченность запасов собственными источниками их формирования, а также соотношение собственных и заёмных средств – источников покрытия активов предприятия.

Термин «платёжеспособность», являющийся важным компонентом финансовой устойчивости, тоже на сегодня не имеет однозначного определения. В экономической литературе зарубежных стран, в работах авторов, занимающихся традиционным анализом ликвидности баланса, установлено, что главная цель анализа ликвидности – вынести суждение о платёжеспособности предприятия. При этом платёжеспособной считается такая организация, которая способна своевременно выполнить свои обязательства. Здесь понятие платёжеспособности охватывает не только абсолютную или краткосрочную, но и долгосрочную платёжеспособность.

По мнению других зарубежных авторов, ответ на вопрос о платёжеспособности даётся с точки зрения «правила минимального финансового равновесия», т.е. платёжеспособно то предприятие, у которого достаточно собственных источников формирования оборотных средств. В экономической отечественной литературе также существуют различные точки зрения о содержании платёжеспособности. Если обратиться к современной энциклопедии, то она утверждает, что платёжеспособность – это способность юридического или физического лица своевременно и полностью выполнять свои платёжные обязательства, вытекающие из торговых, кредитных и других операций денежного характера. Другая группа авторов отмечает, что платёжеспособность организации – это её способность выполнять внешние обязательства, используя свои активы, и чем больше общие активы превышают их, тем выше степень платёжеспособности.

Платёжеспособность рассчитывается по данным баланса, исходя из характеристики ликвидности оборотных активов, т.е. времени, которое необходимо для превращения в денежную наличность. Таким образом, платёжеспособность, характеризуя степень ликвидности оборотных активов, свидетельствует, прежде всего, о финансовых возможностях организации полностью расплатиться по своим обязательствам по мере наступления срока погашения долга.

Экономические термины «ликвидность» и «платёжеспособность» часто смешиваются, подчас подменяя друг друга. Эти два понятия очень схожи, но между ними существует определенная разница. Если первое в большей мере является внутренней функцией организации, которая сама выбирает формы и методы поддержания своей ликвидности на уровне установленных либо общепринятых норм, то второе, как правило, относится к функциям внешних субъектов.

Таким образом, *ликвидность* выступает как необходимое и обязательное условие платёжеспособности, контроль за соблюдением которой берёт на себя не только само юридическое лицо, но и определённый внешний субъект, заинтересованный в подконтрольности данного хозяйствующего субъекта. От степени ликвидности баланса активов зависит платёжеспособность любой организации.

Организация должна обладать гибкой структурой финансовых ресурсов и при необходимости иметь возможность привлекать заёмные средства. Поэтому другим проявлением потенциальной устойчивости организа-

ции служит её кредитоспособность, то есть возможность своевременно и в полном объёме рассчитываться по своим обязательствам в связи с возвратом кредита. Значит, кредитоспособной является та организация, которая имеет все предпосылки и возможности для получения кредита, а также обладает способностями своевременно возратить его с уплатой причитающихся процентов. Она тесно связана с финансовой устойчивостью организации и показывает, обладает ли компания способностью при необходимости мобилизовать денежные средства из разных источников для погашения кредита.

#### **Библиографический список**

1. Гиляровская, Л.Т. Анализ и оценка финансовой устойчивости коммерческого предприятия / Гиляровская Л.Т., Вехорева А.А. – СПб.: Питер, 2003. – 256 с.
2. Родионова, В.М. Финансовая устойчивость предприятия в условиях инфляции / Родионова В.М., Федотова М.А. – М.: Перспектива, 1997. – 184 с.
3. Савчук, В.П. Управление финансами предприятия / В.П. Савчук. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 480 с.

УДК 624.27:002.6

**Т.В. Ежова, Н.Е. Ставская**

**Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль**

### **Комплексное изучение информационного обеспечения аптечных организаций**

Выполнение сотрудниками аптек их профессиональных обязанностей невозможно без надлежащего информационного обеспечения специалистов. Фармацевтическим работникам требуется разнообразная информация: нормативно-правовая, справочная и научно практическая в области менеджмента и маркетинга, сведения о лекарственных средствах (ЛС) и др. [2,3]. В современных условиях наблюдается увеличение числа источников информации [4,5]. В связи с этим перед специалистами стоит задача выбора наилучших источников профессиональной информации.

Целью нашего исследования явилась оценка значимости источников профессиональной информации для работников аптек и выявление наиболее перспективных.

Методы исследования: контент-анализ, логический, социологический (анкетирование), корреляционный анализ, ранжирование и др. методы математической статистики.

Анкетирование проводилось среди руководителей аптек и работников отдела готовых форм (провизоров и фармацевтов). Было обработано 110 анкет, заполненных сотрудниками 40 аптек различных форм собственности.

Комплексный подход был основан на анализе всех возможных источников фармацевтической информации для аптек на данном этапе [1]. Изучение информационного обеспечения было проведено по следующим критериям:

- доступность источников информации на рабочем месте;
- степень их использования работниками аптек;
- степень удовлетворённости ими работников аптек.

Для анализа степени использования источников информации была определена доля использующих их сотрудников. Для анализа удовлетворённости специалистов было предложено оценить каждый источник по 5-балльной шкале. Методом корреляционного анализа было установлено, что степень использования и удовлетворённости источниками информации в большей степени зависит от должности, возраста и образования респондентов и практически не зависит от формы собственности предприятия (коэффициент корреляции 0,7-0,75).

В результате исследования все источники было предложено разделить на 4 категории в зависимости от соотношения числа использующих и удовлетворённых ими специалистов.

#### **I. Наиболее значимые** (высокая степень использования (более 70%) и удовлетворённости (более 70%):

- инструкции по применению ЛС (используют 98,6%, удовлетворены 79,7%);
- периодические издания фармацевтического профиля (используют 96,5%, удовлетворены 75,0%);
- справочники по ЛС (используют 98,6%, удовлетворены 72,5%);
- справочники по нормативной документации (используют 90,3%, удовлетворены 72,7%);
- лекции медицинских представителей (используют 86,1%, удовлетворены 83,6%);
- курсы повышения квалификации (используют 76,4%, удовлетворены 83,1%).

#### **II. Средней значимости** (высокая степень использования (более 70%) и средняя степень удовлетворённости (60-70%):

- презентации медицинских представителей (доля удовлетворённых 68,3%);
- услуги СИЦ (доля удовлетворённых 61,2-66,7%);
- учебные пособия и монографии (доля удовлетворённых 60,0%).

**III. Малозначимые** (используют более 70% респондентов, доля удовлетворённых составляет менее 70%).

К ним относятся:

- все виды рекламы (доля удовлетворённых 28,4-55,1%);
- рубрика «Здоровье» в СМИ (доля удовлетворённых 41,2%).

**Наиболее перспективные.** Это мало используемые (менее 70%), но получившие высокую оценку пользователей (более 70%):

- техучеба в центральном офисе (используют 66,7%, удовлетворены 71,1%);
- техучеба в аптеке (используют 40,3%, удовлетворены 81,3%);
- Интернет (используют 29,0%, удовлетворены 71,4%);
- автоматизированные информационно-справочные системы нормативно-правового характера (АИСС «Консультант 3000») (используют 2,9%, удовлетворены 100%).

Таким образом, были выявлены наиболее перспективные виды информационных продуктов и услуг. Это справочные и периодические издания, учебно-образовательные программы, а также информационные продукты, основанные на новых информационных технологиях: автоматизированные информационно-справочные системы нормативно-правового характера и Интернет-сайты. На основании проведённого исследования разработаны рекомендации по улучшению информационного обеспечения аптечных организаций, предложенные для внедрения в практику аптечных организаций.

**Библиографический список**

1. Ежова, Т.В. Анализ значимости источников профессиональной информации для работников аптек / Т.В. Ежова, Н.Е. Ставская // Сб. науч. тр. посвящ. 60-летию ЯГМА. – Ярославль, 2004. – С. 412–416.
2. Коржавых, Э.А. Толковый словарь по фармацевтической информации / Э.А. Коржавых // Новая аптека. – 2001. – № 2. – С. 71–80.
3. Коржавых, Э.А. Терминологические аспекты фармацевтической информации / Э.А. Коржавых, Л.В. Мошкова // Фармация. – 2001. – № 1. – С. 11–16.
4. Мошкова, Л.В. Развитие информационных технологий в системе организации лекарственного обеспечения / Л.В. Мошкова, А.В. Гришин // Фармация. – 2000. – № 5. – С. 12–14.
5. Мошкова, Л.В. Безрецептурный отпуск лекарственных средств в системе самопомощи и самопрофилактики / Мошкова Л.В., Коржавых Э.А., Федина Е.А. – М.: МЦФЭР, 2001. – 314 с.

УДК 614.27:658.6

**А.М. Еманова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Анализ потребителей лекарственных средств как один из аспектов мерчандайзинга аптечных учреждений**

Одним из факторов успешной работы аптечной сети, да и вообще любого торгового предприятия, является умение его руководителя и работников, зная психологию и вкусы покупателя, привлечь его именно в свою аптеку, умение оформить зал, правильно преподнести свой товар, дать нужную и своевременную консультацию.

Для увеличения покупательского спроса используются различные маркетинговые стратегии. Одной из них является мерчандайзинг – комплекс мероприятий, проводимых в торговом зале и направленных на обеспечение максимально быстрого продвижения товаров в розничной торговле.

В основе мерчандайзинга лежат физиологические особенности восприятия потребителем окружающей среды и психология его поведения на месте продажи.

Все покупки, которые совершаются потребителями, можно разделить на три категории:

- *чётко спланированные покупки* (потребитель точно знает, какой товар он хочет приобрести);
- *нечётко спланированные покупки* (потребитель определил для себя лишь вид товара – средства от кашля, средства от насморка и т.д., а решение, какой именно товар он купит, принимает уже на месте продажи, где большое влияние на него будут оказывать и грамотная консультация провизора или фармацевта, и выкладка этого товара на прилавке);
- *незапланированные покупки, покупки спонтанные или покупки импульсивного спроса* (потребитель изначально вообще не собирается приобретать товар).

Специфика деятельности аптечной организации, безусловно, связана в первую очередь с чётко запланированными покупками, то есть потребитель точно знает, зачем он приходит в аптеку. Но в то же время, как показывает практика, нельзя пренебрегать в своей деятельности (и при анализе ассортимента, и при изучении поведения покупателя) нечётко спланированными и спонтанными покупками [2].

Как показали исследования, в некоторых аптеках от 30 до 80% от всего объёма продаж приходится именно на эти две категории покупок. Наряду с «чётко спланированными», потребители делают ещё очень много и до-

полнительных покупок. Причём в одних аптеках практически нет дополнительных покупок, только чётко спланированные, а в других аптеках делается очень много покупок импульсивного спроса.

Залогом увеличения спроса в аптеке является привлечение потребителей ЛС в свою аптеку. Иными словами, для руководителя аптеки важно определить, кто традиционный посетитель его аптеки (возраст, пол, социальная принадлежность, профессия, уровень достатка и т.д.); что именно (невысокие цены, широкий ассортимент, график работы, качество обслуживания) привлекает посетителя в его аптеку [1].

Результаты проведённых исследования покупателей 100 аптек Кавказских Минеральных Вод (КМВ), показали общую картину фармацевтического покупательского рынка.

Исследовались все покупатели товаров аптечного ассортимента, выборка составила 1568 человек. По итогам исследования выяснилось, что среди покупателей аптек преобладают женщины, составляющие от 65 до 79%. В подавляющем большинстве потребители ЛС проживают в районе, где расположена аптека (около 77%). По числу осуществляемых покупок в аптеках, на первом месте стоят служащие (38%), на втором месте пенсионеры – около 20%. Далее – граждане, имеющие рабочие специальности и неработающие, которые составляют соответственно 17 и 15% от числа респондентов. Самые редкие покупатели – учащиеся (около 10%).

Среди потребителей товаров аптечного ассортимента всех исследованных аптек в целом лидируют покупатели до 30 лет (31%). Граждане трудоспособного (от 31 года до 40 лет) и пенсионного возраста (от 51 года и старше) составляют примерно одинаковые группы – 25 и 26% соответственно. Люди в возрасте от 41 до 50 лет, как правило, посещают аптеку реже остальных (18%).

Большинство потребителей посещают аптеку не чаще одного раза в месяц – 46,7%. «Активных» посетителей (три раза в месяц и чаще) – около 34%, и 19,3% респондентов посещают аптеку примерно два раза в месяц.

Абсолютное большинство потребителей ЛС самым важным считает то, насколько удобно расположена аптека (74% опрошенных), на втором месте – ассортимент медикаментов (63%). Важно отметить, что цена по результатам опроса – лишь на 3 месте (о её важности упомянули 49% опрошенных). Уровень обслуживания важен для 34% всех потребителей. Наличие информационной службы, часы работы и расположение товаров менее важны для потребителей ЛС, посещающих аптеки (от 9 до 19%).

Таким образом, исследования показали возможность влияния руководителя аптечной организации на выбор аптеки потребителями за счёт организации достаточного ассортимента ЛС и других товаров аптечного ассортимента, высокого уровня обслуживания, наличия информационной службы, оптимального режима работы аптеки, расположения товаров в торговом зале. Комплекс мероприятий мерчандайзинга компенсирует неудобное расположение аптеки и цены, которые хотя и играют значительную роль, но, как показало исследование, не являются тотально доминирующими в глазах потребителя.

#### **Библиографический список**

1. Ивакина, С.Н. Поведение потребителей при выборе лекарственных средств / С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая // Новая аптека. Аптека и рынок. – 2004. – № 2. – С. 30-31.
2. Пацутин, С.Ю. Искусство аптечных продаж / С.Ю. Пацутин // Экономический вестник фармации. – 2002. – № 2. – С. 31-36.

УДК 614.27:658.15'6 (470.61)

**Л.А. Золотухина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Использование методик финансово-экономического анализа для оценки риска деятельности ГУП Ростовской области «Азовская фармация»**

Риск присущ любой сфере человеческой деятельности, в том числе и ведению хозяйственной деятельности в любых формах и видах. В условиях постоянного развития и изменения рыночной ситуации фармацевтической организации зачастую угрожает потеря материальных или финансовых ресурсов, отклонения экономического результата деятельности от запланированного уровня. Поэтому каждая организация пытается в своей деятельности управлять возможными рисковыми ситуациями.

В настоящее время разработаны положения и конкретные методики риск-менеджмента и каждое предприятие может применять их в своей деятельности. Поэтому целью исследования явилось применение указанных методик к условиям работы конкретного предприятия.

При проведении исследования использовались следующие методы: логический, метод группировок и расчёта обобщающих статистических показателей, метод расчёта коэффициентов, методики финансово-экономического анализа.

Экспериментальные исследования проводились на базе государственного унитарного предприятия Ростовской области «Азовская фармация». Предприятие является юридическим лицом и находится в ведомственном подчинении МЗ Ростовской области. ГУП «Азовская фармация» имеет структурные подразделения, в том числе 14 аптек, 8 аптечных киосков и магазин «Оптика» в различных населённых пунктах Азовского района.

Предприятие создано в целях удовлетворения потребности в лекарственных средствах населения Азовского района и получения прибыли. Для достижения этих целей предприятие осуществляет следующие виды деятельности:

- изготовление всех видов лекарственных форм по рецептам врачей и требованиям лечебно-профилактических учреждений, в том числе содержащих сильнодействующие, ядовитые и наркотические вещества;
- мелкосерийное изготовление лекарств;
- контроль качества готовых лекарственных средств, в том числе изготовленных в аптеках;
- получение, хранение и реализация населению и лечебно-профилактическим учреждениям лекарственных средств, в том числе содержащих сильнодействующие, ядовитые и психотропные вещества, а также наркотических средств;
- получение, хранение, изготовление, ремонт, реализация корректирующей оптики и аксессуаров к ней.

Осуществление перечисленных видов деятельности связано с определённой долей риска. В целях снижения степени предпринимательского риска руководители аптечных организаций должны постоянно осуществлять анализ финансово-экономического положения.

Проведённый нами анализ отдельных показателей финансово-хозяйственной деятельности за 2001-2003 годы позволил выявить увеличение общего объёма товарооборота (среднегодовой темп роста 110%) и товарооборота мелкорозничной сети (среднегодовой темп роста 109,5%).

Удельный вес группы лекарственных средств в структуре товарооборота составил около 90%.

Дальнейший анализ бухгалтерской отчётности предприятия позволил отметить увеличение издержек обращения в 1,25 раза, что объясняется увеличением расходов на содержание зданий, коммунальные платежи, текущий ремонт, повышение заработной платы. Уровень рентабельности находится в пределах 5%.

Относительная оценка риска на основе анализа финансово-хозяйственной деятельности осуществлялась при помощи групп аналитических коэффициентов, определяющих состояние имущества, производственный потенциал, финансовую устойчивость и платёжеспособность в динамике.

Так, анализ активов показал, что удельный вес материальных вложений в имущество увеличился, т.к. для осуществления деятельности и обеспечения доходности требуются значительные материальные вложения. Данный вывод подтверждается уменьшением удельного веса дебиторской задолженности и увеличением удельного веса запасов в стоимости имущества.

Анализ финансовой устойчивости был проведён по следующим направлениям:

- расчёт показателя типа финансовой ситуации;
- расчёт коэффициентов финансовой устойчивости.

Полученные значения коэффициентов, превышающие норматив, позволили оценить финансовое положение предприятия как устойчивое, что подтверждается значениями коэффициентов ликвидности.

Рассчитанные показатели рентабельности свидетельствуют о достижении основного результата деятельности предприятия.

Таким образом, при помощи методик анализа финансово-экономической деятельности нами была проведена относительная оценка степени риска деятельности предприятия.

Финансовое состояние оценено положительно, что позволяет считать управленческие решения, принятые в условиях риска, эффективными.

#### **Библиографический список**

1. Лозовая, Г.Ф. *Риск-менеджмент и прикладной маркетинг фармацевтической организации* / Лозовая Г.Ф., Генералова Е.М. – М.: МЦФЭР, 2001. – 280 с.
2. Райзберг, Б.А. *Предпринимательство и риск* / Б.А. Райзберг. – М.: ИНФРА-М, 1996. – 62 с.

УДК 614.8, 615.9

**Г.Я. Ибрагимова, Р.В. Насыров**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

### **Разработка методического подхода к построению системы оказания лекарственной помощи в чрезвычайных ситуациях на территориальном уровне**

Наличие развитой промышленной инфраструктуры с различной степенью изношенности оборудования, наличие крупных транспортных сетей энергоресурсов, наличие крупных химических производств способствуют образованию обширных техногенных зон повышенного риска для здоровья населения, повышает риск возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС).

Одним из опасных регионов возникновения катастроф в России является Республика Башкортостан, которая неоднократно подвергалась экстремальным ситуациям: взрыв на магистральном нефтепроводе (1989), пожар на установке Уфимского завода синтетического спирта (1990), аварии на «Химпроме» (1990) и Стерлитамакском заводе «Каучук» (1993, 1995), взрыв жилого дома в Кармаскалинском районе (2001) и т.д.

Увеличение числа различных видов катастроф, сложность их прогнозирования, необходимость учёта территориально-отраслевых особенностей регионов, их климатогеографических факторов, многообразие ведомственных связей, переход к новым формам хозяйствования и управления, развития медицины катастроф – явились обоснованием разработки методического подхода к построению системы оказания лекарственной помощи пострадавшим в условиях экстремальности и определения роли провизора в сложившейся ситуации.

В процессе исследования использовались методы исторического, системного, фармако-экономического анализов, формально-логического моделирования, математической статистики, графического анализа, экспертных оценок.

Методический подход включает исследование и разработку следующих компонентов:

1. Проектирование организационной структуры и принципов управления лекарственным обеспечением пострадавших в условиях чрезвычайной ситуации.
2. Медико-фармацевтический анализ оказания помощи пострадавшим в условиях ЧС на этапах медицинской эвакуации.
3. Разработка запасов и резервов ЛС и ИМН для различных учреждений и формирований, участвующих в ликвидации медицинских последствий ЧС на основе экспертных оценок и фармако-экономического анализа.
4. Управление запасами ЛС и ИМН для оказания медицинской и лекарственной помощи пострадавшим в ЧС.
5. Моделирование работы аптеки, обслуживающей пострадавших в условиях ЧС.
6. Управление фармацевтическими кадрами в условиях ЧС, их подготовка и обучение.

Построение и совершенствование системы оказания медицинской и лекарственной помощи пострадавшим в условиях ЧС возможно только на единой теоретической и методической базе. На основе системного анализа деятельности РСЧС, сложившейся практики оказания медицинской и лекарственной помощи пострадавшим, нормативных документов нами предложены принципы оказания лекарственной помощи пострадавшим в условиях чрезвычайной ситуации. Разработанная на основе этих принципов модель управления лекарственным обеспечением пострадавших в условиях ЧС включает в себя совокупность организаций, занимающихся лекарственным обеспечением населения в условиях ЧС (органы управления здравоохранением, центр медицины катастроф, управление аптечной службы, оптово-сбытовые базы, аптеки), материальные и трудовые ресурсы, запасы необходимых лекарственных средств и изделий медицинского назначения, научные знания. Оказание лекарственной помощи пострадавшим в условиях ЧС проводится в два этапа. На первом этапе лекарственная помощь оказывается из табельного оснащения медицинских формирований, прибывших в зону (очаг) поражения, а также из текущих запасов близрасположенных медицинских и аптечных учреждений, в случае необходимости прибывших в зону ЧС «аптечных летучек», которые формируются в системе СГПП «Башфармация». На втором этапе лекарственная помощь оказывается из текущих запасов ЛПУ, аптечных учреждений, аптечными складами различных форм собственности, резервами различных уровней, а также в случае необходимости другими организациями и ведомствами.

Реализация концепции лекарственной помощи в условиях ЧС нами построена на научных достижениях в области лекарственного обеспечения, создания и внедрения в практику новых лекарственных средств, автоматизации и механизации труда и т.д. [3].

Медико-фармацевтический анализ включает в себя исследование структуры определённых видов поражений, их частоты возникновения, способов лечения и необходимых лекарственных средств для оказания помощи в ЧС. Указанные лекарственные средства анализируются с точки зрения стандартов на лечение и сложившейся практики оказания медицинской помощи населению в условиях стационара в целом. Это проводится с целью выявления новых ЛС и их форм, которые необходимо включить в запасы, а также менее эффективных ЛС и лекарственных форм, которые необходимо изъять из запасов, в соответствии с рекомендациями врачей. После определения номенклатуры ЛС необходим более детальный анализ их фармако-экономических характеристик.

Фармако-экономический анализ проводится целевым образом для исследования групп лекарственных средств, необходимых при оказании лекарственной помощи населению в условиях ЧС. Запасы и резервы ЛС и ИМН должны оптимизироваться с точки зрения номенклатуры и количественных характеристик. При этом считается, что резервы формируют все ЛПУ, которые могут участвовать в оказании помощи пострадавшим в условиях ЧС. Запасы формирует служба медицины катастроф в рамках своих подразделений. Полученные резервы и запасы требуют периодического контроля на годность, списания и пополнения [1,5]. В частности, в процессе выполнения исследований, были разработаны комплекты табельного оснащения бригад специализированной медицинской помощи (БСМП) (токсико-терапевтического, ожогового, психотерапевтического и др. профилей).

Управление запасами и резервами лекарственных средств должно производиться в соответствии с требованиями нормативно-технической документации, разработанными нормативами по хранению ЛС и ИМН. Кроме этого, должны учитываться рекомендации, полученные в соответствии с положениями теории управления запасов. Также необходимо проводить оптимизацию запасов с точки зрения различных критериев (стоимость, массо-габаритные параметры, терапевтическая активность ЛС и др.). Для этого необходима разработка и внедрение информационных систем управления запасами, то есть программных комплексов типа «склад». Авторами разработано программное обеспечение в системе Delphi, которое осуществляет подбор и оптимизацию табельного оснащения БСМП по массо-габаритным параметрам. На программу в 2004 г. получено свидетельство о регистрации в ФИПС.

Аптеки, которые участвуют в лекарственном обеспечении пострадавших в условиях ЧС, должны иметь научно обоснованную систему мероприятий, выполнение которых должно обеспечить эффективную деятельность в этих условиях. Для этого необходимо осуществлять моделирование работы аптеки, обслуживающей пострадавших в условиях ЧС. Модели построены с использованием методов сетевого планирования и управления, на основе аппарата цепей Маркова, с учётом закона массового производства К. Бюхера. С точки зрения применения моделей важным является то, что моделирование позволяет получить практические рекомендации без реализации ситуаций в практической деятельности, что существенно экономит время и средства. Кроме этого, моделирование по сравнению с экспериментом является более быстрым по времени получения результатов и безопасным с точки зрения возможных последствий [3,4].

Для оперативной работы фармацевтической службы необходимо обучение фармацевтических кадров, которое должно проводиться в соответствии с утверждённой программой обучения. Программа включает действия работников в условиях ЧС и вопросы организации деятельности аптечной службы при оказании лекарственной помощи пострадавшим и населению [2].

В настоящее время авторами проводятся исследования, связанные с развитием и внедрением методического подхода в практику. Для этого подготовлен и внедрён в практику ряд разработок и публикаций научного и учебно-методического характера.

#### **Библиографический список**

1. *Разработка табельного оснащения бригады специализированной медицинской помощи службы медицины катастроф: Методическое пособие / Ибрагимова Г.Я., Насыров Р.В., Бойко Ю.В., Хафизов Н.Х. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2003. – 52 с.*
2. *Ибрагимова, Г.Я. Программа обучения фармацевтических работников по вопросам медицинской службы гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций: Методическое пособие / Ибрагимова Г.Я., Насыров Р.В., Мулюков Ф.Ф. – Уфа: Изд-во МЗ РБ, 2003. – 12 с.*
3. *Ибрагимова, Г.Я. Роль провизора в условиях чрезвычайной ситуации / Г.Я. Ибрагимова, С.Г. Сбоева // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 37-43.*
4. *Ибрагимова, Г.Я. Оценка эффективности производственной деятельности аптеки ЛПУ при оказании помощи пострадавшим в условиях ЧС / Г.Я. Ибрагимова, Р.В. Насыров // Фармация. – 2002. – № 3. – С. 39-42.*
5. *Ибрагимова, Г.Я. Лекарственная помощь при повреждении глаз в экстремальных условиях / Г.Я. Ибрагимова // Фармация. – 2004. – № 1. – С. 26-29.*

УДК 615.12 (075.8)

**С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая**

**Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа**

#### **Методические подходы к проведению ситуационного анализа**

Ситуационный анализ – это оценка полученной информации с точки зрения того, насколько обрисованная ситуация способствует или мешает фармацевтической организации (ФО) добиться успехов в достижении поставленных ранее целей.

Ситуационный анализ позволяет оценить деятельность ФО, рассмотреть её достижения и неудачи, вскрыть причины тех и других, установить компетентность сотрудников и эффективность их работы, а также ответить на многие другие вопросы. Для разработки стратегии поведения организации в конкурентной борьбе необходимо провести анализ рыночной ситуации и факторов, влияющих на интенсивность конкуренции. Поэтому нами разработана модель проведения ситуационного анализа, представленная на рис. 1.



Рисунок 1 – Модель проведения ситуационного анализа ФО

Методические подходы к проведению ситуационного анализа включают в себя три основных направления (рис. 1):

- маркетинговые исследования положения, занимаемого ФО по различным показателям;

- сравнительный анализ ближайших конкурентов;
- маркетинговые исследования предпочтений потребителей лекарственных средств (ЛС), а именно: выявление отношения к аптекам с различной формой собственности; сравнительный анализ уровня государственной и «коммерческой» ФО по различным показателям.

Более подробно остановимся на анализе положения, занимаемого ФО и её ближайшим конкурентом.

Организационно-методические подходы к анализу конкурентоспособности ФО включают в себя: составление анкет; формирование экспертной группы и проведение опроса экспертов; обработку результатов; отбор основных показателей успеха.

Методика оценки конкурентной позиции ФО по отношению к конкурентам сводится к следующему:

1. Разрабатывается перечень основных показателей определения конкурентной позиции.
2. Проставляются оценки ФО различных форм собственности по каждому показателю по шкале с диапазоном оценок от 1 до 10.
3. Присваивается каждому показателю коэффициент относительной важности  $W_j$ .
4. Рассчитывается интегральная оценка по каждому показателю и суммарная интегральная оценка по всем показателям.

Расчёт интегральной оценки проводили с использованием метода взвешенной суммы по формуле:

$$P_r = \frac{\sum_{j=1}^m W_j \times X_{ij}}{m}$$

где  $P_r$  – интегральная оценка в баллах общей конкурентной силы  $r$ -го конкурента;  $W_j$  – значение коэффициента относительной важности  $j$ -го показателя конкурентной силы;  $X_{ij}$  – оценка в баллах  $i$ -го значения  $j$ -го показателя конкурентной силы;  $W_j X_{ij}$  – оценка в баллах конкурентной силы  $r$ -го конкурента по  $j$ -му показателю.

5. Общий вывод о конкурентной позиции ФО и каждого конкурента.

Исследования проводили на базе ЦРА № 42 г. Янаула Республики Башкортостан. В анкетировании приняли участие 7 экспертов (при заданном нами уровне доверительной вероятности 95% число экспертов может колебаться от 5 до 15) [1,2]. Это: зав. аптекой ЦРА № 42, 2 заместителя заведующего ЦРА № 42, старший провизор, заведующие отделами ОГЛФ и РПО и заведующая безрецептурным отделом. Средний возраст экспертов составил 43 года, средний стаж работы 22 года. Все это свидетельствует о высокой компетентности экспертной группы в исследуемой области.

Оценку достоверности полученных данных мы проводили путём расчёта средней ошибки средней арифметической и определения доверительного интервала при вероятности безошибочного прогноза  $p=95\%$ .

На первом этапе экспертам было предложено определить положение своей организации на фармацевтическом рынке, на втором – положение конкурентов по следующим показателям (рис. 1):

- Географический масштаб деятельности;
- Доля рынка по реализации фармацевтической продукции;
- Уровень развития сбытовой сферы;
- Уровень развития сервиса;
- Возможность проведения рекламы;
- Квалификация персонала;
- Наличие обратной связи с потребителем.

Средняя оценка (в баллах) по каждому показателю и суммарная оценка конкурентной силы ФО разных форм собственности представлены в табл. 1.

Проведённый анализ показал, что деятельность ЦРА № 42 сосредоточена на локальном (местном) рынке. В своем районе аптека имеет высокую долю рынка по реализации фармацевтической продукции (30-50%). ЦРА № 42 обслуживает население г. Янаула и Янаульского района, всего 51523 человек, из них 28447 городского и 23076 сельского населения. Также аптека обеспечивает медикаментами, в том числе экстермпорально изготовленными лекарственными формами (растворы для инъекций, для наружного и внутреннего применения, мази, порошки и др.) все лечебно-профилактические учреждения района: Янаульскую ЦРБ на 460 коек, участковые больницы, детскую, стоматологическую поликлиники, ФАПы, здравпункты.

Анализ уровня развития сбытовой сети аптеки показал, что он находится на высоком уровне (т.е. число торговых точек больше 20).

Таблица 1 – Средняя оценка в баллах (при вероятности безошибочного прогноза P=95%)

Ключевые факторы	Средняя оценка в баллах (при вероятности безошибочного прогноза P=95%)	
	г. Янаул	
	Государственная ФО ЦРА № 42	ФО с привлечением частного капитала
1. Географический масштаб деятельности	1,9±0,8	2,1±0,4
2. Удельный вес, занимаемый ФО на рынке по реализации ЛС в Янаульском районе	8,4±2,4	4,3±1
3. Уровень развития сбытовой сети в Янаульском районе	5,4±0,4	2,6±1,4
4. Возможности проведения рекламы	1,6±0,8	4,3±1,2
5. Наличие обратной связи с потребителями	2,4±0,4	2,1±0,4
6. Уровень развития сервиса	2,4±0,4	3,1±1,2
7. Квалификация персонала	7,4±4,4	2,4±0,4
<b>Интегральная оценка</b>	<b>29,5</b>	<b>20,9</b>

Возможности проведения рекламы были оценены как низкие (т.е. могут проводить только информационную рекламу, в основном на месте продажи).

Обратная связь с потребителями аптеки (т.е. анализ жалоб и предложений, опрос их предпочтений) налажена периодически.

Уровень развития сервиса был оценен экспертами как низкий (т.е. нет возможности заказа редких лекарств, доставки на дом и т.д.).

Таким же образом проводится исследование ближайших конкурентов. По оценке экспертов ЦРА основной рынок деятельности аптеки конкурентов сосредоточен на региональном уровне, т.к. аптечная сеть конкурентов является одной из самых развитых и перспективных. Она имеет множество аптечных пунктов, в том числе в Янаульском районе, деятельность которых связана с локальным (местным) фармацевтическим рынком.

Удельный вес аптечного пункта конкурентов на фармацевтическом рынке г. Янаула по реализации фармацевтической продукции эксперты ЦРА оценили как средний (10-30%), число торговых точек от 5 до 10.

Возможности проведения рекламы были оценены как средние (т.е. могут проводить информационную рекламу, а также поддерживающую или агрессивную), в основном, это реклама на месте продажи, а также через СМИ.

Уровень обслуживания клиентов у конкурентов большинство экспертов (71%) оценили как средний. При этом обратная связь с потребителями налажена периодически. По мнению экспертов, основные стимулы, которые использует аптека – конкурент для привлечения потребителей, это широкий ассортимент (все эксперты), а также низкие цены (3 эксперта).

При оценке показателей качества товара конкурентов большинство экспертов отметило преобладание препаратов зарубежного производства, наличие аналогов, внешнее оформление. Персонал был оценён как среднеквалифицированный.

Проведённый анализ конкурентоспособности ФО разных форм собственности с использованием метода взвешенной суммы, позволил рассчитать общую интегральную оценку прочности конкурентной позиции ФО. Значение интегральной оценки представлено в табл. 1.

Для характеристики прочности конкурентной позиции ФО по отношению к основному конкуренту нами выделены 4 уровня конкурентной позиции: очень высокий, высокий, средний, низкий [1].

Характер конкурентной позиции и условия отнесения к ним (в баллах) представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Характер конкурентной позиции и условия отнесения к ним ФО

Уровень конкурентной позиции	Условия отнесения ФО к уровню конкурентной позиции, баллы
1. Очень высокий	более 54
2. Высокий	42-54
3. Средний	30-42
4. Низкий	менее 30

Из табл. 1 и 2 видно, что государственная ФО (ЦРА № 42), имеющая общую интегральную оценку 29,5 баллов, относится к низкому уровню конкурентной позиции. ФО с привлечением частного капитала (основной конкурент) также относится к данному уровню и имеет интегральную оценку 20,9 балла.

Поскольку государственная и «коммерческая» ФО находятся на одном уровне конкурентной позиции, то конкуренция между ними будет проявляться очень остро.

Таким образом, проведение ситуационного анализа необходимо для выработки стратегии, способной улучшить положение ФО и повысить её конкурентоспособность в будущем.

#### **Библиографический список**

1. *Стратегический маркетинг: Учебник / Под ред. Р.А. Фатхутдинова. – М.: Инфра-М, 2004. – 452 с.*
2. *Харченко, Л.П. Статистика: Учебное пособие / Харченко Л.П., Долженко В.Г., Ионин В.Г. – М.: Инфра-М, 2001. – 384 с.*

УДК 615.2/3.03:001.92:614.23

**И.В. Иванова, А.Э. Авакян, О.А. Иванова**

Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения, г. Москва

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России, г. Москва

### **Современные проблемы информированности врачей о фармакотерапии в условиях фармацевтического рынка**

В условиях формирования фармацевтического рынка и реформы системы лекарственного обеспечения необходимость оптимизации информационного обеспечения специалистов отрасли является одним из основных направлений развития отечественного здравоохранения [3,4,6,8,9].

В настоящее время на рынке лекарственных препаратов представлено огромное количество зарегистрированных лекарственных средств (ЛС), преимущественно за счёт импортных: число предлагаемых к реализации наименований ЛС в России достигает 18 тысяч, что почти в 3 раза превышает число зарегистрированных препаратов к началу 1992 г. [7]. Примерно 70% препаратов, присутствующих сейчас на фармацевтическом рынке России, 10-12 лет назад вообще не были известны отечественным врачам. Кроме того, проблема рационального выбора ЛС осложняется тем, что на фармрынке представлено большое число препаратов-аналогов, выпускаемых под разными коммерческими названиями различными фармацевтическими фирмами, что ещё в большей степени затрудняет ориентацию не только практических врачей, но и профессиональных клинических фармакологов, провизоров и фармацевтов.

От того, насколько правильно подобраны препараты для проведения терапии, зависит здоровье, а порой и жизнь больных. Анализ применения 50 наиболее часто используемых в России препаратов показывает, что 40% из них оказываются либо неэффективными, либо недостаточно безопасными, тогда как мировая медицина знает их более действенные и безопасные аналоги. Согласно данным статистики примерно в 20-25% случаев наши врачи назначают неэффективные и (или) устаревшие лекарства; примерно столько же приходится на назначение токсичных лекарств, препаратов с плохой переносимостью [1,5].

С целью изучения уровня информированности врачей по вопросам рациональной лекарственной терапии, о новых ЛС, современных зарубежных методах лечения больных и механизмах действия импортных лекарственных препаратов, а также основных источников и способов получения этой информации проведен социологический опрос практикующих врачей разных специальностей путем анкетирования на базе различных типов лечебно-профилактических учреждений 4 территорий России: гг. Курск, Москва, Оренбург и Вологодской обл. Совокупный информационный массив составлял 369 анкет. Был проведен анализ самооценки знаний врачей по вопросам рациональной фармакотерапии.

Использовалась специально разработанная анкета для врачей, включающая 24 вопроса. Все вопросы анкеты являлись прямыми – направленными на получение непосредственной информации. Число вопросов и их сложность ограничивались временем заполнения анкеты: 15-20 мин. (по истечении этого времени снижается внимание респондента и уменьшается его желание давать объективные ответы).

Для динамического анализа некоторых параметров, включённых в анкету, были использованы идентичные вопросы, содержащиеся в анкетах при опросе врачей в 1994-1997 гг. [6].

Данные социологического опроса показали, что 58,4% врачей, работающих в различных ЛПУ, знают о современных зарубежных методах лечения больных с хронической патологией, однако более 18,9% опрошенных не знают о зарубежном опыте лечения, а остальные (22,7%) – затруднились ответить на данный вопрос. 87,8% врачей знают о существовании Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, а о существовании Государственного реестра новых медицинских технологий известно менее половины (46,7%) опрошенных респондентов.

Оказалось, что врачебный стаж не влияет на уровень знания врачами методов лечения, принятых в других странах. Одинаково компетентными в данном вопросе считали себя молодые специалисты со стажем до 5 лет и врачи, имеющие за плечами 20-30 лет практической работы. Независимость двух признаков – общего врачебного стажа и знания современных зарубежных методов лечения – даёт основание предположить, что врачи имели в виду, вероятно, не владение новыми медицинскими технологиями диагностики, профилактики и лечения, а поверхностное знакомство с методами лечения.

Если врач не пополняет каждые 1,5-2 года свои знания в области фармакологии, он быстро отстаёт практически во всех медицинских специальностях. В 1995 г. почти 40 % врачей при опросе отметили, что им не знакомы современные схемы лечения, применяемые в других странах при курации хронических больных, в 2002 г. число таких врачей уменьшилось (18,9%), но даже то, что каждый пятый специалист не знает о современных методах лечения свидетельствует о невысоком уровне нашего здравоохранения и медицинского образования. Результаты, следующие из анализа мнений самих врачей, которые достаточно самокритично оценивают собственные знания, по всей вероятности, близки к реальности.

Неудовлетворительный уровень знаний врачей по рациональной фармакотерапии способствует росту заболеваемости и смертности населения страны. Эффективность лекарственного лечения зависит от умения врача подобрать для конкретного больного более адекватный препарат среди всего многообразия ЛС с учётом индивидуальных особенностей пациента. Во избежание возможных отрицательных проявлений фармакотерапии врачу необходимо знание вопросов комбинированного и последовательного назначения лекарств. Без таких знаний врач назначает лекарства, не учитывая индивидуальную реактивность больного, отягощённость его соматического фона, взаимодействие лекарств между собой и многое другое. Многообразие воздействий, количество применяемых препаратов приобретает лавинообразный характер в такой мере, что зачастую специалисту трудно принять решение о наиболее рациональном подходе к терапии различных заболеваний.

Опросы врачей за последние годы показали, что ситуация в отношении знаний о механизме действия современных ЛС с каждым годом растёт. Например, в г. Москве в 1994 г. лишь 10,6% врачей указали, что они достаточно полно владеют информацией о современных лекарственных препаратах [5], а в последующие годы таких врачей стало уже почти в 2,5 раза больше, такая же картина наблюдается и в целом по стране (табл. 1).

**Таблица 1 – Распределение врачей в зависимости от полноты знаний о механизме действия современных лекарственных препаратов, 1996 и 2002 гг., %**

Годы	Владею достаточно	Владею частично	Практически не владею
1996	24,4	67,0	8,6
2002	23,6	71,5	4,9

На вопрос о владении врачами знаниями механизма действия лекарств только 23,6% врачей ЛПУ различных регионов России оценили свой уровень фармакотерапевтической компетентности как вполне достаточный. В незнании механизма действия лекарств на организм признались около 5% опрошенных. Основная часть респондентов (71,5%) спрятались за стыдливой формулировкой «частично владею знанием». Следовательно, только четверть врачей в состоянии оказать адекватную и эффективную лекарственную помощь больным.

Среди специалистов, работающих от 1 до 10 лет, более половины врачей, по их собственной оценке в 2002 г. уверены в своих знаниях механизма действия лекарств.

Наиболее высоко оценивают свой уровень знаний по фармакотерапии врачи областных больниц (41,7% врачей владеют знанием механизма действия лекарств) и врачи клиник медицинских ВУЗов (34,6%).

Чтобы ориентироваться в море фармацевтической информации, врач должен постоянно пополнять и актуализировать свою собственную базу знаний о ЛС для проведения клинически эффективной лекарственной терапии.

Результаты проведённого анкетирования врачей показали, что уменьшается доля врачей, не получающая регулярно справочной информации на новые лекарства (табл. 2).

**Таблица 2 – Распределение врачей в зависимости от регулярности получения справочной информации на новые лекарства, 1996, 2002 гг., %**

Годы	Регулярно	Не регулярно	Не получаю
1996	29,1	65,8	5,1
2002	46,6	47,2	6,2

В г. Москве в 1994 г. лишь 5,6% врачей регулярно получали информацию о новых ЛС [6], к 2002 г. их количество сократилось в 8 раз (47,4%).

Однако следует отметить, что для получения информации о новых препаратах следует затратить достаточно много времени, и доля врачей, указывающих на это, с 1996 г. не уменьшилась (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты опроса врачей о получении информации о новых лекарствах, 1996, 2002 гг., %

Получение информации	1996 год	2002 год
Затрачиваю много времени	71,7	74,0
Отказывают в получении достоверной информации	0,8	2,5
Информация платная	2,5	2,5
Не пытаюсь получить информацию, пользуюсь известными ЛС	25,0	21,0

В настоящее время информацию о ЛС можно почерпнуть в специализированных медицинских изданиях, в которых велика доля публикаций, посвященных ЛС. Другая возможность познакомиться с новыми ЛС – посещение симпозиумов, конгрессов, конференций, проводимых различными обществами специалистов. И, наконец, существуют электронные системы, из которых можно почерпнуть сведения о любом лекарстве.

Анализ информационных источников, которыми пользуются медицинские работники при назначении и использовании ЛС, показал, что подавляющее число опрошенных (81%) в своей работе используют коммерческие издания (справочник «Видаль», РЛС), в которых содержится информация о ЛС, представляемая фармацевтическими компаниями; большое количество зарегистрированных в России ЛС в них не попадают [2]. По данным этих же авторов, Государственным реестром ЛС, Федеральным руководством для врачей по использованию ЛС, содержащим достоверную информацию о ЛС, пользуются чуть более половины (52%) опрошенных.

Одним из способов получения информации являются компьютерные технологии. Только 5% врачей используют компьютер для получения информации о больном, диагностике и лечении заболеваний, а 2% врачей обращаются к компьютерным базам данных в поисках информации о ЛС [6,10].

Основными источниками медицинской информации наряду с библиотечными ресурсами становятся базы данных на компакт-дисках, представленные в Интернете электронные версии журналов, медицинские конференции, специализированные базы данных, медицинские серверы и сайты. Многообразие такой информации несет в себе опасность получения необъективных, тенденциозных и конфликтных данных, что подрывает доверие врача к этим источникам информации в целом.

В то же время, несмотря на многообразие источников информации, проблема физической доступности для практикующих врачей достоверной качественной медицинской информации как международных (Cochrane Library, UpToDate, MDConsult, PubMed), так и российских ([www.sdnav.ru](http://www.sdnav.ru), [www.consilium.ru](http://www.consilium.ru), [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru) и др.) остаётся достаточно актуальной. Некоторые принципиально новые разделы здравоохранения (медицинские телеконференции, телемедицина) в России только начинают развиваться. Лишь 15% медработников используют в своей работе базу данных библиотеки «Кокран» и 27% – «Медлайн», содержащие достоверную информацию об эффективности и безопасности применяемых медицинских технологий и ЛС [2]. Столь низкая частота использования этих баз данных наряду с государственными справочными изданиями обусловлена, в основном, отсутствием у врачей компьютеров и возможности выхода в Интернет, малым тиражом издания.

Другой возможностью обменяться научными достижениями, получить быстро обновляющуюся информацию являются научные симпозиумы, конгрессы, которые, по нашим данным, посещают 40% врачей, почти 58% врачей участвуют в заседаниях научных обществ, более 80% специалистов бывают на лекциях практических врачей. Как показывают данные социологического опроса, наиболее эффективными являются сообщения о результатах современных исследований, озвученные в небольших коллективах [1].

Уровень знаний врачей связан как с отсутствием технических возможностей доступа к информационным ресурсам, не получением периодических медицинских изданий и другой литературы по специальности в учреждениях здравоохранения, а также с невозможностью врачей самостоятельно приобрести всё это. По данным социологического опроса врачей, в 1997 г. 37,5%, а в 2002 г. 32,8% из них отметили, что не могут подписаться и купить необходимые им профессиональные медицинские издания из-за недостатка материальных средств, а это приводит к тому, что специалисты теряют возможность получать знания, без которых утрачивается их квалификация.

Практические врачи всегда отдают предпочтение кумулятивной, краткой и конкретной по содержанию информации. В опросах врачи, работающие в различных типах лечебно-профилактических учреждений, придали вторичным источникам информации значительно более высокий балл, чем оригинальным статьям из периодических журналов.

В практической деятельности для большинства врачей основным источником информации об эффективности тех или иных ЛС, как правило, являются рекламные проспекты фирм, а также данные, представляемые на многочисленных симпозиумах и лекциях, организованных фирмами-производителями. Интересно, что каждый третий врач (36%) получает информацию о лекарствах непосредственно от представителей фармацевтических фирм и довольно часто становится пропагандистом данного препарата [10]. Однако между рекламными объявлениями о лекарстве и данными о его истинной эффективности нельзя ставить знак тождества.

Сегодня значительный вклад в нерациональное использование ЛС вносят фармацевтические компании, тратящие огромные деньги на продвижение своих препаратов на рынок и не соблюдающие этические критерии

ВОЗ. Их влияние проявляется через формирование общественного мнения посредством рекламы, предоставление медицинским работникам не вполне объективной или неполной информации о ЛС. Однако врач должен опираться в практической деятельности не на рекламу предприимчивых фирм, а на свой практический опыт и знания фармакотерапии.

Опросные данные показывают, что более половины врачей (61,4%) в г. Москве и практически половина (46,7%) врачей в регионах отрицательно оценивают рекламу лекарственных препаратов для лечения и профилактики в средствах массовой информации, но в то же время четверть врачей (25,5%) считают рекламу единственным доступным источником информации для населения.

Таким образом, результаты социологического опроса практических врачей показали, что, несмотря на значительное увеличение числа периодических медицинских изданий, научных и практических конференций, медицинских ресурсов Интернета, информационное обеспечение врачей существенно не улучшается.

Результаты, полученные на основании ответов врачей, свидетельствуют о необходимости повышения знаний практических врачей по вопросам рациональной лекарственной терапии.

При существующем положении внедрение принципа выбора медицинских технологий и лекарственных средств, базирующегося на анализе клинических исследований, медицине доказательств, стратегии использования государственных источников информации о применении медицинских вмешательств в значительной степени затруднено.

Несмотря на действующую в стране перманентную систему аттестации и повышения квалификации, большинство врачей, судя по их собственным оценкам, оказываются некомпетентными в вопросах лекарственной терапии. В значительной степени это связано с тем, что существующие программы подготовки врача недостаточно внимания уделяют методам поиска и оценки качества медицинской информации, а также с недоступностью для многих врачей компьютеров и возможности выхода в Интернет, малым тиражом достоверных государственных справочных изданий.

В сложившихся условиях чрезвычайно важным является внедрение системы рациональной лекарственной терапии в повседневную клиническую практику, одним из инструментов которой являются: формулярная система, Федеральное руководство для врачей по использованию ЛС, стандарты по диагностике и лечению больных с теми или иными заболеваниями. В крупных региональных учреждениях необходимо создание доступной всем подконтрольным учреждениям здравоохранения информационной базы данных по рациональной фармакотерапии, новым ЛС, побочным эффектам.

Следует также пересмотреть программы последипломного обучения специалистов с акцентом на вопросы лекарственной терапии, привлекая для этого передовые информационные технологии. Внедрение в повседневную работу врача компьютерных баз данных позволит контролировать сделанные им назначения лекарственных средств, отменять препараты при наличии явных противопоказаний к их применению или отсутствию доказательств эффективности их использования.

Кроме того, необходимо создание и развитие службы клинического фармаколога, основные обязанности которого в больнице заключаются в отслеживании и анализе случаев нежелательных побочных эффектов от применения ЛС, причин ошибок врачей, связанных с неправильным использованием лекарственных препаратов.

Одним из ключевых факторов успешного внедрения системы рационального выбора и использования медицинских технологий и ЛС в практическое здравоохранение является создание и реализация на уровне Минздрава России, органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, медицинских учреждений единых механизмов, закрепленных в нормативных документах, позволяющих обеспечить выбор наиболее эффективных, безопасных, экономически оправданных медицинских вмешательств и лекарственных средств для лечения большинства заболеваний.

#### **Библиографический список**

1. Белоусов, Ю.Б. Выбирать лекарство непросто / Ю.Б. Белоусов // *Фармацевтический вестник*. – 2004. – № 6 (327). – С. 16-17.
2. Воробьев, П.А. Важнее всего – результаты исследований / П.А. Воробьев, М.В. Сура // *Фармацевтический вестник*. – 2004. – № 6 (327). – С. 22.
3. Вялков, А.И. Проблемы и перспективы реформирования здравоохранения / Вялков А.И., Щетин В.О. – М.: ГЭОТАР МЕД. – 2001. – 224 с.
4. Гаспарян, С.А. Страницы информатизации здравоохранения России / Гаспарян С.А., Пашкина Е.С. – М., 2002. – 304 с.
5. Зырянов, С.К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня и завтра / С.К. Зырянов // *Фарматека*. – 2003. – № 3. – С. 13-17.
6. Какорина, Е.П. Социально-гигиенические особенности формирования здоровья населения в современных условиях: Дис. ... д-ра. мед. наук / Е.П. Какорина. – М., 1999. – 372 с.
7. Копачевская, С.В. О некоторых проблемах фармацевтического рынка и задачах фармацевтической инспекции Минздрава России / С.В. Копачевская // *Итоги работы органов и учреждений здравоохранения в 2002 году и меры по повышению качества медицинской помощи населению: Сб. докл.* – М., 2003. – С. 167-174.

8. Кудрин, В.С. Концептуально-методологические и организационные основы оценки медицинской деятельности: Монография / В.С. Кудрин. – Оренбург, 2003. – 266 с.
9. Кузнецов, П.П. Информационно-аналитическое обеспечение управления ресурсами здравоохранения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.П. Кузнецов. – М., 2003. – 48 с.
10. Максимова, Т.М. Врач в потоке информации / Т.М. Максимова // Ремедиум. – 2001. – № 12 (58). – С. 3-8.

УДК 615.2:658.843:616-052(470.45)

**Л.В. Ивченко**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград  
Департамент здравоохранения администрации Волгограда, г. Волгоград

### **Особенности льготного лекарственного обеспечения населения г. Волгограда**

Снижение уровня государственного финансирования здравоохранения и лекарственного обеспечения требует использования новых подходов к организации фармацевтической помощи льготным категориям граждан.

Проведён экономический анализ отчётов муниципальных социальных аптечных предприятий г. Волгограда по отпуску льготных и бесплатных лекарственных средств (ЛС) за десять месяцев 2004 г.

**Результаты.** По состоянию на 01.10.2004 право на получение льготных и бесплатных медикаментов в г. Волгограде имеют 230 тыс. человек, что составляет 22,25% от общей численности проживающих на территории муниципалитета граждан.

Для обеспечения доступности и адекватности получения лекарственной помощи населению администрацией Волгограда принято постановление от 14.03.2001 № 260 «Об упорядочении системы обеспечения декретированных категорий населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», которым определён перечень аптечных предприятий, обеспечивающих льготными и бесплатными медикаментами жителей города. По инициативе управления лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения администрации г. Волгограда с 2000 года введена система персонифицированного учёта граждан, имеющих право на льготы по лекарственному обеспечению, а также внедрена система закупок лекарственных средств и изделий медицинского назначения из средств бюджета города исключительно на конкурсной основе или путём запроса котировки цен. Создана система контроля цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения путём согласования цен при закупках медицинскими учреждениями. Снижен уровень предельной снабженческо-сбытовой надбавки до 15%.

Таким образом, системный и комплексный подход к проблеме обеспечения ЛС льготных категорий граждан г. Волгограда позволяет и в условиях недофинансирования улучшить обеспечение больных жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами.

По итогам десяти месяцев 2004 года на медикаментозное обеспечение жителей города-героя Волгограда из всех уровней бюджетов поступило 70,5 млн. руб. Финансирование на обеспечение льготными медикаментами поступает по нескольким программам:

1. По районным целевым программам из бюджета города «Льготное медикаментозное обеспечение» – 48,2 млн. руб.
2. По ФЗ «О ветеранах» – 7,7 млн. руб.
3. По ФЗ «О социальной защите инвалидов в РФ» – 14,6 млн. руб.

Кассовый расход на одного «льготника» в месяц составил:

1. По районным целевым программам города Волгограда «Льготное медикаментозное обеспечение» – 46,84 руб.
2. По ФЗ «О ветеранах» – 14,48 руб.
3. По ФЗ «О социальной защите инвалидов в РФ» – 20,14 руб.

Эти данные свидетельствуют о том, что получаемых бюджетных средств явно недостаточно для удовлетворения потребности декретированных категорий граждан в льготных и бесплатных ЛС.

Изначально заложенный в нормативных документах на федеральном уровне «механизм возмещения» социальным аптечным предприятиям денежных средств, затраченных на приобретение по льготным и бесплатным рецептам ЛС, изымает из их оборота собственные средства этих предприятий, так как аптека сначала приобретает ЛС, затем выставляет счета на возмещение денежных средств. Денежные средства за отпущенные на льготных условиях ЛС поступают спустя два-три месяца, в связи с чем в социальных аптечных предприятиях наблюдается постоянный дефицит в собственных оборотных средствах. Это не может не сказаться на финансово-экономическом состоянии аптечных предприятий, которые, будучи коммерческими предприятиями, вынуждены отвлекать собственные оборотные средства и пользоваться кредитами банков для обеспечения больных жизненно необходимыми лекарственными средствами.

Дополнительно для улучшения льготного обеспечения ЛС социально незащищённых и малоимущих граждан постановлением Главы Администрации Волгоградской области от 13 мая 2004 года № 409 «О Порядке использования средств целевого бюджетного фонда «Лекарственный фонд Волгоградской области» был создан лекарственный фонд, из которого городу Волгограду было выделено 6,8 млн. руб. Таким образом, за счёт средств целевого бюджетного фонда было обеспечено бесплатными ЛС 5 823 человека, состоящих на учете в органах социальной защиты населения как малоимущие и социально незащищенные граждане.

Из вышеизложенного следует, что для решения социальных проблем населения и экономических задач конкретного аптечного предприятия необходимость перестройки системы льготного обеспечения назревала давно. Можно предполагать, что принятие Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ «О внесении изменений в законодательные акты РФ и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием ФЗ «О внесении изменений и дополнений «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации» и переход к «монетизации», то есть замене натуральных льгот денежной компенсацией будет способствовать решению этой проблемы.

УДК 615.256.3:614.27].036.2

**О.Г. Ивченко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение критериев выбора потребителей контрацептивных лекарственных средств**

В системе охраны здоровья населения в настоящее время большое внимание уделяется проблеме планирования семьи, как необходимому элементу первичной медицинской помощи. Планирование семьи заключается в контроле репродуктивной функции с учётом возраста, состояния здоровья, материальных возможностей родителей, оптимальных интервалов между родами. Необходимым условием для реализации этих целей является совершенствование лекарственного обеспечения современными контрацептивными средствами, прежде всего гормональными контрацептивами, которые являются наиболее надёжными и применяемыми в мире средствами планирования семьи [1,2].

Нами проведено изучение факторов, которые оказывают наибольшее влияние на выбор потребителями конкретного контрацептивного средства. При этом мы изучали конечных потребителей методом анкетирования – было собрано 250 анкет среди посетительниц женских консультаций, кабинетов планирования семьи и аптек. Одновременно проводился опрос промежуточных потребителей – врачей женских консультаций и кабинетов планирования семьи, так как в 65% случаев применение контрацептивных средств осуществлялось по рекомендации врача. Кроме того, мы опрашивали аптечных работников, осуществляющих отпуск этих лекарственных средств и способных оценить мотивы конечного выбора потребителя. Всего для проведения исследования было отобрано 38 анкет врачей и 35 анкет провизоров.

Изучение параметров конкурентоспособности, которые послужили критериями выбора конечных и промежуточных потребителей контрацептивных средств, проводилось методом ранжирования. Результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты изучения критериев выбора контрацептивных средств**

Факторы конкурентоспособности	Ранг по степени важности		
	для конечных потребителей	для промежуточных потребителей	
		врачей	провизоров
1. Высокая эффективность	1	1	1
2. Простота использования	3	3	2
3. Побочные действия и противопоказания	2	2	3
4. Форма выпуска	7	7	6
5. Способ применения	5	5	5
6. Престиж торговой марки	—	10	9
7. Цена	4	4	4
8. Взаимодействие с другими ЛС	—	6	8
9. Условия применения (помощь врача)	6	7	8
10. Необходимость мед. контроля	—	9	10

В результате обработки полученной информации выяснилось, что самое главное свойство для потребителей контрацептивных средств – высокая эффективность. Второе и третье место с небольшой разницей в баллах заняли соответственно отсутствие побочных действий и противопоказаний и простота использования. Низкая цена заняла только четвёртое место по степени важности. Далее для большинства опрошенных следуют способ и условия применения (то есть, необходима врачебная помощь или можно использовать самостоятельно), форма выпуска и упаковка. Надо отметить, что наибольшая надёжность и другие свойства, признанные наиболее важными, при правильном применении характерны прежде всего для гормональных контрацептивных средств [3].

Большинство опрошенных (79%) признали недостаточную информированность в вопросах контрацепции. Среди источников информации о противозачаточных средствах по мнению респондентов наиболее предпочтительными 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.

При совмещении основных демографических характеристик конечных потребителей с их отношением к гормональной контрацепции прослеживаются следующие закономерности:

1. с ростом доходов применение гормональных контрацептивов растёт; наиболее часто их применяют женщины, ежемесячный доход которых превышает прожиточный минимум на члена семьи;
2. уровень женщин, применяющих гормональные контрацептивы, среди жителей городов выше, чем в сельской местности;
3. с ростом уровня образования растёт осведомлённость женщин о современных средствах контрацепции и доля применения гормональных контрацептивов;
4. женщины в возрасте старше 35 лет более консервативны во взглядах на современные методы контрацепции, особенно гормональные. Так среди свойств контрацептивных средств на первое место они ставят не надёжность, а простоту использования, низкую цену. И напротив, женщины до 25 лет гораздо меньше подвержены предрассудкам в этой области и чаще высказывают намерение воспользоваться этим методом контрацепции.

Результаты исследования позволили конкретизировать приоритетные критерии выбора контрацептивных средств, использование которых способствует оптимизации формирования ассортимента этой группы лекарственных средств.

#### **Библиографический список**

1. Кныш, О.И. *Методологические основы фармацевтического маркетинга в вопросах планирования семьи* / О.И. Кныш, О.А. Васнецова. – Тюмень: Софтдизайн, 1998. – 350 с.
2. Мануилова, И.А. *Актуальные проблемы планирования семьи* / И.А. Мануилова // *Аптека и больница*. – 1996. – № 2-3. – С. 18-21.
3. Пучинина, Т.Н. *Анализ рынка контрацептивных средств* / Т.Н. Пучинина, С.В. Синотова // *Фармация в XXI веке: инновации и традиции: Тез. докл. Междунар. конф. 7-8 апреля 1999 г.* – СПб., 1999. – С. 116.

УДК 615.838:658.1(470.6)

**Т.И. Кабакова, В.В. Кулик, В.В. Гацан, А.Г. Скибо, В.Ф. Галицкий, С.Б. Давидов**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Финансовая устойчивость бюджетных учреждений здравоохранения как один из основных показателей конкурентоспособности**

Основой анализа является выявление динамики изменений соотношения различных источников финансирования санаторно-курортного (или какого-либо другого лечебно-профилактического) учреждения. В настоящее время многие лечебно-профилактические учреждения вынуждены применять элементы рыночной экономики в своей хозяйственно-финансовой деятельности. Это объясняется недостаточным финансированием их деятельности за счёт средств бюджета на фоне достаточно высокой потребности в качественной медицинской помощи и ограниченным набором гарантированных медицинских услуг, оказываемых населению. Поэтому различные типы бюджетных лечебно-профилактических учреждений оказывают платные медицинские услуги.

Данное своё право ведомственные санаторно-курортные учреждения реализуют путём оказания платных лечебно-диагностических услуг тем категориям населения, которые не могут получить в здравницах отдых и лечение за счёт бюджетных средств. Кроме этого, возможным внебюджетным источником финансирования является спонсорская помощь или инвестиции партнеров по хозяйственно-финансовой деятельности. Таким образом, ведомственные санаторно-курортные учреждения имеют 2 основных источника финансирования – бюджетные и внебюджетные средства (например, целевые средства и безвозмездные поступления; средства, полу-

ченные от предпринимательской деятельности; средства, полученные от государственных внебюджетных фондов и т.д.).

Чем больший удельный вес в структуре источников финансирования учреждения имеют внебюджетные источники, тем более независимой от финансовых возможностей государства является деятельность здравницы.

Исследование выполнено на базе санаторно-курортных учреждений Северо-Кавказского военного округа (СКВО), расположенных в гг. Ессентуки, Кисловодск, Пятигорск. Материалами анализа служили годовые формы бухгалтерской отчетности за 2000-2003 гг. и отдельные материалы бухгалтерского учёта.

Нами на основе логического метода исследования разработан набор аналитических коэффициентов для оценки структуры источников финансирования санатория, при этом учитывалось наличие самостоятельных разделов в пассиве баланса исполнения сметы доходов и расходов (Форма № 1), их экономическое содержание и значение для принятия оперативного управленческого решения. Для проведения экспресс-оценки финансового состояния санаторно-курортного учреждения были отобраны следующие коэффициенты:

- коэффициент средств из внебюджетных источников ( $K_1$ );
- коэффициент соотношения средств внебюджетных и бюджетных источников финансирования ( $K_2$ );
- коэффициент удельного веса средств целевого назначения ( $K_3$ );
- коэффициент удельного веса кредиторской задолженности ( $K_4$ ).

Коэффициент средств из внебюджетных источников ( $K_1$ ) позволяет определить, какой удельный вес в источниках финансирования приходится на внебюджетные средства:

$$K_1 = \frac{\text{Сумма средств из внебюджетных источников}}{\text{Всего источников финансирования}} \quad (1)$$

Данный коэффициент не имеет какого-либо нормативного значения, однако увеличение его значения следует расценивать как положительный фактор хозяйственно-финансовой деятельности санаторно-курортного учреждения.

Коэффициент соотношения средств внебюджетных и бюджетных источников финансирования ( $K_2$ ) показывает, сколько средств из внебюджетных источников приходится на 1 руб. бюджетных средств:

$$K_2 = \frac{\text{Средства из внебюджетных источников}}{\text{Бюджетные средства}} \quad (2)$$

Значение  $K_2$  изучают в динамике, т.к. нормативное значение не может быть установлено. Рост коэффициента соотношения средств из внебюджетных и бюджетных источников оказывает положительное влияние на финансовое состояние учреждения.

Коэффициент удельного веса средств целевого назначения ( $K_3$ ) показывает, какую долю в общей сумме средств учреждения составляют фонды и средства целевого назначения. Рассчитывают коэффициент по следующей формуле:

$$K_3 = \frac{\text{Средства и фонды специального назначения}}{\text{Общая сумма средств учреждения}} \quad (3)$$

Коэффициент удельного веса кредиторской задолженности ( $K_4$ ) позволяет определить, какой удельный вес в источниках финансирования составляет кредиторская задолженность поставщикам, подрядчикам, по оплате труда, налогам и сборам, по обязательному социальному страхованию и социальной защите населения:

$$K_4 = \frac{\text{Кредиторская задолженность учреждения}}{\text{Общая сумма средств учреждения}} \quad (4)$$

Нормативного значения данный коэффициент не имеет, его изучают в динамике [1].

Далее согласно приведённым формулам были рассчитаны значения коэффициентов, позволяющих проанализировать структуру финансов санаторно-курортных учреждений, результаты приведены в табл. 1.

Приведённый анализ структуры источников финансирования (табл. 1) позволил установить, что деятельность Пятигорского и Ессентукского курортов осуществлялась в основном за счёт средств, выделенных из бюджета, т.к. в этих здравницах коэффициент средств из внебюджетных источников невелик – не более 0,11 в анализируемом периоде.

Таблица 1 – Анализ структуры финансов ведомственных санаторно-курортных учреждений

Наименование санаторно-курортного учреждения	Значения коэффициентов			Изменения	
	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2002 г.	2003 г.
<b>Коэффициент средств из внебюджетных источников <math>K_1</math></b>					
Пятигорский центральный военный санаторий	0,05	0,09	0,08	+0,04	-0,01
Ессентукский центральный военный санаторий	0,08	0,11	0,07	+0,03	-0,04
Кисловодский центральный военный санаторий	0,23	0,49	0,55	+0,26	+0,06
<b>Коэффициент соотношения средств внебюджетных и бюджетных источников <math>K_2</math></b>					
Пятигорский центральный военный санаторий	0,005	0,10	0,08	+0,05	-0,02
Ессентукский центральный военный санаторий	0,08	0,12	0,08	+0,04	-0,04
Кисловодский центральный военный санаторий	0,29	0,97	1,25	+0,68	+0,28
<b>Коэффициент удельного веса средств целевого назначения <math>K_3</math></b>					
Пятигорский центральный военный санаторий	0,64	0,94	0,96	+0,30	+0,02
Ессентукский центральный военный санаторий	0,93	0,96	0,97	+0,03	+0,01
Кисловодский центральный военный санаторий	0,67	0,84	0,89	+0,17	+0,05
<b>Коэффициент удельного веса кредиторской задолженности <math>K_4</math></b>					
Пятигорский центральный военный санаторий	0,17	0,04	0,02	-0,13	-0,02
Ессентукский центральный военный санаторий	0,01	0,01	0,01	—	—
Кисловодский центральный военный санаторий	0,10	0,08	0,05	-0,02	-0,03

В то же время, Кисловодский центральный военный санаторий хозяйствует преимущественно из средств, поступивших из внебюджетных источников, их удельный вес в пассиве баланса у начала 2004 года составил 55% ( $K_1=0,55$ ), причём данный коэффициент имеет положительную динамику и за период 2001-2003 гг. увеличился более чем в 2 раза.

Выявленное соотношение между объёмом бюджетного и внебюджетного финансирования оказало влияние и на значение коэффициента соотношения средств бюджетных и внебюджетных источников ( $K_2$ ). Наименьшие значения этого коэффициента выявлены в результате анализа бухгалтерской отчётности Пятигорского центрального военного санатория (от 0,05 до 0,10), т.е. в анализируемом периоде в этом санатории в источниках финансирования на 1 руб. бюджетных средств приходилось всего лишь 0,05-0,10 руб. внебюджетных средств. Аналогичные результаты получены и при расчёте значений  $K_2$  по отчётным данным Ессентукского центрального военного санатория. Значительные изменения произошли в структуре источников финансирования Кисловодского центрального военного санатория. Если в 2001 г. в этой здравнице на 1 руб. бюджетных средств приходилось 0,29 руб. средств из внебюджетных источников, то в 2003 г. на 1 руб. бюджетных ассигнований приходилось 1,25 руб. внебюджетных средств. Такое привлечение ресурсов из внебюджетных источников возможно в условиях принятия гибких управленческих решений, позволяющих расширить объёмы хозяйственно-финансовой деятельности.

Если сравнить объёмы финансирования из внебюджетных источников, приходящиеся на 1 руб. бюджетных средств во всех анализируемых здравницах, то  $K_2$  санатория г. Кисловодска в 2003 г. в 15,6 раза выше, чем в санаториях г. Пятигорска и г. Ессентуки. Таким образом, Кисловодский центральный военный санаторий для ведения хозяйственно-финансовой деятельности привлекает значительно большие объёмы финансов из различных внебюджетных источников, что уменьшает его зависимость от финансирования за счёт бюджетных средств, уменьшив тем самым риск своего хозяйствования.

Как показали исследования, имеющиеся источники финансирования имеют преимущественно целевое назначение (фонд в основных средствах, фонд в малоценных предметах и т.д.), причём в течение всего анализируемого периода значение  $K_4$  для всех санаториев имеет тенденцию к росту. Следует отметить, если в начале анализируемого периода имели место различия в числовых показателях коэффициента удельного веса средств целевого назначения (максимальное его значение составляло 0,93, минимальное – 0,64), то к началу 2004 г. рассчитанные значения  $K_3$  стали сопоставимы и разница между ними не превышала 0,08.

Удельный вес кредиторской задолженности невелик, наибольшие значения  $K_4$  относятся к 2001 г. (0,17 и 0,10 соответственно по данным Пятигорского и Кисловодского центральных военных санаториев), к концу 2003 г. наибольшее значения данного коэффициента выявлено для военного санатория г. Кисловодска (0,05). Таким образом, внешние источники финансирования здравниц в виде кредиторской задолженности по расчётам с различными фондами, покупателями услуг, бюджетом, с персоналом по оплате труда не оказывают существенного влияния на финансовое состояние анализируемых здравниц, т.к. значения коэффициентов удельного веса кредиторской задолженности невелико и имеет тенденцию к дальнейшему снижению.

Расчёт аналитических коэффициентов, характеризующих структуру источников финансирования ведомственных санаторно-курортных учреждений СКВО, явившихся объектами нашего исследования, позволяет сде-

лать вывод, что наиболее устойчивым является финансовое состояние Кисловодского центрального военного санатория, так как данная здравница финансируется преимущественно из внебюджетных источников и является более конкурентоспособной.

По результатам выполненного исследования нами разработаны методические рекомендации по экспресс-анализу балансов исполнения сметы доходов и расходов бюджетных и внебюджетных источников ведомственных учреждений здравоохранения, которые прошли апробацию и внедрены в практическую деятельность ЛПУ различной ведомственной подчиненности.

#### **Библиографический список**

1. Шеремет, А.Д. Методика финансового анализа / Шеремет А.Д., Сайфулин Р.С., Негашев Е.В. – М.: ИНФРА-М, 2001. – 207 с.

УДК 614.27:657'658

**Т.И. Кабакова, Е.А. Попова, Д.Н. Светличный, К.М. Распопов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Методическое обеспечение анализа финансового состояния фармацевтического предприятия**

В настоящее время развитие и совершенствование рыночных отношений обуславливает повышение требований к оперативности и качеству принимаемых управленческих решений. Основой для выработки таких решений являются данные о финансовом состоянии организации, размере и структуре активов, находящихся в распоряжении организации, а также собственного и заёмного капитала.

Бухгалтерская информация широко используется при проведении мероприятий экономического и финансового анализа, планировании деятельности хозяйственных субъектов и прогнозировании их развития, контроле за количественными и качественными показателями предпринимательской деятельности.

В последние годы всё более широкое значение в работе менеджеров занимает эккаунтинг (accounting – система бухгалтерского учёта), основанный на детальном анализе бухгалтерского учёта и отчётности предприятия с целью принятия аргументированных управленческих решений в условиях конкуренции на фармацевтическом рынке.

Особое значение придается учётной политике фармацевтического предприятия независимо от формы собственности. Наряду с обоснованным приказом по учётной политике, необходим грамотный анализ финансово-хозяйственной деятельности, взаимодействие с налоговыми службами, которые являются принципиальными, ключевыми моментами в работе любой организации, обладающей полной самостоятельностью и выживающей в условиях острой конкурентной борьбы.

При более широком использовании элементов рыночной экономики неизбежно встаёт вопрос о применении в бухгалтерском учёте международных стандартов, в том числе по содержанию и порядку составления отчётности. Действующий баланс по форме и составу статей уже в значительной степени приближен к балансам экономически развитых стран. Несмотря на то, что в бухгалтерскую и статистическую отчётность уже внесены и вносятся некоторые изменения, в целом она ещё не соответствует потребностям управления предприятием в рыночных условиях. Отчётность предприятия не содержит какого-либо специального раздела или отдельной формы, посвящённой оценке финансовой устойчивости отдельного предприятия.

Удобство экспресс-анализа сводной финансовой отчётности состоит в доступности информационной базы анализа, так как две основные отчетные формы предприятия (бухгалтерский баланс и отчёт о прибылях и убытках) являются стандартными и обязательными к заполнению всеми юридическими лицами. Настоящие рекомендации содержат методические подходы к проведению экспресс-анализа хозяйственно-финансовой деятельности предприятия, которые опираются на фундаментальные понятия Системы национальных счетов, широко применяемой в экономически развитых странах, а с 90-х годов и в России в качестве инструмента макроэкономического анализа. К этим понятиям относятся: экономические активы, собственный и заёмный капитал, добавленная стоимость, выпуск продукции, первичные и вторичные распределения, располагаемый доход, капиталообразование, чистое кредитование, чистое заимствование. Новизна данной методологии состоит: во-первых, в применении финансово-экономических категорий макроуровня к анализу финансово-экономической деятельности предприятий; во-вторых, в экономической интерпретации таких понятий микроуровня как платёжеспособность, финансовая устойчивость предприятия, безопасность и риск.

С учётом вышеизложенного нами разработана методика проведения экспресс-анализа, которая отличается простотой, доступностью, позволяет руководителю фармацевтического предприятия свести к минимуму затраты времени на анализ деятельности предприятия, а также использоваться для краткосрочного прогнозирования. Аналитические расчёты могут производиться ручным способом, а также с использованием электронно-вычислительной техники.

Анализ финансово-экономической ситуации включает три этапа:

- структурирование бухгалтерского баланса (формы № 1);
- статический анализ структурированного бухгалтерского баланса по шкалам финансово-экономической устойчивости (ФЭУ), абсолютной платёжеспособности (АП) и безопасности/риска (Б/Р);
- динамический анализ структурированного бухгалтерского баланса и определение ранга предприятия на основе комплексной динамической шкалы ФЭС (33 ранга), содержащей краткосрочный прогноз деятельности предприятия в соответствии с определённым рангом.

Рекомендации по анализу бухгалтерской отчётности проиллюстрированы расчётами на примере ООО «ФармТрейд», осуществляющего фармацевтическую деятельность. Структурированный баланс ООО «ФармТрейд» приведён в табл. 1.

Таблица 1 – Структурированный бухгалтерский баланс ООО «ФармТрейд» за 2003 г.

Элементы экономических активов и капитала	На начало года	На конец года	Прирост
<b>I. Экономические активы</b>			
Мобильные финансовые активы (МФА)	24	135	102
Немобильные финансовые активы (НМФА)	37	18	-19
ИТОГО финансовые активы (ФА=МФА+НМФА)	61	154	93
Ликвидные нефинансовые активы (ЛНА)	1790	2361	571
Неликвидные нефинансовые активы (НЛНА)	495	572	77
ИТОГО нефинансовые активы (НА)	2285	2933	648
Экономические активы – всего (ЭА=ФА+НА)	2346	3087	741
из них:			
Ликвидные активы (ЛА=ФА+ЛНА)	1851	2515	664
Немобильные текущие и ликвидные (финансовые и нефинансовые) активы (НМТЛА=НМФА+ЛНА)	1827	2379	552
Немобильные активы (НМА=НМФА+НА)	2322	2951	629
<b>II. Капитал</b>			
Заёмный капитал (ЗК)	930	1646	716
из него:			
Заёмный капитал со стороны (СЗК)	—	—	—
Внутренний заёмный капитал (ВЗК)	930	1646	716
Собственный капитал (СК)	1416	1441	25
из него:			
Собственный капитал без прироста переоценки (СКБ)	1416	1441	25
Прирост переоценки основных средств (ПЦ)	—	—	—
Капитал (К=ЗК+СК)	2346	3087	741

Структурированный бухгалтерский баланс удобен в прочтении, так как экономический учёт делит имущество предприятия на собственное и заёмное: собственный и заёмный капитал получают форму воплощения, а разнообразные активы получают истолкования своего содержания: наиболее мобильная относится к заёмному имуществу, немобильная – к собственному. Причём и экономические активы, и капитал характеризуют одну и ту же величину – имущество предприятия, находящееся в данный момент в его распоряжении.

Для проведения статического и динамического анализа деятельности фармпредприятия вычислялись три индикатора: И – индикатор финансово-экономической устойчивости (ФЭУ), И' – индикатор абсолютной платёжеспособности (АП), и И'' – индикатор безопасности/риска (Б/Р). Данные расчёта индикаторов приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Индикаторы ФЭУ, АП и Б/Р по ООО «ФармТрейд»

Элементы экономических активов и капитала	На начало года	На конец года	Приростной индикатор
Индикатор ФЭУ (И=СК-НА)	-869	-1492	-624
Индикатор АП (И'=СК-НМА или И''=МФА-ЗК)	-906	-1510	-604
Индикатор Б/Р (И''=СК-НЛНА)	921	869	-52

Из табл. 2 следует, что в начале года индикаторы ФЭУ и АП отрицательны (И<0, И'<0), а индикатор Б/Р – положителен (И''>0). В соответствии с комплексной статической шкалой с приоритетными индикаторами ООО «ФармТрейд» находилось и находится в зоне неустойчивости, недостаточности мобильных активов и относи-

тельной безопасности. Изменение финансово-экономического состояния ООО «ФармТрейд» в целом, оцениваемое по комплексной динамической дифференцированной шкале ФЭС (33 ранга по нисходящей), имеет невысокий, 25-ый ранг (табл. 2): По укрупнённым динамическим шкалам (13 рангов по нисходящей) ФЭУ, АП и Б/Р ранг ООО «ФармТрейд» неодинаков: по шкале ФЭУ – это 13 ранг (нарастание неустойчивости), по шкале АП – 13 ранг (увеличение недостаточности денежных средств), по шкале Б/Р – 3 ранг (ослабление относительной безопасности).

В соответствии с 25 рангом можно сделать следующее заключение. Предприятие «ФармТрейд» как в начале, так и к концу отчётного года находится в зоне напряжённости, при этом напряжённость усилилась. На усиление напряжённости указывает отрицательная величина приростного индикатора ФЭУ ( $\Delta И = 624$  тыс. руб., см. табл. 2). Такая динамика в сочетании с неблагоприятной статикой получает весьма невысокую оценку: ранг 25. Движение приняло направление в сторону зоны риска, но пока не вошло в эту зону. Поэтому финансово-экономическое положение ещё не является критическим. Из положительных признаков на конец отчётного периода предприятие имеет, находясь в зоне напряжённости, безусловную ликвидность, то есть потенциальную платёжеспособность и относительную безопасность. Всё это вместе взятое позволяет говорить о практически допустимой неустойчивости. Самое главное – имеется реальный шанс, при соблюдении ряда условий, улучшить финансово-экономическое положение, так как производственный потенциал обеспечен собственным капиталом.

Финансовых активов не хватает, чтобы покрыть все обязательства. Поэтому оставшаяся часть обязательств покрывается малоликвидными нефинансовыми активами (запасами). Такое покрытие свидетельствует лишь о потенциальной платёжеспособности. Это означает, что предприятие может удовлетворить требования всех своих кредиторов, если и не по первому требованию, то через приемлемый промежуток времени, и, главное, в полном объёме.

Производственный потенциал, который обеспечивается по условиям зоны напряжённости собственным капиталом, включает основные средства и нематериальные активы суммарно. Если при этом сумма всех ликвидных активов превышает обязательства, то образуется резерв (в размере превышения), который страхует предприятие. Если все ликвидные активы (высоко- и малоликвидные) суммарно равны обязательствам, то предприятие балансирует на грани риска, но ещё не вступает в эту зону. И в том, и в другом случае наряду с напряжённостью сохраняется относительная безопасность.

Чтобы не войти в зону риска, предприятие должно отслеживать движение собственного капитала. При прочих равных условиях его снижение не должно быть глубже, чем на  $И'' = 869$  тыс. руб.

Чтобы приобрести хотя бы минимальную устойчивость, т.е. чтобы восстановить равновесие, необходимо и достаточно увеличить собственный капитал, имевшийся на конец отчётного периода, при прочих равных условиях, на  $И_k = 1492$  тыс. руб.

Данная методика представляет собой часть общей методологии преобразования бухгалтерской отчётности в экономическую (структурирование бухгалтерского баланса) с последующим финансово-экономическим анализом. Используя этот метод анализа, аналитик может получить информацию, характеризующую финансовое состояние фармацевтического предприятия по показателям (индикаторам) финансово-экономической устойчивости, абсолютной платёжеспособности и безопасности/риска.

Главное положительное качество приведённой выше методики внешнего финансового анализа – это извлечение экономических показателей из данных бухгалтерского учёта (как из главной книги, так и из форм отчётности), не нарушая целостности бухгалтерского учёта как системы, затем их систематизация и анализ.

Результаты анализа финансово-хозяйственной деятельности являются базой для принятия эффективных управленческих решений, мобилизации внутренних резервов, осуществления финансового контроля и прогнозирования дальнейшей деятельности субъекта рынка.

Методические рекомендации могут быть использованы в работе руководителей и бухгалтеров фармацевтических предприятий всех форм собственности.

#### **Библиографический список**

1. Абрютин, М.С. Экспресс-анализ бухгалтерской отчётности. Методика: Практические рекомендации / М.С. Абрютин // *Консультант бухгалтера*. – М.: Дело и Сервис, 1999. – Вып. 2. – 192 с.
2. Битерякова, А.М. Информационное моделирование и оценка финансового состояния аптечных предприятий / А.М. Битерякова // *Экономический вестник фармации*. – 1998 (февраль). – С. 39-46.
3. Битерякова, А.М. Формирование и оценка рентабельности фармацевтических предприятий / А.М. Битерякова // *Новая аптека*. – 2001. – № 1. – С. 27-33.
4. Максимкина, Е.А. Финансовый менеджмент: технология операционного анализа / Е.А. Максимкина // *Новая аптека*. – 2001. – № 4. – С. 27-33.
5. Тухбатулина, Р.Г. Методические подходы к анализу финансового состояния аптечных организаций / Р.Г. Тухбатулина // *Фармация*. – 2000. – № 1. – С. 30-34.
6. Шеремет, А.Д. Методика финансового анализа / А.Д. Шеремет, Р.С. Сайфулин, Е.В. Негайев. – М.: ИНФРА-М, 2001. – 208 с.

УДК 641.1:615.838:658.6

*Н.Ш. Кайшева, С.А. Парфейников*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Маркетинговые исследования регионального рынка БАД, обладающих детоксическим действием**

В условиях ухудшения экологической обстановки и ряда заболеваний, порождённых цивилизацией, нужны новые подходы для защиты здоровья человека, и одним из этих подходов является внедрение в практику повседневной жизни биологически активных добавок (БАД) к пище. Важность и необходимость включения в рацион питания БАД подтверждают многие учёные и практикующие врачи. Имеются сотни примеров, когда незаменимые факторы питания оказывают положительное влияние на коррекцию различных нарушений [1]. У многочисленных категорий лиц, считающихся практически здоровыми, в настоящее время отмечается наличие признаков усталости, быстрой и длительной утомляемости, низкой работоспособности.

БАД являются, с одной стороны, носителями незаменимых факторов питания, детоксикантами, адаптогенами, и, с другой стороны, – товаром, привлекающим к себе денежные потоки, ранее проходившие через аптечную сеть для закупки лекарств.

По результатам социологического исследования, проведённого среди посетителей и провизоров аптек и магазинов «Лавка жизни» городов КМВ, нами были выявлены ассортимент, формы выпуска, дозировка, состав и стоимость БАД детоксического действия, пользующихся наибольшим спросом. Перечень БАД мы классифицировали по их влиянию на различные этапы гомеостаза (табл. 1).

Первым этапом воздействия на организм человека является необходимость снижения действия отрицательных факторов, вызванных накоплением в организме токсичных веществ и недостатком соединений, способных связывать эти вещества и выводить их из организма. Речь идёт о дефиците пищевых волокон (ПВ), которых почти нет в нашей рафинированной пище. Эта задача может быть решена либо изменением состава потребляемой пищи, что по условиям масштабности маловероятно, либо введением в рацион питания БАД.

Наиболее активными ПВ, способными связать токсины в не атакуемые ферментной системой человека и не всасывающиеся в кишечнике комплексы, эвакуируемые через прямую кишку, являются полисахариды морского происхождения (из морской капусты, панциря ракообразных) и некоторых плодов и овощей (пектины из цитрусовых, яблок, свеклы) (I группа). Тщательная очистка организма от ионов тяжёлых металлов, избытка насыщенных жиров, холестерина достаточно быстро приводит к гармонизации работы не только трофической цепи, но и всего организма. Для этого, кроме ПВ, необходимы микро- и макроэлементы, формирующие системы организма на клеточном и гуморальном уровнях.

Следующим этапом последовательной цепи воздействия на организм человека следует признать необходимость насыщения организма витаминами, незаменимыми аминокислотами, жирными кислотами, микро- и макроэлементами, дефицит которых приводит к снижению защитных функций и формированию нарушений в системе гомеостаза (II группа).

Особую опасность для организма представляют свободные радикалы, являющиеся метаболитами молекул, подвергшихся пероксидному окислению. Активация этих процессов наблюдается в организмах с ослабленной иммунной системой при дефиците антиоксидантов, являющихся катализаторами всех энергетических процессов. Наиболее распространёнными БАД, обеспечивающими нейтрализацию свободных радикалов, являются БАД, содержащие витамины, антиоксиданты и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)  $\omega$ -3 морского происхождения (III группа).

Следующим этапом воздействия на организм человека является усиление адаптации к ухудшающимся условиям окружающей среды, особенно для населения, работающего в условиях повышенного риска отравления вредными парами, газом, пылью, канцерогенными соединениями. Это относится к металлургическим, химическим производствам, где избыток токсинов может привести к предопухолевым состояниям. Предотвращение наиболее опасных патологических состояний стало возможным, благодаря применению БАД комплексного действия (IV группа).

Большое значение для функционирования организма придаётся следующему этапу гомеостаза – укреплению иммунной системы. Используемые для этого БАД (V группа) должны содержать незаменимые нутриенты и создающие нормальную микрофлору бифидо- и лактобактерии. Применение этих БАД усиливает возможности организма в противостоянии простудным, аллергическим и вирусным заболеваниям. Особенно важны добавки, обеспечивающие гомеостаз иммунной системы, для населения, деятельность которого связана с пребыванием в неблагоприятной экологической обстановке.

Таблица 1 – Результаты анализа регионального рынка БАД детоксического действия

Ассортимент, форма выпуска, дозировка	Состав	Средняя цена, руб.
<b>I. Сорбенты ионов тяжёлых металлов, избытка жиров, холестерина</b>		
Альгафилум, табл. 0,5 № 50	ПВ (клетчатка, пектины) водорослей	30
Глигол, капс. № 60	Растительный сбор	80
Карбопект, № 100	Активированный уголь, пектин, МКЦ	36
Ламинарина, капс. 0,5 № 60	Ламинария	44
Напиток «Пекто», 12,0 № 14	Свекловичный и яблочный пектины	80
Отруби «Граунд», 150 г	Ламинария	6
Отруби «Лито», 200 г	Яблоки, свекла	7
Пектовит, капс. 0,4 № 90	Яблочные пектины	130
Пектостин, 2,0 № 100	МКЦ, пектин	60
Селен Альга Плюс, капс. 0,5 № 50	Ламинария, фукус, чеснок, пшеничные отруби, топинамбур	49
Спируллин, табл. 0,2 № 30	Микроводоросль спирулин платенсис	30
Супер Шилд, капс. 0,6 № 50	Экстракт хрящей акул	110
Токсфайтер, капс. 0,6 № 15	ПВ, ферменты, растительный сбор	360
Фитосорбовит, табл. 0,5 № 60	Цитрусовый пектин, растительный сбор	250
Фукус, капс. 0,5 № 60	Фукус	42
Хитозан, капс. 0,5 № 50	Хитозан, ламинария, фукус	52
Хитан, капс. 0,25 № 60	Хитозан из панциря крабов	96
<b>II. БАД, насыщающие организм витаминами, незаменимыми аминокислотами, жирными кислотами, микро- и макроэлементами</b>		
Гепатон-2, табл. 0,5 № 60	Растительный сбор	55
Ламинария, капс. 0,5 № 60	Ламинария	43
Метаболайн № 1, сухой коктейль, 50,0	Витамины, микро- и макроэлементы	33
Сплат, табл. 0,2 № 30	Микроводоросль спирулин платенсис	33
Эссенциал Ойл, капс. 1,42 № 30	Незаменимые жирные кислоты, витамин Е	45
<b>III. Антиоксиданты</b>		
Артериол, капс. 0,5 № 100	ПНЖК ω-3	30
Витамин «Е», капс. 0,6 № 40	Витамин «Е»	45
Греним, капс. 0,5 № 100	Экстракт листьев нима	533
Грин стар, капс. 0,6 № 100	Водоросли, растительный сбор	47
Комплекс с витамином «С», табл. 0,5 № 40	Витамины, шиповник, лимон	38
Маринид, капс. 0,2 № 60	Ламинария	16
Масло Альга Омега-3, капс. 0,5 № 50	ПНЖК ω-3	47
Многолет, табл. 0,5 № 60	Аминокислоты, витамины, растит. сбор	68
Нейростронг, табл. 0,5 № 60	Витамины, растительный сбор, лецитин	73
<b>IV. Адаптогены</b>		
Ивлаксин, табл. 0,5 № 60	Растительный сбор	64
Скин лайн, табл. 0,5 № 60	Растительный сбор	49
<b>V. Иммунокорректоры</b>		
Альга валидис, капс. 0,5 № 50	Ламинария, фукус, мята	48
Ацидобак, капс. 0,5 № 60	Молочнокислые бактерии	32
Бифидобак, капс. 0,5 № 60	Бифидобактерии	24
Гастрокалм, табл. 0,5 № 40	Витамины, растительный сбор	34
Дискавери, табл. 0,5 № 40	Витамины, аминокислоты, растит. сбор	42
Кошачий коготь, капс. 0,5 № 40	Кошачий коготь	73
Лактофильтрум, табл. 0,5 № 60	Гидролизный лигнин, лактулоза	95
Рудвитол, капс. 0,6 № 50	Витамины, растительный сбор	45

В результате социологических исследований было установлено, что доля добавок-детоксикантов от общего ассортимента БАД в среднем составляет 10%. На долю БАД-детоксикантов импортного производства приходится 15%. Среди зарубежных компаний предпочтение отдаётся «Дабум», «Эн-Рич», «Визион», среди россий-

ских – «Арт Лайф», «Эвалар», «Фармакологическое объединение им. Пастера», «Силма», «Сти-Мед-Сорб», «Конверсия», «Марс». При этом средняя стоимость курса лечения зарубежными БАД на порядок выше, чем российскими аналогами.

В результате анализа регионального рынка БАД детоксического действия установлено, что магазины «Лавка жизни» и аптеки имеют достаточный ассортимент БАД, влияющих на все этапы гомеостаза. Эти БАД имеют относительно низкую стоимость. Хотелось бы надеяться, что доля БАД, так необходимых населению, в аптечном ассортименте увеличится.

#### **Библиографический список**

1. *Исаев, В.А. Биологически активные добавки в аптечном ассортименте / В.А. Исаев // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 6. – С. 35-38.*

УДК 615.12:615.15

**М.А. Каменский**

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

### **Разработка маркетинговых подходов к анализу госпитального сектора фармацевтического рынка**

Актуальность маркетингового исследования госпитального сектора фармацевтического рынка связана с крайней ограниченностью бюджетных ресурсов, выделяемых на обеспечение ЛПУ лекарственными средствами. В этих условиях важной представляется задача рационализации использования как денежных средств, так и собственно лекарств.

Целью данного исследования является разработка маркетинговых подходов к анализу госпитального сектора фармацевтического рынка.

В качестве методов исследования нами были применены сравнительный, статистический, метод экспертных оценок и метод компьютерной обработки данных.

В результате исследования установлено, что при маркетинговом анализе госпитального сектора фармацевтического рынка должна быть создана информационная база, позволяющая анализировать структуру лекарственного обеспечения по следующим классификациям:

- лекарственные средства, относящиеся к импортным или отечественным;
- лекарственные средства, отпускаемые без рецепта или по рецепту;
- лекарственные средства, относящиеся к списку ЖНВЛС или не относящиеся к нему;
- лекарственные средства по фармакотерапевтическим группам с учётом вышеназванных классификаций.

Кроме того, необходим анализ сегментов госпитального сектора фармацевтического рынка с точки зрения эффективности, безопасности и перспективности лекарственных средств.

В процессе исследования была сформирована информационная база данных, сведения для формирования которой были получены от Комитета здравоохранения Псковской области. Исходные данные содержали в себе информацию о лекарственном обеспечении 77 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) за 2002 и 2003 годы.

В окончательный вариант базы вошли 62 ЛПУ, на долю которых приходится 48% товарооборота в натуральном выражении (количество упаковок) и 69% товарооборота в стоимостном выражении. Информационная база содержит примерно 39 тыс. записей о 2, 117 млн. упаковок лекарственных препаратов на общую сумму 78 млн. рублей. В базу вошли 1253 торговых наименований препаратов 628 международных непатентованных наименований (МНН).

При обработке базы все препараты были разделены на две группы: отпускаемые по рецепту и без рецепта врача. В результате оказалось, что 67% препаратов, закупленных ЛПУ относятся к рецептурным, а 33% к безрецептурным. Так же препараты были разделены на относящиеся к списку ЖНВЛС и не относящиеся к таковому. Как результат 49% препаратов закупленных ЛПУ Псковской области относятся к списку ЖНВЛС, а 51% не относятся к нему. Каждый из препаратов был отнесён к одной из 34 фармакотерапевтических групп, кроме того, для каждого из препаратов были проставлены данные об экспертной оценке показателей эффективности, безопасности и перспективности.

Помимо информации относительно препаратов в информационную базу были внесены данные касающиеся производителей препаратов. Все производители были разделены на две большие группы: зарубежные и отечественные. При дальнейшем анализе было выяснено, что препараты 375 производителей, из которых 218 зарубежные, а 157 отечественные обеспечивают нужды ЛПУ Псковской области.

В табл. 1. приведён рейтинг наиболее востребованных МНН в натуральном и стоимостном выражениях.

Таблица 1 – Рейтинг 10 наиболее востребованных МНН и лекарственных средств по объёму в натуральных показателях

Международное непатентованное название	Тыс. упаковок		Тыс. руб.	
	2002 год	2003 год	2002 год	2003 год
Тримеперидин	72,8	68,0	905,0	897,9
Диазепам	64,2	62,4	774,2	846,7
Ампициллин	76,7	43,5	313,3	213,3
Бензилпенициллин натриевая соль	49,0	31,8	147,3	118,9
Натрия хлорид	37,7	29,9	915,3	812,0
Хлорпромазин	38,7	23,4	501,1	321,5
Цефазолин	25,3	33,6	573,2	782,8
Тригексифенидил	23,5	19,6	102,1	860,3
Фентанил	19,3	23,4	107,6	135,1
Фенобарбитал	19,9	18,4	349,9	297,2

Наблюдаемое различие в рейтинге МНН по стоимости и натуральным показателям объясняется различием в ценах за упаковку лекарства.

Сведения о 10 наиболее востребованных фармакотерапевтических группах приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Рейтинг 10 наиболее востребованных фармакотерапевтических групп по объёму в натуральных показателях

Фармакологическая группа	Тыс. упаковок		Тыс. руб.	
	2002 год	2003 год	2002 год	2003 год
Транквилизаторы	73,0	70,8	983,4	1004,5
Нейролептики	71,6	46,6	441,8	4030,4
Противоревматические средства	60,6	34,1	677,6	623,3
Цефалоспорины	35,9	43,9	163,0	1848,9
Противосудорожные средства	37,4	28,8	711,8	928,7
Средства для наркоза	30,6	24,4	729,5	714,6
Антидиабетические средства	25,2	26,2	724,1	10079,2
Стимуляторы ЦНС и ноотропы	20,1	14,2	431,4	374,0
Средства для коррекции метаболических процессов	15,3	12,7	508,9	471,1
Седативные средства	13,3	10,8	144,6	109,7

При анализе данных, приведённых в табл. 2, отражающей рейтинг фармакотерапевтических групп, прослеживается аналогичная закономерность в различии рейтингов по стоимостному и натуральному объёмам, объясняющаяся различием в ценах за упаковку лекарства.

Кроме того, информационная база позволяет автоматически получать и многие другие маркетинговые характеристики госпитального сектора фармацевтического рынка.

Таким образом, в результате апробации предложенной методики получены объективные характеристики структуры госпитального сектора фармацевтического рынка Псковской области.

В заключение можно сделать вывод о том, что предложенные маркетинговые подходы позволяют получать объективные характеристики данного сектора фармацевтического рынка в любом регионе, т.е. носят универсальный характер.

УДК 615.282.03:614.27:658.6

*Л.Г. Киселева, Е.Л. Бердышева*

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### **Фармакоэкономические исследования противогрибковых лекарственных средств безрецептурного отпуска**

По данным Минздрава РФ, в России более 20 млн. человек страдает грибковыми поражениями кожи и ногтей. Для их лечения применяются противогрибковые препараты. По статистическим данным, количество боль-

ных микозами ежегодно увеличивается. Вследствие этого противогрибковые лекарственные средства (ЛС) становятся всё более востребованными, возрастает роль их рационального использования и оценки экономической эффективности лекарственной терапии.

В связи с этим, целью данной работы явилось проведение фармакоэкономического исследования противогрибковых лекарственных препаратов безрецептурного отпуска (БРО), применяемых для местного лечения грибковых заболеваний.

В процессе исследования использовались методы математико-статистического анализа, экспертных оценок по эффективности и безопасности и фармакоэкономического анализа [1]. Объектами исследования явились: материалы социологических исследований (100 анкет), данные о ценах на ЛС в аптеках г. Екатеринбурга по состоянию на декабрь 2004 г.

На первом этапе проведена экспертная оценка врачами о ЛС БРО, используемых при грибковых поражениях (местно). По мнению специалистов-экспертов наиболее оптимальными, с точки зрения эффективности и безопасности, являются: ламизил, тербинафин, микозолон, экифин. На следующем этапе проведен фармакоэкономический анализ с использованием метода стоимость – минимизация. Стоимость изучаемых препаратов показана в табл. 1.

**Таблица 1 – Стоимость использования противогрибковых препаратов для местного применения, руб.**

Торговое наименование	Форма выпуска	Производитель	Стоимость упаковки	Стоимость 1 грамма препарата
Микозорал	мазь 2% туба 15 г	Акрихин	135,4	9,03
Кандибене	крем 1% туба 30 г	Merckle	55,91	1,86
Канестен	крем 1% туба 20 г	Bayer	55,96	2,80
Канестен	мазь 1% туба 20 г	Egis	78,68	3,93
Канестен	мазь 1% туба 20 г	Bayer	77,00	3,85
Клотримазол	крем 1% туба 20 г	Polfa	31,40	1,57
Клотримазол-Акри	мазь туба 10 г	Акрихин	28,00	2,80
Клотримазол-Акри	мазь туба 25 г	Акрихин	27,00	1,08
Микозолон	мазь туба 15 г	Gedeon Richter	89,58	5,97
Ламизил	крем 1% 15 г	Novartis	326,69	21,78
Экифин	крем 1% туба 10 г	Dr. Reddy's	154,28	15,43

Стоимость одного грамма препарата, взятая за основу сравнения как приближающаяся к одной дозе (условно, так как доза зависит от обширности поражения), показала, что самый дорогой препарат – крем Ламизил (21,78), а самый дешёвый – отечественный клотримазол (1,08 за грамм).

Существуют различия в режиме дозирования и длительности применения описываемой группы препаратов (табл. 2). Они диктуются различной продолжительностью и механизмом действия [2].

**Таблица 2 – Кратность приёма и продолжительность лечебного курса при использовании препаратов для лечения кожных микозов**

Торговое наименование	Кратность (в сутки)	Продолжительность курса (нед.)
Микозорал	1-2	1-2
Кандибене	2-3	1-3
Канестен	2-3	1-4
Клотримазол	2-3	1-4
Микозолон	1-2	2-5
Ламизил	1-2	1-2
Экифин	1-2	1-2

В результате проведённого исследования, учитывая мнения экспертов, стоимость, кратность дозирования и длительность применения, были выбраны наиболее оптимальные препараты для местного лечения грибковых поражений кожи (микозолон, ламизил, экифин, микозорал).

Таким образом, проведённый анализ свидетельствует о возможности использования фармакоэкономических подходов в разработке рекомендаций по рациональному выбору безрецептурных ЛС, которые будут использованы в деятельности фармацевтических работников и врачей.

**Библиографический список**

1. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.

УДК 615.2/3.036.06

**Л.Г. Киселева, Г.Р. Казымова, А.А. Неганова**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Региональный научно-практический центр по контролю побочных действий лекарств  
Министерства здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург**Изучение вопросов безопасности безрецептурных лекарственных средств**

С развитием процесса ответственного самолечения повышается роль лекарственных средств безрецептурного отпуска (ЛС БРО).

Неправильный выбор и применение ЛС БРО ведёт к снижению эффективности и безопасности лечения. В этой связи нами проведено изучение нежелательных побочных эффектов ЛС БРО и выявление ЛС БРО, которые чаще других вызывают отравления и побочные эффекты для последующего испытания полученных результатов в рекомендациях фармацевтических работников при выборе ЛС БРО в ходе ответственного самолечения.

По данным специализированной литературы и статистическим данным Бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) (Республики Марий-Эл и Свердловской области) токсикологического Центра (ТЦ) (г. Екатеринбург), регионального Центра контроля побочных действий лекарств Свердловской области (РЦКПД) (г. Екатеринбург) проанализировано 325 ЛС БРО.

Анализ показал, что в период с 1999 по 2003 гг. в БСМЭ и ТЦ зарегистрирован 441 случай отравлений ЛС БРО. Больше число отравлений вызвали следующие группы ЛС БРО: ненаркотические анальгетики (192 отравления), НПВС (98 отравлений). Меньшее число отравлений вызвали средства, действующие на ЖКТ (31 отравление) и витамины (9 отравлений).

ЛС БРО – «лидеры» по количеству отравлений: анальгин, аспирин, парацетамол, диклофенак, но-шпа. Отравления другими ЛС БРО отмечалось в единичных случаях.

В отдельных случаях были отмечены одновременный приём алкоголя при применении ЛС БРО. Также наблюдались комбинированные отравления ЛС БРО и ЛС, отпускаемыми по рецепту врача. В состав комбинированных отравлений в большинстве случаев входила ацетилсалициловая кислота. ЛС БРО, вызвавшие большее число отравлений у детей от 1 года до 5 лет: нафтизин, бромгексин, диазолин, но-шпа, бисакодил, парацетамол, дибазол, аспирин (в убывающем порядке).

Для выявления частоты возникновения побочных эффектов ЛС БРО было проанализировано 1027 анкет РЦКПД. Из 1027 опрошенных 708 человек не отмечали нежелательных реакций на ЛС, у 319 человек были нежелательные реакции на один или несколько препаратов. Из 319 человек, отмечавших нежелательные реакции, у 64 наблюдались побочные реакции именно на ЛС БРО. Данные приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Количество побочных эффектов ЛС БРО по результатам анкетирования**

Количество опрошенных	Не наблюдалось побочных эффектов на ЛС		Наблюдались побочные эффекты на один или несколько препаратов		Наблюдались побочные эффекты только на БЛС	
	абс. ед.	%	абс. ед.	%	абс. ед.	%
1027	708	68,9	319	31,1	64	6,23

В большинстве случаев побочные реакции отмечались при применении ненаркотических анальгетиков (64,5%) – анальгин, аспирин; витаминов (37,5%) – пиридоксина г/х, аскорбиновая к-та, никотиновая к-та, поливитамины; НПВС (11,0%) – диклофенак.

Аллергические реакции на ЛС БРО возникают чаще других побочных эффектов (61,0%). Из них на тяжёлые аллергические реакции (анафилактический шок, отёк Квинке) приходится 20,0%. На другие аллергические проявления (крапивница, сыпь, зуд) – 41,0%.

На втором месте по возникновению находятся нежелательные реакции со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боль в животе, вздутие, колики, нарушение стула и другие диспептические явления) – 25%.

На реакции со стороны ЦНС, ССС и других органов и систем организма приходится сравнительно небольшая часть побочных явлений.

Для ненаркотических анальгетиков и НПВС характерны побочные явления со стороны ЖКТ (диспепсия) – 43,75%, кожные проявления (крапивница) – 15,62%, со стороны ССС (повышение артериального давления, аритмия) – 14,06%.

Для витаминов характерными побочными проявлениями явились гиперемия и кожные реакции (32,25 и 28,12% соответственно).

Больше всего побочных эффектов наблюдалось при применении анальгина. Анальгин является достаточно активным иммуногенным веществом, вызывающим не только аллергические реакции, но также угнетение функции костного мозга и другие серьёзные осложнения со стороны почек (интерстициальный нефрит), печени (гепатит), органов дыхания (альвеолит), синдромы Лайела, Стивенса-Джонсона. Однако, анальгин и анальгин-содержащие средства до настоящего времени остаются наиболее широко используемыми анальгетиками в России. Объяснениями сохраняющейся популярности анальгина являются не только неизменность государственной фармакопеи и программ обучения, но и отсутствие полноценной информации для пациентов [2].

Частота развития нежелательных побочных реакций в целом зависит от возраста больных, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, количества и качества применяемых ЛС [1].

Недостаточная изученность взаимодействия ЛС и пренебрежение имеющимися данными способствуют возникновению и развитию нежелательных побочных эффектов.

Для рационального использования ЛС необходимо обеспечение гармонизированного подхода к выбору лекарственной терапии, поэтому фармацевтическим работникам нужно при рекомендации ЛС БРО учитывать индивидуальные особенности пациентов (пол, возраст, одновременное применение других ЛС, диету) и другие факторы.

#### Библиографический список

1. Балткэйс, Я.Я. Взаимодействие лекарственных веществ / Балткэйс Я.Я., Фатеев В.А. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
2. Неганова, А.А. С анальгином или без? / А.А. Неганова // *Здравоохранение Урала*. – 2001 (октябрь). – С. 35-36.

УДК 616.7-08

**М.Ю. Кобыльченко, Т.И. Кабакова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анализ контингента санаторно-курортных больных с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани

Ревматические болезни (РБ) объединяют патологию, относящуюся к двум статистическим классам международной классификации болезней (МКБ-10): ревматическую лихорадку, хронические ревматические болезни сердца, с одной стороны, и заболевания, составляющие основу XIII класса «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (БКМС) – с другой.

Возрастающая социальная значимость РБ обусловлена широкой распространённостью воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей, хроническим течением большинства из них со склонностью к прогрессированию патологического процесса.

В России продолжается нарастание роли РБ в структуре заболеваемости населения. Показатель общей заболеваемости БКМС возрос за 10 лет на 41%. Постоянно растущее число обращающихся за помощью больных с заболеваниями ревматического характера нельзя связать только с постарением населения [2].

Динамика показателей общей заболеваемости БКМС в Российской Федерации за последние три года в трёх возрастных группах населения представлена в табл. 1.

**Таблица 1 – Динамика показателей общей заболеваемости БКМС (на 1000 человек соответствующего возраста) по РФ**

Возрастные группы	2000 год	2001 год	2002 год
Дети	54,1	57,5	74,2
Подростки	96,2	102,1	121,8
Взрослые	95,4	99,6	105,4

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что прирост показателей заболеваемости БКМС наблюдается по всем возрастным группам населения. Однако интенсивность изменения заболеваемости среди детей и подростков значительно выше, чем в группе взрослых. Среди детей регистрируемая заболеваемость БКМС с 2000 по 2002 г. увеличилась на 37,2%, среди подростков – на 26,6%, а среди взрослых – на 10,5%.

БКМС среди всех регистрируемых классов болезней стабильно занимает 2-е место по числу случаев заболеваемости и 3-е место – по количеству дней нетрудоспособности на 100 работающих лиц.

Хронический, прогрессирующий характер многих РБ ведёт к существенному снижению качества жизни больных, стойкому нарушению и потере ими профессиональных функций, растёт инвалидность, обусловленная БКМС: число таких больных достигает 300 тыс., что составляет более 25 инвалидов с поражениями суставов, позвоночника, системными РБ на 10 тыс. взрослого населения. При этом, около половины ревматологических

больных в РФ теряют трудоспособность в наиболее активном возрасте – женщины до 45 лет, и мужчины до 50 лет [1].

Заболеемость БКМС в Ставропольском крае по статистическим данным 2003 г. составила 6 799,9 человек на 100 тыс. населения, т.е. в 1,55 раза ниже, чем в среднем по РФ. Однако на территории края расположены курорты федерального значения Кавказские Минеральные Воды, одним из направлений деятельности которых является санаторно-курортное лечение больных, страдающих БКМС.

Исследования, выполненные на базе 14 санаториев г. Пятигорска в течение 2004 г., показали, что стоимость санаторно-курортных путевок зависит от сезона года. Сравнение выполнено на примере стоимости путевок с проживанием в одноместном номере «базового уровня» сроком 21 день. Пик сезона приходится на июнь-октябрь, когда стоимость путевок была самой высокой и составила от 15 750 руб. (санаторий им. М.Ю. Лермонтова) до 27 900 руб. (санаторий «Родник»), при средней стоимости по всем анализируемым санаториям – 19 374 руб. Наименьшая стоимость санаторно-курортного лечения была в начале года. В январе-марте средняя стоимость санаторной путевки составила 17 326 руб. В апреле-мае она возросла до 17 890 руб. В ноябре-декабре наблюдается снижение средней стоимости путевки до 18 214 руб. (до 15 120 руб. санаторий «Ласточка» и 25 200 руб. санаторий «Родник»), т.е. на 6% ниже по сравнению с периодом июнь-октябрь 2004 г.

Наряду с лечением в здравницах, местные жители и отдыхающие из других регионов могут получить бальнеолечение на базе медицинских учреждений, входящих в объединение «Пятигорск-курорт». Проведенный нами анализ лечения БКМС свидетельствует, что стоимость талонов на курсовое бальнеолечение только по двум процедурам (грязи и ванны сероводородные или радоновые) составляет от 2 360 руб. до 2 950 руб.

По данным литературы, у пациентов, страдающих БКМС, чаще всего встречается ревматоидный артрит и остеоартроз [2].

Контент-анализ справочной литературы показал, что в терапии ревматоидного артрита и остеоартроза используются 13 основных групп лекарственных средств (ЛС): ненаркотические анальгетики, включая нестероидные противовоспалительные средства; глюкокортикоиды; иммуностимуляторы; корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани; местнораздражающие; антигистаминные; ферменты; биогенные стимуляторы; дерматотропные; биологически-активные добавки; регенеранты и репаратанты; гомеопатические средства; витамины и др.

С учётом изложенного нами проводятся маркетинговые исследования локального рынка ЛС, используемых для лечения ревматоидного артрита и остеоартроза в условиях курорта.

#### **Библиографический список**

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2004. – № 1. – С. 7-12.
2. Заболеемость населения России ревматическими болезнями (анализ за 10 лет) / О.М. Фаломеева, В.Н. Амирджанова, Е.О. Якушева и др. // *Терапевтический архив*. – 2003. – Т. 74, № 5. – С. 5-11.

УДК 615.272.4:001.4:658.7'8 (470.630)

**С.Ю. Кондратов**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Анализ ассортимента гиполипидемических лекарственных средств в Ставропольском крае**

В условиях сложной экономической и демографической ситуации в стране проблемы охраны здоровья населения приобретают характер первостепенных задач, стоящих перед государством. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 млн. человек (примерно 700 человек на 100 тыс. населения). Эти показатели гораздо выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [1].

При анализе статистических данных МЗ Ставропольского края по общей смертности в крае в разрезе нозологических групп заболеваний установлено, что болезни системы кровообращения составили 62% от общей смертности [3].

Внутри группы заболеваний системы кровообращения максимальная смертность приходится на ишемическую болезнь сердца (41,30%), сосудистые поражения мозга (38,55%), гипертоническую болезнь (9,04%), которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий.

Атеросклероз – сложнейшее заболевание, патогенез сложен и не вполне расшифрован. Несомненно, значение так называемых факторов риска развития атеросклероза. Некоторые из них неустраняемы: возраст, принадлежность к мужскому полу, отягощённая по атеросклерозу семейная наследственность. Другие вполне устранимы: артериальная гипертензия, алиментарное ожирение, курение. Третьи устранимы частично (потенциально): различные виды гиперлипидемий, сахарный диабет, недостаточный уровень липопротеидов высокой плотности. К факторам риска относят также недостаточную физическую активность, избыточные эмоциональные перенапряжения и личностные особенности человека.

Выделяют четыре основных группы гиполипидемических препаратов: ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины), секвестранты жёлчных кислот (холестирамин и др.), никотиновую кислоту и фибраты – производные фиброевой кислоты (клофибрат, безафибрат и др.).

Как правило, гиполипидемические средства используются в комплексной терапии заболеваний (особенно сердечно-сосудистой системы), которые сопровождаются или обусловлены нарушениями липидного обмена [2]. Клинические исследования показывают, что регулярный приём гиполипидемических препаратов в течение 5-6 лет уменьшает число смертельных исходов от ИБС на 24-42%, снижает смертность и от других причин.

К сожалению, в России в настоящее время ситуация складывается не лучшим образом: во многих клиниках липидный профиль не определяется, а там, где это делается, врачи плохо ориентируются в полученных результатах и не назначают адекватную терапию. По данным Российского исследования, проведённого по программе аналогичной исследованию GRACE, лишь 2,3-3,0% больных острым коронарным синдромом принимали статины; при выписке больных их назначали в 12,3% случаев после инфаркта миокарда и в 15,1% случаев при нестабильной стенокардии. Врачи практически не используют другие гиполипидемические препараты: фибраты, никотиновую кислоту, в результате чего последние практически исчезли с фармацевтического рынка России [1].

Проведён анализ фармацевтического рынка гиполипидемических препаратов, включающий изучение ассортимента, в том числе по фирмам-производителям, формам выпуска и анализ их стоимостной оценки.

Всего на фармацевтическом рынке России зарегистрировано более 60 наименований гиполипидемических лекарственных препаратов, номенклатура биологически активных добавок, способствующих нормализации липидного обмена и зарегистрированных в Государственном реестре, составляет более 70 наименований. Лекарственные препараты рецептурного отпуска составляют более 65% номенклатуры. Ассортимент в аптеках представлен в основном импортными производителями и составляет около 0,35% от общего количества наименований и немного более 1,25% от общего товарооборота аптек, что связано с относительно высокой ценой гиполипидемических препаратов. Среднемесячные продажи: «Ксантинола никотинат» таб. по цене 4,15 руб. за упаковку – 4,3 уп., «Липримар» таб. п/о по цене 300 руб. – 2 уп., «Тиоктацид 600» амп. 24 мл № 5 по цене 1 114 руб. – 2 уп., «Зокор» таб. по цене 1 447 руб. – 1 уп.

Ведущими производителями гиполипидемических препаратов являются фармацевтические компании: Merck Sharp & Dohme (Швейцария), ASTA Medica, Esparma (Германия), Bristol-Myers Squibb (США), KRKA (Словения), Sanofi (Франция) и др.

Ценовая сегментация гиполипидемических препаратов проводилась для наибольшей по объёму продаж формы выпуска твёрдых пероральных форм (таблетки, капсулы и драже), доля которой в общем объёме продаж группы составляет 83,6%. Доля жидких форм выпуска (растворы для инъекций, растворы для внутреннего применения) составила 16,4%.

Твёрдые пероральные формы были разделены на 3 ценовых сегмента. Сегментация проводилась на основе пересчёта розничных цен для упаковки № 10. Было установлено, что препараты с ценой менее 200 рублей за упаковку составляют менее 40% от общего ассортимента группы. Наибольшую долю составляют дорогостоящие препараты с ценой более 200 рублей – 22,2% и с ценой более 400 рублей – 37,8%.

Таким образом, проведённые предварительные исследования показали, что при наблюдаемом росте заболеваемости населения, связанном с нарушениями липидного обмена и сложившейся ситуацией на российском рынке продаж гиполипидемических средств, перед аптечными предприятиями стоят задачи поиска наиболее эффективных и прогрессивных методов продвижения гиполипидемических лекарственных препаратов для повышения эффективности лечения данных заболеваний.

#### **Библиографический список**

1. Дудко, В.А. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга: Монография / Дудко В.А., Карпов Р.С. – Томск, 2003.
2. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний / Доказательная кардиология. – 2003. – № 2. – С. 34-36.

УДК 615.23.036:001.4:616-053.2

**Н.Г. Кондрашков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Анализ использования лекарственных средств для лечения бронхитов у детей на этапе стационарного лечения**

Актуальность изучения современного состояния лекарственного обеспечения детей, страдающих патологией бронхолегочной системы, обусловлена тем, что в последние годы наблюдается стойкая тенденция роста их общей заболеваемости, которая с 1991 по 1997 гг. выросла на 39,8% в целом. Наиболее распространёнными заболеваниями населения детского возраста являются болезни органов дыхания [1].

Хроническое течение воспалительных заболеваний носоглотки и полости рта сопровождается дальнейшим снижением иммунитета и также способствует повышению восприимчивости бронхолегочной системы детей к различным инфекциям.

Экзогенные факторы (экологическая обстановка, низкий материальный и культурный уровень населения и др.) играют большую роль в развитии и хронизации патологии бронхов и лёгких у детей раннего возраста [2].

В структуре детских инфекционных заболеваний 80% составляют респираторные болезни, среди которых значительное место занимают острые бронхиты.

С целью выявления номенклатуры и частоты назначения лекарственных средств нами проведён контент-анализ листов назначений в историях болезни детей, страдающих патологией нижних отделов дыхательного тракта. Всего проанализировано 167 историй болезней, что обеспечивает репрезентативность полученных результатов исследования.

Установлено, что лечению в стационаре подлежат в основном дети грудного и раннего (от 1 года до 3-х лет) возрастов. Их удельный вес в общем количестве детей, получающих лечение в стационаре, соответственно составил 36 и 47%, причём соотношение количества пролеченных мальчиков и девочек примерно одинаково.

Как показали результаты исследования, наибольшее значение в этиологии бронхитов имеют вирусы, так как у 52% больных госпитализированных по поводу ОРВИ, течение болезни было осложнено бронхитами. Выявлено, что наиболее частым осложнением является обструктивный бронхит (37% случаев).

Продолжительность пребывания ребенка в стационаре колеблется от 5 до 15 дней. Лечение, как правило, является комплексным, так как практически всем детям назначаются не только лекарственные средства, но и электросветолечение: ультрафиолетовое облучение, УВЧ-терапия, а также электрофорез, ультразвук в сочетании с лекарственными средствами.

Определено, что для лечения ОРВИ, бронхитов и сопутствующих заболеваний (отиты, фарингиты, трахеиты, синуситы) назначаются лекарственные средства 9 фармакологических групп согласно классификации регистра лекарственных средств: противомикробные и противопаразитарные средства, вегетотропные средства, интермедянты, иммуномодуляторы, органотропные средства, метаболики, ненаркотические анальгетики, нейротропные средства и гормоны. Количество используемых наименований в разрезе фармакологических групп колеблется от 1 (гормоны) до 23 (противомикробные и противопаразитарные средства) наименований (рис. 1).



Рисунок 1 – Номенклатура лекарственных средств, используемых для лечения острых респираторных заболеваний у детей

Из числа противомикробных и противопаразитарных ЛС наиболее часто назначаются антибиотики, а именно: виферон в свечах (более 63% больных), цефазолин (17,2%), ампиокс в таблетках (около 9%). Значительно реже используются сумамед в таблетках и макропен суспензия (1-2%).

Основным клиническим проявлением бронхита является кашель. Для устранения данного симптома наиболее часто назначается амбробене в таблетках (64% случаев) и амбробене сироп (21% больных), АСС назначалось 6,5%

больных, мукалтин принимали более 4% больных, бромгексин – 2%. Лечение гормонами в стационаре (только преднизолоном) получают более 6% детей.

Таким образом, в результате проведённых исследований выявлена номенклатура и объёмы потребления противомикробных и органотропных лекарственных средств, наиболее часто применяемых для лечения бронхитов у детей в период их пребывания в стационаре, что учитывалось нами при разработке методических рекомендаций по совершенствованию лекарственного обеспечения детей, страдающих патологией нижних отделов дыхательных путей.

#### **Библиографический список**

1. Дробинский, А. Обзор комбинированных лекарственных средств для лечения простудных заболеваний / А. Дробинский // *Экономический вестник фармации*. – 2002. – № 11. – С. 22-27.
2. Серёда, Е.В. Современная терапия при бронхитах у детей / Е.В. Серёда // *Детский доктор*. – 1999. – № . – С. 30-32.

УДК 615.015

**В.В. Кулешова, О.А. Елецкая, Н.Б. Дремова, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый, С.Г. Шестаков**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Фармакоэкономическое обоснование целесообразности применения нового лекарственного растительного сбора**

В настоящее время важной социальной и медицинской проблемой является хронизация заболеваний. Этому способствуют широкое использование лекарственных средств (ЛС) с целью коррекции состояния функций организма, употребление пищевых добавок и консервантов, недостаток в пище современного человека продуктов, содержащих природные антиоксиданты, антиаллергены, антиканцерогены, что приводит к развитию вторичной иммунологической недостаточности [3].

Для решения этой проблемы ведутся активные поиски новых иммуотропных ЛС, в том числе и из лекарственных растений [2]. Основными преимуществами фитотерапевтических средств являются многосторонность и мягкость воздействия на организм, хорошая переносимость, отсутствие побочного действия и осложнений при длительном применении, а при наличии иммуотропных свойств – возможность использования их в качестве профилактического средства [1].

Коллективом авторов КГМУ запатентован состав и способ применения нового растительного сбора, обладающего мочегонным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, позволяющим использовать его как диуретик на фоне воспалительных процессов мочеполовой системы [4].

Опыт клинического применения сбора в урологической клинике КГМУ в комплексной терапии хронического простатита (ХП) показал, что по сравнению с традиционным лечением отмечается снижение частоты послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и сокращение сроков пребывания больного в стационаре.

Целью настоящего исследования явилось фармакоэкономическое обоснование целесообразности применения предлагаемого растительного сбора в комплексной терапии ХП. Исследование проводилось совместно с кафедрой экономики и управления здравоохранением КГМУ.

В «Государственном реестре лекарственных средств» лекарственные сборы относятся к лекарственному растительному сырью (ЛРС). Нами проанализирован ассортимент ЛРС, обладающего диуретическим действием и предлагающегося на рынке России. Контент-анализ официальных справочных источников о ЛС выявил, что он включает 40 торговых названий ЛРС, причём в состав 95,0% (38 торговых названий) входит по одному лекарственному растению (всего 16 растений) и 5,0% (2 торговых названия) являются сборами из лекарственных растений. ЛРС выпускается в виде резано-прессованного (ангро), расфасованное в картонные пачки, в виде брикетов, фильтр-пакетов.

Изучение регистрационных номеров показало, что только 15,0% (6 торговых названий) зарегистрировано в 1998-2003 гг., что свидетельствует о недостаточности на рынке новых видов ЛРС, обладающего диуретическим действием.

В условиях ограниченности бюджетного финансирования вопрос рационального выбора и назначения лекарственных препаратов рассматривается в качестве приоритетного. В связи с этим разрабатываемый лекарственный растительный сбор обязан отвечать всем современным требованиям фармакоэкономики [5].

На заключительном этапе проведено фармакоэкономическое обоснование целесообразности применения нового растительного сбора в медицинской практике. Анализ ценовых характеристик растительного сбора позволил рассчитать цену за единицу продукции, которая составила примерно 32 рубля за одну упаковку весом 100,0 г. Так как стоимость разработанного сбора составляет менее 2 у.е., то его можно отнести к группе недорогостоящих средств, что делает видимым преимущество использования растительных препаратов при длительной терапии.

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлено, что разработанный растительный сбор отвечает требованиям фармакоэкономики в плане эффективности, безопасности и стоимости курса лечения. Кроме того, его внедрение в медицинскую практику расширяет возможности выбора для больного диуретического средства в комплексной терапии хронического простатита.

#### Библиографический список

1. Новые отечественные иммуностропные препараты на основе лекарственного растительного сырья: Методические рекомендации для врачей, провизоров и студентов медицинских и фармацевтических вузов / Егоров В.А., Мошкова Л.В., Куркин В.А. и др. – Самара: СамГМУ, 2000. – 84 с.
2. Гепатопротекторные и иммуностропные лекарственные средства: состояние и перспективы фармацевтического рынка: Монография / Егоров В.А., Мошкова Л.В., Куркин В.А., Петрухина И.К. – Самара: СамГМУ, 2000. – 120 с.
3. Кетлинский, С.А. Иммунология для врачей / Кетлинский С.А., Калинина Н.М. – СПб., 1998. – 156 с.
4. Пат. С 2 2238750 RU 7 А 61 К 35/78, Ф 61 З 13/00 Урологический сбор «Фито Про» для комплексного лечения простатита и способ его лечения / Елецкая О.А., Шатохин М.Н., Шестаков С.Г., Чалый Г.А. и др. (RU). – № 2002135862/15; Заявлено 31.12.2002 // Изобретения. Полезные модели. – 2004. – № 30.
5. Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения (учебно-методическое пособие) // Дремова Н.Б., Овод А.И., Солянина В.А. и др. – Курск: КГМУ, 2003. – 332 с.

УДК 614.27:658.15'6

**В.В. Кулик, В.И. Телицын, М.М. Хачатрян, С.Ю. Кондратов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анализ конкурентоспособности аптечного предприятия методом комплексной рейтинговой оценки

Финансовое состояние предприятия является важнейшей характеристикой его деловой активности и надёжности. Оно определяет конкурентоспособность предприятия, его потенциал в деловом сотрудничестве.

Финансовое состояние является комплексным понятием и характеризуется системой показателей, отражающих наличие и размещение средств, реальные и потенциальные финансовые возможности. Его определяют на конкретную дату. Хорошее финансовое состояние – это устойчивая платёжная готовность, достаточная обеспеченность собственными оборотными средствами и эффективное их использование с хозяйственной целесообразностью, чёткая организация расчётов, наличие устойчивой финансовой базы [1].

Финансовую устойчивость отождествляют не только с состоянием пассивной безубыточности, но и со стабильным развитием предприятия. Для рыночной экономики важна стабильность, в основе которой лежит управление по принципу обратной связи, т.е. активного реагирования управления на изменения внешних и внутренних факторов.

В настоящее время одной из наиболее широко применяемых методик оценки финансового состояния является анализ общей структуры бухгалтерского баланса, основу которого составляет расчёт двух аналитических коэффициентов – коэффициента текущей ликвидности и обеспеченности собственными оборотными средствами. Однако данные коэффициенты сходны по своему экономическому значению, поэтому полученные результаты расчётов не позволяют достаточно объективно оценивать финансовое состояние предприятия, в том числе и аптечного.

Методика комплексной сравнительной рейтинговой оценки финансового состояния, рентабельности и деловой активности предприятия основана на теории финансового анализа в условиях рыночных отношений, поэтому может быть использована руководителем аптечного предприятия, хозяйствующего на коммерческой основе.

Для определения рейтинга предприятий предлагается использовать 5 показателей, наиболее часто применяемых и наиболее полно характеризующих его финансовую устойчивость. Выражение для определения рейтингового числа, определяемого на основе пяти наиболее важных показателей, имеет вид:

$$R = 2K_o + 0,1K_{л} + 0,08K_{и} + 0,45K_{рп} + K_{рк}$$

где  $R$  – рейтинговая оценка;  $K_o$  – коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами;  $K_{л}$  – коэффициент текущей ликвидности;  $K_{и}$  – коэффициент оборачиваемости общего капитала;  $K_{рп}$  – коэффициент рентабельности продаж;  $K_{рк}$  – коэффициент рентабельности собственного капитала.

Если рассчитанное значение рейтинговой экспресс-оценки будет равно 1 и более, то финансовое состояние предприятия является удовлетворительным. Рейтинг предприятия не остаётся постоянным – он может повышаться или понижаться. Увеличение значения рейтинга свидетельствует об улучшении финансового состояния предприятия. Финансовое состояние предприятий с рейтинговой оценкой менее 1 характеризуется как неудовлетворительное.

Данная методика была апробирована нами на примере муниципального унитарного предприятия Отраденского района Краснодарского края «Фармация», выполняющего функции центральной районной аптеки и имеющего следующие структурные подразделения: 5 подведомственных аптек, 3 аптечных пункта, 3 аптечных киоска. Кроме этого, аптека, деятельность которой анализировалась, осуществляет производственные функции, реализует готовые лекарственные средства, выполняет функции по приему, хранению и реализации наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров.

Расчёт комплексной рейтинговой оценки финансового состояния аптеки осуществлялся на основании стандартных форм бухгалтерской отчетности: бухгалтерского баланса (Форма № 1) и отчёта о прибылях и убытках (Форма № 2). Были получены следующие результаты:

$$R_{2001} = 10,9; R_{2002} = 11,4; R_{2003} = 3,0$$

Полученные результаты расчётов позволяют сделать вывод о том, что наиболее устойчивое финансовое состояние аптеки, её рентабельность и деловая активность наблюдались в 2002 году, когда значение рейтинговой экспресс-оценки было наивысшим.

По итогам 2003 года наблюдается значительное снижение значения комплексной рейтинговой оценки (примерно в 4 раза), что отрицательно сказывается на финансово-хозяйственной деятельности предприятия и свидетельствует о снижении его конкурентоспособности. Тем не менее, на протяжении всего анализируемого периода рассчитанные значения комплексной рейтинговой оценки удовлетворяют минимальному нормативному значению, поэтому финансовое состояние аптеки следует расценивать как устойчивое. Основной причиной снижения конкурентоспособности аптеки является уменьшение уровня торговых наложений на реализованные товары с 17,43% в 2001 году до 16,01% в 2003 году. Следовательно, руководству аптеки необходимо осуществить тщательное изучение рынка поставщиков аптечных товаров и найти таких оптовых посредников, которые предлагают качественные товары по минимальным ценам и с минимальной наценкой.

Таким образом, данная методика позволяет оценить финансовое состояние предприятия, его конкурентоспособность и может быть использована для выбора наиболее надежного делового партнера при заключении каких-либо хозяйственных договоров, а также помогает руководителю принять правильное управленческое решение по повышению эффективности деятельности аптеки.

#### *Библиографический список*

1. Шеремет, А.Д. Методика финансового анализа / Шеремет А.Д., Сайфулин Р.С., Негашев Е.В. – М.: ИНФРА-М, 2001. – 207 с.

УДК 615.1

**М.В. Малаховская, А.В. Гришин, Л.В. Устинова, Л.В. Шукиль**

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

### **Мотивационная среда фармацевтического рынка как основа государственного регулирования**

Изменения, произошедшие в экономике России за последние 10 лет, не могли не отразиться на её социальных институтах общества, к числу которых относится здоровье нации. За этот период времени здоровье приобрело рыночную форму, и рынок лекарственной помощи стал выступать как фрагмент рынка здоровья. Однако, наряду с этим, лекарственная помощь представляет собой элемент социальной функции и, потому, не может не быть и объектом социальной политики государства. В связи с этим, участниками рынка лекарственной помощи являются не только пациенты – конечные потребители, но и государство, регламентирующее процесс оказания лекарственной помощи. К числу участников рынка лекарственной помощи, также относятся: лечебно-профилактические учреждения, выступающие как организующая структура, формирующая процесс потребления лекарственных средств; местные органы власти, определяющие уровень и механизм оказания лекарственной помощи на конкретной территории; фармацевтические организации, выступающие непосредственным производителем и поставщиком лекарственной помощи, чья деятельность сопряжена с формированием издержек [8].

Вопрос об эффективности лекарственной помощи населению тесно взаимосвязан с характером целевых функций вышеупомянутых участников рыночных отношений и степенью ориентации их на целевую функцию государственной системы организации лекарственной помощи. Исходя из этого, ключевым вопросом формирования мотивационной системы организации лекарственной помощи является задача по определению основной государственной целевой функции в этой сфере здравоохранения и формирование механизма государственного регулирования на основе эффективных рыночных, синхронизированных в части целевых функций, мотивационных систем участников рынка лекарственной помощи.

Принимая во внимание, что в современной экономической теории произошли кардинальные изменения, на смену модели человека – «максимизатора экономических благ» пришло новое направление – «экономический человек». Новая концепция роли человека в экономическом развитии опирается на огромные сдвиги в характере механизмов и источников самодвижения современной экономики и общества [5].

Ключевым положением теории «экономического человека», которое наиболее близко отражает целевые функции здравоохранения, по нашему мнению, является то, что «экономический человек» может полноценно существовать в изменяющемся мире в том случае, если ему доступны самые высокие уровни технического, гуманитарного, социального мышления и деятельности [1,2]. При этом, сам процесс «доступности» расценивается как весьма ответственный и ключевой момент существования и развития общества, в котором одно из решающих значений имеет процесс охраны здоровья.

Коль скоро степень вложения в человеческий потенциал определяется потребностью максимизировать эффективность реализации этого потенциала, то не вызывает сомнений актуальность проблемы совершенствования механизмов, участвующих в процессе реализации экономического потенциала. При этом неоспоримым приоритетом в рамках процесса реализации экономического потенциала человека должны пользоваться вопросы охраны здоровья, включающие: профилактические меры; врачебную и лекарственную помощь. При этом недооценка вопросов охраны здоровья человека приводит к блокированию субъективного человеческого потенциала.

Таким образом, целевая функция системы организации лекарственной помощи населению, в соответствии с современной экономической теорией, должна быть ориентирована, во-первых, на сокращение потерь общества, вызванных блокированием экономического потенциала человека при заболевании или смерти, во-вторых, затраты на восстановление экономического потенциала человека должны быть экономически целесообразными. Сформулированная целевая функция по сути дела должна стать ориентиром всей мотивационной системы рынка лекарственной помощи [4,7].

Отправной точкой мотивации является то обстоятельство, что любой хозяйствующий субъект для продолжения своего существования с необходимостью должен удовлетворять возникающие у него потребности. Мотивации, свойственные участникам рынка лекарственной помощи, могут носить взаимно противоречивый характер и, требуя внутреннего согласования, порождают деятельность целеполагания. Целеполагание результируется множественными, соответствующими потребностям, целями. Цели относятся к потребностям как персонализированная конкретно-экономическая форма. Цели представляют собой особый тип решений, формирующий запрограммированность последующих действий субъекта [3,13].

Цели, входящие в рассматриваемую совокупность, могут быть структурированы в соответствии со следующими критериями: субординацией, масштабом достижения, взаимодействием, временным горизонтом, адаптируемостью, объектами, консолидацией, социальной направленностью, степенью достижимости, адекватностью конкретно-экономической реальности, измерителем, сферой и, наконец, ролевой нагрузкой, значимостью в достижении ожидаемого благосостояния.

Кроме того, сущностный анализ экономического поведения позволяет обнаружить фактически достигаемые субъектом цели и цели, приписываемые ему прочими участниками хозяйственного взаимодействия. Различия между указанными видами целей порождаются не только диалектикой сущности и видимости, но и генерируются самим участником взаимодействия, извлекающим выгоды из «экономической недобросовестности». Кривые безразличия в целевом анализе могут графически показать возможность замещения одной цели другой без потери благосостояния потребителя.

Следует заметить, что экономические интересы, управляющие хозяйственным поведением участников рынка лекарственной помощи, не являются в реальности раз и навсегда данными и однозначно зафиксированными. Непрерывное изменение хозяйственной среды изменяет и самих участников, и свойственные им мотивации [8].

При этом в развитии систем мотиваций возможны теньевые формы, являющиеся экономически равноправными с явными мотиваторами и деятельностью. Общественное развитие предполагает предотвращение возможности теневой динамики рынка лекарственной помощи. Это означает, что регулирование процесса взаимодействия возможно лишь при наличии возможности развития отношений на рынке лекарственной помощи в конструктивном, соответствующем целям прогрессивного развития общества, а не в деструктивном варианте.

Потребность в лекарственной помощи выступает для её потребителя как индуцированная от базисной потребности в здоровье, которая, в свою очередь, может рассматриваться как следствие потребности в безопасности. Данная потребность неоднозначно классифицируется по насыщенности. Мотивацию потребителя лекарственной помощи нельзя характеризовать как полностью автономную, так как, являясь ориентированной на здоровье индивида, она не отграничена от изменяющихся социальных стандартов этого здоровья.

**Мотивация потребителя** на рынке лекарственной помощи, характеризуясь как динамическая, изменяющаяся система, далеко не всегда выступает как система упорядоченная. Особенность положения пациента как одновременно выполняющего функции потребления, финансирования и формирования структуры потребности на рынке лекарственной помощи определяет специфику его мотивации.

Мотивация потребителя лекарственной помощи выступает при этом как саморегулирующаяся система, значимыми параметрами которой являются: доход, цена, статус потребителя, субъективная оценка собственного здоровья и прочие условия. При этом внутреннее ранжирование потребителем значимых факторов мотивации обращения к лекарственной помощи способно формировать компенсирующие мотиваторы. Так, например, высокие цены лекарств формируют мотивацию обращения к народной медицине и натуропатии и наоборот; отсутствие подробной и достоверной информации или способности к её восприятию и интерпретации мотивирует прибегание к самолечению. Эти обстоятельства с необходимостью следует учитывать при формировании лекарственной политики на конкретном рынке.

Императивные мотивации пациента как непосредственного потребителя лекарственной помощи выражены, прежде всего, потребностью в здоровье. Безусловно, сегодняшняя экономическая, экологическая и культурная ситуация не позволяет формулировать тезис об абсолютном здоровье и фактически редуцирует его до случая приемлемого уровня состояния здоровья.

**Мотивации фармацевтических предприятий** достаточно активно влияют на эффективность системы организации лекарственной помощи. Именно они являются производящими и реализующими лекарственную помощь структурами. Специфика их мотиваций определяется уже тем, что лекарственная помощь – сфера их профессиональной деятельности, ориентированной исключительно на получение дохода от неё.

Таким образом, коль скоро государство стоит на страже социальных интересов потребителей лекарственных средств, крайне важен баланс мотивирующих факторов производителей лекарственных средств и их потенциальных потребителей. В этом случае, утверждение о преимуществах саморегуляции рыночных отношений чрезвычайно опасно.

Возникающие риски связаны с зависимостью доходности фармацевтических (аптечных) предприятий и от стратегий поддержания и восстановления здоровья, выбираемых лечащим врачом.

**Мотивация лечащего врача**, как субъекта рынка лекарственной помощи, может быть описана следующим образом. С одной стороны, его поведение мотивировано необходимостью реализации профессиональной компетенции, позволяющей получение явного дохода, требующегося для удовлетворения присущих врачу потребностей. Это обстоятельство мотивирует выбор эффективных стратегий лечения. С другой стороны, как посредник на рынке лекарственной помощи, врач может быть мотивирован комиссионным вознаграждением коммерческих фирм, что способно проявиться в его ангажированности по отношению к выбору более затратной стратегии лечения. Конкретная структура мотивации в таком её варианте определяется распределением дохода от осуществляемой деятельности.

Приходится констатировать в этой связи отсутствие выраженного мотиватора, ориентированного на непосредственное соответствие врачебной деятельности интересам пациента. Кроме того, отсутствие контролируемости отпуска лекарственных средств превращает именно врача в непосредственного распорядителя финансовых потоков, хотя ответственности за их направление и эффективность у него не возникает.

**Группа общественных потребностей**, удовлетворяемых функционированием рынка лекарственной помощи, обусловлена, прежде всего, необходимостью хозяйственного развития. Человек на сегодняшний день всё ещё рассматривается как основной производительный фактор, от способности к труду которого прямо зависит благосостояние общества. Лекарственная помощь, обеспечивающая приемлемый для производственной системы уровень здоровья, а, следовательно, и способность человека к созданию благ, не может не находиться в фокусе внимания общества и государства.

Вышеизложенное позволяет сделать заключение о неоднозначности динамики рынка лекарственной помощи, заинтересованности участников в возникновении среды определенности и предположить в качестве формы его развития государственное регулирование.

Прежде всего, необходимость регулирования рынка лекарственной помощи, проявляющаяся в создании и осуществлении государственной лекарственной политики, обусловлена требованием предотвращения последствий его несостоятельности (именуемой ещё «провал рынка»). Провалы рынка заключаются, в частности в том, что он не реагирует на невыраженную потребность, не учитывает социальных факторов, значимых для равновесия хозяйственной системы, и не способен формировать гарантии безопасности участников. Кроме того, государство следует считать формирующим рынок органом в силу того, что при поддержании здоровья нации требуется учёт уровня дохода нуждающихся в лекарственной помощи, а также предотвращение ущерба от несвоевременного получения или отказа от лекарственной помощи на основании недостаточности дохода.

Определённый вклад в представление о необходимости внешнего вмешательства в рыночное взаимодействие, предметом которого выступает лекарственная помощь, вносит специфика развития рыночных форм в экономике России. Регулирование рынка лекарственной помощи государством не выступает как возврат к командно-административным формам безальтернативного удовлетворения потребностей [10].

Лекарственная политика призвана повышать уровень, формируя условия возникновения мотиваций участников и тем самым цивилизовать характер взаимодействия на рассматриваемом рынке, определяя правила взаимодействия, взаимную ответственность и границы контролируемости участников, что обеспечивает гарантии безопасности и эффективности для общества в условиях монополизации функции лекарственной помо-

щи. Важнейшим обстоятельством, предшествующим любому вмешательству в естественное развитие хозяйственных связей, является условие целесообразности вмешательства, предполагающее, в свою очередь, наличие целевой функции у регулирующего рыночного отношения субъекта. Это означает, что лекарственная политика государства не может не опираться, по крайней мере, на систему социальных целей, признаваемых всеми участниками рыночного взаимодействия. Однако на сегодняшний день следует констатировать отсутствие такой системы для рынка лекарственной помощи, хотя проблемы здоровья нации не могут быть менее актуальны, чем, например, проблемы доходов.

Таким образом, при явном наличии государственного интереса на рынке лекарственной помощи, его реальная выраженность крайне слаба и проявляет себя лишь в нормативных декларативных формах. Зачастую органы управления здравоохранения и фармацевтической деятельности забывают, что рынок лекарственной помощи не существует в экономике как локальный, он тесно связан и непосредственно включен в хозяйственные отношения. Отсутствие мотивационной константы, эффективно управляющей поведением субъектов рынка лекарственной помощи, в частности, связано с отсутствием экономической культуры, соответствующей рыночной организации хозяйственной системы. Проведение лекарственной политики, призванное формировать постоянную составляющую культуры потребления лекарственных средств и оказания лекарственной помощи, предполагает влияние на диспозицию всех участников данного рынка и не может не отразиться в изменении систем их мотиваций. К локальным попыткам развития мотивационных подходов в оплате труда, управлению издержек аптечных (фармацевтических) предприятий можно отнести некоторые публикации авторов [5,11,12].

Характер и распределение финансовых потоков на рынке лекарственной помощи также отражают мотивации, свойственные его участникам. Эффективность функционирования рынка лекарственной помощи, отражающая соответствие мотиваций участников основной цели взаимодействия, контролируемой регулирующим рынком субъектом, должна отражаться системой показателей, содержащей в качестве элементов:

1. социально-экономические идентификаторы его эффективности;
2. критерии эффективности рыночного взаимодействия;
3. организационно-экономические составляющие эффективности функционирования рассматриваемого взаимодействия.

Таким образом, и система мотиваций участников, и эффективность проводимой лекарственной политики могут стать контролируемыми факторами и получить возможность своевременной корректировки. При этом система показателей может быть организована как многоуровневая, отражающая концепцию эффективности данного рынка для каждого его участника, что даст достоверную и полную своевременную информацию о мотивациях названных участников и позволит сделать лекарственную политику реально учитывающей их интересы.

#### Библиографический список

1. Автономов, В.С. Модель человека в экономической науке / В.С. Автономов. – СПб.: Экономическая школа, 1998. – 230 с.
2. Автономов, В.С. Человек в зеркале экономической теории (очерк истории западной экономической мысли) / В.С. Автономов. – М., 1993. – 240 с.
3. Блаумберг, И.В. Проблема целостности и системный подход / И.В. Блаумберг. – М.: Эдиториал УРСС, 1997. – 448 с.
4. Гришин, А.В. Социально-экономические основы региональной лекарственной политики (на примере западно-сибирского региона): Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / А.В. Гришин. – Пермь, 2000. – 42 с.
5. Гришин, А.В. Предпосылки совершенствования системы организации лекарственной помощи населению, определяемые современной экономической теорией / А.В. Гришин, Л.Д. Быстрицкий // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 352-355.
6. Гришин, А.В. Мотивационный порядок оплаты труда работников аптечных (фармацевтических) предприятий / Гришин А.В., Малаховская М.В. – Томск: Сибирский мед. ун-т, 2000. – 24 с.
7. Гришин, А.В. Современные подходы к определению целевой и ролевых функций лекарственной помощи населению / А.В. Гришин, С.Е. Дмитрук // Экономический вестник фармации (Сибирский выпуск). – 2001. – № 6.
8. Дмитриенко, Г.Е. Концепция антрополого-социального управления обществом / Г.Е. Дмитриенко // Проблемы теории и практики управления. – 1998. – № 2. – С. 62-67.
9. Кондрашова, Т.К. Некоторые аспекты формирования субъектов российского рынка / Т.К. Кондрашова // Вестник МГУ. – 2000. – Сер.: Экономика, № 2. – С. 21-39.
10. Львов, Д.А. Региональная политика как фактор экономического роста / Д.А. Львов // Проблемы теории и практики управления. – 2000. – № 1. – С. 23-31.
11. Малаховская, М.В. Мотивация решений фармацевтического предприятия на основе анализа издержек деятельности / М.В. Малаховская, А.В. Гришин // Сибирская фармация на рубеже 21 века. – Новосибирск, 2000. – С. 24-28.
12. Малаховская, М.В. Финансовый менеджмент фармацевтических предприятий: управление издержками / Малаховская М.В., Гришин А.В. – Новосибирск: Центр фармацевтической информации, 2000. – Ч. 1. – 100 с.
13. Wagner, A. Lehrbuch der politischen Okonomie / A. Wagner., A. Nasse. – Leipzig; Heidelberg, 1979. – Bd. 1. – S. 9.

УДК 614.27:658.6

*Манар Абдельkrim, С.А. Парфейников, Б.П. Бучнеев*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Система показателей как средство маркетингового управления в межбольничных (больничных) аптеках**

Маркетинговое планирование – это политика аптечной организации, которая ориентируется на рынок, адаптируется к нему, гибко реагирует на изменения и способна претворять в жизнь инновации. Подобная политика содержит, прежде всего, такой параметр, как предвидение, ориентация на будущее. Основным недостатком показателей, используемых в практике управления аптечной организацией, является их денежное выражение, что не позволяет раскрыть ряд важных аспектов работы. Политика, направленная вовне и в будущее, должна увязываться с внутренней ориентацией: адаптация к рынку и рыночной структуре почти всегда вызывает необходимость приспособлять и «внутриаптечные атрибуты», включая организацию, изготовление лекарственных форм, научные исследования, планирование, учет, кадры и т.д. Между маркетинговым планированием и другими сферами деятельности аптечной организации (функциональными, ресурсными) существуют определенные отношения; они взаимно влияют друг на друга.

В краткосрочном планировании на приоритетность могут влиять разные проблемы: дефицит специалистов, нехватка оборудования и капитала. В долгосрочной перспективе приоритет принадлежит рыночным требованиям. Поскольку маркетинговое планирование охватывает важную область деятельности аптечной организации, она нуждается в хорошо продуманном фундаменте, т.е. концепции, которая определяет, какие цели, какими средствами и каким образом должны быть достигнуты. Такая концепция служит основой для выработки решений и соответствующих действий и тем самым является вспомогательным средством управления маркетинговым планированием.

Разрабатываемая система показателей как средство управления аптечной организацией направлена, прежде всего, на увязку показателей в денежном выражении с операционными измерителями таких аспектов деятельности организации, как удовлетворенность потребителя, внутриаптечные хозяйственные процессы, меры по улучшению финансовых результатов. Таким образом, они призваны дать ответы на пять важнейших для аптечной организации (АО) вопросов:

- как её оценивают потребители (лечебно-профилактические учреждения, прикрепленные на снабжение);
- какие процессы могут обеспечить исключительное положение на территориальном рынке (проведение совместных формулярных исследований, котировка цен, участие в тендерах и т.д.);
- каким образом можно добиться дальнейшего улучшения положения (аспект инноваций и обучения);
- как оценивается положение аптечной организации с финансовых позиций (достижение нормы прибыли на используемый капитал);
- как перестроены хозяйственные процессы для достижения максимальных результатов (снижение себестоимости внутриаптечного изготовления лекарственных форм, компьютеризация и учёт хозяйственных процессов и т.д.).

Таким образом, маркетинговое управление (для нужд учреждений здравоохранения) представляет собой систему показателей планирования и реализации лекарственной политики при оптимизации расходов на лекарственное обеспечение, изучение ассортимента и потребности в лекарственных средствах на основе фармако-экономических исследований и разработки формулярных списков, анализа, котировки цен, построения маркетинговых отношений с поставщиками на основе логистики.

В рамках данной системы необходимо различать показатели, которые измеряют достигнутые результаты, и показатели, которые отражают процессы, способствующие получению этих результатов. Данная система показателей представляет базу для формулировки гипотез в отношении постановки целей, охватывающих стратегически важные темы, и их увязки между собой, которые подвергаются проверке и исследуются в рамках процесса обучения.

Р. Каплан [1] считает, что процесс реализации новой концепции должен состоять из четырёх этапов:

- разработка сбалансированной системы показателей – превращение перспективных планов и стратегии в совокупность целей и мероприятий. После разработки система должна быть интегрирована в управленческий процесс;
- сцепление – увязка всех иерархических уровней (от высшего управленческого звена до вспомогательных звеньев) путём выстраивания соответствующих целей и показателей, организация стратегической коммуникации, обеспечение компенсации за инициативные решения;
- планирование – определение путей достижения во времени запланированных результатов через конкретные плановые задания, распределение ресурсов, проектирование стратегических мероприятий;

- обратная связь и обучение – тестирование теоретической базы стратегии и обновление последней с отражением полученных знаний.

Одновременно новая концепция удачно интегрируется с системой контроллинга и хорошо увязывается с методами управления, нацеленными на повышение качества работы аптечной организации.

Таким образом, предлагаемая система показателей является инструментом, позволяющим полномасштабно увязывать стратегию аптечной организации с оперативным бизнесом; кроме того, новая система показателей даёт возможность принимать вполне объективные решения в области распределения ресурсов.

#### **Библиографический список**

1. Kaplan R.S., Norton D.P. *Using the Balanced Scorecard as a Strategic Management System* // *Harvard Business Review*. – 1996. – Vol. 74. – № 1. – P. 75-85.

УДК 615.256,3:614.25:618(470.45)

**О.Г. Марченко**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### **Анализ назначений контрацептивных средств врачами-гинекологами г. Волгограда**

Россия по-прежнему занимает одно из лидирующих мест в мире по количеству аборт. По статистике ежегодно в стране проводится около 3 млн. операций по прерыванию беременности, из которых 45 тысяч – это аборты, сделанные несовершеннолетним девочкам от 14 до 18 лет. Альтернативу аборту в решении проблемы планирования семьи составляет эффективная контрацепция. Известно, что применение современных надёжных методов контрацепции способно значительно снизить показатели неонатальной, младенческой и материнской смертности. Внедрение программы планирования семьи, в том числе и рациональное назначение контрацептивных средств, способствует не только укреплению здоровья женщин, но и повышению индекса здоровья новорождённых.

В оптимизации применения контрацептивных средств с целью профилактики нежелательной беременности, разработки технологий формирования ассортиментного портфеля данной группы существенную роль играют предпочтения врачей. В данной работе анализируются назначения гинекологов (которые отражают их предпочтения) Центральной женской консультации г. Волгограда и Волгоградского областного центра планирования семьи. Проводился анализ индивидуальных карточек пациенток данных медучреждений методом случайных выборок. При обработке карточек с назначением контрацептивных средств обращалось внимание на:

- возраст пациентки,
- на выписываемое ей контрацептивное средство,
- дата/год назначения контрацептивного средства,
- частоту выписывания и длительность назначения контрацептивного средства одной и той же пациентке,
- место проживания пациентки,
- образование и место работы/учебы,
- сопутствующие заболевания на момент назначения контрацептивного средства,
- препараты, которые назначались одновременно с контрацептивными препаратами.

Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке. В рамках данного исследования было проанализировано около 400 карт женщин фертильного возраста, в 264 карточках (66%) были зафиксированы назначения контрацептивных средств. Общее же число назначений контрацептивных средств составило 329.

Самые первые записи о назначении контрацептивов, встретившиеся при обработке карт, относятся к 1986 г, это были внутриматочные спирали. Гормональные оральные контрацептивы встречаются в карточках значительно позже – с 1996 г. В анализируемых амбулаторных картах до 1995 г. врачи отмечали только рекомендуемые внутриматочные спирали. Гормональные контрацептивы назначались редко (со слов врачей) и, как правило, в карточках они не отражались. Начиная с 1996 г., врачи стали чаще рекомендовать пациенткам комбинированные оральные контрацептивы, а число назначений внутриматочных спиралей уменьшилось (табл. 1).

К сожалению, при обработке карт невозможно было установить какая спираль вводилась женщине, так как врачи практически никогда (кроме 2 примеров) не указывали в индивидуальных картах характеристики используемых спиралей.

Особое внимание обращалось на назначения врачами-гинекологами гормональных оральных контрацептивов, в связи с их нарастающей популярностью, увеличением потребления, с их эффективностью и с неконтрацептивными положительными свойствами.

Таблица 1 – Назначения контрацептивных средств врачами-гинекологами г. Волгограда

Год	Общее количество назначений контрацептивов	Из них ВМС	Комбинированные оральные контрацептивы	Мини-пили	Спермициды	Депо-препараты
1986-1995	26	26 (100%)	0	0	0	0
1996-2000	64	32 (50%)	26 (40,6%)	4 (6%)	2 (3%)	0
2001	34	2 (6%)	30 (88%)	0	2 (6%)	0
2002	56	2 (3,6%)	46 (82%)	4 (7%)	4 (7%)	0
2003	133	12 (9%)	101 (76%)	16 (21%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)

В 2002 и 2003 гг. отмечается резкое снижение количества назначений врачами-гинекологами комбинированных оральных контрацептивов 2 поколения и значительный рост рекомендаций препаратов 3 поколения (табл. 2).

Таблица 2 – Назначения гормональных оральных контрацептивов врачами-гинекологами г. Волгограда

Год	Общее количество назначений контрацептивов	Из них комбинированные оральные контрацептивы	Комбинированные оральные контрацептивы 2 поколения	Комбинированные оральные контрацептивы 3 поколения	Мини-пили
1996-2000	64	26 (40,6%)	10 (38%)	16 (61,5%)	4(6,25%)
2001	34	30 (88%)	12 (40%)	18 (60%)	0
2002	56	46 (82%)	4 (8,7%)	42 (91,3%)	4 (7%)
2003	133	101(76%)	7 (7%)	94 (93%)	16 (12%)

Врачи-гинекологи рекомендуют чаще низкодозированные контрацептивы, но с 2003 г. отмечено снижение количества назначений данных препаратов и увеличение числа назначений микродозированных комбинированных гормональных контрацептивов (табл. 3).

Таблица 3 – Назначения врачами-гинекологами комбинированных оральных контрацептивов, классифицированных по количеству входящего эстрогенного компонента

Год	Количество назначений комбинированных оральных контрацептивов	Микродозированных контрацептивов	Низкодозированных контрацептивов
1996-2000	26	10 (38,5%)	16 (61,5%)
2001	30	0	28 (93,3%)
2002	46	8 (17,4%)	38 (82,6%)
2003	101	43 (42,6%)	58 (57,4%)

За весь период назначений комбинированных оральных контрацептивов (с 1996 и по 2003 гг.) лидерами являются монофазные гормональные препараты (табл. 4).

Таблица 4 – Назначения врачами-гинекологами комбинированных оральных контрацептивов, классифицированных по фазности

Год	Количество назначений комбинированных оральных контрацептивов	Монофазные контрацептивы	Трёхфазные контрацептивы
1996-2000	26	26 (100%)	0
2001	30	20 (66,6%)	8 (26,6%)
2002	46	30 (65%)	16 (35%)
2003	101	84 (73,2%)	17 (26,8%)

При проведении данного исследования учитывалось сочетанное назначение гормональных контрацептивов с другими препаратами, которые выписывались женщинам врачами-гинекологами для лечения сопутствующих заболеваний. В 17 случаях (что составляет 7,5% из 227 назначений гормональных контрацептивов) наблюдалось одновременное выписывание гормональных контрацептивов и антибиотика Доксициклин, что очевидно не рационально, так как последний уменьшает эффективность контрацептивного действия. Примеров нерационального сочетания гормональных контрацептивов и лекарственных средств много, но это не входит в задачу настоящего исследования.

Кроме гормональных оральных контрацептивов и внутриматочных спиралей, врачи в карточках назначали: депо-препараты и спермициды.

За период с 1996 по 2003 гг. при назначении контрацептивного средства из группы спермицидов врачи в 8 случаях из 10 рекомендовали препарат «Фарматекс» («Иннотера», Франция), который представлен на волгоградском фармынке в различных лекарственных формах (крем, таблетки и тампоны вагинальные).

В 2003 г. было зафиксировано 2 случая использования инъекционных депо-препаратов, что составляет 2,1% среди других средств контрацепции.

Проведённое исследование показало, что за период с 1986 по 2003 гг. существенно изменились предпочтения врачей-гинекологов г. Волгограда при назначении контрацептивов. До 2000 г. чаще назначались внутриматочные спирали, а с 2001 г. значительно выросла доля назначений гормональных контрацептивов. В последние годы, врачи отдают предпочтение монофазным гормональным контрацептивам третьего поколения, содержащим низкие и микродозы этинилэстрадиола. Именно эти оральные гормональные контрацептивы в наибольшей мере отвечают требованиям: надёжность, безопасность, обратимость и, в дополнение к этому, обладают рядом других позитивных воздействий на женский организм.

УДК 615.12:615.15

*Б.А. Машкеев*

Viva Pharm, Республика Казахстан, г. Алма-Ата

### **Ассортиментная структура лекарственных средств, реализуемых на фармацевтическом рынке города Алма-Аты**

В настоящее время, как неоднократно подчёркивалось в профессиональной фармацевтической прессе Казахстана, отсутствуют объективные количественные характеристики фармацевтического рынка, в том числе и города Алма-Аты. Это обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – определить ассортиментную структуру лекарственных средств, реализуемых на фармацевтическом рынке города Алма-Аты.

Методы исследования – сравнительный, статистический анализ, метод компьютерной обработки данных.

Для проведения исследования на основе данных, собранных RMBC, была сформирована оригинальная информационная база по показателям фармацевтического рынка Казахстана и города Алма-Аты в частности.

Анализ информационной базы показал, что в первом квартале 2004 года на крупнейшем региональном фармацевтическом рынке Казахстана – Алма-Атинском, реализовывались лекарственные средства 1 418 торговых наименований (ТН), 648 непатентованных международных наименований (МНН) и 268 производителей. При этом доля отечественных МНН составила примерно 13%, а соответственно импортных – 87%. Сравнивая вышеприведённые данные с данными по фармацевтическому рынку Казахстана в целом, можно констатировать факт, что с точки зрения деления номенклатуры лекарственных средств по МНН на отечественные и импортные рынки Республики Казахстан и города Алма-Аты весьма схожи.

Анализ МНН отечественных и импортных лекарственных средств, реализующихся на рынке г. Алма-Аты с точки зрения деления на препараты рецептурного и безрецептурного отпуска показал, что в первом квартале 2004 года среди МНН отечественных лекарственных средств долевое соотношение между ними составляло 48% рецептурных и 52% безрецептурного отпуска. Что касается МНН импортных лекарственных средств, то доля препаратов рецептурного отпуска составляла 70%, а соответственно безрецептурного отпуска – 30%. Таким образом, можно констатировать факт, что доля МНН препаратов рецептурного отпуска в структуре импорта намного (на 22 процентных пункта) выше в структуре импортных лекарственных средств по сравнению с отечественными. Кроме того, анализ данных показал, что структура номенклатуры отечественных и импортных лекарственных средств по МНН, реализующихся на фармацевтическом рынке города Алма-Аты, с точки зрения деления на рецептурные и безрецептурные препараты, в основном, совпадает с аналогичной структурой фармацевтического рынка Республики Казахстан в целом.

Анализ ТН отечественных и импортных лекарственных средств, реализующихся на рынке города Алма-Аты, с точки зрения деления на рецептурные и безрецептурные препараты, показал, что в первом квартале 2004 года долевое соотношение между ними составляло по отечественным лекарственным средствам 44% рецептурных и 56% безрецептурного отпуска. Что касается ТН импортных лекарственных средств, то доля препаратов рецептурного отпуска составляла 61%, а соответственно, безрецептурного отпуска – 39%. Сравнительный анализ показал, что структура номенклатуры отечественных и импортных лекарственных средств по ТН, реализующихся на фармацевтическом рынке города Алма-Аты, с точки зрения деления на рецептурные и безрецептурные препараты, в основном совпадает с аналогичной структурой фармацевтического рынка Республики Казахстан в целом, а также, что существуют различия в структуре товарооборота импортных и отечественных лекарственных средств, с точки зрения деления на препараты рецептурного и безрецептурного отпуска. Как и в случае анализа по МНН лекарственных средств, так и в случае анализа по ТН доля рецептурных препаратов в товарообороте импортных лекарственных средств значительно выше, чем в товарообороте отечественных.

Далее нами на основе созданной информационной базы был проведён анализ структуры товарооборота фармацевтического рынка города Алма-Аты по фармакотерапевтическим группам. Его результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Структура фармацевтического рынка города Алма-Аты по фармакотерапевтическим группам АТС-1 по объёму товарооборота в натуральных и стоимостных (в оптовых и розничных ценах) показателях в первом квартале 2004 года**

АТС-1 название	Тыс. упак.	% упак.	Опт тыс. долл.	% Опт	Розн. тыс. долл.	% Розн.
Препараты для лечения заболеваний нервной системы	1693	20,16	1038	12,71	1238	0,76
Противомикробные препараты для системного использования	852	10,14	1069	13,09	1270	0,78
Препараты для лечения пищеварительного тракта и обмена веществ	2314	27,55	2005	24,54	2381	1,47
Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	1340	15,96	946	11,58	1131	0,7
Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	553	6,59	673	8,24	799	0,49
Препараты для лечения заболеваний кожи	530	6,32	481	5,89	572	0,35
Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	390	4,64	352	4,31	417	0,26
Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	257	3,06	321	3,93	381	0,23
Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и почек	161	1,92	762	9,33	901	0,55
Препараты для лечения заболеваний органов чувств	113	1,34	127	1,55	151	0,09
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	51	0,61	29	0,36	35	0,02
Прочие препараты	52	0,62	68	0,83	81	0,05
Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	59	0,7	226	2,77	268	0,16
Гормональные препараты для системного использования	34	0,4	72	0,88	85	0,05
Общий итог	8397	100	8168	100	9713	5,98

Как следует из данных табл. 1, в натуральном выражении лидировали следующие фармакотерапевтические группы:

- препараты для лечения пищеварительного тракта и обмена веществ – 2,3 млн. упаковок (27,6% от объёма рынка в натуральном выражении);
- препараты для лечения заболеваний нервной системы – 1,7 млн. упаковок (20,2% от объёма рынка в натуральном выражении);
- препараты для лечения заболеваний респираторной системы – 1,3 млн. упаковок (16,0% от объёма рынка в натуральном выражении).

Если анализировать структуру товарооборота по фармакотерапевтическим группам в стоимостном выражении (например, в оптовых ценах), то лидерами являются:

- препараты для лечения пищеварительного тракта и обмена веществ – 2,0 млн. долл. (24,5% от объёма рынка в стоимостном выражении в оптовых ценах);
- противомикробные препараты для системного использования – 1,1 млн. долл. (13,1% от объёма рынка в стоимостном выражении в оптовых ценах);
- препараты для лечения заболеваний нервной системы – 1,0 млн. долл. (12,7% от объёма рынка в стоимостном выражении в оптовых ценах).

Несовпадение долей фармакотерапевтических групп в натуральных и стоимостных показателях связано с различием цен за одну упаковку лекарственного препарата разных фармакотерапевтических групп. Сравнительный анализ структуры фармацевтического рынка города Алма-Аты по фармакотерапевтическим группам показал её принципиальное совпадение с аналогичной структурой рынка Казахстана в целом.

Далее можно сделать вывод, что созданная информационная база позволяет получать объективные количественные характеристики и других сегментов фармацевтического рынка города Алма-Аты при различных способах сегментации рынка.

И, наконец, сравнительный анализ данных о структуре фармацевтического рынка города Алма-Аты и Казахстана в целом показал, что принципиально они совпадают, и, следовательно, характеристики фармацевтического рынка города Алма-Аты репрезентативны для соответствующего рынка Казахстана в целом.

УДК 615.12

**С.Ю. Мешалкина, Н.А. Хотиль**

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### **Проблемы бесплатного и льготного отпуска на территории Приморского края**

Решение проблемы обеспечения населения лекарственными средствами на государственном уровне остаётся важнейшей задачей, так как лекарственная помощь населению является одной из основных составляющих лечебного процесса и профилактических мероприятий. В Российской Федерации удовлетворение спроса на лекарственные средства осуществляется как за счёт доходов самого населения, так и за счёт бюджетов всех уровней и средств фондов обязательного медицинского страхования.

Эта тенденция характерна и для Приморского края. Численность населения края 2 253 тыс. чел; его плотность – 13,7 чел на 1 кв. км; обеспеченность врачами – 60 на 10 000 населения. Аптечная сеть Приморского края состоит из 200 аптек, 318 аптечных пунктов и 39 киосков, соотношение частных и муниципальных розничных учреждений составляет 60 и 40%.

На территории Приморского края разработана территориальная программа по лекарственному обеспечению декретированных групп населения. Основные направления – это закупка лекарственных средств для льготных категорий населения централизованно и поставка их в аптечные учреждения через уполномоченных поставщиков. При этом централизованно Департаментом Здравоохранения Администрации Приморского края закупается 75% лекарств, которые реализуются в 83 аптеках края, осуществляющих бесплатный и льготный отпуск.

Программа направлена на решение задач:

- организовать учёт и контроль медикаментов, выписанных в медицинских учреждениях и отпущенных аптечными учреждениями;
- установить цены на лекарства, отпускаемые бесплатно;
- ввести систему договорных отношений по взаимным расчётам за медикаменты, отпущенные в порядке бесплатного и льготного отпуска;
- ввести в практику закупку лекарственных средств только через проведение тендеров (конкурсных отборов).

В соответствии с программой, утверждён формулярный перечень лекарственных средств для льготных категорий населения, насчитывающий 160 наименований, куда включены наименее затратные медикаменты на полный курс лечения в амбулаторных условиях. Нормативы финансирования на лекарственную помощь в среднем на одного льготника составляют 700 руб. в год.

Для определения реального финансового контроля за рациональным назначением лекарственных средств в аптеках края ведётся персонализированный учёт бесплатного и льготного получения лекарственных средств отдельно по категориям льготников, а это в среднем 5,5 тысяч рецептов в месяц на одну аптеку.

Анализ бесплатного и льготного отпуска за период 2001-2003 годы представлен в табл. 1.

**Таблица 1 – Виды бесплатного и льготного отпуска в аптечной сети Приморского края**

<b>Наименование</b>	<b>2001 г.</b>	<b>2002 г.</b>	<b>2003 г.</b>
Децентрализованный бесплатный и льготный отпуск по розничной сети, млн. руб.	1187,8	4996,3	2665,1
Централизованные поставки бесплатного и льготного отпуска, млн. руб.	—	—	2557,0
% от товарооборота по децентрализованному отпуску	4,1	13,0	5,3

За последние годы существенно увеличились объёмы денежных средств, направленных на решение проблемы лекарственного обеспечения льготных категорий населения в соответствии с ФЗ «О ветеранах» и «Социальной защите инвалидов в РФ». В 2002 году эти средства в Приморском крае поступали в аптеки, а в 2003 году

завершился в основном переход на централизованный отпуск медикаментов этим категориям больных, которых насчитывается в среднем более 10 тыс. человек в каждом из районов Приморского края.

В расчёте на одного льготника указанных категорий затраты на лекарственную помощь, учитывая централизованные и децентрализованные поставки, в 2003 году составили 856 руб.

Таким образом, проблемы льготного и бесплатного отпуска решаются в крае по трём направлениям.

Первое направление – реализация мероприятий по рациональному использованию лекарственных средств и финансовых ресурсов, выделяемых на приобретение медикаментов.

Второе направление включает мероприятия по рациональному использованию финансовых средств, выделяемых на приобретение медикаментов для оказания медицинской помощи при стационарном и амбулаторном лечении в соответствии с ежегодно утверждаемым перечнем жизненно важных лекарственных средств.

Третье направление включает меры, затрагивающие интересы граждан, имеющих право на льготное приобретение лекарств, в соответствии с новыми нормативно-правовыми документами Правительства РФ, так как система лекарственного обеспечения льготных категорий будет прямо или косвенно влиять на дальнейшее развитие фармацевтического рынка, на его структуру, финансирование, финансовую деятельность муниципальных аптек.

#### **Библиографический список**

1. Кудрявцева, И.А. Фармацевтический рынок Приморского края / И.А. Кудрявцева // Фармацевтический вестник. – 2002. – № 27 (266) . – С. 10.

УДК 339.138:615.272.4(470.323)

**А.И. Мешков, М.А. Алыменко, П.В. Шанин, Г.С. Маль**

**Курский государственный медицинский университет, г. Курск**

#### **Фармакоэкономическое исследование рынка гиполипидемических средств в Курской области**

В основе возникновения и прогрессирования наиболее распространённых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), лежит нарушение липидного обмена. Для успешной борьбы с этими недугами особенно важны профилактика и коррекция. Наиболее перспективно при этом использование гиполипидемических средств – статинов, ингибирующих синтез холестерина. Они не только снижают риск развития сердечно-сосудистых патологий, но и общую смертность. Следовательно, проведение фармакоэкономических исследований статиновой терапии является актуальным вопросом на сегодняшний день.

Этапом исследования явился анализ фармацевтического рынка лекарственных средств (ЛС) группы статинов в Курской области. Внимание было обращено на потребительские свойства препаратов, степень их новизны, а также рассмотрены производители ЛС данной группы, вышедшие на фармацевтический рынок России.

Один из этапов предусматривал проведение с помощью анкетирования социологического исследования потенциальных потребителей ЛС группы статинов – кардиологических больных. На основании данных анкет были определены основные характеристики пациентов кардиологического отделения: социальный статус, диагностика заболевания, медикаментозное обеспечение и методы лечения, информированность потребителей об использовании изучаемых препаратов, медицинский аспект лечения.

Проведённое социологическое исследование наряду с изучением истории болезни легло в основу анализа стоимости лечения статинами кардиологических больных, который позволил проанализировать категории стоимости лекарственной терапии, рассчитать стоимость как одного дня лечения, так и полностью курса реабилитации в кардиологическом отделении.

Ассортимент препаратов статиновой терапии фармацевтического рынка РФ был проанализирован с помощью контент-анализа. Анализ показал, что структура ЛС группы статинов в Курском регионе представлена пятью препаратами: аторвастатин – 6,7%, ловастатин – 39,9%, правастатин – 6,7%, симвастатин – 39,9%, флувастатин – 6,7%.

Среди всех зарегистрированных препаратов доля отечественных составляет лишь 6,7%. Российское производство основано только для ловастатина.

Доля препаратов зарубежного производства равна 93,3%, из них первую позицию занимает выпуск симвастатина (39,9%), ловастатин (33,2%), доля остальных препаратов поровну разделена по 6,7%.

Проведённое анкетирование позволило определить портрет потенциального потребителя статинов, использующего гиполипидемическую терапию при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: это мужчины старше 60 лет, имеющие высшее образование, проживающие в городе, являющиеся пенсионерами со среднемесячным доходом от 1000 до 3000 руб. с основным заболеванием – ИБС. Для лечения заболевания предпочитают использовать медикаментозные методы лечения, применяя гиполипидемические дженерики, преимущественно холетар и вазилип, об использовании которых информированы врачами и аптечными работниками.

Абсолютный прирост потребления статинов составил 9,4%, что позволяет нам предполагать дальнейшее увеличение этой величины, а, следовательно, и рост объёма потребления статиновой терапии.

Таким образом, анализ стоимости лечения изолированной гиперхолестеринемии (ГХС) статинами составил 56,59 руб., а сочетанной ГХС – 61,17 руб. в среднем за один день. Это обусловлено тем, что гиполипидемические средства группы статинов, как наиболее эффективные при лечении исследуемых заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, являются дорогостоящими. Суммарная стоимость курса лечения изолированной ГХС находится в пределах 422,80-3721,33 руб., а сочетанной ГХС колеблется от 979,7 до 1034,71 руб.

На заключительном этапе работы было рассчитано прогнозируемое количество закупки требуемого объёма препаратов группы статинов, которое составило базовое значение для определения в финансовых ресурсах, необходимых кардиологическому отделению для осуществления эффективного лечения пациентов. Эта величина составляет 412480,98 руб. Данный показатель может варьировать под влиянием экономических факторов, в зависимости от уровня цен на лекарственные препараты фармацевтического рынка России.

Завершающим этапом был проведён экономический анализ для прогнозирования закупки необходимого и рационального количества препаратов группы статинов, а следовательно, и для эффективного распределения объёмов финансовых ресурсов в Курской области.

Взаимосвязь всех направлений разработанной концепции обеспечивает высокую эффективность итогов и целесообразность практического применения.

#### Библиографический список

1. Аронов, Д.М. Антиатеросклеротические средства – от гиполипидемической терапии к атеросклеротическому лечению / Д.М. Аронов // *Фармацевтический вестник*. – 2001. – № 29. – С. 24-27.
2. Белоусов, Ю.Б. Оценка эффективности при длительной терапии больных ИБС / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонов // *Кардиология*. – 2003. – № 4. – С. 14-17.
3. Бибикина, М.В. Перспективы и применение статинов / М.В. Бибикина // *Фармацевтический вестник*. – 2003. – № 4. – С. 30.
4. Быков, А.И. Фармакоэкономика как инструмент гармоничного развития рынка / А.И. Быков // *Ремедиум*. – 2002. – № 4. – С. 36-39.
5. Гиляревский, С.Р. Современные принципы анализа экономической эффективности медицинских вмешательств / С.Р. Гиляревский // *Экономика здравоохранения*. – 2001. – № 9. – С. 19-22.

УДК 615.24'32:614.27:658.6

**М.Ф. Микаэлян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Маркетинговые исследования лекарственных форм из лекарственного растительного сырья, применяемого для лечения желудочно-кишечного тракта

Использование фитопрепаратов в медицинской практике имеет очевидные преимущества, они могут применяться как при острых, так и при хронических заболеваниях. Использование препаратов растительного происхождения возможно без постоянного контроля врача (амбулаторно). Среди побочных эффектов иногда наблюдаются аллергические реакции, но это при индивидуальной непереносимости компонентов. Поэтому сочетание терапевтического эффекта с относительной безвредностью обуславливает широкий интерес, проявляющийся в наше время к препаратам растительного происхождения.

В связи с этим целью изучения явилось провести контент-анализ лекарственных форм из ЛРС, представленного на фармацевтическом рынке г. Пятигорска, используя АВС-, системный и сегментный анализы.

Нами была исследована одна из самых больших групп лекарственных средств растительного происхождения – препараты для лечения патологий желудочно-кишечного тракта. Число этих заболеваний в мире растёт ежегодно на 15-30%. Причём значительно преобладают среди этих патологий заболевания печени и желчевыводящих путей (51,6%).

В современных условиях фармацевтического рынка постоянно увеличивается объём и количество наименований лекарственных средств, которые необходимо учитывать в зависимости от региональных проблем. К ним относятся: количество оптовых поставщиков, предлагаемый ими ассортимент, цена, степень информированности медицинских работников и населения о номенклатуре и новинках фармацевтической продукции.

Таким образом, возник интерес провести анализ и сегментацию по объёмам продаж различных лекарственных форм выпуска. В результате анализа было выявлено, что эти препараты в аптеках г. Пятигорска представлены 11 лекарственными формами, которые можно разделить на 2 большие группы: твёрдые (таблетки, капсулы, гранулы, порошки, драже, чай, растительное сырьё) и жидкие (растворы для инъекций, капли, растворы, масляные растворы). Общее количество препаратов в ассортименте составляет 62 наименования (включая 8 гомеопатических в виде оральных капель, выпускаемых немецкой фирмой Heel).

Самое значительное количество в номенклатуре средств растительного происхождения для лечения ЖКТ. имеют препараты в твёрдой лекарственной форме (79%), среди твёрдых ЛФ несомненным лидером являются таблетки (около 45%) (данные представлены на рис. 1).

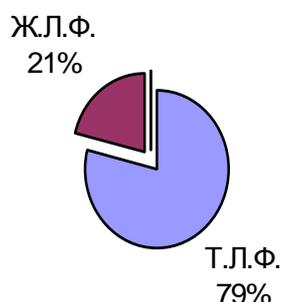


Рисунок 1 – Структура номенклатуры лекарственных форм

Далее было вычислено долевое участие каждого вида лекарственных форм в общей номенклатуре средств анализируемого действия. Абсолютным первенством среди всех лекарственных форм обладают таблетки (35,5%), в число лидеров также входят растворы (13%) и растительное сырьё (12,9%). Данные анализа представлены на рис. 2.

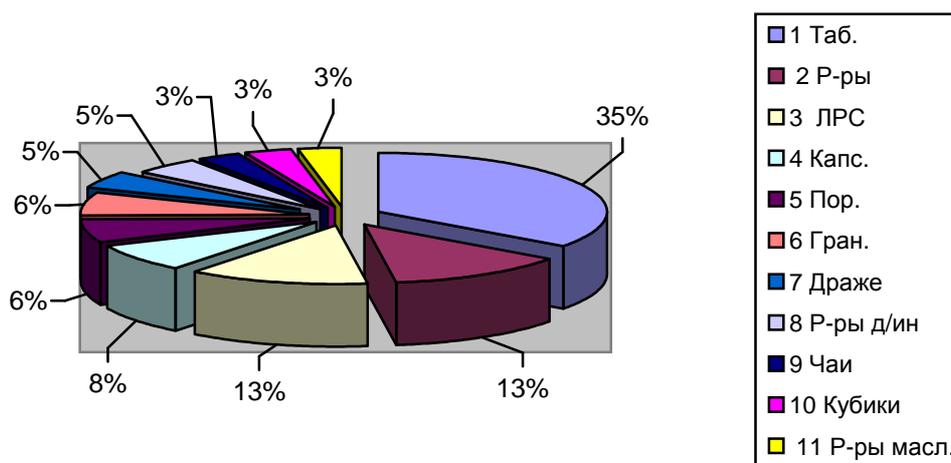


Рисунок 2 – Структура лекарственных форм в общей номенклатуре ЛСРП по итогам на 2004 г.

Кроме того, было выявлено, что и в каждой доле препаратов имеются свои лидеры по продаже, так, например, среди: таблеток – аллохол (33%) и лив-52 (25%); капсул – эссенциале форте (56%), карсил (32%); драже – легалон (76%); растворов во флаконах – галстена (63%), холосас (24%); кубиков – регулакс (81%); масляных растворов – тыквеол (79%); растительного сырья – трава расторопши (47%), цветки бессмертника (38%).

Таким образом, в группе ЛСРП для лечения желудочно-кишечного тракта доминируют твёрдые лекарственные формы. Преобладают в продажах хорошо известные, относительно недорогие препараты. Анализ так же показал высокую конкуренцию преимущественно среди зарубежных фирм-изготовителей. Наибольшее число наименований в номенклатуре ЛСРП имеют средства для лечения патологий печени и желчевыводящих путей.

**Библиографический список**

1. Горяйнова, Ю. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей / Ю. Горяйнова // Ремедиум. – 2003 (июнь-август). – С. 33-37.
2. Дремова, Н.Б. Маркетинговые исследования целевого сегмента фармацевтического рынка лекарственных средств из лекарственного растительного сырья / Н.Б. Дремова, Т.Г. Афанасьева // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 9. – С. 30-32.

УДК 61.002.6

Ж.В. Мироненкова, Г.А. Тимирханова

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

**Установление показателей качества фармацевтических информационных сетей**

При проведении ситуационного маркетингового исследования фармацевтических информационных сетей (ФИС) особое внимание нами уделено их качеству. Установлены показатели качества фармацевтических информационных сетей (табл. 1.).

**Таблица 1 – Показатели качества фармацевтических информационных сетей**

№ п/п	Показатель
1.	Количество ошибок выбора искомых значений в информационном массиве и принятия решений (надёжность)
2.	Уровень знаний пользователями принципов работы поисковых систем и умений правильно ставить для них задачи
3.	Количество действий, производимых пользователями, в процессе получения информации по ценам на каждую ассортиментную позицию и работе с данными для составления заказ-заявки на лекарственные средства и медицинские изделия
4.	Время присутствия в сети Интернет при составлении заказ-заявки
5.	Время составления заказ-заявки на лекарственные средства и медицинские изделия

*Качество фармацевтических информационных сетей – это совокупность свойств, обуславливающих их пригодность удовлетворять потребности пользователей по сбору, обработке, накоплению, хранению, поиску и распространению фармацевтической информации при определённых условиях эксплуатации.*

Следует отметить, что более низкий уровень количественных оценок свидетельствует о более высоком качестве ФИС. Ускорению обмена информацией между предприятиями способствуют надёжность ФИС, низкий уровень знаний пользователями принципов работы поисковых систем и умений правильно ставить для них задачи, минимальное количество действий, производимых пользователями, минимальное время присутствия в сети Интернет при составлении заказ-заявки и время составления заказ-заявки на лекарственные средства и медицинские изделия.

На наш взгляд, один из критериев показателей качества ФИС, а именно оценка надёжности предоставления ими информационных услуг, требует более подробного рассмотрения.

*Надёжность* – это наиболее весомый критерий качества ФИС. Нами разработан метод определения надёжности ФИС. Он основан на оценке достоверности выбора искомых значений и принятия решений по ассортиментным позициям лекарственных средств и медицинских изделий (табл. 2.).

**Таблица 2 – Оценка достоверности выбора искомых значений и принятия решений**

№ п/п	Группа показателей
1.	Возможность аналитического сравнения синонимов названий лекарственных средств, а также синонимов товарных видов медицинских изделий
2.	Достоверность выбора по виду лекарственной формы, дозировке, фасовке лекарственных средств и по товарному виду медицинских изделий
3.	Возможность аналитического сравнения наименований лекарственных средств и медицинских изделий в прайс-листах поставщиков и заявке фармацевтических организаций при написании буквами различных алфавитов
4.	Отсутствие игнорирования заказа в случае написания товарного ассортимента с опечатками или орфографическими ошибками
5.	Отсутствие ошибок при совпадении буквенных сочетаний в разных ассортиментных позициях лекарственных средств и медицинских изделий
6.	Отсутствие игнорирования заказа в случае несовпадения последовательности написания ключевых слов и использования сокращений для обозначения ассортиментных позиций лекарственных средств и медицинских изделий

Так как полнота объёма информации по лекарственным средствам и медицинским изделиям, используемой в системе электронной торговли в секторе «предприятие-предприятие», методы её сбора, обработки, накопления, хранения, поиска и распространения напрямую зависят от уровня развития информационно-коммуникационных технологий, то очевидна необходимость повышения качества фармацевтических информа-

ционных сетей. Поэтому нами создана фармацевтическая информационная сеть. Технологической платформой нашей сети является простая в использовании, гибкая и рентабельная технология универсального автоматизированного комплекса программного обеспечения «Прайс Навигатор».

Принцип действия УАКПО «Прайс Навигатор» заключается в выборе потребителем направления (сферы) деятельности и региона, в котором его предприятие осуществляет свою деятельность. На основе этих данных потребитель получает соответствующую информацию, содержание которой определяется действующими в этом регионе поставщиками, предлагаемым ими ассортиментом товаров и ценами на лекарственные средства и медицинские изделия.

**Библиографический список**

1. Мироненкова, Ж.В. *Электронная торговля на платформе фармацевтической информационной сети «Прайс Навигатор»* / Ж.В. Мироненкова, А.Д. Хасанов // *Новые информационные технологии и системы: Сб. тр. VI Междунар. науч.-техн. конф.* – Пенза: ПГУ, 2004. – Ч. 2. – С. 96-101.

УДК 61.002.6

**Ж.В. Мироненкова, О.И. Уразлина, Г.А. Тимирханова**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

**Исследование функциональных свойств фармацевтических информационных сетей**

Существенное повышение уровня обработки данных, отличных по написанию у разных пользователей находится в прямой зависимости от объёма и качества используемых информационных услуг, предоставляемых фармацевтическими информационными сетями (ФИС). Основным звеном проведённого нами маркетингового ситуационного анализа является изучение их функциональных свойств.

Потребительские свойства определяют эффективность использования фармацевтических информационных сетей по назначению в системе электронного заказа. Из комплекса потребительских свойств нами выделены функциональные свойства, так как именно они имеют значение при определении качества ФИС, их практической полезности и удобства пользования.

*Функциональные свойства фармацевтических информационных сетей сектора «предприятие – предприятие» – это свойства, обуславливающие предоставление дистанционных информационных услуг пользователям по сбору, обработке, накоплению, хранению, поиску и распространению фармацевтической информации.*

К первой группе функциональных свойств ФИС нами отнесены показатели совершенства выполнения основной функции (табл. 1.).

**Таблица 1 – Показатели совершенства выполнения основной функции**

№ п/п	Показатель
1.	Исключение необходимости получать по электронной почте или другими методами прайс-листы и просматривать их по отдельности в разных программах для ЭВМ
2.	Автоматическое обновление данных прайс-листов поставщиков с центрального сервера ФИС через сеть Интернет или модемное соединение
3.	Наличие необходимых автономных средств работы и обеспечения интерактивности. Исключение дополнительных приложений и наличие средств организации полного цикла получения – отправки данных
4.	Выполнение кибернетического ценового анализа лекарственных средств и медицинских изделий по прайс-листам поставщиков

Одним из приоритетных показателей совершенства выполнения основной функции для ФИС является выполнение функции кибернетического (электронного) ценового анализа ассортиментных позиций лекарственных средств и медицинских изделий по прайс-листам поставщиков.

Во вторую группу функциональных свойств фармацевтических информационных сетей включены показатели уникальности и универсальности (табл. 2.).

**Таблица 2 – Показатели уникальности и универсальности**

№ п/п	Показатель
1.	Наличие или отсутствие аналогов
2.	Диапазон условий и возможностей применения ФИС в индустрии программных продуктов и услуг

Эти показатели свидетельствуют о наличии или отсутствии аналогов и о диапазоне условий и возможностей применения ФИС в индустрии программных продуктов и услуг.

Показатели третьей группы функциональных свойств – это показатели выполнения вспомогательных функций (табл. 3.).

**Таблица 3 – Показатели выполнения вспомогательных функций**

№ п/п	Показатель
1.	Интеграция и совместимость с другими приложениями
2.	Быстрота установки программного обеспечения
3.	Автоматическое обновление версий программного обеспечения по сети Интернет

Внедрение в программное обеспечение Интернет-технологий, позволяющих вести обмен данными в формате HTML/XML, значительно расширяет область практического применения ФИС. Оно обеспечивает высокую степень гибкости, интеграции и совместимости с внешними приложениями по сети или локально. Появляется возможность без особого труда просматривать, редактировать и распечатывать документы в таких пакетах прикладных программ как Microsoft® Office, Microsoft® Internet Explorer, а также осуществлять обмен информацией через сеть Интернет.

Проведённый нами маркетинговый анализ функциональных свойств фармацевтических информационных сетей позволяет нам выделить три группы показателей: показатели совершенства выполнения основной функции, показатели уникальности и универсальности и показатели выполнения вспомогательных функций.

#### **Библиографический список**

1. *Современные информационные технологии в медицине и фармации: Учебное пособие / Васнецова О.А., Мироненкова Ж.В., Иксанова Г.Р., Уразлина О.И. – Казань: РИЦ «Школа» Министерства образования Республики Татарстан, 2004. – 121 с.*

УДК 615.838'2/3.03(470.638)

**С.А. Михайлова, Т.И. Кабакова, О.В. Белякова, П.А. Шихаева, Л.В. Ульямперль**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

**Кисловодский центральный военный санаторий, г. Кисловодск**

**Кисловодское медицинское училище, г. Кисловодск**

### **Анализ лечения больных на курортах Кисловодск и Пятигорск**

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.

Целью наших исследований является изучение сложившегося рынка медицинских услуг санаторно-курортной помощи и анализ контингента больных, получающих лечение на курортах Кисловодск и Пятигорск.

В результате анализа нами были выделены два сегмента:

1. профилактический сегмент рынка, где преобладают спрос и предложения на профилактические медицинские услуги, цель которого – укрепление здоровья отдыхающих;
2. лечебно-диагностический сегмент рынка, где преобладают спрос и предложения на лечебно-диагностические услуги, цель которого – обеспечение больных необходимыми видами диагностических исследований, позволяющих уточнить диагноз основного и сопутствующих заболеваний, назначить индивидуальный план лечения и контролировать его выполнение.

Так как первый сегмент составляет незначительную долю (около 8%), более подробно нами был изучен второй сегмент. Для этого было проанализировано 173 истории болезни. В результате анализа установлено, что среди санаторно-курортных больных наибольшую долю составляют мужчины – 59,3%, женщины соответственно – 40,7%. Исследования показали высокую степень дифференциации больных по возрасту. Сведения представлены в табл. 1.

Данные таблицы свидетельствуют о том, что контингент санаторно-курортных больных представлен в основном лицами в возрасте от 41 до 60 лет и выше. На курортах Кисловодск и Пятигорск на их долю приходится более 80%. Наиболее малочисленна возрастная категория до 30 лет (от 1,9 до 4,5%).

Таблица 1 – Возрастной состав санаторно-курортных больных, %

Возраст	Кисловодск		Пятигорск	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
до 30 лет	3,1	4,5	2,4	1,9
31-40 лет	9,4	13,6	10,8	13,5
41-60 лет	53,1	59,2	54,6	56,2
свыше 60 лет	34,4	22,7	32,2	28,4
Итого	100	100	100	100

Далее нами установлено, что на курортах получают лечение больные с различными нозологическими формами заболеваний без учёта специализированной направленности курортов. Анализ показал, что чаще других в общей структуре заболеваемости санаториев встречаются больные неврологического профиля – 59,3% (мужчины составляют 75%). Помимо этого в структуре основных заболеваний присутствуют заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (5,6%), заболевания пищеварительной системы (24,1%, причём основную долю – 69,2% составляют женщины), заболевания сердечно-сосудистой системы (11,1%) и другие, удельный вес которых незначителен (гинекологические, урологические и др.).

Сопутствующая патология представлена в первую очередь артериальной гипертонией, которую выделяют отдельно, мочекаменной болезнью, дерматологическими заболеваниями. Установлено, что 13% больных не имеют сопутствующих заболеваний.

Дальнейшие наши исследования были направлены на анализ врачебных назначений. В санаториях используются довольно различные методы лечения. Наибольшее применение имеют бальнеопроцедуры. Анализ показал, что практически 80% больным назначается грязелечение, 33,3% больным – радоновые ванны или орошения, 44,4% – углекислосероводородные ванны.

Ведущий лечебный фактор, ради которого больной приехал на курорт, не исключает применения других методик лечения: психотерапии, ЛФК, массажа и диеты, а также методов аппаратной терапии. Массаж назначается 90,7% больным; ЛФК, лечебная гимнастика и занятия в тренажерном зале 64,8% больным. Помимо этого 7% человек занимаются аутотренингом, 3,7% употребляют кислородный коктейль, а терренкур применяют 9,3% больных.

Только комплексность позволяет достичь положительных результатов лечения. Немаловажное значение при этом имеет лекарственная терапия, которая назначается около 70% больных. Для обеспечения санаторно-курортных больных при ряде здравниц функционируют аптеки, но большинство санаториев получают товары аптечного ассортимента из муниципальных аптек. Наряду с готовыми лекарственными средствами, санатории в значительной мере используют лекарственные средства индивидуального изготовления (до 28% от общей рецептуры). В требованиях санаториев также присутствуют изделия медицинского назначения и перевязочные средства.

Интервьюирование врачей и старших медицинских сестер показало, что в виду ограниченных денежных средств на приобретение аптечных товаров, главным образом, лекарственных средств, отдельные лекарственные препараты, отдыхающие приобретают за наличный расчёт. Это касается, в основном, лечения сопутствующих заболеваний.

Таким образом, рациональное сочетание лекарственной терапии с методами бальнеотерапии позволяет шире использовать курортную терапию, повышает её лечебный и реабилитационный эффект.

#### Библиографический список

1. Попова, Т.А. Некоторые вопросы организации санаторно-курортной помощи на современном этапе / Т.А. Попова // Курортные ведомости. – 2003. – № 4. – С. 15-16.
2. Санаторно-курортная деятельность как отрасль экономики государства // Курортные ведомости. – 2001. – № 6. – С. 4-6.

УДК 6177-08:614,27:658

**С.А. Михайлова, Т.И. Кабакова, О.И. Чекунова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Краснодарская краевая клиническая больница им. профессора С.В. Очаповского, г. Краснодар

#### Фармакоэкономические исследования лечения офтальмологических заболеваний

В современных условиях ежегодно отмечается рост офтальмологической заболеваемости, как среди взрослого, так и среди детского населения. Согласно статистическим данным, каждый второй человек имеет какие-либо заболевания зрительного аппарата или дефекты рефракции.

Целью проведённых нами исследований является анализ контингента больных с заболеваниями глаза и его придаточного аппарата по нозологическим формам, а также анализ их технологий лечения.

Исследования проводили на базе городских поликлиник г. Краснодара, а также на базе специализированного офтальмологического отделения краевой клинической больницы, где больные данного профиля получают как консультативную помощь, так и лечение, включая хирургические операции.

Нами был проведён контент-анализ историй болезни специализированного отделения, а также анализ амбулаторных карт больного, посетившего врача-офтальмолога в поликлинике и листки назначений врачей-консультантов.

Для проведения исследования было использовано 546 историй болезни, 282 амбулаторных карты больных и 114 листков назначений, что достаточно для получения репрезентативных данных.

Установлено, что амбулаторную помощь в основном получают жители города Краснодара (94,3%), преимущественно мужчины (69,4%) в возрасте от 52 до 73 лет. Консультативную помощь и лечение в специализированном отделении получают жители города Краснодара и Краснодарского края (77% обращений), жители Республики Адыгея (16%) и других близлежащих регионов Южного Федерального округа (7%). Приблизительно в равной степени обращаются за лечебной помощью как городские жители (48,9%), так и жители сельской местности (51,1%). Основную долю среди больных этой категории составляют мужчины (59,6%), а женщины соответственно (40,4%). Из обратившихся за консультативной помощью более 75% направляются на госпитализацию.

Далее нами была изучена возрастная структура офтальмологических больных, получающих лечение в амбулаторных и стационарных условиях (рис. 1). Как свидетельствуют данные рисунка, структура возрастного состава больных отличается. Возраст больных варьирует от 14 лет до 81 года. Причём, наибольший удельный вес в стационаре составляют лица пожилого и старческого возраста, тогда как удельный вес лиц в возрасте до 18 лет незначителен и составляет 4,3%. При лечении в амбулаторных условиях увеличивается доля больных в возрасте до 18 лет – более чем в 6 раз. Удельный вес остальных возрастных категорий распределился следующим образом: в амбулаторных условиях лица в возрасте от 19 до 40 лет составляют 16,6%, от 41 до 60 лет – 26,2%, свыше 60 лет – 28,8%. При госпитализации больные в возрасте от 19 до 40 лет занимают 11,8%, от 41 до 60 лет – 22,2%, свыше 60 лет – 61,7%.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение структуры офтальмологических заболеваний по нозологическим формам в амбулаторных и стационарных условиях. Установлено, что большинство больных госпитализированы по поводу катаракты (48,9%) и глаукомы (19,1%). В амбулаторных условиях чаще всего обращаются больные с конъюнктивитами (36,4%) и катарактой (27,9%). Следует отметить, что по нашим данным, прослеживается следующая закономерность: катаракта отмечается в 89% случаев у больных старше 60 лет; глаукома – у лиц 35-45 лет (69,7%). Для больных в возрасте до 40 лет характерны заболевания глаз по поводу ранения (57,2%) и отслойка сетчатки (100%). Конъюнктивиты распространены приблизительно в равной степени по всем возрастным категориям больных, причём это относится и к аллергическим конъюнктивитам. Удельный вес остальных офтальмологических заболеваний незначителен и составляет в амбулаторных условиях около 1,5%, а в стационаре – 1,7%.

Таким образом, контингент офтальмологических больных по нозологическим формам представлен достаточно разнообразно, поэтому при выборе методик лечения требуется индивидуальный подход. Лечение данной категории больных предусматривает использование лекарственных средств в 100% случаев. Важнейшим аспектом оказания медицинской помощи является лекарственное обеспечение населения и лечебно-профилактических учреждений. В условиях госпитализации лекарственному обеспечению придаётся ещё большее значение вследствие ограничения выделенных денежных ассигнований. Всё вышеизложенное указывает на необходимость экономических оценок технологии лечения [1,2]. Лечение офтальмологических больных предусматривает, кроме применения лекарственных средств, проведение лабораторных и инструментальных исследований (100% больных), посещение врачей-специалистов по показаниям (в среднем такие назначения получают 30% больных), а также проведение лечебно-диагностических процедур и манипуляций (100% больных). Всё это учитывалось нами при определении суммарной стоимости затрат на лечение определённой нозологической формы офтальмологического заболевания, которая складывалась из стоимости диагностики, стоимости лекарственной терапии и стоимости оперативного вмешательства.

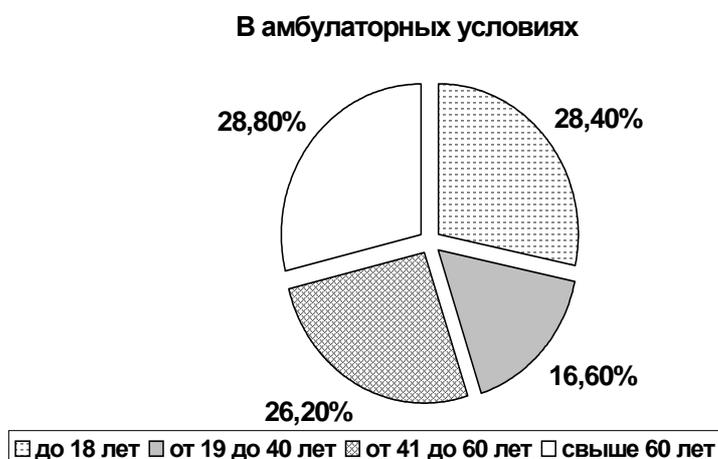


Рисунок 1 – Возрастной состав офтальмологических больных

Результаты проведённых исследований позволяют обосновать рациональное использование выделенных ассигнований, а оказание медицинской (в том числе и лекарственной) помощи проводить в пределах имеющихся денежных средств.

**Библиографический список**

1. Быков, А.В. Фармакоэкономика как инструмент гармоничного развития рынка / А.В. Быков // Ремедиум. – 2002. – № 4. – С. 36-39.
2. Дремова, Н.Б. Методическое обеспечение фармакоэкономических исследований в условиях аптеки / Н.Б. Дремова // Новая аптека. – 2003. – № 8. – С. 18-24.

УДК 615.282:001.4:614,27:658.6

С.А. Михайлова, Х.Н. Насрулаева, Т.В. Казанцева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

**Изучение потребительских предпочтений противогрибковых лекарственных средств**

Несмотря на широкое применение противогрибковых препаратов, в последние годы наблюдается стабильный рост заболеваемости как микозами, так и другими системными инфекциями, вызываемыми грибами [1].

Целью наших исследований явился анализ регионального рынка противогрибковых препаратов как системного, так и местного применения, а также изучение покупательских предпочтений лекарственных средств (ЛС) данной группы. Контент-анализ справочной литературы показал, что ассортимент противогрибковых ЛС с учётом различных производителей включает 221 торговое наименование. Российский рынок в подавляющем большинстве представлен препаратами зарубежного производства (54,1%), лидерами среди которых являются западноевропейские производители (более 73%). Основными отечественными производителями являются «Нижфарм» и «Акрихин». Таким образом, рынок препаратов данной группы представлен достаточно разнообразно. Группа противогрибковых препаратов занимает свыше 2% аптечного рынка ЛС и 0,9% всего рынка готовых ЛС. Ввиду большого разнообразия препаратов данной группы, при их выборе покупатели испытывают определённые трудности.

Изучение потребительских предпочтений проводили с помощью социологического опроса больных с грибковыми заболеваниями. Параллельно проводили очное анкетирование провизоров с элементами интервьюирования с целью установления ассортиментного состава противогрибковых препаратов. Нами собрано и статистически обработано 368 анкет больных и 117 анкет провизоров 28 аптечных предприятий различных форм собственности городов Ставрополя, Пятигорска и Махачкалы. В результате анализа данных социологического опроса больных нами составлен их социально-демографический портрет, причём как потребителей средств для системного лечения, так и потребителей ЛС местного действия. В первом случае – это возрастная категория 20-40 лет (62,3%), преимущественно женщины (88,6%), имеющие высшее и среднее специальное образование (65,5%). ЛС местного действия применяют в большей степени женщины (54,8%) в возрасте 41-60 лет (56,2%), имеющие высшее и среднее специальное образование (73,4%). Приобретают противогрибковые препараты в основном городские жители (более 60%). Среди респондентов преобладают больные с уровнем дохода на одного члена семьи от 1,5 до 3 тыс. руб. (38,2%), которые на приобретение ЛС противогрибкового действия затрачивают в среднем 12,7% своего семейного бюджета. Анализ анкет провизоров позволил установить ассортимент противогрибковых препаратов, имеющийся в наличии в аптеках. Установлено, что в аптеках имеется в наличии от 28,3 до 42,4% ассортимента антимикотических средств. Особенно широко представлены препараты местного действия. Наибольшую долю в ассортименте изучаемой группы занимают монопрепараты (около 69%). Комбинированные препараты составляют соответственно (31%), значительная часть их встречается в виде препаратов для местного применения. К лекарственным формам для местного применения относятся: аэрозоли и спреи; крема, мази, линименты; порошки; суппозитории; шампуни. Наибольший удельный вес занимают мягкие лекарственные формы (свыше 40%). Лекарственные формы для системного применения включают: капсулы и таблетки; порошки для приготовления суспензий; растворы для инъекций. В анализируемых аптеках наибольший удельный вес занимает капсулы и таблетки (52,5%), они же пользуются наиболее высоким спросом среди препаратов для системного лечения, на что указало 86,4% респондентов. Среди препаратов местного действия чаще других лекарственных форм покупатели приобретают мази и крема, это отметили 76,4% респондентов. Ассортимент противогрибковых препаратов, имеющийся в наличии в аптеках, представлен в табл. 1.

**Таблица 1 – Структура ассортимента противогрибковых препаратов**

Для системного применения	Для местного и наружного применения
Полиеновые антибиотики – 24%	Полиеновые антибиотики – 13%
Производные азолов (имидазолы и триазолы) – 50%	Производные азолов (имидазолы) – 51%
Аллиламины – 26%	Аллиламины – 15%
	Препараты различных групп – 21%

Как свидетельствуют полученные данные наиболее разнообразно и широко в аптеках представлены препараты для местного применения. Кроме того, показалось небезынтересным провести ценовую сегментацию противогрибковых ЛС. В аптеках стоимость ЛС для системного применения в несколько раз выше стоимости препаратов местного действия. Цена этих препаратов варьирует от 16 до 1378 руб. Анализ показал, что наибольший удельный вес среди ЛС системного действия занимают препараты, стоимость которых варьирует от 250 до 500 руб. (63%). Однако наибольшим спросом у покупателей пользуются более дешёвые отечественные препараты: «Нистатин» (табл. 500000 ЕД № 20), «Флюкостат» (капс. 150 мг № 1). На их долю приходится более 28%

всех покупок противогрибковых препаратов системного действия. Среди зарубежных ЛС доминирующую позицию занимает «Дифлюкан» (капс. 150 мг № 1), производимый фирмой «Пфайзер» (США) и «Низорал» (табл. 200 мг № 30), выпускаемый бельгийской фирмой «Янсен-силаг».

Анализ противогрибковых препаратов местного действия показал, что среди препаратов отечественного производства лидирующее положение занимает «Функотербин» (крем 1% – 15,0). Среди импортных ЛС антимикотического действия покупатели отдают предпочтение «Ламизилу» (крем 1% – 15,0) фирмы «Новартис» и «Низорал» (шампунь 20 мл/г, флак. 60 мл). В объёме продаж препаратов для местного применения на их долю приходится более 26% покупок. Таким образом, современный арсенал противогрибковых препаратов обеспечивает возможность индивидуального подбора оптимальных схем лечения для каждого больного. Учёт потребительской тенденции позволяет правильно сформировать ассортимент данной группы лекарственных средств.

#### **Библиографический список**

1. Павлова, О.В. Местная терапия микотической инфекции / О.В. Павлова, В.И. Кулагин // Фарматека. – 2003. – № 9. – С. 53-55.

УДК 615.036.8

**Е.М. Михлина, О.А. Васнецова**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### **Анализ ассортимента лекарственных препаратов и поиск возможностей его оптимизации на стационарном этапе лечения**

В настоящее время во всем мире происходит увеличение потребления лекарственных препаратов в связи с ростом заболеваемости населения. Ресурсы любого государства на здравоохранение ограничены, и оптимизация расходов является важной социально-экономической проблемой, от решения которой зависит здоровье нации.

Возможности лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в закупках необходимых медикаментов ограничены [3], фармацевтический рынок насыщен дорогими импортными препаратами, которые представляют собой вариации известных прототипов, часто с недоказанной эффективностью и повышенной токсичностью. Цены на препараты внутри каждой группы колеблются в существенных пределах, в то время как объёмы производства отечественных лекарственных средств значительно сократились. В стоимостном выражении около 75% нашего фармацевтического рынка приходится на дженерики [5].

В подобных условиях необходима разработка научно обоснованной экономической стратегии управления отраслью в целом и отдельных учреждений. В рамках маркетингового исследования деятельности ЛПУ и его подразделений мы проанализировали ассортимент лекарственных препаратов, закупаемых стационаром для оказания лекарственной помощи пациентам.

В ходе исследования были использованы следующие методы:

- Ретроспективный анализ документации стационара;
- Методики анализа ассортимента (группировка по стране-производителю, по степени регламентации отпуска, по фармацевтическим группам), VEN-анализ, расчёт количественных показателей широты, глубины, насыщенности, структуры ассортимента.

Объектом исследования послужила факультетская терапевтическая клиника им В.Н. Виноградова, входящая в состав центрального клинического корпуса ММА им. И.М. Сеченова.

Клиника насчитывает 5 отделений:

- Кардиологическое (31 койка);
- Общепатологическое (74 койки);
- Отделение системных заболеваний и патологии суставов (36 коек);
- Отделение гастроэнтерологии (34 койки);
- Поликлиническое отделение.

Лекарственное обеспечение осуществляется централизованно через аптеку ММА им. И.М. Сеченова. Заполненные старшей медицинской сестрой требования установленной формы направляются в аптеку, где формируется заказ. Требования заполняются вручную, названия пишутся на латинском языке, дозировка, лекарственная форма и способ применения указываются не всегда. При назначении пациенту дорогостоящих или редких препаратов в требованиях указывается фамилия пациента. Что касается требований на ядовитые, сильнодействующие, психотропные, наркотические лекарственные средства и этиловый спирт, они выписываются в соответствии с Приказом МЗ РФ № 328 от 23.02.1999 «О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания рецептов на них и порядке их отпуска аптечными учреждениями (организациями)» на отдельных бланках.

Сотрудники аптеки указывают в требовании количество отпущенных упаковок и цену. В случае замены, она обязательно отражается в требовании.

Нами был проведён ретроспективный анализ требований ФТК за период с июня 2003 по июль 2004 года и составлен перечень препаратов, отпущенных в отделения. Перечень включал 398 торговых наименований (340 международных непатентованных).

Наибольшее количество лекарственных препаратов (40,20%) производится крупными транснациональными фармацевтическими компаниями (рис. 1). Это международные производители, большое внимание уделяющие качеству и эффективности производимых и разрабатываемых препаратов, внедряющие инновационные технологии.

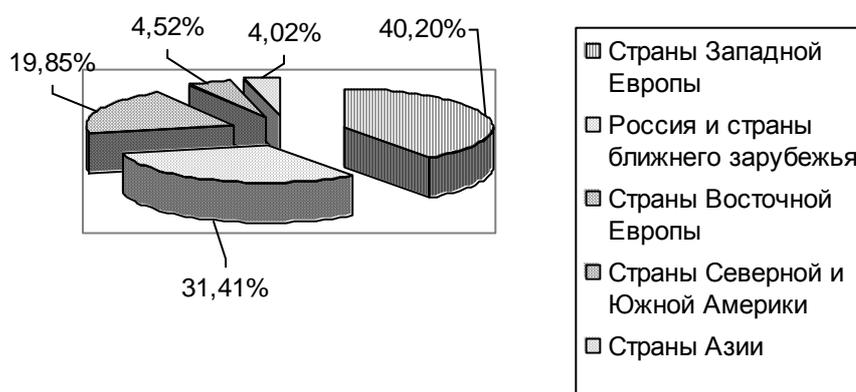


Рисунок 1 – Количественное соотношение стран-производителей ЛП на стационарном этапе лечения

Значительное количество препаратов (31,41%), используемых в клинике, производится в России и странах ближнего зарубежья. Это воспроизведённые препараты; препараты, представленные на рынке более 5-10 лет, традиционно используемые врачами. Таким образом, предложения целого ряда авторов [1] о необходимости использования отечественных препаратов в стационарах и ориентации отечественных производителей на создание качественных и эффективных современных препаратов реализуются на практике в недостаточном объеме. Российские фармацевтические компании только начинают внедрять в свою практику правила GMP, инновационные разработки, и укреплять свои позиции на фармацевтическом рынке. В подобных условиях использование качественных оригинальных препаратов более оправдано, нежели дженериков с непроверенной эффективностью.

Возможен анализ ассортимента по степени регламентации отпуска препаратов [2,4].

79,9% препаратов, используемых в ФТК, пациенты, которым необходимо продолжить лечение амбулаторно, смогут приобрести в аптеке по рецепту врача, и лишь 20,10% составляют препараты безрецептурного отпуска (в соответствии с Приказом МЗ РФ от 19.07.1999 № 287 «О перечне лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача»). В условиях роста доли безрецептурных препаратов в современных аптеках и высокой распространенности отпуска рецептурных препаратов без рецепта врача, среднему медицинскому персоналу, а также аптечным работникам следует уделять большое внимание информационной работе с пациентами.

Около половины (45,73%) торговых наименований входят в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» (Распоряжения Правительства РФ от 04.04.2002 № 425-р). 40,95% входят в «Перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения, отпускаемых по рецептам врачей бесплатно или со скидкой в г. Москве» (Распоряжение мэра г. Москвы №747-РМ от 12.07.2000). 4,77% торговых наименований подлежат синонимической замене на препараты, имеющиеся в Перечне.

По результатам VEN-анализа, 49,75% составили необходимые препараты, 32,91% – «второстепенные», 17,34% – жизненно важные (рис. 2).

К жизненно важным мы отнесли препараты для лечения опасных для жизни заболеваний (инсулин, гипогликемические средства), необходимые для спасения и поддержания жизни (глюкокортикоиды, тромболитики); к необходимым – препараты для лечения менее опасных заболеваний; к второстепенным – средства симптоматической терапии.

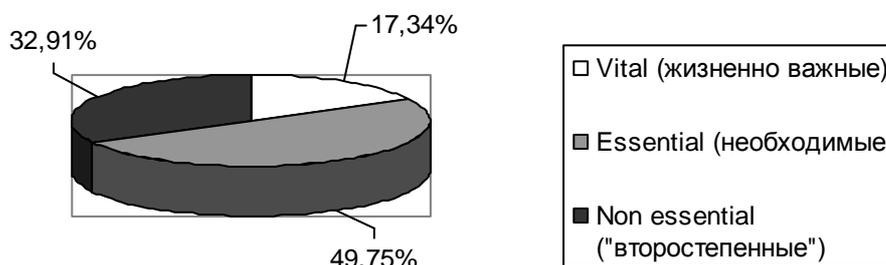


Рисунок 2 – Результаты VEN-анализа

Безусловно, «второстепенные» препараты необходимы клинике, однако их удельный вес можно сократить до 15-20%, направив средства на закупку жизненно важных и необходимых препаратов.

Что касается структуры ассортимента, 20,49% в нашем перечне составили сердечно-сосудистые препараты, 15,09% – антибактериальные, противогрибковые и противовирусные средства; 13,21% – средства влияющие на ЖКТ.

Коэффициент широты ассортимента клиники составил 65%.

Расчёт коэффициентов широты, глубины, насыщенности ассортимента с использованием данных справочников, классификаторов, регистров необходим для анализа и оптимизации ассортимента аптечной организации.

Понятно, что на стационарном уровне значения данных показателей определяются потребностью в препаратах и профилем пациентов, поступающих на лечение. Анализ ассортимента может стать первым этапом создания формулярного перечня для стационара, и показатели широты, глубины, насыщенности ассортимента могут быть использованы для оценки качества формуляра.

Оптимизация лекарственного обеспечения в стационаре начинается с анализа ассортимента препаратов. Рациональное использование лекарств включает также контроль правильности назначения и адекватности дозировок и лекарственных форм; предупреждение побочных действий и контроль противопоказаний; использования рациональных комбинаций препаратов и инновационных разработок.

Безусловно, огромную роль играет информационная работа с пациентами, повышающая приверженность лечению. В условиях нашего стационара пациентов подробно информирует о назначенных средствах, режиме их приёма и возможных эффектах средний медицинский персонал; в ряде ЛПУ информационной работой занимается клинический фармаколог. На амбулаторном этапе лечения контроль рациональности назначения лекарств и информированности пациента могут осуществлять аптечные работники.

#### Библиографический список

1. Арифуллина, З.А. Дженоерики – реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам / З.А. Арифуллина, Н.Д. Бунятыян, А.С. Кузнецов // Фармация. – 2002. – № 1. – С. 17-20.
2. Васнецова, О.А. Маркетинг в фармации / О.А. Васнецова. – М.: Книжный Мир, 1999. – 329 с.
3. Доманская, О. Опыт рационального использования ЛС многопрофильного стационара / О. Доманская // Ремедиум. – 2003. – № 1-2. – С. 46-48.
4. Кобзарь, Л.В. Анализ структуры ассортимента лекарственных средств России / Л.В. Кобзарь // Фармация. – 1996. – № 6. – С. 44-45.
5. Орлов, Д. Оригинальные препараты и дженерики / Д. Орлов // Топ Медицина. – 2000. – № 4. – С. 24-28.

УДК 616.379-008.64-056:615.5:316.35 (470.62/.67)

А.В. Морозов

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Социологические исследования больных сахарным диабетом в Республике Северная Осетия – Алания

В настоящее время в Российской Федерации происходит преобразование льготного лекарственного обеспечения. В данном ракурсе остро стоит вопрос обеспечения больных сахарным диабетом, нуждающихся в пожизненном приёме лекарственных средств, бесплатными высокоэффективными инсулинами и пероральными гипогликемическими препаратами. Действующая в настоящее время программа «Сахарный диабет», согласно планам

Министерства здравоохранения и социального развития, будет сохранена, но претерпит изменения в области источников финансирования, 40% средств на бесплатное обеспечение больных диабетом лекарствами будет выделяться на федеральном, а 60% на региональном уровне. Для более рационального расходования финансовых средств на оказание адекватной лекарственной помощи в регионах, в дополнение к уже существующим региональным центрам государственного регистра больных сахарным диабетом, необходимо более четкое дифференцирование групп больных сахарным диабетом по клиническим, демографическим и социальным признакам.

В рамках маркетинговых исследований противодиабетических средств, проводимых на примере Республики Северная Осетия – Алания, были выполнены исследования потребителей данной группы препаратов. Целью исследования являлось изучение контингента больных сахарным диабетом и их обеспеченности лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения. В качестве метода исследования был выбран метод очного анкетирования. Анкетирование проводилось в лечебно-профилактических учреждениях и аптеках Северной Осетии, выборка составила 2000 анкет.

На основании обработки результатов можно сделать вывод, что подавляющее большинство больных – женщины (68,9%). Среди больных преобладают в основном люди пожилого и старшего возраста – 74,6%. Группу инвалидности имеют 68,8%. Среди опрашиваемых нами больных 84,2% представляют городское население республики. Большинство больных являются пенсионерами (44,6%) или безработными (35,2%), 8,3% – служащие, 7,7% – работают на производстве или заняты в сельском хозяйстве, 4,2% – учащиеся. Опрашиваемых больных просили оценить свои доходы, 56,3% считают их низкими, 36,8% – средними, 6,9% – высокими. Данные показатели свидетельствуют о невозможности больных самостоятельно покупать дорогостоящие лекарственные средства и средства контроля диабета.

Стаж заболевания диабетом среди опрашиваемых колеблется от 0,5 до 41 года, свыше 10 лет имеют 48,5% больных. Это свидетельствует о необходимости приема противодиабетических средств в течение длительного времени.

В данной выборке преобладают анкеты больных сахарным диабетом 2 типа – 86,4%, это люди старше 27 лет. Больные 1 типом сахарного диабета представляют собой группу, от 7 до 39 лет. Следует отметить, что среди больных 1 типом диабета работоспособного возраста наблюдается 58,2% безработных, что больше чем среди аналогичной группы больных вторым типом (36,6%).

Лечение инсулином получают 15,4% опрашиваемых больных, комбинированное лечение инсулином и пероральными гипогликемическими средствами – 37,2%, остальным назначены только таблетированные препараты. Противодиабетические сборы и чаи назначены 23,3% больных сахарным диабетом, в основном это больные 2 типом сахарного диабета, со стажем заболевания не выше 7 лет.

Регулярно лекарственные средства на льготной основе получают 21,6% опрашиваемых нами больных, 59,7% – приходится периодически приобретать лекарственные средства на собственные денежные средства, 18,7% всегда покупают лекарства в аптеках. Причиной этому являются нехватка финансовых средств на закупку противодиабетических лекарственных средств и частое отсутствие назначенного врачом больному препарата среди предназначенных для бесплатного отпуска.

Помимо постоянного применения лекарственных средств больной нуждается в постоянном контроле уровня глюкозы в крови. Сегодняшние достижения науки позволяют больному, имея глюкометр, самостоятельно провести анализ крови на сахар, самостоятельно интерпретировать результаты анализа и скорректировать свои дальнейшие действия. Всё это позволяет получить максимальную свободу в выборе режима дня, включая питание и физические нагрузки [1]. Однако результаты наших исследований показали, что только 37,8% больных их имеют.

У больных, имеющих шприц-ручки с соответствующим инсулином, жизненные интересы практически совпадают с таковыми у здорового человека. Ребёнок, подросток, взрослый человек с инсулинозависимым сахарным диабетом могут учиться, работать, полноценно жить в режиме здорового человека, а не быть «прикованными к холодильнику», где хранятся флаконы с инсулином [2]. Среди опрошенных нами больных 1 типом диабета шприц-ручки имеют только 19,2%.

Исходя из вышеперечисленного, можно заключить, что контингент больных, представляет собой социально-незащищенный слой населения, нуждающийся в поддержке государства. В лекарственном обеспечении больных сахарным диабетом в Республике Северная Осетия – Алания наблюдается ряд проблем, вызванных недофинансированием бесплатного отпуска сахароснижающих средств, шприц-ручек и изделий для контроля сахара в крови. Нами будут продолжены исследования, направленные на разработку комплекса мер оптимизации лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом Республики Северная Осетия – Алания.

#### **Библиографический список**

1. Хусаинова, Г.И. Маркетинговые исследования в области лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом / Г.И. Хусаинова, Д.Х. Шарикова // Казанский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 89–91.
2. Гуревич, Д. Больные сахарным диабетом должны быть обеспечены самыми лучшими лекарствами / Д. Гуревич // Фармацевтический вестник. – 2004. – № 36. – С. 23–26.

УДК 615.262:613.495:614.27

*О.Н. Наумкина, Л.В. Мошкова*

Российский университет дружбы народов, г. Москва

### **Косметические средства на современном фармацевтическом рынке России**

На современном этапе развития фармацевтического рынка в аптеках представлена широкая гамма парафармацевтических товаров, в частности косметики различных производителей, разной ценовой категории, для решения различных косметических проблем, которую называют космецевтикой.

Объём рынка космецевтики, реализуемой через аптечную сеть, в настоящее время увеличивается. И происходит это не за счёт фармацевтических дистрибьюторских компаний, а за счёт фирм, занимающихся только косметикой [1,2].

Сегодня на аптечном рынке представлены следующие бренды, занимающие лидирующие позиции: Vichy, Lierac, La Roche – Pose, Avene, Gaelenic. Среди отечественных брендов представлены такие производители, как: «Дзинтарс», «Фармакон», «Грин Мама».

Ассортимент и тех и других обширен, но, как правило, сегментирован. Группировка сегмента идёт по «анатомическому» признаку: у подавляющего большинства фирм обнаруживается присутствие средств по уходу за лицом, средств по уходу за руками, средств по уходу за телом, средств по уходу за ногами. Кроме того, присутствуют специализированно направленные средства, как то противощелочитные средства, средства по уходу за кожей вокруг глаз, бальзамы для губ, широкий спектр средств по уходу за волосами и ногтями.

Изучив имеющиеся в литературе данные, можно разделить представленную на рынке косметику согласно предлагаемой классификации, которая разделяет её на три сегмента: «масс-маркет», «миддл-маркет» и «люкс». Основными критериями в этом случае являются цена, престиж, комфортность в применении. Основной характеристикой «масс-маркета» является невысокая цена. Предъявлять слишком высокие требования к такой косметике не стоит. Основное воздействие такой косметики – увлажнение и питание кожи, ежедневный уход за волосами и ногтями. Пожалуй главное её преимущество – доступность.

Цена на косметику класса «миддл-маркет» выше, чем на косметические средства предыдущего класса. То же можно сказать и о качестве. Линии космецевтических средств «миддл-маркет» имеют несколько линий не только для основных типов кожи (сухая, жирная, нормальная) или волос, но и для ухода за кожей при болезненных состояниях. Основной чертой этих средств является комфортность в применении.

Основной особенностью космецевтики класса «люкс» является цена. Даже самые простые средства для ежедневного ухода стоят в 3-4 раза дороже, чем те же самые средства класса «масс-маркет». Высокая цена обусловлена прежде всего «элитарностью», престижностью и более частым появлением косметических линий, созданных согласно последним новейшим разработкам лабораторий. Другой отличительной чертой «люксовой» косметики является присутствие селективных линий, т.е. средств, предназначенных для определённого типа волос или кожи. Такая косметика считается наиболее действенной. К тому же, как правило, она выпускается в красивых упаковках [3].

По нашим исследованиям, установлено, что доля косметики класса «люкс» составляет 10-15% от продаж в аптеках, косметика класса «миддл» составляет до 25% , «масс-маркет» составляет около 45% от продаж.

Аптеки и аптечные сети реализуют косметику различных фирм-производителей. Ведущее место среди них занимает продукция компании Vichy. За ней следуют Bioderma, La Roche Possay, Lierac. Среди отечественных продаваемых брендов «Космотерос», «Дзинтарс», «Фармакон».

Как показали наши исследования, по аптечной сети «Фармакон» г. Москва, аптека, расположенная в центре города и имеющая средний товарооборот 7 млн., получает товарооборот от продажи косметических средств примерно 1 млн. 700 тыс. (всё это – при наличии выделенного отдела по продаже косметических средств). Если специализированного отдела по продаже косметики нет, то товарооборот может составить 2-2,5 млн. Аптека, расположенная не в центре города, будет иметь меньший товарооборот от продаж косметики, который составит уже 2-3 млн.

Проведённые исследования в области потребительского спроса, позволяют говорить о том, что потребитель склонен доверять аптеке при приобретении косметических товаров, т.к. аптека является гарантом качества и безопасности.

Таким образом, можно сказать, косметика продолжает уверенные шаги на фармацевтическом рынке, но предстоит большая работа в области просветительской работы с потребителями и с персоналом аптек в области космецевтики, что позволит значительно увеличить товарооборот в аптеках.

#### **Библиографический список**

1. Грудачева, С. Обзор косметического рынка в России / С. Грудачева // *Фармацевтический вестник*. – 2004. – № 36 (275). – С. 66-67.
2. Евдокимова, О. Арсенал косметических средств на аптечном рынке / О. Евдокимова // *Фармацевтическое обозрение*. – 2003. – № 4. – С. 59-65.

3. Кузнецова, М. Косметические средства на прилавках аптек / М. Кузнецова // Фармацевтический вестник. – 2002. – № 17 (256). – С. 23-25.

УДК 615.2/3:614.27:65.012.124:338.5(470.45)

**Н.А. Наумова**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### **Особенности ценообразования на товары аптечного ассортимента в г. Волгограде**

Проведено изучение опыта работы аптечных организаций по формированию цен на товары аптечного ассортимента. Анкетный опрос проводился среди слушателей, проходивших обучение на курсах повышения квалификации по специальности «Управление и экономика фармации». При подготовке к анкетированию было определено минимальное количество анкет, необходимое для обеспечения репрезентативности выборки [1]. Для обработки были отобраны 120 анкет, что превышает рассчитанное минимальное количество (99 анкет), заполненных руководителями аптек Волгоградской области с различными формами собственности (или их заместителями).

Из материалов опроса следует, что 60% опрошенных на вопрос «Определена ли ценовая стратегия Вашей аптечной организации?» ответили – «Да» и 40% ответили – «Нет». Однако в ходе собеседования выяснилось, что представления о ценовой стратегии более чем у половины ответивших положительно оказались весьма размытыми. Ответы респондентов также свидетельствуют, что ценовую политику как положение не оформляет ни одна аптека.

На вопрос: «Кто в Вашей организации занимается формированием цен на товары аптечного ассортимента?» 27% опрошенных ответили «Зав. аптекой», 23% отметили «Зам. зав. аптекой», 41% опрошенных считает, что этим занимаются специально выделенные должностные лица, в 7% случаев этим занимаются материально-ответственные лица и лишь в 2% случаев для этого создаётся специальная комиссия.

Из рыночных методов ценообразования в исследуемых аптечных организациях чаще, в 42,5% случаев, используется метод установления цен с учётом уровня текущих цен у конкурентов, 10% респондентов отметили «Метод снятия сливок», 12,5% – «Метод установления цен ниже круглых сумм».

Из факторов, влияющих на формирование цен товаров аптечного ассортимента (ТАА), работники аптек учитывают «Платежеспособность обслуживаемого населения» в 50% случаев, «Заболеваемость населения (в том числе эпидемии)» в 45% случаев. Также учитывается «Стоимость товара» при формировании цен – 42,5%, «Скорость реализации» – 40%. В 25% случаев учитывается «Качество товара», в 15% – «Жизненный цикл товара». При этом 10% опрошенных считают, что аптеки учитывают маркетинговый потенциал ТАА при формировании цен, однако при собеседовании они не могли дать чёткого определения понятию «маркетинговый потенциал наименований аптечного ассортимента».

На вопрос «Проводятся ли в Вашей организации маркетинговые исследования по изучению цен?» 57,5% респондентов ответили, что изучают цены поставщиков, 32,5% – изучают цены конкурентов, 27,5% опрошенных ответили, что не проводят подобные маркетинговые исследования. Данные анкет свидетельствуют, что маркетинговыми исследованиями по изучению цен занимаются работники первого стола – 14%, зав. аптекой – 26%, зам. зав. аптекой – 23%, материально-ответственные лица – 11% и специально определённые распоряжением руководителя работники аптечной организации – 26%. На вопрос: «Как часто работники аптек этим занимаются?» большинство респондентов ответили «По мере необходимости» – 45%, ежедневно изучением цен занимаются только 26% опрошенных, еженедельно – 16%.

Только около 50% опрошенных отмечают, что в их аптеках рассчитывают пороговую торговую наценку и запас торговой наценки, применяя производственно-затратный метод ценообразования, но чаще они это делают «По мере необходимости».

Скидки с цен применяют 45% аптечных организаций: в основном это скидки определённым категориям посетителей (постоянным клиентам – 18%, пенсионерам – 18%), реже «при достижении определённой суммы купленного товара» – 7%, только 2% – «в периоды между внутрисдневными пиками покупательского спроса». Прогнозированием последствий применения скидок занимается 19% аптечных организаций. Изменения товарооборота и валовой прибыли, связанные с применением скидок с цен на товары аптечного ассортимента, рассматривают 27% аптек.

Из анкет также следует, что «Контроль за правильностью формирования и применения цен в аптечных организациях» осуществляют: зав. аптекой – 35%, зам. зав. аптекой – 18%, специально выделенные для этого должностные лица – 30%, материально-ответственные лица – 17%.

Результаты проведённого анкетирования свидетельствуют о том, что:

- специалисты аптек, занимающиеся формированием цен на товары аптечного ассортимента, не имеют чёткого представления о сути и содержании ценовой политики аптечной организации;
- ценовая политика не находит отражения в локальных нормативных актах аптечных организаций;

- неактивно используются рыночные методы ценообразования;
- при формировании цен только в 10% случаев учитывается маркетинговый потенциал товаров аптечного ассортимента;
- при применении скидок аптечные организации не делают прогнозов последствий их применения;
- не все аптечные организации рассчитывают пороговую торговую наценку и запас торговой наценки при использовании производственно-затратного метода ценообразования;
- в аптечных организациях недостаточно уделяется внимания проведению маркетинговых исследований по изучению цен и методов ценообразования на товары аптечного ассортимента.

**Библиографический список**

1. Дремова, Н.Б. Компьютерные технологии маркетинговых исследований в медицинских и фармацевтических организациях: Учебно-метод. пособие / Дремова Н.Б., Соломка С.В. – Курск: КГМУ, 1999. – 150 с.

УДК 614.27:336.003.12:615.1

**Н.А. Наумова, А.М. Битерякова**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

**Практическая значимость методик оценки финансового состояния аптечных организаций**

В литературных источниках описано более 100 аналитических коэффициентов, характеризующих финансовое состояние предприятий. После проведения финансового анализа деятельности 13 аптечных организаций различных форм собственности г. Волгограда путём определения значений 63 аналитических коэффициентов нами сделана попытка оценки практической значимости существующих методик анализа их имущественного состояния, производственного потенциала, финансовой устойчивости, ликвидности и платёжеспособности, деловой активности, рентабельности финансово-хозяйственной деятельности.

В ходе анализа выявлено:

1. Один и тот же коэффициент может рассчитываться одинаково, а называться по-разному, например: коэффициент автономии, он же коэффициент собственности, он же коэффициент независимости (табл. 1). Некоторые коэффициенты называются одинаково, а рассчитываются по-разному, например коэффициент маневренности функционирующего капитала может рассчитываться как: а) отношение денежных средств к чистому оборотному капиталу; б) отношение запасов к чистому оборотному капиталу (табл. 2) [1]. Это осложняет работу по контролю и оценке финансово-хозяйственной деятельности аптечного предприятия.

**Таблица 1 – Примеры вариантов наименований показателей, характеризующих финансовое состояние предприятия**

<b>Показатель</b>	<b>Иные наименования показателя, встречающиеся в экономической литературе</b>
Коэффициент абсолютной ликвидности	1. Коэффициент абсолютной платёжеспособности («кислотный тест») 2. Коэффициент абсолютной ликвидности (платёжеспособности)
Промежуточный коэффициент покрытия	1. Коэффициент промежуточной ликвидности 2. «Быстрый» коэффициент ликвидности 3. Коэффициент «лакмусовой бумажки» 4. Коэффициент «критической» оценки
Коэффициент текущей ликвидности	1. Коэффициент общей ликвидности 2. Коэффициент текущей платёжеспособности 3. Общий коэффициент покрытия
Коэффициент автономии	1. Коэффициент независимости 2. Коэффициент собственности 3. Коэффициент концентрации собственного капитала
Коэффициент общей оборачиваемости капитала	1. Коэффициент оборачиваемости активов 2. Ресурсоотдача 3. Отдача всех активов 4. Коэффициент капиталотдачи
Коэффициент рентабельности реализации	1. Коэффициент прибыльности 2. Рентабельность реализации (коэффициент коммерческой рентабельности) 3. Норма балансовой прибыли

Таблица 2 – Примеры вариантов расчета показателей, характеризующих финансовое состояние предприятия

Показатель	Варианты расчёта
Коэффициент абсолютной ликвидности	1. Денежные средства / Краткосрочные обязательства 2. Денежные средства + краткосрочные финансовые вложения / Краткосрочные обязательства
Коэффициент текущей ликвидности	1. Оборотные активы / Краткосрочные обязательства 2. Оборотные активы – Расходы будущих периодов / Краткосрочные обязательства
Коэффициент маневренности функционирующего капитала	1. Денежные средства / Чистый оборотный капитал 2. Запасы / Чистый оборотный капитал

2. Из 63-х проанализированных коэффициентов практическое значение и применение имеет не более 17, то есть около 30%.

3. Существующие методики предлагается использовать предприятиям для анализа без учёта специфики и профиля их деятельности.

4. По некоторым аналитическим коэффициентам не определены нормативные значения для предприятий аптечной службы.

5. Существенным недостатком предлагаемых методов анализа является их дискретность и необходимость проведения по итогам балансовых отчётов за месяц, квартал, полугодие, год. Однако балансовые данные формируются с определённой задержкой: так, годовой отчёт, как правило, представляется к 1 апреля уже следующего года.

6. Существующие методики финансового анализа не дают достаточной информации, необходимой для принятия эффективных управленческих решений.

7. На сегодняшний день существующие методики анализа финансово-хозяйственной деятельности громоздки, неудобны в применении и требуют доработки.

#### Библиографический список

1. Фомина, Л.Ф. Анализ бухгалтерской (финансовой) отчетности для принятия управленческих решений / Фомина Л.Ф., Вакуленко Т.Г. – СПб.: «Издательский дом Герда», 2002. – 288 с.

УДК 615.12:615.15

**И.Е. Нильва, Е.О. Трофимова**

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

### Анализ импортозамещения на российском фармацевтическом рынке с позиции государственной регистрации лекарственных средств

Анализ государственной регистрации лекарственных средств (ЛС) позволяет получить целый ряд показателей, которые могут быть использованы для оценки процессов импортозамещения, протекающих на российском фармацевтическом рынке. Это особенно актуально в связи с тем, что импортозамещение является перспективной стратегией развития российских производителей. Её успешная реализация создаёт предпосылки для структурных изменений в секторе внутреннего производства, представители которого в последние годы проигрывали зарубежным компаниям по темпам освоения российского фармацевтического рынка.

Целью исследования является получение и анализ количественных характеристик импортозамещающих российских ЛС и их зарубежных аналогов.

Методами исследования являются сравнительный и статистический анализ, компьютерная обработка данных.

В ходе исследования были рассмотрены данные об изменении государственной регистрации ЛС в РФ в период с начала 90-х годов до конца 2003 г. Оценивались ЛС, которые фигурировали в составе государственного реестра на конец анализируемого периода. В их числе были выделены импортозамещающие российские препараты и их зарубежные аналоги, относящиеся к тем же группам МНН. В качестве импортозамещающих были выделены такие МНН, где первые российские представители появились начиная с 1993 г.

По сформированной базе данных получены показатели, позволяющие оценить интенсивность и качественные характеристики импортозамещения: динамика и структура российской регистрации с учётом торговых наименований, групп МНН, лекарственных форм, фармакотерапевтических групп, компаний-производителей и пр., сравнительные показатели регистрации с зарубежными аналогами – дженериковыми и оригинальными препаратами.

Таблица 1 – Статистика регистрации импортозамещающих российских ЛС и их зарубежных аналогов

Показатель	Российские дженерики		Зарубежные				Всего
			оригинальные		дженерики		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
МНН	151	100,0	141	93,4	137	90,7	151
Торговые наименования	726	30,5	246	10,3	1410	59,2	2382
Производители	164	22,8	110	15,3	519	72,2	719
Страны	1	1,4	29	40,3	70	97,2	72

Проведённый анализ продемонстрировал активизацию процессов регистрации отечественных импортозамещающих дженериков, которая началась в 1999 г. и продолжалась в течение всего последующего периода. Среднегодовые темпы роста, начиная с 1999 г., составили 42%. Особенно активно процесс регистрации проходил в 2002-2003 гг., когда в реестр была внесена почти половина всей накопленной импортозамещающей номенклатуры. В 2003 г. число впервые зарегистрированных отечественных препаратов превысило число зарубежных препаратов (на долю российских лекарств пришлось 64%, зарубежных дженериков – 34%, оригинальных препаратов – 2%). Однако в составе действующей регистрации на конец 2003 г. российские ЛС составляли ещё только немногим более 30% (34% – в составе дженериковой регистрации).

Самую многочисленную группу российских дженериков составляют оральные формы выпуска, на долю которых приходится 58,2% всех зарегистрированных позиций. Инъекции, наружные/местные и офтальмологические формы составляют, соответственно, 25,6, 15,0 и 1,2%. Лидерами среди АТС групп являются противомикробные средства для системного использования (22,3% от всей импортозамещающей регистрации), ССС (17,6%), препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (13,1%), препараты для лечения нервной системы (10,1%). Распределение импортозамещающей продукции по группам лекарственных форм и АТС классификации в целом аналогично общему распределению с учётом регистрации зарубежных препаратов. Наиболее значительные отклонения характерны для группы противопаразитарных препаратов, инсектицидов и репеллентов (8% против 3,6%), где доля российских средств наиболее велика (68%). Для большинства других АТС групп она колеблется в диапазоне от 28 до 33%.

До кризиса число российских регистраторов ограничивалось только 53 компаниями, в то время как к концу 2003 г. их насчитывалось уже 164. Максимальное число новых российских фирм вышло на рынок в 2002 г. Наряду с высокими темпами внесения в реестр всех новых отечественных препаратов, в 2003 г. наметилась тенденция нарастания концентрации регистрационного процесса в группе российских компаний. Об этом свидетельствуют сокращение числа компаний, впервые вышедших на рынок; сокращение состава регистраторов и увеличение индекса Герфиндаля по сравнению с предшествующим периодом.

Для сравнительной оценки регистрационной активности конкретных российских производителей был использован обобщающий показатель широты и глубины импортозамещающего ассортимента, представляющий собой произведение непроцентных долей охвата АТС групп, групп МНН и регистрационных позиций с учётом торговых наименований и различных лекарственных форм. Проведённый анализ с использованием балльной и экспертной оценки позволил выделить лидирующую группу компаний по импортозамещающей активности. Эта группа, наиболее последовательно проводящая стратегию импортозамещения и составляющая 12,8% от всего числа компаний, обеспечила регистрацию 65,5% всей импортозамещающей номенклатуры. Лидером по регистрации является компания «Верофарм». Верхние позиции в рейтинге занимают также компании «Акрихин», «Брынцалов А», «Отечественные лекарства» и др.

Конкурентами российских компаний в импортозамещающем секторе являются 110 зарубежных производителей оригинальных препаратов и 519 дженериков. В составе зарубежной дженериковой регистрации 30% приходится на долю индийских компании, около 40% – на долю восточноевропейских (вместе с Германией). Производители из СНГ (Украина и Беларусь) обеспечивают около 3%. Зарубежные дженерики охватывают только 137 из 151 всех групп МНН, однако по числу зарегистрированных ТН они более чем в три раза превосходят показатели российской регистрации. Среди отдельных зарубежных компаний наиболее серьёзными конкурентами отечественных производителей являются компании КРКА (Словения), Шрея Хелскер (Индия), Польфа (Польша), Кадила Лабораториз (Индия), Медокеми (Кипр) и др. Эти компании имеют наибольшее число «пересечений» в номенклатуре МНН с наибольшим числом российских производителей.

Давая общую оценку процессов импортозамещения с позиции анализа государственной регистрации ЛС, можно сделать вывод, что на сегодняшний день импортозамещающая продукция среди всех зарегистрированных отечественных лекарств составляет немногим более 10%. Группа компаний, последовательно реализующая стратегию импортозамещения, достаточно ограничена, точно также как и ассортимент зарегистрированных МНН. Однако в последние годы наблюдается высокая активность в этой сфере, что создаёт предпосылки для позитивных сдвигов в секторе внутреннего производства.

УДК 339.138:615.25]:616.64

А.И. Овод

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Современный рынок андрологических лекарственных средств**

В связи с увеличением количества мужчин работоспособного возраста, страдающих бесплодием, распространением значительного количества инфекционных и венерических болезней, а также расширением отечественного рынка лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения так называемых «мужских проблем», актуальным является маркетинговый анализ ассортимента ЛС для лечения андрологических заболеваний, и в частности простатита. Объектами исследования были выбраны официальные источники информации о ЛС, истории болезней стационарных и карты амбулаторных больных с простатитом.

В результате исследования получены данные о целевом сегменте фармацевтического рынка – ЛС для лечения простатита, который был сформирован на основании изучения современных технологий лечения и контент-анализа официальных источников информации о зарегистрированных ЛС за 2000-2003 гг. Маркетинговый анализ ассортимента проведён на основании концепции, разработанной профессором Н.Б. Дремовой [1], согласно которой были изучены следующие параметры: фармакотерапевтические группы (ФТГ), группы АТС-классификации, механизм действия, способ приёма, состав действующих веществ, международные непатентованные наименования (МНН), лекарственные формы, регистрация в РФ, производители (страна и фирма).

В настоящее время общий ассортимент предложений ЛС для лечения простатита на рынке составляет 340 торговых предложений ЛС, которые систематизированы в семь основных ФТГ. Среди них: 1) средства, применяемые преимущественно в урологии (СПУ) – 9,1%; 2) средства иммуномоделирующие, иммуноглобулины, вакцины и фаги (СИИВ) – 3,2%; 3) средства гормональные и их антагонисты для системного использования (СГАСИ) – 6,2%; 4) средства противомикробные и противовирусные для системного использования (СПСИ) – 63,8%; 5) средства для лечения сердечно-сосудистой системы (ССС) – 17,1%; 6) средства общетонизирующие, биогенные стимуляторы, витамины и минеральные добавки (СОБВ) – 0,3; 7) прочие лекарственные средства (ПЛС) – 0,3%. Структура ФТГ, полученная в результате маркетингового анализа ассортимента, связана с тем, что лечение простатита осуществляется комплексно и требует применения значительного количества препаратов, отличающихся по механизму действия, чтобы добиться положительного эффекта при медикаментозной терапии, для воздействия на предстательную железу в разных аспектах.

Анализ препаратов по содержанию действующих веществ показал, что значительное количество МНН (19) наблюдается в группе СПСИ; ФТГ группа ССС представлена 6 МНН; СПУ – 4 МНН; СГАСИ – 3 МНН; СИИВ – 2; ФТГ СОБВ и ПЛС представлены комбинированными ЛС.

Анализ ассортимента по АТС-классификации позволил распределить только 331 торговое предложение из 340 (9 препаратов являются комбинированными или гомеопатическими и не имеют кода АТС). Результаты анализа показали, что в терапии простатита применяется восемь групп А, В, С, G, L, J, S согласно АТС-классификации. Установлено, что абсолютное большинство – 60,4% по количеству препаратов относится к группе J (противоинфекционные средства системного действия), в которой значительную долю занимают фторхинолоны – 27,8%, а также макролиды – 12,1%. Доля препаратов группы С – для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, представлена альфа-адреноблокаторами (МНН – доксазозин, празозин, теразозин), составляет в структуре 4,21% по количеству лекарственных препаратов. При назначении этих ЛС отмечаются побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (гипотензия, тахикардия, головокружение и т.д.). Их особенностью является то, что они применяются несколько раз в день, так как при приёме вначале достигают пика действия, а затем его теряют; широкое применение этих ЛС при простатите связано с тем, что обычно он сопровождается наличием доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Препараты группы G применяется в терапии в зависимости от их происхождения и точки приложения в патофизиологии развития нарушения акта мочеиспускания при простатите. В группе G преобладают препараты для лечения урологических заболеваний – 3,6%; к ним относятся комбинированные препараты из растений, например отечественное ЛС – простанорм, а также «Спеман» и «Спеман форте» (Индия); препараты из *Urtica dioica* («Проставерн Уртика», «Уртирон», «Простагерб Н»), *Cucurbita pepo* («Пепонен», «Тыквеол»). Применение этих ЛС при простатите основывается на действии фитостеролов, содержащихся в растениях. Традиционно при этой патологии назначаются производные хинолона – уроантисептики, доля которых составляет 2,4%. По данным многочисленных публикаций и анализа историй болезней широкое применение находят препараты пипемидовой кислоты; их назначение при простатите, как остром, так и хроническом обусловлено необходимостью ликвидации инфекции мочевых путей.

В общей структуре ассортимента доминирующая часть – 90,6% приходится на монокомпонентные препараты (308 наименований), содержащие 34 действующих вещества; комбинированные ЛС составляют 9,6% (32).

В структуре ассортимента преобладают ЛС зарубежного производства – 85,6% (291 препарат), остальные 14,4% (49) – это российские ЛС. Анализ предложений ассортимента по странам-производителям показал,

что всего зарегистрированы предложения 35 зарубежных стран. Среди них по количеству предложений первое место в рейтинге принадлежит Индии (24,1% всего ассортимента), второе – Германии (10,5%), третье – Словении (7,1%), четвертое – Франции (5,6%).

Индекс обновления ассортимента анализируемой группы ЛС за последние 3 года составил 0,40 и варьирует от 0,2 (СИИВ) до 1,0 (СОБВ).

Анализ показал, что в ассортименте ЛС для лечения простатита присутствуют несколько видов лекарственных форм (твёрдые и жидкие для внутреннего применения, мягкие, растворы для инъекций, аэрозоли), но доминирующее количество ЛС выпускается в виде твёрдых лекарственных форм – 62,3% (таблетки – 47,6%).

Таким образом, по результатам маркетингового анализа составлен ассортиментный мегаконтур рынка, позволяющий получить представление о возможностях удовлетворения спроса врачей и пациентов с андрологическими проблемами в этих средствах.

#### **Библиографический список**

1. *Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Методические рекомендации / Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В. и др. – Курск: КГМУ, 2004. – 30 с.*

УДК 339.138:615.23]:616.2

**Т.А. Олейникова, Н.Б. Дремова**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей**

Социальные и экономические преобразования, произошедшие в РФ в последнее десятилетие, сопровождались ухудшением состояния здоровья населения. Возрастающая распространённость заболеваний органов дыхания и их медико-социальная значимость выдвинули в число актуальных задач современной медицины всестороннее изучение этой проблемы. Поскольку одно из ведущих мест в лечении бронхолегочных патологий занимает лекарственная терапия актуальным вопросом современного здравоохранения и целью нашей работы является маркетинговый анализ ассортимента национального и регионального фармацевтических рынков лекарственных средств (ЛС) для лечения заболеваний органов дыхания, а также их жизненных циклов с целью наиболее полного удовлетворения потребностей потребителей.

Методы исследования: контент-анализ, логический анализ, корреляционно-регрессионный, вариационная статистика.

На первом этапе с применением контент-анализа официальных справочных изданий о ЛС установлено, что в настоящее время на российском рынке предлагается 234 торговых названия ЛС, применяемых в терапии острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), содержащих 68 действующих веществ из 23 фармакологических групп. Наибольший удельный вес занимают противомикробные средства, которые насчитывают 148 торговых названий (63,3%). В структуре противомикробных максимальную долю составляют цефалоспорины (21,6%) и пенициллины (16,2%). Анализ ЛС по составу выявил, что большая часть является монокомпонентными препаратами (90,5%), среди которых также лидирующую позицию занимают цефалоспорины (29,1%). В структуре комбинированных доминирующая доля приходится на сульфаниламиды (44,4%). Изучение ассортимента ЛС для лечения острых респираторных ИНДП по формам выпуска показало наличие 7 лекарственных форм, объединённых по агрегатному состоянию в три группы: твёрдые (85,7%), жидкие (13,8%) и мягкие (0,5%). В структуре препаратов по производственному признаку отечественные ЛС занимают 23,6%. Среди зарубежных стран-производителей выделяются препараты из США (14,9%), Индии (10,1%) и Германии (8,1%).

На региональном фармацевтическом рынке г. Курска выявлено 108 торговых названий ЛС для лечения острых респираторных ИНДП, что составляет 46,1% от общего ассортимента, разрешённого к применению в стране. Из них к противомикробным ЛС относится 81 торговое название, что составляет 75,0% от ассортимента регионального и 34,6% – российского фармацевтического рынка. Наибольшую долю занимают монокомпонентные препараты из 13 фармакологических групп, лидерами среди которых являются пенициллины (18,5%) и макролиды (17,3%). Цефалоспорины, лидирующие в ассортименте страны, на рынке г. Курска занимают третью позицию (14,8%). Анализ ЛС по формам выпуска определил наличие 6 лекарственных форм (85,7%) из 7 предлагаемых на рынке, самыми распространёнными среди которых являются таблетки (45,2%) и порошок (29,4%). Основными поставщиками являются зарубежные фирмы (70,4%).

Сравнительный анализ национального и локального рынков ЛС для лечения острых респираторных ИНДП позволяет определить основные направления формирования ассортиментной политики для фармацевтических организаций г. Курска. Однако в современных экономических условиях для более детального и точного прогнозирования рыночной ситуации определённый интерес представляет анализ жизненных циклов изучаемых

товаров. С этой целью на втором этапе исследования проанализированы показатели объёмов продаж изучаемого перечня противомикробных ЛС на примере фармацевтической организации г. Курска ООО «Курский край». В результате были определены стадии и виды жизненных циклов ЛС. Также с помощью программного обеспечения «Тренд» рассчитаны показатели вариационной статистики и построены оптимальные регрессионные модели для расчета прогнозных значений объёмов продаж на 2004 и 2005 годы.

В итоге установлено, что два ЛС («Бензилпенициллин» пор. д/ин., «Эритромицин» табл.) имеют традиционный вид жизненного цикла, у которых в динамике сбыта чётко выделяются стадии внедрения, роста, зрелости, а для «Бензилпенициллина» и насыщения. Для ЛС «Ремантадин» табл., «Рулид» табл., «Таривид» табл. и «Цефазолина натриевая соль» пор. д/ин. на момент исследования установлен бум – классический вид жизненного цикла. Это связано с тем, что почти на протяжении четырёх лет продажи данных ЛС находятся на стадии роста. Лишь в 2001 г. у некоторых препаратов уменьшился темп прироста объёмов продаж, что можно объяснить общим снижением бронхолёгочной заболеваемости в г. Курсе и области. У ЛС «Ампициллин» табл., «Котримаксозол» табл. и «Левомецитин» табл. вид жизненного цикла – провал, так как они имеют не только отрицательные значения темпов прироста, но и быстрый спад уровня продаж. Для двух ЛС («Доксициклин» капс. и «Гентамицин» р-р д/ин.) виды жизненных циклов не определены. Это связано с тем, что капсулы «Доксициклина» на протяжении четырёх лет находятся на стадии внедрения с выраженной тенденцией роста объёмов реализации. У «Гентамицина» стадии роста и зрелости сменяют друг друга, то есть нестабильная динамика не позволяет на данный момент сделать вывод о его жизненном цикле. Полученные данные свидетельствуют о необходимости реструктуризации товарной политики ООО «Курский край».

По результатам маркетингового анализа ассортимента российского и регионального рынков ЛС для лечения острых респираторных ИНДП, анализа их жизненных циклов и расчёта прогнозных показателей объёмов продаж подготовлены рекомендации оптимизации ассортиментной политики ООО «Курский край» в области закупок изученных препаратов, что позволяет максимально удовлетворить спрос населения.

#### **Библиографический список**

1. Дремова, Н.Б. Компьютерные технологии маркетинговых исследований в медицинских и фармацевтических организациях: Учебно-метод. пособие / Дремова Н.Б., Соломка С.В. – Курск: КГМУ, 1999. – 150 с.
2. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Методические рекомендации / Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В., Олейникова Т.А. – Курск: КГМУ, 2004. – 30 с.

УДК 002.6:615.1

**Н.М. Орехов**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### **Бюджетирование производственной деятельности аптеки в системе управленческого учёта**

Переход аптек на системы учёта и налогообложения, не требующие ведения бухгалтерского учёта в полном объёме, с одной стороны приводит к упрощению учёта, в рамках которого формируется информация для внешних пользователей, с другой – может вызывать нехватку внутренней информации, необходимой менеджерам различных уровней для принятия управленческих решений. Недостаточность внутренней информации при небольших объёмах деятельности может и не являться проблемой, однако, в настоящее время происходит рост и развитие розничных аптечных сетей, в том числе и муниципальных [3]. При этом, потребность в информации о различных сторонах деятельности предприятия неизбежно возрастает. Эффективным инструментом внесистемного сбора и обработки информации может являться в данном случае управленческий учёт. При образовании муниципальной розничной аптечной сети путём слияния самостоятельных до этого муниципальных розничных аптек усложняется организационная структура предприятия, как правило имеет место концентрация внутриаптечного производства на базе одной из объединяемых аптек и, вследствие этого, происходит чёткое разделение работы аптеки по видам деятельности: продажа готовых лекарственных средств (торговая деятельность) и внутриаптечное изготовление лекарственных форм (производственная деятельность). Такое разделение по видам деятельности требует, в свою очередь, самостоятельного управления каждым из них, определения экономической значимости каждого вида деятельности в общей экономической стратегии предприятия. Указанные задачи, неизбежно возникающие в деятельности аптеки при её укрупнении и усложнении организационной структуры, могут быть решены посредством применения одного из элементов управленческого учёта – бюджетирования.

Применительно к отдельному хозяйствующему субъекту термин «бюджет» рассматривается как метод учёта, позволяющий сравнивать фактические результаты с плановыми, то есть с прогнозными или нормативными показателями. Бюджетирование (в узкой трактовке этого термина) представляет собой метод краткосрочного проектирования будущих значений финансовых отчётов, основанный на том, что каждая их статья полу-

чает ответственного за её исполнение. «Методическими рекомендациями по разработке финансовой политики предприятия», утверждёнными приказом Министерства экономики России от 01 октября 19997 года № 118, бюджетирование определено как часть финансового планирования в системе, которая состоит из системы планирования деятельности структурных подразделений предприятия и системы сводного (комплексного) бюджетного планирования деятельности предприятия.

Следует отметить, что термины «бюджет» и «план» не являются тождественными, хотя основу плана предприятия всегда составляет сводный бюджет. Бюджет – это количественное выражение централизованно устанавливаемых показателей плана предприятия на определённый период времени по использованию капитальных, товарно-материальных и финансовых ресурсов, финансированию, доходам и расходам и по движению денежных средств [1].

Таким образом, бюджетное управление предприятием является одним из элементов финансового управления, под которым понимают технологию планирования, учёта и контроля за денежными средствами предприятия и его финансовыми результатами [5]. В настоящее время различные системы бюджетирования активно применяются и совершенствуются, однако, как правило, это происходит на промышленных предприятиях или в крупных компаниях, занимающихся торгово-сбытовой или иной деятельностью [2].

Для разработки и внедрения системы бюджетирования в аптеке, занимающейся как минимум двумя видами деятельности и применяющей упрощённые системы учёта и налогообложения, следует учитывать особенности каждого вида деятельности, и, прежде всего – деятельности производственной [4]. Особое внимание при этом необходимо уделить бюджетированию накладных расходов, которое должно учитывать следующие факторы:

- схемы перераспределения общехозяйственных, управленческих и коммерческих затрат между видами деятельности и структурными подразделениями;
- методики учёта затрат и калькулирования себестоимости продукции внутриаптечного изготовления;
- методики учёта и списания сырья и вспомогательных материалов;
- сезонные колебания;
- численность основного, вспомогательного и управленческого персонала;
- методы начисления амортизации;
- инфляцию.

Бюджетирование процесса внутриаптечного изготовления лекарственных форм в системе управленческого учёта позволит более чётко выделить данный процесс как самостоятельный вид деятельности, выстроить индивидуальную для него оптимальную систему управления затратами, выбрать и применять оптимальную методику калькулирования. Следовательно, бюджетирование будет способствовать повышению эффективности финансового управления и контроля как над производственной деятельностью в отдельности, так и над деятельностью аптеки в целом.

#### **Библиографический список**

1. Аврова, А.И. *Управленческий учет* / А.И. Аврова. – М.: Бератор-Пресс, 2003. – С. 92-95.
2. Врублевский, Н.Д. *Управленческий учет издержек* / И.Д. Врублевский. – М.: Финансы и статистика, 2002. – 348 с.
3. Исаченко, Н.В. *Аптечные сети: о развитии по-новому* / Н.В. Исаченко // *Экономический вестник фармации.* – 2004. - № 4. – С. 65-67.
4. Орехов, Н.М. *Современные проблемы калькулирования внутриаптечного производства* / Н.М. Орехов // *Новая аптека.* – 2002. – № 4. – С. 17-25.
5. Соколов, А.Ю. *Управленческий учет накладных расходов* / А.Ю. Соколов. – М.: Финансы и статистика, 2004. – С. 408-411.

УДК 615.12:615.15

**А.С. Орлов**

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

### **Применение ценовых индексов для анализа цен на российском фармацевтическом рынке**

Для изучения текущей ценовой ситуации, а также для исследования влияния на неё потенциальных государственных инициатив, инфляционных процессов и ряда других факторов, возникает необходимость в использовании адекватных инструментов анализа цен. В то же время на российском рынке отсутствует единая методика ценового анализа, который практически полностью ограничивается расчётом средних цен. Анализ фармрынка на основе средних цен не всегда приводит к объективным результатам, а также сопряжён с методологическими трудностями. В этой связи целью нашего исследования является разработка методических подходов к анализу цен на лекарственные средства с использованием методов статистического анализа.

В международной практике среди всех статистических методов наиболее часто в практике ценового анализа применяются экономические индексы. Достоинством и спецификой индексного метода является возможность обобщения индивидуальных изменений у отдельных элементов, выявление роли отдельных факторов в изменении результативного показателя, удобство практического использования и пр. Кроме того, индексы цен могут быть использованы для решения самых разных задач – для дифференцированного ценового анализа ЛС различных групп, для сравнительного анализа уровней цен между разными регионами и странами, для оценки эффективности систем ценового регулирования, для анализа расходов населения на медикаменты, для изучения влияния инфляционных процессов на уровень цен на ЛС, для сравнения темпов роста цен на ЛС с темпами роста цен на другие группы товаров и др. Для успешного применения индексов цен на практике и получения сопоставимых результатов требуется решить ряд важных вопросов.

Ценовые индексы учитывают изменения цен не по всей совокупности продукции, а только по отдельным товарам – представителям, которые составляют потребительский набор. В этой связи одной из наиболее важных и ответственных задач использования индексного метода является формирование оптимального потребительского набора лекарственных средств. Согласно принципам экономической статистики главным требованием, которому должен отвечать потребительский набор, является требование репрезентативности, т.е. представительности. Кроме того, при формировании потребительского набора лекарственных средств важное значение имеет логическое разделение всех медикаментов по определённым группам, соблюдение ограничений ценовых различий, включение лекарственных средств в оптимальном количестве лекарственных форм.

На результаты расчётов индексов цен влияет не только состав и структура потребительского набора, но и выбор расчётной единицы, в качестве которой могут быть использованы установленная суточная доза (Daily Defined Dose – DDD), грамм активного ингредиента, стандартная единица измерения, используемая IMS. Кроме того, сложности возникают при определении индексов цен за длительный период, поскольку их необходимо периодически подвергать пересмотру. Это связано с тем, что вследствие быстрого изменения номенклатуры фармрынка и доли отдельных препаратов в структуре продаж постоянно изменяется система взвешивания и потребительские наборы ЛС «устаревают». В этой связи в период пересмотра индексов цен перед исследователями встаёт вопрос о том, каким образом получить единый индексный ряд.

В международной практике чаще всего используются базисно-взвешенный индекс цен Ласпейреса и текуще-взвешенный индекс цен Пааше. Широкое применение этих индексов для ценового анализа рынка медикаментов обусловлено их простотой, наглядностью, чёткостью интерпретации, но главным образом – удобством расчёта. Отличие между этими индексами состоит в том, что весами в индексе цен Пааше выступает количество продукции текущего периода, а в индексе цен Ласпейреса – количество продукции базисного периода. Применение индекса Ласпейреса особенно актуально при проведении оперативных исследований изменения цен, поскольку это не требует больших затрат труда и времени. Однако при использовании формулы Ласпейреса исследователям необходимо решить ряд важных вопросов, касающихся выбора базисного года для постоянных весов, определения срока использования весовых коэффициентов без их пересмотра, увязки индексов, рассчитанных по новым весам с ранее существующими динамическими рядами индексов цен.

В то же время индекс Пааше сложно использовать для регулярной обработки ценовой информации, т.к. в этом случае необходимо осуществлять пересчёт весов, которые должны обновляться от периода к периоду. Однако формуле Пааше отдаётся предпочтение, когда индекс цен рассматривается в системе с индексом стоимости и индексом физического объёма. Кроме того, индекс Пааше позволяет изучать не только динамику цен, но и абсолютное изменение расходов населения от изменения этих цен.

Таким образом, индексы цен являются эффективным и объективным инструментом анализа цен и могут быть использованы для проведения всестороннего исследования ценовой ситуации на фармацевтическом рынке, но только в случае формирования оптимального потребительского набора лекарственных средств, выбора адекватной единицы расчёта, базисного года и метода получения единого индексного ряда.

#### **Библиографический список**

1. Организация статистического учета и отчетности в системе обязательного медицинского страхования: Учебно-методическое пособие / Под ред. В.В. Петуховой, Н.А. Кравченко, А.М. Таранова. – М.: Федеральный фонд ОМС, Санкт-Петербургский институт медицинского страхования, 2000. – 192 с.
2. Теория статистики: Учебник / Под ред. Р.А. Шмойловой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Финансы и статистика, 2004. – 656 с.
3. Теория статистики: Учебник / Под ред. проф. Г.Л. Громыко. – М.: ИНФРА-М, 2000. – 414 с. (Серия «Высшее образование»).
4. Цены и ценообразование: Учебник для вузов / Под ред. проф. В.Е. Есипова. – 3-е изд. – СПб: Издательство «ПИТЕР», 1999. – 464 с.

УДК 339.138:315.21]:616.857

*Н.И. Панкова, Н.Б. Дремова*

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения мигрени**

Мигрень – приступообразная головная боль цереброваскулярного генеза, чаще односторонняя, сопровождающаяся головокружением, тошнотой, резкой слабостью, понижением общего тонуса. Мигренью страдают 6-8% мужчин и 15-18% женщин. Она является вторым по частоте видом первичной головной боли после головной боли напряжения. По данным эпидемиологических исследований в Европе 78% женщин и 64% мужчин, как минимум, один раз в год испытывают головные боли. Приступ мигрени существенно снижает качество жизни пациентов и вызывает значительные экономические потери. Этиология мигрени окончательно не установлена и в этой связи для её лечения и профилактики применяется весьма значительное количество самых разнообразных лекарственных средств (ЛС).

Исходя из актуальности лекарственной помощи страдающим мигренью, целью исследования явилось изучение ассортимента ЛС, назначаемых при этом заболевании. В ходе работы использовались такие методы, как контент-анализ, экономико-статистический и графоаналитический анализы.

Основываясь на современных технологиях лечения и данных контент-анализа официальных источников информации о ЛС (Государственный реестр ЛС 1998, 2000, 2002 годов издания, Регистр ЛС России 2001, 2003 гг., Справочник Видаль 1999-2003 годов), был определён целевой сегмент фармацевтического рынка – ЛС для лечения и профилактики мигрени.

Общая характеристика предложений ЛС, снимающих приступы и симптомы мигрени: 77 международных непатентованных наименований, 433 торговых названий, 795 лекарственных препаратов, 28 фармакотерапевтических групп, 8 групп АТС-классификации. В структуре ассортимента большая часть – четверть (25,5%) приходится на нестероидные противовоспалительные препараты; долю в 11,8% занимают средства, улучшающие мозговое кровообращение; 10,4% приходится на анальгетические ненаркотические средства.

Доля специфических противомигренозных препаратов, так называемых триптанов, в изученном ассортименте составляет лишь 6,6% (МНН: «Суматриптан», «Норатриптан», «Золмитриптан», «Ризатриптан»). Также к антимигренозным препаратам относятся «Клонидин», зарегистрированный в 5 торговых названиях и «Пизотифен». Эти препараты являются базовыми, используемыми для купирования мигренозных приступов, их желательно применять не позднее 1 часа от момента начала приступа, т.к. именно быстрота приёма повышает их эффективность.

Также в структуре ассортимента есть препараты, назначаемые при превентивной терапии, которые направлены на снижение частоты, длительности и тяжести приступов мигрени: бета-адреноблокаторы – 8,6%, предупреждающие приступы мигрени и назначаемые с такими сопутствующими заболеваниями, как стенокардия и артериальная гипертензия; транквилизаторы – 7,9%; антидепрессанты – 3,5%, применяемые при сопутствующей депрессии и неврозах.

Анализ ассортимента антимигренозных ЛС по АТС-классификации позволил установить, что 40,4% по количеству торговых названий и 37,5% по количеству препаратов относятся к группе N – препараты для лечения заболеваний нервной системы.

В структуре ассортимента по составу доминируют монокомпонентные препараты (96,7%), только 3,3% приходится на комбинации анальгезирующих лекарственных средств и нестероидных противовоспалительных.

Анализ предложений ассортимента антимигренозных ЛС по странам-производителям показал, что 18% препаратов производится в России, 82% – за рубежом, причём лидерами импортных поставок являются такие страны, как Индия (14,4% зарубежных препаратов), Германия (12,7%), Украина (8,3%), Словения (5,6%). Кроме того, ЛС для лечения и профилактики мигрени предлагают фармацевтические производители из Беларуси, Франции, Польши, Венгрии, Швейцарии, Италии, Болгарии, Югославии, США, Великобритании, Словакии и др.

В результате изучения периода регистрации было установлено, что до рыночных реформ в 1969-1990 гг. в России было зарегистрировано всего 5,8% (всего 46 препаратов) ассортимента, остальные 94,2% антимигренозных препаратов появились в период экономических реформ. Больше всего ЛС для лечения мигрени зарегистрировано в 1998 году (158 препаратов), с 2000 года было зарегистрировано 270 препаратов, следовательно, индекс обновления изучаемого ассортимента за последние пять лет составил 0,34 (270/795).

В структуре ЛС для лечения и профилактики мигрени преобладают твёрдые лекарственные формы – 65,7%, остальные 30,3% приходится на жидкие и 4% – на мягкие лекарственные формы. Среди твёрдых 86% приходится на таблетки, 5,5% – капсулы, остальные 8,5% занимают драже, рапидиски, каплеты, гранулят, порошки дозированные. В жидких формах преобладают инъекционные растворы (58,9%). Также в изучаемом ассортименте встречаются свечи, мази, крема, гели.

Таким образом, отечественный фармацевтический рынок предлагает целевому сегменту потребителей значительный ассортимент средств, применяемых для лечения и профилактики мигрени. Основными требованиями, предъявляемыми к современным средствам лечения мигрени, является эффективность, безопасность, быстрота действия. В идеале, фармакотерапия приступа мигрени должна включать ЛС с клинически доказанной специфичностью для обеспечения прерывания приступа, снятия головной боли, профилактики рецидивов.

Результаты данного анализа необходимы для последующего исследования наличия и использования отдельных групп антимигренозных ЛС на региональных и локальных фармацевтических рынках, изучения потребительских предпочтений данных препаратов и изыскания путей наиболее полного их удовлетворения.

#### **Библиографический список**

1. Мигрень: клиника, патогенез, лечение / М.Ю. Дорофеева, Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермакова и др. // *Фарматека*. – 2003. – № 4. – С. 56-60.
2. Зупанец, И.А. Фармацевтическая опека: симптоматическое лечение головной боли / И.А. Зупанец, Н.В. Бездетко // *Провизор*. – 2002. – № 22. – С. 17-21.

УДК 614.27:658.6 (470.63)

**С.А. Парфейников, Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, В.В. Кулик**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Оценка состояния лекарственного обеспечения населения Ставропольского края**

Организация эффективной системы лекарственного обеспечения населения является приоритетным направлением в осуществлении государственной политики [1,2]. Для качественной организации лекарственной помощи населению необходимо своевременно выявлять и корректировать недочёты в лекарственной политике. В связи с этим нами был проведён анализ и оценка современного состояния лекарственного обеспечения населения в Ставропольском крае с использованием экономико-математического метода, документального и логического анализа.

Сравнительный анализ основных показателей финансово-хозяйственной деятельности субъектов фармацевтического рынка края в 2003 г. свидетельствует о стабильности темпов роста развития аптечной сети края. Общий товарооборот аптечных организаций всех форм собственности за отчётный период составил 1319,2 млн. руб., что на 214,2 млн. руб. (17,8%) больше аналогичного показателя 2002 года. При этом, издержки обращения (в % к общему товарообороту) возросли за этот же период на 7,1% и составили 26,4% – их рост связан с увеличением тарифов, повышением уровня заработной платы.

Среди основных задач территориальной системы здравоохранения важное место занимает лекарственное обеспечение населения, имеющего право на льготы при амбулаторном лечении [3]. Контингент граждан, имеющих льготы на лекарственное обеспечение в крае, составляет более четверти населения. Средняя стоимость бесплатного рецепта за 2003 год составила 103,81 руб. (в Ростовской области – 105 руб., в Краснодарском крае – 104 руб., в КЧР – 500 руб.). В то же время первостепенной проблемой остаётся задача погашения министерством финансов края задолженности перед аптеками, выполняющими обслуживание льготной категории населения, поскольку средств, выделяемых на это, недостаточно.

Как показали проведённые исследования, в Ставропольском крае основной акцент Правительства Ставропольского края и управления края по фармации и медицинской технике в 2003 г. был сделан на совершенствование и усиление контроля за деятельностью фармацевтических учреждений и предприятий края, реорганизацию структуры фармацевтического рынка. Данное направление деятельности объясняется изменением законодательной базы, регламентирующей фармацевтическую деятельность (отраслевые стандарты розничной и оптовой реализации лекарственных средств), повысившей требования к лицензионным условиям организации деятельности фармацевтических предприятий. В результате этого отмечается тенденция снижения количества действующих на территории края аптечных организаций. Так, произошло снижение количества участников фармацевтического рынка края на 196 субъектов. При этом количество государственных аптечных учреждений уменьшилось на 25 единиц (государственный сектор сокращён по причине прекращения деятельности нерентабельных мелкорозничных учреждений и изменения формы собственности муниципальных аптек). Число аптечных учреждений частной формы собственности сократилось на 171 единицу, что вызвано неконкурентоспособностью данных предприятия или невозможностью адаптироваться к изменившимся условиям рынка. Причём, как показали последующие исследования, в 1 квартале 2004 года наметившаяся тенденция сокращения количества мелкорозничных аптечных учреждений частной формы собственности сохранилась (уменьшение на 30 единиц).

Необходимо отметить расширение сети государственных аптечных пунктов на 40 единиц при снижении общей цифры количества мелкорозничных аптечных учреждений, дислоцированных на территориях лечебно-профилактических учреждений. В 1 квартале 2004 года на территориях ЛПУ края прекратили свою деятель-

ность 30 коммерческих аптечных пунктов, расширена розничная товаропроводящая сеть государственных и муниципальных унитарных предприятий за счёт дополнительного открытия 15 аптечных пунктов.

Следующим показателем качества предоставляемых аптечными предприятиями услуг является уровень профессиональной подготовки его сотрудников. По состоянию на 01.05.04 в фармацевтической отрасли края работало 3762 фармспециалиста, из них 2600 провизоров (69,1%) (по Российской Федерации составляет 60,7%) и 1156 фармацевтов. Следует отметить, что все специалисты края сертифицированы (3762 человека). Из общего количества фармспециалистов имеют квалификационные категории 686 человек, что больше, чем в 2002 году, на 482 человека. Необходимо отметить ещё один показатель – удельный вес распределения фармспециалистов по видам аптечных учреждений. Средняя численность фармацевтических кадров в организациях фармслужбы края составляет от 1 до 49 человек (при этом 69% из них провизоры, среднероссийский показатель от 2 до 39 человек). 68% от общего количества фармспециалистов края работают в аптеках, причём государственной формы собственности, так как штатная численность в них всегда выше, чем в коммерческих. В аптечных пунктах работают 19 процентов от общей численности фармспециалистов.

Таким образом, исходя из ситуации, сложившейся с лекарственным обеспечением в Ставропольском крае, остро возник вопрос разработки стратегий повышения конкурентоспособности аптечных предприятий, что является необходимым условием существования на фармацевтическом рынке в современных условиях, а также совершенствование мер государственного регулирования лекарственного обеспечения на регионально уровне.

#### **Библиографический список**

1. Парфейников, С.А. Состояние фармацевтического рынка Ставропольского края / С.А. Парфейников, В.В. Кулик, Е.М. Сотникова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58 межрегион. конф. по фармации и фармакологии. – Пятигорск, 2003. – С. 477-479.
2. Парфейников, С.А. Современное состояние лекарственного обеспечения населения Ставропольского края / С.А. Парфейников // Новая аптека. Аптека и рынок. – 2003. – № 2. – С. 33-35.
3. Совершенствование качества и доступности лекарственного обеспечения населения Ставропольского края / С.А. Парфейников, В.В. Кулик, В.И. Телицын и др. // Новая аптека. Директор аптеки. – 2004. – № 2. – С. 23-25.

УДК 615.15:614.27:658.3

**С.А. Парфейников, Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, Е.В. Челомбитько**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Состояние востребованности регионального фармацевтического рынка в высококвалифицированных специалистах**

Бурное развитие российского фармацевтического рынка порождает потребность в новых специальностях. В настоящее время специалистам фармации необходимы основательные знания в совершенно новых областях:

- маркетинге,
- менеджменте,
- экономике и управлении предприятием [1].

Руководители аптечных предприятий остро испытывают потребность в квалифицированных кадрах, в частности в специалистах, понимающих особенности современного фармацевтического рынка, знающих технологию продаж, активных, инициативных, коммуникабельных, целеустремленных, умеющих работать в команде и ориентированных на конечный результат, хорошо владеющих иностранным языком и знанием мирового рынка.

Поэтому проведён анализ и оценка оснащённости фармацевтического рынка Ставропольского края специалистами с использованием методов системного анализа, контент-анализа, документального и логического анализа.

Как показали проведённые исследования, в настоящее время наиболее востребованными фирмами являются следующие новые категории специалистов:

- менеджер по продажам (поиск партнёров в регионе, организация оптовых поставок, контроль медицинских представителей, продвижение продукции, участие в региональных тендерах, сотрудничество с системой органов здравоохранения),
- менеджер по логистике (брэндинг, презентации, выставки, изучение каналов сбыта),
- менеджер по маркетингу (анализ рынков сбыта, информирование о товаре, позиционирование товара, анализ цен на рынке, стимулирование сбыта препаратов на рынке, маркетинговые исследования регионального рынка),
- менеджер в области финансов и бухучёта,
- продакт-менеджер (предварительные исследования возможностей распространения нового лекарственного препарата, первичное позиционирование препарата на рынке, брэндинг, консультирование врачей),

- медицинский представитель (продвижение товара, информирование медицинских специалистов о ЛС и ИМН, консультации по применению препаратов, получение обратной связи от врачей),
- торговый представитель (организация продаж, работа с клиентами, информирование специалистов о продукции, продвижение товаров),
- менеджер по закупкам (поиск и работа с поставщиками, фармацевтическими производителями, организация оптовых поставок).

Кроме того, на российском фармацевтическом рынке остаётся потребность в таких специалистах, как:

- специалист по сертификации,
- специалист по GMP,
- провизор, фармацевт [1].

Из этого следует, что развивающийся фармацевтический бизнес существенно изменил требования, предъявляемые к специалистам данной области. Так, уровень профессиональной подготовки провизоров стал важным показателем качества лекарственного обеспечения населения [2,3,4].

Как показали проведённые исследования на региональном уровне, по состоянию на 01.05.04 в фармацевтической отрасли края работает 3762 фармспециалиста, из них 2600 провизоров (69,1%) (по Российской Федерации составляет 60,7%) и 1156 фармацевтов. Следует отметить, что все специалисты края сертифицированы (3762 человека). Из общего количества фармспециалистов имеют квалификационные категории 686 человек, что больше, чем в 2002 году на 482 человека.

Далее был определён следующий важный показатель – удельный вес распределения фармспециалистов по видам аптечных учреждений, в результате чего было выявлено следующее: средняя численность фармацевтических кадров в организациях фармацевтической службы края составляет от 1 до 49 человек, при этом 69% из них провизоры (среднероссийский показатель от 2 до 39 человек). Отмечено, что 68% общего количества фармацевтических специалистов края работают в аптеках, причём государственной формы собственности, так как штатная численность в них всегда выше, чем в коммерческих. В аптечных пунктах работают 19 процентов от общей численности фармспециалистов.

Таким образом, в количественном выражении наличие кадров полностью восполняет имеющуюся потребность фармацевтического рынка Ставропольского края, однако представляет интерес изучение соответствия их квалификации запросам современного рынка, в частности вопроса качественной подготовки специалистов, их уровня профессиональных знаний и умений, владения новыми методами работы с населением, маркетинговых стратегий и т.д.

#### Библиографический список

1. Кныш, О.И. Знакомьтесь: провизор-менеджер / О.И. Кныш // *Российские аптеки*. – № 1-2. – 2004. – С. 27-30.
2. Парфейников, С.А. Состояние фармацевтического рынка Ставропольского края / С.А. Парфейников, В.В. Кулик, Е.М. Сотникова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58 межрегион. конф. по фармации и фармакологии*. – Пятигорск, 2003. – С. 477-479.
3. Парфейников, С.А. Современное состояние лекарственного обеспечения населения Ставропольского края / С.А. Парфейников // *Новая аптека. Аптека и рынок*. – 2003. – № 2. – С. 33-35.
4. Совершенствование качества и доступности лекарственного обеспечения населения Ставропольского края / С.А. Парфейников, В.В. Кулик, В.И. Телицын и др. // *Новая аптека. Директор аптеки*. – 2004. – № 2. – С. 23-25.

УДК 615.2/3:339.186.012.332

**Д.В. Пархоменко**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### Современные подходы к совершенствованию методов закупки лекарственных средств для государственных нужд

Для лечения больных в условиях стационаров и лечения больных социально значимыми хроническими заболеваниями в соответствии с целевыми федеральными программами, а также для лечения в амбулаторных условиях льготного контингента граждан России лекарственные средства (ЛС) должны отпускаться бесплатно (или с 50%-ной скидкой).

По данным анализа компании RMBC удельный вес ЛС, отпускаемых на льготных условиях, составляет около 40%.

Правовой порядок финансирования закупок ЛС для государственных нужд закреплён как в Программе государственных гарантий оказания указанной помощи, утверждённой постановлением Правительства РФ от 11.09.98, так и в Федеральном законе «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации...» от 22.08.04 № 122-ФЗ, предусматривающим замену льгот денежными компенсациями.

В соответствии с данными нормативными правовыми актами стоимость оказания данной лекарственной помощи возмещается за счёт средств бюджетов всех уровней и фондов ОМС.

Согласно действующему законодательству закупка ЛС для государственных нужд должна преимущественно осуществляться путём отбора поставщиков на конкурсной (тендерной) основе.

С целью обеспечения качества закупаемых ЛС, а также гармонизации требований, определяющих процедуру конкурсов, ВОЗ рекомендует проводить закупки ЛС на основе прокьюременты (procurement) – совокупности практических методов, позволяющих максимально обеспечить интересы покупателя при проведении закупок посредством конкурсных торгов.

Прокьюремент основывается на принципах:

- *прозрачности*, или транспарентности, под которой понимается обеспечение доступности информации о закупках для всех потенциальных участников и общественности в широко распространённых средствах массовой информации;
- *подотчётности*, которая осуществляется путём строгого соблюдения процедуры закупок и ведения письменной отчётности по всем важным этапам и принятым решениям и предоставления этой информации заинтересованным лицам;
- *конкуренции*, являющейся действенным инструментом повышения эффективности закупок и обеспечивающей возможность выбора необходимой продукции по оптимальным ценам;
- *справедливости*, которая осуществляется обеспечением равных возможностей для всех потенциальных поставщиков;
- *эффективности*, реализующейся путём экономного расходования государственных средств при необходимом уровне качества закупаемой продукции.

Принцип эффективности государственных закупок предполагает разумное сочетание стоимости ЛС, их качества, эффективности и безопасности. Вместе с тем, как показал проведённый нами анализ, в большинстве случаев основным критерием конкурсного отбора поставщиков является предложенная цена ЛС. В связи с этим с целью обеспечения качества ЛС, закупаемых для государственных нужд, нами рекомендовано использовать метод открытых конкурсных торгов с предварительной квалификацией поставщиков. При правильном проведении предварительной квалификации поставщики, не отвечающие требованиям конкурсной документации, не допускаются к участию в конкурсе.

Указанный метод широко применяется в международной практике и позволяет идентифицировать наиболее надёжных поставщиков, положительно зарекомендовавших себя качественным исполнением всех обязательств контракта, и в первую очередь по обеспечению качества ЛС.

Метод проведения открытого конкурса (с определённым ограничением) позволяет не только привлечь оптимальное количество поставщиков, но и выбрать предлагающих более выгодные условия поставки как по цене, так и по качеству ЛС.

Эффективность и безопасность ЛС при этом должна базироваться на данных доказательной медицины и результатах фармакоэкономических исследований [1,3]. При этом отбор эффективных ЛС следует производить по международным непатентованным наименованиям, а затем – по торговым наименованиям с учётом стоимости так называемой установленной суточной дозы (defined daily dose – DDD), рекомендованной ВОЗ для статистических исследований в области потребления ЛС. Это позволит закупать затратно-эффективные ЛС в необходимых для государственных нужд количествах, обеспечивать своевременность их поставок с наименьшими затратами, что особенно важно в условиях ограниченных финансовых ресурсов.

Сформулированные предложения положены нами в основу разработки «Методических рекомендаций по совершенствованию методов проведения конкурсов по закупке лекарственных средств для государственных нужд».

В соответствии с указанными «Методическими рекомендациями» победителями конкурса признаются поставщики, предложения которых удовлетворяют всем требованиям и являются экономически более выгодными.

Закупки ЛС для государственных нужд на основе конкурсов позволяют существенно снизить цены на закупаемые ЛС, сэкономить бюджетные средства или увеличить объёмы закупок и тем самым обеспечить гарантированную лекарственную помощь для льготных категорий населения России.

#### **Библиографический список**

1. Коковин, Л. *Практика государственных закупок лекарств на примере средств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта* / Л. Коковин // *Ремедиум*. – 2003. – июль-август. – С. 38.
2. Мешковский, А. *О конкурсных торгах в фармсекторе: аспекты качества* / А. Мешковский // *Ремедиум*. – 2004. – май. – С. 42-45.
3. Широкова, И. *Цель компании – выигрывать «по правилам»* / И. Широкова // *Ремедиум*. – 2004. – май. – С. 45-47.

УДК 615.1:612.3

*В.В. Петров, М.Х. Адгамов, Г.Р. Иксанова*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

**Клинико-экономический анализ использования лекарственных средств стационарными учреждениями Республики Башкортостан**

В условиях хронического дефицита финансовых ассигнований, выделяемых здравоохранению, выявление приоритетных направлений развития отрасли, определение реальных потребностей во всех видах ресурсов на основе стандартизированных показателей, рациональное, эффективное и безопасное использование лекарственных средств являются актуальными проблемами современного периода [2].

В настоящее время для изучения эффективности применения в клинической практике методов лекарственного лечения, определения соотношения результатов и связанных с ними затрат используют клинико-экономические исследования.

**Методы исследования.** Наиболее простым и информативным в условиях лечебно-профилактического учреждения является метод функционального учета затрат – ABC/VEN-анализ.

С помощью ABC/VEN-анализа можно установить приоритеты отбора и закупок лекарственных препаратов в конкретном лечебно-профилактическом учреждении в соответствии с их отношением на жизненно важные, необходимые и второстепенные; изучить структуру применяющихся медикаментов и соответствие расходов на лекарственные средства степени их необходимости. Результаты ABC/VEN-анализа позволяют установить целесообразность затрат на лекарственные средства в конкретном лечебно-профилактическом учреждении; определить меры для рационализации закупок лекарственных средств; приоритетность рассмотрения препаратов для включения в формулярный перечень; соответствие финансовых затрат данным анализа структуры заболеваемости [1].

В основу исследования положены материалы проведённого ABC/VEN-анализа использования лекарственных средств стационарными лечебно-профилактическими учреждениями республики в 2003 г.

**Результаты.** Определение ассортимента лекарственных средств, ограниченного в рамках Республиканского формулярного перечня, позволяет рассчитать фактическую потребность в лекарственных препаратах для лечебно-профилактических учреждений республики в количественном и суммовом выражении, что учитывается при составлении бюджета на следующий год.

Нами установлено, что в 2003 г. фактическая потребность в лекарственных средствах в лечебно-профилактических учреждениях республики удовлетворена в среднем на 67,5%, при этом процент удовлетворения по разным лечебно-профилактическим учреждениям зависит от уровня оказываемой медицинской помощи. Так, в городе Уфе этот показатель составляет 49,2 %, по районам и городам республики – 65,4% соответственно. Наиболее высокий показатель удовлетворённости по республиканским учреждениям – 98,3%.

Проведённый клинико-экономический анализ затрат лечебно-профилактических учреждений на лекарственные средства по системе ABC в 2003 г. показал, что самая высокая стоимость годового потребления (равная 80%) приходится всего на 256 наименований лекарственных средств (класс А), составляющих 10% от перечня из 2587 (с учётом форм выпуска и дозировок) наименований лекарственных средств в соответствии с Республиканским формулярным перечнем. Одновременно установлено, что большая часть финансовых ресурсов использовалась на закуп антибактериальных препаратов (21,1%), плазмозамещающих, инфузионных растворов (12,8%) и психотропных препаратов (12,6%).

Проведённая фармакоэкономическая оценка финансовых затрат по статье «Медикаменты» (по данным утверждённой государственной статистической формы № 71, сводной по Республике Башкортостан за 2003 г.) показывает, что в целом в финансовых затратах лечебно-профилактических учреждений преобладали затраты на жизненно важные препараты – 55,21% финансовых средств, на необходимые препараты – 31,04% и на второстепенные – 13,75%.

На основании отчётов лечебных учреждений о структуре и объёмах закупок неформулярных препаратов в 2003 г. нами установлено, что на их закупку затрачено 24827 тыс. руб., что составило около 5% средств, выделяемых по статье «Медикаменты». Однако значительные средства от этой суммы потрачены на приобретение второстепенных лекарств, зачастую с недоказанной эффективностью, устаревших или даже препаратов безрецептурного отпуска. Поэтому данные финансовые средства должны являться резервом для улучшения лекарственной помощи стационарным больным.

**Выводы.** Несмотря на положительный характер преобладания в структуре финансовых затрат лечебно-профилактических учреждений по статье «Медикаменты» затрат на жизненно важные и необходимые препараты, проведённый анализ позволяет сделать вывод о необходимости уменьшения закупок второстепенных лекарственных препаратов.

Проведённый анализ выявил структуру расходов лечебно-профилактических учреждений на закупку лекарственных препаратов, что позволяет проводить соответствующие изменения в политике закупок и направить основные средства на закупку жизненно важных препаратов.

Проведение ABC/VEN-анализа наглядно показывает, что его использование в практике лечебного учреждения может стать хорошей основой для определения приоритетных направлений и оптимизации закупочной политики. Следовательно, проведение клинико-экономических исследований в лечебно-профилактическом учреждении, и в первую очередь, ABC/VEN-анализа, является неотъемлемой частью внедрения системы управления качеством в здравоохранении и позволяет оптимизировать использование материальных ресурсов, внедрять современные технологии и контролировать получаемые результаты для проведения последующей их корректировки.

#### **Библиографический список**

1. *Использование ABC/VEN-анализа в клинико-экономическом анализе лечебно-профилактических учреждений / Зырянов С.К., Дмитриук Т.М., Тхостова Э.М., Белоусов Ю.Б. – Уфа: МЗ РБ, 2003. – 15 с.*
2. *Лозовая, Г.Ф. Фармакоэкономика в фармации / Лозовая Г.Ф., Петров В.В. – Уфа: БГМУ, 2001. – 20 с.*

УДК 615.282.036 (470.65)

**А.А. Подлужная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Исследование потребления противогрибковых лекарственных средств методом экспертных оценок**

Патология кожи наносит значительный социально-экономический ущерб населению, что выдвигает проблему лечения данной патологии в ряд достаточно актуальных. Лекарственное обеспечение является одной из составляющих оказания медицинской помощи населению и относится к числу проблем, резко обострившихся в последние годы в условиях экономической нестабильности. С целью совершенствования лекарственного обеспечения больных дерматологического профиля в Республике Северная Осетия – Алания (РСО – Алания) нами проведены исследования потребления лекарственных средств (ЛС), обладающих противогрибковым действием.

В качестве основного метода исследования был использован метод коллективных экспертных оценок, позволивший выделить наиболее эффективные и часто назначаемые противогрибковые лекарственные средства (ПГЛС), а также малоэффективные и нежелательные к применению препараты. Методы экспертных оценок являются универсальными с точки зрения возможности изучения прогнозов, несущих в себе качественные и количественные характеристики. Сущность метода, как правило, состоит в обобщении аргументированных мнений компетентных специалистов относительно развития поставленной проблемы. Полученное таким образом в результате обработки всеобщее мнение экспертов принимается в виде решения проблемы [1]. В соответствии с целью экспертизы и возможностями исследований нами было проведено очное анкетирование среди экспертов – специалистов дерматовенерологического профиля РСО – Алания, в ходе которого экспертам предлагалось лично заполнить составленную нами анкету. В качестве инструмента оценки были разработаны «Инструктивные рекомендации по проведению экспертной оценки номенклатуры лекарственных средств, используемых для лечения грибковых заболеваний», которые содержат: лист эксперта с инструкцией по заполнению анкет экспертной оценки и два комплекта анкет, позволившие получить сведения о профессиональных данных эксперта (специальности, стаже работы, наличии квалификационной категории и ученой степени), а также о степени знакомства, терапевтической эффективности и частоте назначения ЛС. Номенклатура включённых в анкету ЛС состоит из 80 наименований ПГЛС и средств, обладающих подобным действием, установленных нами при анализе номенклатуры врачебных назначений и на основе проведённого контент-анализа специальной литературы. В анкете также предусматривалось внесение при необходимости других ПГЛС, используемых экспертами в их профессиональной деятельности, но не включённых в данный список анкеты. В результате проведения экспертизы было изучено 53 комплекта анкет, полученных от врачей-дерматологов и врачей-венерологов кожно-венерологического диспансера РСО – Алания. Из принявших участие в экспертной оценке, 83% специалистов имели стаж работы более 10 лет, причём со стажем 10-20 лет было зарегистрировано 47%, со стажем 20-30 лет – 23% и свыше 30 лет – 13%. Квалификационные категории были присвоены 32 специалистам (60%), большая часть которых имеет I (22%) и II (21%) категории. Среди экспертов 8% имеют учёную степень кандидата медицинских наук. Основным этапом анализа анкет был расчёт «средневзвешенных» оценок ЛС с учётом компетентности экспертов. В результате проведённой оценки, установлены три группы ПГЛС, имеющие в зависимости от балльных оценок следующие характеристики:

1. ЛС, имеющие «средневзвешенные» оценки в пределах 4,5-5,0 баллов. В эту группу вошло 30 препаратов, оцененных экспертами как высокоэффективные, имеющие благоприятную конъюнктуру и перспективы роста спроса ЛС;

2. ЛС, имеющие оценки в пределах 3,5-4,0 баллов. Данную группу составили 12 наименований препаратов, охарактеризованных как препараты с «неблагоприятной» конъюнктурой, с тенденциями стабилизации или спада спроса;
3. ЛС, имеющие оценки в пределах 0,0-3,0 балла. Анализ показал, что к этой группе отнесены ЛС, не пользующиеся спросом или имеющие серьезные побочные эффекты – 11 наименований ПГЛС. Однако, в эту группу иногда входят новые ЛС и ЛС, которых не было в данном сегменте рынка.

Для выявления препаратов, вносящих наибольший вклад в реализацию с последующим снижением затрат и повышением эффективности использования ПГЛС, мы провели ABC-анализ. При анализе было выявлено, что основной объем средств – 65% был израсходован на закупку 9 препаратов (Класс А). В данный класс вошли как жизненно важные (гризеофульфин, амфотерицин В и др.), так и необходимые (дифлюкан, ороназол и др.) препараты. На препараты класса В (пимафуцин, бетадин и др.) было израсходовано 27% финансовых средств, и на препараты класса С (нистатин, микоспорин и др.) – 8% бюджета. В классы В и С вошли препараты всех трёх категорий жизненной важности. Проведённый анализ показывает структуру расходов на закупку ПГЛС, в результате чего можно сократить использование малоэффективных препаратов, вследствие чего уменьшить расходы финансовых средств. Руководствуясь Перечнем жизненно необходимых и важнейших ЛС, для анализа расстановки приоритетов отбора и закупок ПГЛС в соответствии с их классификацией был проведён VEN-анализ. В группу жизненно важных (V-группа) вошло 18 наименований ПГЛС; группа необходимых (E-группа) составила 21 наименование и группа (N-группа) – 14 наименований ЛС. Распределение ЛС по VEN-группам проводилось без учёта форм выпуска и дозировок лекарственных средств. Результаты VEN-анализа были внесены в итоговую таблицу и сопоставлены с результатами ABC-анализа. В результате были выделены две основные группы ПГЛС: группа ЛС, применяемых при реальных объёмах финансирования (VA-VB-группа) – 14 наименований ПГЛС; группа перспективных ЛС, которые возможно будет использовать при наличии дополнительного финансирования (EA-EB) – 15 наименований ПГЛС.

Результаты проведённых исследований послужили основой для составления формулярного справочника ПГЛС совместно с Минздравом РСО – Алания и разработки «Методических рекомендаций по созданию формулярного справочника ПГЛС на региональном уровне», которые внедрены в лечебно-профилактические учреждения РСО – Алания.

#### **Библиографический список**

1. Бешелев, С.Д. Математико-статистические методы экспертных оценок / Бешелев С.Д., Гурвич Ф.Г. – М.: Статистика, 1980. – 263 с.

УДК 571.2:192

**О.А. Подлужная, А.А. Подлужная**

Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Актуальность овладения методами разработки бизнес-плана в современных условиях**

Несмотря на все трудности и проблемы в частной собственности, в сфере предпринимательской деятельности заняты уже миллионы людей. Однако любой бизнес, в том числе и фармацевтический – это особая манера жизни, предполагающая готовность принимать самостоятельные решения и рисковать. Гарантии успеха не может дать никто. Уровень «смертности» предприятий очень высок – около 50% новых предприятий перестают существовать в течение первого года функционирования. Феномен падения предприятий широко исследовался и изучался. Типичными причинами краха являются: общий экономический спад, выпуск товаров, не удовлетворяющих нужды рынка, неправильное управление и маркетинг и, конечно же, неадекватное финансирование.

В связи с ростом потенциальных отечественных и зарубежных инвесторов в сфере производства и услуг возникает потребность в разработке и использовании методов делового планирования и инвестиционного анализа, отвечающих требованиям и важнейшим тенденциям международного бизнеса. Когда известно, каких целей организация хочет достичь, легче найти наиболее подходящие действия.

Планирование способствует снижению рисков при принятии решений, которые обеспечивали бы максимальную эффективность. Оптимальным вариантом достижения таких решений является бизнес-план. В подавляющем большинстве случаев российские компании вынуждены составлять бизнес-план для того, чтобы привлечь внешние (иностранные) или отечественные инвестиции. Однако очень часто такие попытки оказываются безуспешными.

Итак, цель бизнес-плана – убедительно показать, каким образом деньги или иные ресурсы инвестора претворятся в ещё большие деньги для того же инвестора.

Но проблема состоит в том, что бизнес-план составляется, а инвестиции не идут. Инвесторов, по словам консультантов, пугает глухота российских руководителей к ключевым вопросам управления проектом, к менеджменту как одной из первых, если не первой гарантии прибыльности предприятия.

Целью данной работы является экономическое обоснование целесообразности составления бизнес-плана (плана к действию) как основы успеха предпринимательской деятельности, в том числе и в аптечной сфере бизнеса.

По данным Ассоциации Консультантов по экономике и управлению, спрос на консультирование по планированию сейчас в России повышается наиболее заметно.

Не осмыслив всей значимости начала нового бизнеса, не подсчитав затраты, нельзя приступать к производству и выпуску продукции.

К сожалению, анализ отечественной практики использования плановых инструментов в бизнесе свидетельствует о том, что в этой области есть еще много тёмных пятен и что резервы плана в значительной мере ещё не доиспользуются. Хотя проблеме внедрения бизнес-планирования в России в последние годы уделяется большое внимание, недостатков здесь более чем достаточно. Как известно, конкретного государственного стандарта на форму и содержание бизнес-плана у нас не существует. Поэтому каждый разработчик кроит его на свой манер.

Большинство работ российских авторов основываются на иностранных источниках и не приспособлены к отечественным реалиям. Однако условия бизнеса в нашей стране очень специфичны. У нас иная законодательная база, другая система подзаконных нормативных актов. Анализ показывает, что крен обычно делается на подробное освещение финансов, эффективности проекта, но в то же время очень мало внимания уделяется анализу рынка продукции и обоснованию ее конкурентоспособности. Нередко преувеличиваются рыночные потребности в будущей продукции из-за неудовлетворительного качества маркетинговых исследований. Трудности создаёт также отсутствие реальной информации о конкурентоспособности продукции и всей стратегии предприятия, конкурентной среде и конкурентных потенциалах. Другими словами, отсутствует маркетинг – план, в котором должны рассматриваться вопросы ценообразования, проведения рекламной компании, стимулирование продаж и методы сбыта.

Сейчас всё чаще высказывается мнение, что размеры и количественные показатели компании перестают иметь основное значение, а ключевыми становятся совсем другие характеристики, одна из которых – прибыль. Да, прибыль – очень важно, но на сегодня главное – чем быстрее компания завоеует авторитет и приверженность потребителей, тем лучше. Но в конечном итоге всё это приведёт, естественно, и к росту прибыли. Если пять лет назад и более многие в России и не знали о бизнес-планировании, то сейчас опытные руководители уже стали использовать бизнес-план в своей деятельности и как бы то ни было, планирование уже сегодня существенно содействует предприятиям России в решении их насущных задач.

Необходимость овладения искусством составления бизнес-планов сегодня становится актуальным по нескольким причинам:

- в экономику идёт новое поколение предпринимателей, многие из которых не имеют опыта управления и поэтому очень плохо представляют весь круг ожидаемых их проблем, особенно в рыночной экономике;
- меняющиеся экономические условия требуют от опытных руководителей ставить и решать задачи по-новому и готовиться к непривычному делу – борьбе с конкурентами;
- для получения инвестиций необходимо уметь обосновывать свои заявки и доказывать инвесторам жизнеспособность и реальность своих планов.

Овладение методами разработки бизнес-плана позволит предпринимателям выработать те основные черты, которые присущи преуспевающим бизнесменам: стремление к новшествам, готовность идти на разумный риск, уверенность в собственных силах, способность напряженно трудиться, умение ставить перед собой высокие, но достижимые цели, умение вести тщательный учёт своих затрат и результатов. В постоянно преобразующемся деловом мире для бизнеса открывается сейчас множество новых возможностей. Бизнес-планирование помогает менеджеру не упустить их и использовать для преобразования и повышения эффективности предпринимательской деятельности.

УДК 615.262:613.495:614.27 (470.620-25)

*С.В. Поклад, И.Н. Андреева*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Особенности формирования ассортимента космецевтических средств в аптеках г. Краснодара**

Быстро развивающийся в настоящее время фармацевтический рынок характеризуется в последние годы ростом числа розничных аптечных предприятий. В этих условиях многие аптечные организации относятся к

товарам парафармацевтики, в частности к средствам косметики, как к хорошему резерву, за счёт которого можно увеличить долю прибыли, повысить конкурентоспособность предприятия. Верный выбор товарной политики номенклатуры парафармацевтических средств играет важную роль в повышении продаж. Однако большая часть источников информации по конкретным позициям косметики носит конфиденциальный характер, а исследования аналитических фирм, как правило, отражает разрозненную картину регионального рынка [1].

Поэтому нами проведён анализ ассортимента косметических средств, представленных в аптеках г. Краснодара, и даны научно-обоснованные рекомендации по формированию аптечного ассортимента лечебной косметики в регионах.

В своих исследованиях мы использовали методы системного, финансового, ABC-анализа, а также статистические и логические методы.

Поэтому для выработки правильного подхода к формированию ассортимента лечебной косметики в аптеках г. Краснодара нами были проанализированы объёмы продаж и структура ассортимента в одной из аптечных сетей, включающей 5 аптек.

Отличительной чертой косметики является то, что она предназначена для использования потребителями, страдающими патологическим состоянием кожи: увядание кожи, угревой сыпь, пигментацией, аллопецией, перхотью.

Особенностью реализации этого вида продукции является то, что продажа разрешена только аптечным учреждениям, что привлекательно для последних, так как они не в состоянии конкурировать с супермаркетами за косметический сегмент рынка [2].

Нами был проведён анализ ведомостей выбытия из аптеки товарно-материальных ценностей за 2003-2004 гг. При этом установлено, что объём продаж косметики в аптеках г. Краснодара составляет около 10% от общего товарооборота с тенденцией роста (объём продаж по сравнению с 2003 годом вырос в 2004 г. на 2%). Лечебная косметика в аптеках представлена 14 торговыми марками, среди которых 86,5% приходится на французские фирмы. Определение этих марок в общем стоимостном объёме продаж приведено на рис. 1.

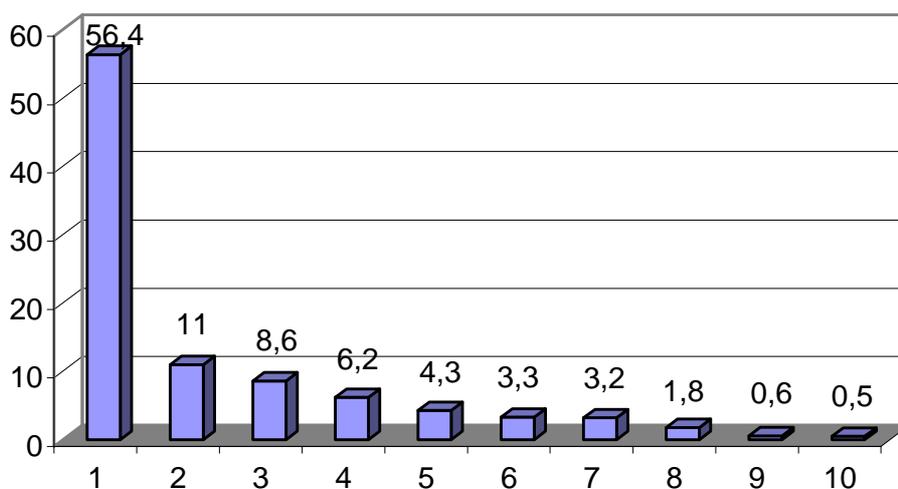


Рисунок 1 – Соотношение лидеров косметики в объёме продаж, %

Анализ рис. 1 показал, что совокупная доля первых десяти марок косметики составляет 95,9% от доли всей косметики, реализуемой через аптечные предприятия г. Краснодара.

С большим отрывом в рейтинге производителей косметических средств выступает компания Vichy с долей регионального рынка косметики 56,4% (по Москве доля составляет 33,0%) при средней цене за единицу продукции 37,5 долл. США.

Несмотря на высокую цену, именно этой косметике потребитель отдаёт своё предпочтение, что можно объяснить грамотно организованной компанией продвижения продукции на рынке, в том числе с использованием рекламы на ТВ. Это подтверждает то, что в отличие от ЛС продажа косметики зависит от моды, рекламы и работать при выборе ассортимента необходимо как с обычным потребительским товаром: постоянно вводить популярные марки, следить за рекламой. Проведённый нами ABC-анализ показал, что лидерами продаж и в натуральном, и в стоимостном выражении являются средства для омоложения кожи и шампуни при аллопеции (кремы «Лифт-актив от морщин», «Лифт-актив для век», шампунь для густоты волос), на их долю приходится 50% продаж средств марок Vichy. Кроме Vichy, руководителям аптечных учреждений следует обратить внимание на марки De bon, Galenic, Uriage и другие.

Кроме того, введение средств лечебной косметики является одним из аспектов успешного коммерческого развития предприятия, поскольку наценки на косметическую продукцию выше, чем на ЛС. В аптеках г. Краснодара торговые наценки на косметику составляют от 38 до 44%.

Таким образом, региональный рынок лечебной косметики следует общим тенденциям развития, характерным для фармацевтического рынка России: отмечается рост объемов продаж косметической продукции, потребители отдадут предпочтение рекламируемым и интенсивно продвигаемым маркам, лидирующее положение сохраняет марка Vichy.

#### **Библиографический список**

1. Славич-Пристуна, А.С. Специфика работы с парафармацевтическим ассортиментом / А.С. Славич-Пристуна // Фармацевтический вестник. – 2004. - № 30 (351). – С. 24.
2. Андреева, И.Н. Косметические средства в ассортименте аптек / И.Н. Андреева // Новая аптека. – 2004. – № 7. – С. 36-44.

УДК 577.164.2:616.379-008.64+615.32:658.5

**И.Н. Положенко, Л.Н. Геллер, Н.Д. Авсеенко, Н.А. Коновалова, С.Т. Дмитрук, Л.Ю. Хамнуева**

**ООО СП «Фитон», г. Чита**

**Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск**

**Забайкальский государственный педагогический университет, г. Чита**

**Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск**

### **Кислота аскорбиновая как модулятор обменных процессов при сахарном диабете и организация производства фитосредств её содержащих**

Интенсивное использование в последние годы минерально-сырьевой базы Сибирского региона оказывает значительное влияние на формирование геотехнических систем. Большая отдаленность от мировых рынков, удорожание транспортных услуг, электрической и тепловой энергии, значительный выброс вредных веществ в атмосферу, отток населения обуславливают специфику региональной социально-экономической системы данных территорий. Весомой составляющей системы является сфера обращения лекарственных средств (ЛС).

Положительной тенденцией развития Сибирского фармацевтического рынка является рост собственного производства ЛС, которое составляет 16% при общероссийском – 18%. Появляются не только новые, но и происходит концентрация производств, их объединение в холдинги (Новосибирск, Красноярск, Томск). На Бийском предприятии «Эвалар» наблюдается двукратный рост реализации, при этом общий объем продаж достиг 16 млн. долларов.

Санитарно-эпидемиологическая обстановка регионов свидетельствует о росте заболеваний органов дыхания и пищеварения, сердечно-сосудистой системы. Особую проблему составляют больные сахарным диабетом (СД). Среди 2 млн. 18 тысяч россиян, больных СД, значительная доля приходится на жителей Сибири.

В этой связи сотрудниками научно-исследовательской лаборатории «Химия природных соединений» Забайкальского государственного педагогического университета им. Н.Г. Чернышевского на базе совместного российско-корейского предприятия «Фитон» ведутся исследования по разработке и выпуску фитопрепаратов для больных СД с учетом ресурсов Читинской области. За период 2001-2003 гг. в Читинской области зарегистрировано от 10883 до 11668 случаев инсулинзависимых и инсулиннезависимых типов СД. Независимо от типа сахарного диабета у всех больных развиваются метаболические изменения углеводного, липидного и белкового обменов. Проявлениями СД выступают гипергликемия и глюкозурия, усиление глюконеогенеза, кетонемия и кетонурия, с параллельно развивающимися нарушениями кислотно-основного состояния в виде кетоцидоза, изменениями азотистого баланса и увеличением синтеза мочевины.

Для устранения нарушений обмена веществ при СД практикуются следующие направления лечения: защита бета-клеток поджелудочной железы от повреждающих воздействий, нормализация уровня глюкозы, коррекция обмена веществ с помощью биологически активных веществ, защита тканей от повреждающего действия высоких концентраций глюкозы, антиоксидантная защита.

Для лиц, страдающих сахарным диабетом, характерно ослабление защитных сил. В связи с чем для нормализации обменных процессов при СД, на наш взгляд, наиболее предпочтительно использование кислоты аскорбиновой (витамина С) как средства, обладающего антиоксидантной активностью и влияющего на оптимизацию процессов иммунитета.

В последние годы накопились данные о том, что кислота аскорбиновая вовлекается в перенос электронов в две стадии. Первая из них – образование нестабильного семихинонного радикала, формирующегося как промежуточный продукт между полностью восстановленной и полностью окисленной формами кислоты аскорбиновой, а вторая в образовании кислоты дегидроаскорбиновой (ДАК).

Наличие в кислоте аскорбиновой двух сопряжённых двойных связей обуславливает её способность к обратимому окислению, продуктом которого становится ДАК. Она представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 220-225°C, хорошо растворимые в воде.

Вследствие лёгкой окисляемости кислота аскорбиновая является донором водорода, количественно восстанавливает многие соединения. Для её поступления в клетки важен переход кислоты аскорбиновой в ДАК. Такие данные имеются для эритроцитов, в которые ДАК диффундирует без энергетических затрат. ДАК в клетке за счёт НАДФ-Н быстро восстанавливается в кислоту аскорбиновую. Скорость выхода кислоты аскорбиновой из эритроцитов приблизительно в 40 раз меньше по сравнению с входением ДАК в эритроциты. Это объясняется тем, что ДАК, являясь неионизированной и жирорастворимой формой витамина С, более способна к диффузии, поскольку мембрана эритроцита имеет заряд отрицательного знака, то есть ДАК является транспортной формой витамина С. Как известно, кислота аскорбиновая способствует наиболее оптимальному ходу тканевого обмена, а в некоторых окислительно-восстановительных процессах играет ведущую роль, например, в системе метгемоглобин – гемоглобин. Постоянное пополнение эритроцитов кислотой аскорбиновой происходит за счёт поступления в них ДАК из плазмы и восстановлению последней в кислоту аскорбиновую, благодаря наличию в эритроцитах восстановленных форм пиридиновых коферментов и глутатиона-SH. Присутствие кислоты аскорбиновой в эритроцитах оказывает защитное действие на гемоглобин, препятствуя его окислению. Также кислота аскорбиновая способна восстанавливать метгемоглобин, окисляясь в ДАК, которая затем восстанавливается под действием глутатиона.

Общеизвестны многочисленные доказательства влияния кислоты аскорбиновой на некоторые реакции гидроксирования, осуществляемые энзиматическим путем. Кислота аскорбиновая может выступать в качестве гидроксильного агента при образовании кортикостероидов в гомогенатах надпочечников. Она усиливает гидроксирование ацетанилида в системе, состоящей из НАДН<sup>+</sup> и митохондрий печени. В присутствии кислоты аскорбиновой и ферментов из клеток кишечника или печени триптофан гидроксильруется в 5-окситриптофан. Эта реакция зависит от кислоты аскорбиновой и ионов двухвалентной меди.

Кроме того, кислота аскорбиновая является существенным фактором многих реакций типа  $RH + O \rightarrow ROH$ . Она участвует в метаболизме некоторых аминокислот, способствуя образованию гидроксипролина, гидроксизина, норадреналина, серотонина, кислоты гомогентизиновой и карнитина.

Другой содержащий гидроксипролин белок, биосинтез которого находится в зависимости от кислоты аскорбиновой – плазматический белок системы комплемента (C-Iq), определяющий способность организма морской свинки подавлять патогенные микроорганизмы. Тирозин – предшественник гормона и нейромедиатора норадреналина, образующийся из дофамина (3,4-дигидроксифенилэтанолamina) под действием витамин С-зависимого фермента в хромоаффинных клетках мозгового слоя надпочечников. Другими окислительными системами, ответственными за биосинтез нейромедиаторов и гормонов, являются медь содержащие монооксигеназы, недавно обнаруженные в гипофизе и в коре надпочечников. Примером участия кислоты аскорбиновой в процессах гидроксирования, осуществляемых в микросомальной фракции, может служить ступенчатое превращение холестерина в желчную и холевую кислоты через промежуточные 7 $\alpha$ -гидроксихолестерин, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тригидроксикопростан. В процессе метаболизма липидов жирные кислоты с нечётным числом атомов углерода подвергаются  $\alpha$ -окислению монооксигеназой и последующему декарбоксилированию, давая производные с чётным числом атомов углерода. Обе реакции требуют присутствия кислоты аскорбиновой. Поскольку  $\alpha$ -окисление катализируется монооксигеназой, возможно, что все окислительные системы ферментов (ОСФ) нуждаются в присутствии кислоты аскорбиновой для проявления своей ферментативной активности.

При дефиците кислоты аскорбиновой не только отсутствуют закономерные изменения концентрации сахара крови, но наблюдаются и другие признаки, свидетельствующие о нарушении использования в организме углеводов. Отчётливо выражено ослабление гликогенной функции печени и активности ряда ферментов, катализирующих реакции гликолиза: гексокиназы, фосфогексоизомеразы и фосфоглюкомутазы. Также снижена активность гексокиназы в коже. Отмечается снижение скорости превращения углеводов в цикле трикарбонных кислот, свидетельством чего является выведение с мочой кетоновых тел и кислоты лимонной. Эти проявления скорбута в той или иной мере устраняются введением инсулина. Утилизация глюкозы эритроцитами также зависит от степени обеспеченности организма кислотой аскорбиновой. При её дефиците понижается активность альдолазы в эритроцитах.

Массивный и быстрый синтез коллагена и, следовательно, оксипролина, по-видимому, требует повышенной концентрации свободных радикалов, образующихся при окислении кислоты аскорбиновой, и больших её количеств в пище.

Лимитирующим фактором дегидрогеназных реакций гликолиза и пентозного цикла окисления углеводов является наличие в тканях окисленных форм НАД и НАДФ, в образовании которых также участвует кислота аскорбиновая. С этим, вероятно, связано благоприятное её действие на многие анаболические процессы, биосинтез белков, процессы, требующие затрат энергии.

Таков далеко не полный перечень свойств кислоты аскорбиновой – своего рода модулятора обменных и защитных процессов человеческого организма. Данное обстоятельство послужило основанием к разработке и обоснованию целесообразности выпуска фитопродукции, содержащей кислоту аскорбиновую с учётом природных возможностей Забайкалья.

Особый интерес, на наш взгляд, вызывает то обстоятельство, что содержание природного витамина С в шиповника плодах (*Rosa Davurica* Pall) превысило средний показатель по России. При дальнейшем сравнительном анализе было установлено наибольшее содержание кислоты аскорбиновой в шиповника плодах этого же семейства, произрастающего в бассейне рек Ингоды и Шилки Читинской области.

В настоящее время товарный ассортимент совместного российско-корейского предприятия «Фитон» насчитывает более 20 наименований фитосредств, содержащих витамин С (табл. 1).

Таблица 1

№ п/п	Наименование	Упаковка	Цена, рублей
1	Бальзам Забайкальский 250 мл	флакон	190,00
2	Женьшень настойка с астрагалом 50 мл	флакон	22,00
3	Женьшень настойка с аралией 50 мл	флакон	23,00
4	Женьшень настойка с родиолой 50 мл	флакон	26,00
5	Женьшень настойка с элеутерококком 50 мл	флакон	22,00
6	Сироп витаминный 100 мл	флакон	29,00
7	Женьшень сироп 100 мл	флакон	30,00
8	Женьшень с шиповником сироп 250 мл	флакон	60,00
9	Женьшень с лимонником сироп 100 мл	флакон	34,00
10	Рябины сироп 100 мл	флакон	20,00
11	Солодки сироп 100 г	флакон	9,00
12	Элеутерококка сироп 100 мл	флакон	24,00
13	Шиповника плодов сироп 250 мл	флакон	21,00
14	Боярышника экстракт в гранулах 3,0 № 15	пачка	33,00
15	Женьшень с астрагалом экстракт 3,0 № 15	пачка	56,00
16	Женьшень с лимонником экстракт 3,0 № 15	пачка	67,00
17	Кассии экстракт в гранулах 3,0 №15	пачка	57,00
18	Родиолы розовой экстракт в гранулах 3,0 № 15	пачка	57,00
19	Элеутерококка экстракт в гранулах 3,0 № 15	пачка	33,00
20	Шиповника экстракт в гранулах 3,0 № 15	пачка	33,00

Перечисленные препараты и БАД прошли государственную регистрацию.

Отличительной особенностью СП «Фитон» как минифабрики является способность тотчас реагировать на изменения внешней среды (СТЕР-анализ) и оперативно перестраивать производство. Низкий уровень цен делает продукцию более доступной для населения с низкими доходами. К сожалению, существующая динамика продаж не позволяет значительно повысить показатели рентабельности предприятия. В этой связи нами ведётся работа по разработке рационального регулярного менеджмента фитопроизводства.

#### Библиографический список

1. Ленинджер, А. Основы биохимии: В 3 т. / Ленинджер А.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 1018 с.
2. Кнорре, Д.Г. Биологическая химия / Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. – М.: Высшая школа, 2000. – 479 с.
3. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей / Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. – М.: Бионина, 2002. – Т. 1. – 368 с.
4. Батоева, И. Фармацевтический рынок Сибири / И. Батоева, Н. Самсонов // Эксперт – Сибирь. – 2004. – № 16. – С. 24-25.

УДК 615.24.03:614.27:658.6'7'8

**И.В. Попов, И.Н. Андреева, Е.С. Бережная, С.А. Парфейников**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Методический подход к проблеме выбора товарного ассортимента препаратов, используемых в гастроэнтерологии

Для успешной деятельности аптечных организаций актуальна проблема разработки стратегии и формирования ассортиментного перечня товаров, предназначенных для розничной реализации.

Цель работы – разработка методического подхода к выбору товарного ассортимента для обеспечения больных, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным директора ЦНИИ гастроэнтерологии, профессора Л.Б. Лазебника на болезни органов пищеварения приходится более 30% от всех заболеваний, которыми страдает работоспособное население России. [1]. Распространяющийся синдром социального напряжения, нарушение питания, неврозы, ослабление внимания к диспансеризации и профилактическим мероприятиям приводит к утяжелению течения заболеваний ЖКТ, учащению неотложных состояний при них. Экономическое значение заболеваний ЖКТ иллюстрирует тот факт, что в странах Европейского сообщества на их лечение расходуется до 10% общего бюджета здравоохранения [2].

Контент-анализ справочной литературы показал, что ассортимент средств для лечения заболеваний ЖКТ включает 184 наименования лекарственных препаратов как отечественного, так и импортного производства [3]. Номенклатура гастропротекторных средств в аптеках г. Пятигорска (аптеки № 4; 8; «Лавка Жизни»; «Кредо») представлена только готовыми лекарственными формами. Следует отметить, что в основном это препараты импортные, только 32 выпускается отечественными производителями, что составляет 19%. В структуре ассортимента лекарственных форм гастропротекторных средств наибольший объём занимают таблетки (46%) и жидкие лекарственные формы (растворы, экстракционные и комплексные фитопрепараты, капли, эликсиры) – 25%. Ассортиментная доля других лекарственных форм невелика: капсулы – 3%, мази, кремы, гели – 9%; дозированные лекарственные формы из лекарственного растительного сырья (брикеты, гранулы, фильтр-пакеты), гомеопатические лекарственные средства (ЛС) – 4,3%.

Метод экспертных оценок терапевтической эффективности ЛС для лечения заболеваний ЖКТ позволил выявить группы по АТС-классификации (анатомо-терапевико-химической классификации, принятой ВОЗ) повышенного и стабильного спроса, закупки которых можно планировать с учётом этих тенденций. При этом, работая с рецептами на ЛС, нами отмечено, что формулярная система является основным инструментом, позволяющим приводить в соответствие государственные обязательства и качество лечения больных с реальными финансовыми возможностями [4,5]. Среди указанных групп ЛС наибольшие продажи наблюдаются у препаратов для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности (алмагель, фосфалюгель, маалокс), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол), затем препараты для лечения функциональных расстройств ЖКТ (но-шпа, папазол, плантекс), слабительные и противоглистные (сенаде, глаксена, магнезия сульфат, касторовое масло), препараты, способствующие пищеварению (мезим форте, фестал, панкреатин, абомин), противодиарейные (линекс, имодиум, бифидум бактерин), препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, энтеросорбенты (аллохол, карсил, холензим, эссенциале форте).

На следующем этапе работы была определена маркетинговая стратегия, ориентированная на тот сегмент фармацевтического рынка, на котором сформирована устойчивая структура предпочтений потребителей. Затем проводилась ранжировка лекарственных препаратов безрецептурного отпуска (ЛПБРО) по следующим показателям:

- спрос;
- ресурсообеспечение (отечественные или импортные, оригинальные или дженерики);
- товарооборотность;
- стоимость;
- фирма-производитель;
- лекарственная форма.

Методический подход разработан с использованием методов теории исследования операций и теории принятия решений. Основными положениями методического подхода являются:

- максимально полное удовлетворение потребности населения в лекарственных средствах (ЛС) и изделиях медицинского назначения (ИМН), снижение числа обоснованных отказов со стороны аптек;
- повышение экономической стабильности и выявление конкурентоспособности отечественных препаратов, увеличение прибыли, повышение оборачиваемости товарных запасов, минимизация издержек обращения;
- разработка программно-методических средств для ЭВМ с целью анализа и прогнозирования потребительского поведения на основе взаимного сотрудничества врача-терапевта и провизора-организатора при выборе ЛС безрецептурного отпуска и ИМН.

#### Библиографический список

1. Лазебник, А.Б. *Болезни ЖКТ: страдает каждый третий* / А.Б. Лазебник // *Новая аптека*. – 2004. – № 8. – С. 19-21.
2. Сибирякова, Т.Б. *Фармакоэкономический анализ – основа подхода к рациональной системе и использования лекарственных средств* / Т.Б. Сибирякова // *Достижения, проблемы, перспективы фармацевтической науки и практики: Тез. докл. науч. конф. – Курск, 2001. – С. 97-98.*
3. *Лекарственные препараты в России: Справочник ВИДАЛЬ*. – М.: АстраФармСервис, 2001. – 1504 с.
4. Топчий, Н.В. *Опыт создания формуляра лекарственных средств по гастроэнтерологии для врачей общей практики (семейных врачей)* / Н.В. Топчий // *Экономический вестник фармации*. – 2004. – № 5 (75). – С. 17-21.

5. Насекина, Е. Средства для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ – потребительские предпочтения и новинки аптечных продаж 2004 г. / Е. Насекина // Новая аптека. – 2004. – № 8. – С. 9-13.

УДК 615.12:615.15

**А.М. Потапов**

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

### Проблемы производства фармацевтических субстанций в России и пути их решения

Обеспечение производства готовых лекарственных средств, и в первую очередь относящихся к списку жизненно необходимых и важнейших, фармацевтическими субстанциями является сложной проблемой и от её решения во многом зависит надёжное лекарственное обеспечение населения России.

Анализ статистических данных позволил установить, что производство субстанций в целом с 1992 г. неуклонно снижалось и в 2003 г. составило 1732 т, или около 10% от уровня 1992 г. (см. табл. 1).

**Таблица 1 – Динамика производства субстанций**

Наименование показателя	Ед. изм.	1992 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г. (оценка)
1.Объём производства субстанций – всего	усл. т	17489,8	4449,7	3464,5	3380,1	2930,9	1951,7	1735,8	1732,0
2.Темпы роста:									
- цепной	%	—	78,57	77,86	97,56	86,71	66,59	88,94	99,78
- базисный	%	100,00	25,44	19,81	19,33	16,76	11,16	9,92	9,90
в том числе:									
1.1.Синтетические лекарственные средства	Т	11287,0	2617,0	2016,9	1698,8	1387,2	764,5	801,9	802,0
2.1.Темпы роста:									
- цепной	%	—	72,80	77,07	84,23	81,66	55,11	104,89	100,01
- базисный	%	100,00	23,19	17,87	15,05	12,29	6,77	7,10	7,11
1.2.Витамины	Т	3783,2	1073,1	775,2	827,7	642,7	317,3	377,5	380,0
2.2.Темпы роста:									
- цепной	%	—	111,75	72,24	106,77	77,65	49,37	118,97	100,66
- базисный	%	100,00	28,36	20,49	21,88	16,99	8,39	9,98	10,04
1.3.Антибиотики	усл.т	2419,6	759,6	672,4	853,6	901,0	869,9	556,4	550,0
2.3.Темпы роста:									
- цепной	%	—	68,54	88,52	126,95	105,55	96,55	63,96	98,85
- базисный	%	100,00	31,39	27,79	35,28	37,24	35,95	23,00	22,73

\* Источник: Ремедиум, октябрь 2003, С. 59.

За период с 1992 по 2003 гг. произошло существенное сокращение производственных мощностей по выпуску субстанций лекарственных средств: средний уровень их использования снизился с 55,1% в 1992 г. до 12,9%.

На фоне резкого уменьшения производства отечественных фармацевтических субстанций представляет интерес динамика производства готовых лекарственных средств в ампулах и упаковках за 1992-2003 гг. Так, в 2003 г. производство готовых лекарственных средств в упаковках составило около 81% от уровня 1992г., а в ампулах – 103%. Таким образом, по сравнению с резким снижением объёма производства фармацевтических субстанций за 1992-2003 гг., производство готовых лекарственных средств сократилось незначительно, что обусловило переход на производство отечественных готовых лекарственных средств из субстанций, закупаемых по импорту. В настоящее время из отечественных субстанций предприятиями отрасли выпускается готовых лекарственных средств не более 12% от общего объёма их производства. В то же время, по данным ЦМИ «Фармэксперт» в 2003 г. иностранными поставщиками было ввезено на территорию нашей страны фармацевтических субстанций на сумму около 95 млн. долл. – это на 56% больше, чем в 2002 г. Импорт фармацевтических субстанций в Россию в 2003 г. осуществлялся из 42 стран мира. Почти 47% субстанций, ввозимых в Россию, поставляется странами Западной Европы (ровно половина западно-европейских поставок приходится на Германию). Страны Азии направляют в адрес России 18,8% фармацевтических субстанций, при этом Китай, за-

нимая 2-е место после Германии, обеспечивает почти 12% общего объёма импорта субстанций. На 3-м месте – с почти 10%-ной долей импорта – Индия.

В результате проведённого исследования номенклатуры всех производимых в РФ фармацевтических субстанций установлено, что 17% из них являются неперспективными, малоперспективными – 38% и только 45% – перспективными. Анализ объёмов производства фармацевтических субстанций в натуральном выражении показал, что 14,6% от общего объёма производства фармацевтических субстанций в России являются неперспективными, 64,9% – малоперспективными и только 20,5% – перспективными. Что касается объёма производства фармацевтических субстанций в денежном выражении, то в этом случае неперспективными являются 17,2% от всего объёма производимых в России фармацевтических субстанций, малоперспективными – 27,0% и перспективными – 55,8%.

Анализ номенклатуры импортируемых субстанций показал, что в их структуре неперспективные занимают 8%, малоперспективные 43% и перспективные 49%. В натуральном выражении объёмов импорта неперспективные фармацевтические субстанции занимают 53% от общего объёма импорта, малоперспективные – 25% и перспективные – 22%, а в денежном выражении неперспективные составляют 24%, малоперспективные – 50% и перспективные – 26%. Таким образом, отечественные фармацевтические субстанции незначительно уступают импортным по показателям эффективности, безопасности и перспективности.

Проведённый нами анализ эффективности государственного регулирования рынка фармацевтических субстанций показал, что сложившиеся механизмы государственного регулирования не обеспечивают решения двух главных взаимосвязанных задач – повышения доступности лекарств населению, с одной стороны, и нормальных экономических условий для эффективного развития производителей субстанций, с другой. Из этого следует, что развитие производства субстанций требует большего внимания, как со стороны государства, так и со стороны хозяйствующих субъектов рынка, и переход производства субстанций к устойчивому росту возможен лишь в условиях наращивания капиталобразующих инвестиций при поддержке государства.

Попыткой использования метода государственного программного управления стала разработка и реализация федеральной целевой «Программа развития медицинской промышленности на 1998-2000 годы и на период до 2005 года». Её основная цель была достаточно амбициозна – развитие научно-технического и производственного потенциала медицинской промышленности с целью удовлетворения не менее, чем на 70 процентов потребностей здравоохранения и населения за счёт отечественных диагностических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники надлежащего качества. С нашей точки зрения, серьёзным недостатком этой программы являлась недостаточное внимание к обеспечению производства готовых лекарственных средств, относящихся в первую очередь к списку жизненно необходимых и важнейших, отечественными фармацевтическими субстанциями. Отсутствовал даже специальный раздел, посвященный этой проблеме.

Анализ итогов реализации программы показал, что в силу ряда объективных и субъективных причин её основные задачи на 1998-2001 годы оказались нерешёнными. Исходя из практики реализации федеральной «Программы развития медицинской промышленности», можно сделать вывод о том, что главным её недостатком является отсутствие в ней механизмов оперативного управления и контроля за её выполнением. В этой связи существует необходимость выделения двух составляющих любых отраслевых программ: стратегической и тактической. В долгосрочных программах (5-7 лет) развития следует ставить лишь стратегические задачи, избегая излишней конкретизации, в том числе и по срокам. В то же время в программах должно предусматриваться, что орган исполнительной власти, ответственный за проведение промышленной и инновационной политики в производстве лекарств, в настоящее время это Министерство промышленности, науки и технологий РФ, должен ежегодно детально анализировать ход выполнения программы и конкретизировать тактические задачи на следующий год. Таким образом, в рамках долгосрочной программы должны разрабатываться годовые подпрограммы, что позволит гибко реагировать на изменения ситуации в отрасли и оперативно решать появляющиеся проблемы.

Анализ современных методов и инструментов регулирования рынка показал, что в отраслевой программе развития отечественного производства фармацевтических субстанций необходимо предусмотреть решение следующих важных задач:

- формирование ежегодного государственного заказа на производство фармацевтических субстанций по утверждаемому Правительством РФ перечню фармацевтических субстанций, производство которых необходимо для обеспечения национальной безопасности России;
- формирование системы приоритетов и особого налогового режима;
- реструктуризацию задолженности производителей субстанций перед бюджетами всех уровней и внебюджетными фондами;
- отмену налога на добавленную стоимость при производстве и реализации фармацевтических субстанций, в том числе при осуществлении поставок страны СНГ;

- обеспечение привлечения межправительственных кредитов для финансирования закупок технологического оборудования, не выпускаемого в России и предназначенного для предприятий, производящих субстанции;
- отмену ввозных таможенных пошлин и налога на добавленную стоимость на импорт оборудования для выпуска фармацевтических субстанций;
- установление повышенных таможенных пошлин на ввоз фармацевтических субстанций, выпускаемых отечественными производителями;
- финансирование инновационных проектов, включающих разработку, производство и реализацию готовой продукции, без которой инвестиции в науку станут экономически не обоснованными;
- формирование механизмов гарантирования возвратности средств и страхования вложений в инновации;
- формирование нормативно-правовой базы, обеспечивающей регулирование инвестиционной деятельности;
- создание некоммерческого (государственно-частного) партнерства по развитию производства фармацевтических субстанций, в которые бы входили банки, производственные и коммерческие структуры, научно-исследовательские организации;
- учёт эффективности, безопасности и перспективности фармацевтических субстанций, в первую очередь для производства готовых лекарственных средств, относящихся к списку жизненно необходимых и важнейших, при осуществлении мер государственной поддержки отечественных производителей.

Залогом успешной реализации отраслевой программы развития производства отечественных фармацевтических субстанций является её научная обоснованность, реальная ресурсная обеспеченность, и постоянный контроль со стороны общества и государства.

УДК 339.138.138:615.23]:616.2-057

*Е.С. Свиридова, Н.Б. Дремова*

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Особенности лекарственного обеспечения пострадавших от профессиональных заболеваний органов дыхания**

Среди многочисленных этиологических факторов, являющихся причиной развития болезни, немалая роль принадлежит неблагоприятным факторам производственной среды, вызывающим возникновение профессиональных заболеваний. Эта группа заболеваний характеризуется высокой социальной значимостью, потому что приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Целью установления инвалидности является наиболее полное использование возможностей реабилитации. Согласно закону «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» от 24.07.98 № 125 одним из видов реабилитационных мероприятий является медицинская реабилитация (дополнительное питание и приобретение лекарств, протезирование, санаторно-курортное лечение, специальный медицинский уход и т.д.).

Особый интерес с экономической точки зрения представляет лекарственное обеспечение больных профессиональными заболеваниями, т.к. является самой затратной областью медицинской реабилитации. В соответствии с действующим законодательством Фонд социального страхования возмещает расходы пострадавшим от профессиональных заболеваний за купленные медикаменты. В связи с этим, целью исследования явился анализ лекарственного обеспечения лиц, пострадавших от негативных факторов производства, и поиск резервов снижения затрат Фонда социального страхования на примере Курского регионального отделения Фонда социального страхования (КРО ФСС).

Объекты анализа:

- личные дела пострадавших от профессиональных заболеваний, получающих выплаты в КРО ФСС (всего 100);
- статистические показатели профессиональной заболеваемости по Курской области за период 2002-2003 гг.

Методы анализа: контент-анализ, сравнительный анализ, метод группировки, системный анализ, структурный анализ, функционально-стоимостной анализ.

В результате исследования профессиональной заболеваемости в Курской области установлено, что преобладающую долю в её структуре занимают болезни органов дыхания – 62% (профессиональный хронический бронхит – 48,0%, профессиональная бронхиальная астма – 10%, пневмокониоз – 4,0%), на втором месте находятся заболевания опорно-двигательной системы – 16,0%, третье место принадлежит вибрационной болезни – 11,0%.

Исходя из сложившейся структуры профессиональной заболеваемости в Курской области, наибольший интерес представляет лекарственное обеспечение пострадавших от профессиональных заболеваний с патологией органов дыхания.

На следующем этапе была проведена систематизация ЛС для лечения заболеваний органов дыхания, выбранных из личных дел пострадавших и оплаченных КРО ФСС по рекомендованной ВОЗ АТС-классификации (анатомо-терапевтическая-химическая).

Определено, что значительная доля в структуре ЛС, назначаемых врачами, принадлежит препаратам для лечения бронхиальной астмы (29,78%); десятую часть ассортимента медикаментов для лечения заболеваний органов дыхания составляют препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях (21,28%); на третьем месте в структуре находятся антигистаминные препараты (12,78%); далее располагаются витамины (6,38%); по 2,13% занимают противовоспалительные и назальные препараты; на долю прочих ЛС приходится 25,53%. Данная структура ЛС, назначаемых больным с заболеваниями органов дыхания, показывает, что при этой патологии врачи используют препараты, необходимые для устранения симптомов болезни; антигистаминные препараты позволяют снижать или устранять воздействие на организм аллергических веществ; витамины необходимы для повышения иммунитета и устойчивости организма к инфекционным болезням. К прочим ЛС отнесены сердечно-сосудистые препараты, блокаторы кальциевых каналов, т.е. медикаменты, назначаемые для лечения сопутствующих заболеваний.

Затем были изучены данные Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств и практического руководства для врачей, провизоров и студентов «Фармакотерапевтические алгоритмы и формуляры лекарственных средств в лечении заболеваний» (науч. ред. Н.Г. Филиппенко) о синонимах фактически назначенных ЛС больным с заболеваниями органов дыхания. На основе этих руководств с использованием фармакоэкономических методов проведён сравнительно-стоимостной анализ фактически назначенных ЛС и их аналогов. В результате этого установлено, что существует возможность заменить некоторые дорогостоящие препараты более дешёвыми их синонимами. Так, альтернативой «Ципролета» (1 уп. № 10 таб. – 98,5 руб.) может стать «Ципродар» (1 уп. № 10 шт. – 74,25 руб.); вместо «Ацетилцестеина» (1 уп. № 60 пакетов – 311,3 руб.) можно рекомендовать «Флуимуцил» (1 уп. № 60 таб. – 231 руб.); «Теопек» (1 уп. № 50 таб. – 35,22 руб.) можно заменить «Спофиллином» (1 уп. № 50 таб. – 31,35 руб.).

Таким образом, экономия затрат КРО ФСС на одного больного при назначении «Ципродара» составит 24,6%; при оплате «Флуимуцила» – 25,8%; при финансировании «Спофиллина» – 11%. Сэкономленные средства позволят КРО ФСС увеличить финансирование лекарственных назначений больным вибрационной болезнью, кохлеарным невритом, хронической интоксикацией свинцом и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

УДК 615.254'322:614.27:658.7'8(470.638)

*А.Н. Селп, А.А. Акопов, А.В. Кулик*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Исследования ассортимента диуретиков растительного происхождения, представленных на фармацевтическом рынке г. Пятигорска**

Большое медико-социальное значение урологических заболеваний объясняется тем, что во многих случаях они характеризуются хроническим течением и могут являться причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения [1].

Как показали исследования, в 2000-2002 гг. показатель распространённости урологических заболеваний в Ставропольском крае не претерпел существенных изменений и составлял от 68,6 до 70,1 случаев на 1000 взрослого населения. Патология мочеполовой системы в структуре классов болезней занимает 4-ю позицию, уступив заболеваниям органов дыхания, системы кровообращения и костно-мышечной системы.

В зависимости от степени тяжести урологического заболевания возможно применение диуретиков растительного или синтетического происхождения. Методом контент-анализа специальной справочной литературы установлено, что в Российской Федерации зарегистрировано 44 наименования лекарственных средств, обладающих диуретическим действием (без учёта лекарственных форм, дозировки) и используемых в урологической практике, причём соотношение диуретиков синтетического происхождения и фитодиуретиков является приблизительно одинаковым – соответственно 51 и 49%. Подавляющее большинство наименований фитодиуретиков (76%) изготавливаются предприятиями отечественной фармацевтической промышленности, в то время как номенклатура анализируемой группы синтетических диуретиков выпускается в основном за рубежом.

Анализ ассортимента фитодиуретиков, представленного на фармацевтическом рынке г. Пятигорска, проведён на базе 4-х аптек города: ООО «Рассвет», ООО «Мега-фарм», ЗАО «Лира», ООО «Домашняя аптека», полученные результаты которого представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Анализ ассортимента фитодиуретиков, представленного на фармацевтическом рынке г. Пятигорска

Наименование	ООО «Рассвет»	ООО «Мега-фарм»	ООО «Домашняя аптека»	ЗАО «Лира»
Березы листья	10-00	—	—	14-50
Березы почки	50-00	—	—	50-00
Брусники листья	11-00	—	—	27-60
Толокнянка	15-00	16-10	—	—
Можжевельник 50 г	16-00	—	—	—
Ортосифон (Почечный чай) 50 г	—	37-30	27-60	32-00
Ортосифон (Почечный чай) 10 фильтр-пакетов	—	—	—	20-00
Ортосифон (Почечный чай) 20 фильтр-пакетов	—	—	—	32-00
Марена красильная	—	15-90	—	—
Хвоща полевого трава	6-60	—	—	11-50
Эрвы шерстистой трава 50 г	8-00	18-40	—	16-00
Сбор урологический 50 г	—	—	23-20	30-50
Сбор урологический 10 фильтр-пакетов	—	19-70	—	17-00
Сбор урологический 20 фильтр-пакетов	—	44-50	—	—
Бруснивер	—	—	—	21-00
Леспенефрил	214-00	273-80	—	—
Леспефлан	—	41-70	—	—
Марелин	—	—	—	—
Фитолизин	84-70	—	—	—
Цистенал	45-00	54-00	48-60	45-50
Цистон	83-50	98-30	89-30	91-00
Канефрон-Н	—	—	—	—

Количество наименований фитодиуретиков в отдельно взятой аптеке колеблется от 4 («Домашняя аптека») до 13 (ЗАО «Лира»). В ассортименте всех анализируемых аптек есть в наличии препараты «Цистенал» и «Цистон». Ни в одной из 4-х аптек не найден «Марелин» (препарат марены красильной), «Канефрон-Н».

Стоимость препаратов анализируемой группы варьирует в пределах от 6,6 руб. (трава хвоща полевого) до 273,8 руб. («Леспенефрил»), причём стоимость его российского аналога составляет 41,7 руб. («Леспефлан») т.е. почти в 7 раз меньше.

Таким образом, в результате анализа наличия в городской аптечной сети фитодиуретиков установлено, что в целом ассортимент анализируемой группы ЛС представлен достаточно полно. Однако у конечного потребителя могут возникнуть определённые сложности в приобретении конкретного наименования фитодиуретиков, т.к. имеющийся ассортимент в аптеках распределён неравномерно. Из 21 наименования диуретиков растительного происхождения 14 наименований представляют собой фасованные лекарственные растения и требуют выполнения некоторых технологических операций потребителем для получения готовой к применению лекарственной формы, что не всегда бывает удобно. Поэтому разработка новых лекарственных форм растительного происхождения, обладающих диуретическим действием, является перспективным направлением научных исследований.

**Библиографический список**

1. Дремова, Н.Б. Фармацевтический рынок средств для лечения мочекаменной болезни / Н.Б. Дремова, А.И. Овод // Экономический вестник фармации. – 2002. – № 8. – С. 45-54.

УДК 615.254.7:614.27:658.6(470.638)

А.Н. Сепп, В.В. Гацан

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анализ структуры поставщиков лекарственных средств для лечения уролитиаза на фармацевтическом рынке Ставропольского края

Роль оптового звена в сфере обращения лекарственных средств определяется теми задачами, которые оно призвано осуществлять: приобретать необходимые продукты у производителей и поставлять их в розничную торговлю. Эта роль заключается в обеспечении коммуникационной функции между участниками фармообращения и характеризуется сочетанием рыночных и социальных аспектов [1]. Существенным элементом улучшения имеющегося в наличии ассортимента лекарственных средств для лечения уролитиаза является система выбора поставщиков руководителями аптек, что обеспечивает надёжную систему снабжения препаратами населения [2].

Целью настоящей работы явилось изучение структуры поставщиков лекарственных средств для лечения мочекаменной болезни на фармацевтическом рынке Ставропольского края.

Обеспечение лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения в крае осуществляется 1722 фармацевтическими предприятиями, в т.ч. государственных предприятий – 435 (25,3%), муниципальных – 213 (12,3%) и предприятий других организационно-правовых форм – 1074 (62,4%) [3].

Исследования проводились на базе 127 аптечных учреждений различных форм собственности. Были выбраны аптеки, в которых объём реализации лекарственных средств для лечения уролитиаза был значителен. В качестве метода исследования было выбрано анкетирование провизоров и анализ прайс-листов поставщиков. Разработанная анкета провизора позволила получить такие сведения как:

- услугами каких фирм-поставщиков пользуется данная аптека;
- критерии отбора поставщиков.

В результате исследований был выявлен 21 основной поставщик ЛС и ИМН. Из них государственной формы собственности – ГУП «Ставропольфармация» г. Ставрополь – 1, остальные – других организационно-правовых форм собственности.

Дистрибьюторы, работающие на фармацевтическом рынке Ставропольского края, были разделены на 3 группы:

- национальные,
- межрегиональные,
- региональные.

В первой группе лидирующее положение по представленности в ассортименте ЛС для лечения мочекаменной болезни занимают такие крупные фармацевтические фирмы как ЗАО Центр внедрения «ПРОТЕК» (72% ЛС от зарегистрированных на фармацевтическом рынке Российской Федерации), ЗАО «СИА Интернейшнл-Ставрополь» (78%), ЗАО «Шрея корпорейшнл» (64%), ЗАО «Аптека-Холдинг» (56%).

Во второй группе – ОАО «Оффicina» – в ассортименте 57,6% ЛС для уролитиаза от общего числа зарегистрированных на фармрынке, ОАО «Армавирская межрегиональная аптечная база» – 49,2%, ООО «Донской госпиталь» – 51,6%.

При анализе региональных поставщиков выявлены следующие лидеры: ООО «Фарма-Сфера», г. Пятигорск (удельный вес ЛС для лечения уролитиаза 18,3%), ООО «Флора», г. Ессентуки (47,5%).

Следует отметить, что при выборе поставщиков руководители аптек руководствовались следующими критериями: ассортимент ЛС и ИМН, цена товара, качество, организация товародвижения, деловая этика поставщиков.

Таблица 1 – Факторы, влияющие на выбор оптовой компании

Фактор	В Ставропольском крае	
	Место	Удельный вес факторов, %
Цена	1	32,2
Ассортимент	2	24,8
Качество	2	24,2
Организация товародвижения	3	10,3
Деловая этика поставщиков	4	8,5
Итого:		100,0

Как видно из табл. 1, в подавляющем большинстве случаев при заключении сделки между аптеками и оптовой компанией основным фактором служит цена товара, на 2-е место отнесены ассортимент и качество ле-

карственных средств и изделий медицинского назначения, а организация товародвижения и деловая этика поставщиков в основном важна для аптек, работающих с национальными и межрегиональными фирмами.

Среди других критериев выбора поставщика аптеки указывают наличие разнообразных конкурсов, участвуя в которых можно получить ценные призы: возможность отправлять заявки он-лайн и т.д. Однако какие бы факторы ни влияли на выбор поставщика, всегда большое значение для сотрудничества имеет человеческий фактор, поэтому, видимо не случайно, многие руководители отметили такой фактор, как компетентная работа торгового представителя фирмы-поставщика, причём с фармацевтическим образованием.

Таким образом, анализ поставщиков в Ставропольском крае показал, что на фармрынке работает 21 основной поставщик. Основными критериями выбора поставщика аптеками являются цена, ассортимент и качество товара. Изучение прайс-листов фирм-поставщиков позволило установить номенклатуру лекарственных средств для лечения уrolитиаза в количественном и стоимостном выражении.

#### **Библиографический список**

1. Колипова, Ю. Особенности продукта дистрибьюторов на Российском фармрынке / Ю. Колипова // Ремедиум. – 2003. – № 6. – С. 37-39.
2. Колипова, Ю. Основные направления формирования политики лекарственного обеспечения / Ю. Колипова // Российские аптеки. – 2003. – № 7-8. – С. 12-14.
3. Парфейников, С.А. Организация лекарственного обеспечения населения в Ставропольском крае / С.А. Парфейников // Новая аптека. Аптека и рынок. – 2003. – № 2. – С. 33-35.

УДК 615.2/3.03:614.27'255

**О.Б. Сеницына**

ООО «Аптека № 75», г. Жуковский Московской области

### **Анализ вывода на фармацевтический рынок новых лекарственных средств рецептурного отпуска**

Современный фармацевтический рынок (ФР) очень динамичен. Ежегодно на нём появляется большое количество новых лекарственных средств (ЛС), как дженериков, так и совершенно новых препаратов, не имеющих аналогов.

Вывод на ФР любого нового ЛС сопряжён с задачей завоевания своего сегмента фармацевтического рынка. При этом нужно учитывать, на какого покупателя следует ориентироваться при завоевании ФР: на конечного потребителя, в случае ЛС безрецептурного отпуска, или на промежуточного покупателя (врача), если ЛС отпускается по рецепту или используется в стационаре [1].

Целью исследования явилось изучение продвижения на фармацевтический рынок лекарственных средств рецептурного отпуска. Несмотря на то, что в современных условиях аптеки реализуют большое количество ЛС безрецептурного отпуска и парафармацевтической продукции, аптека в первую очередь заинтересована иметь в своем ассортименте много современных лекарственных средств, отпускаемых по рецептам, и в хорошем спросе на них.

На фармацевтическом рынке существует ряд PR-инструментов, которые позволяют донести информацию о новом рецептурном ЛС до конечного пользователя:

- Установление прямых позитивных коммуникационных связей между производителем и его основными целевыми группами: дистрибьютор, аптека, врач, потребитель.
- Формирование общественного мнения в пользу ЛС путём донесения информации о ЛС косвенно, через актуализацию проблемы заболевания и повышение уровня осведомленности потребителей о методах его лечения.
- Формирование лояльного отношения со стороны потребителей к компании-производителю, как источнику достоверной и полной информации о заболевании и ЛС.

Для анализа эффективности продвижения нами отобраны три ЛС, которые вышли на ФР в последние три года: «Меридиа» капс. 10 мг № 28, «Ливиал» 2,5 мг табл. № 28, «Мовалис» 15 мг 1,5 мл № 3 амп.

Результаты анализа реализации этих ЛС приведены на графике (рис. 1). Анализ объёмов реализации ЛС осуществлялся с декабря 2002 г. по август 2004 г., включительно. Для удобства анализа учётные данные приведены к средним за этот период продажам.

В анализируемый период фирмы-производители первоначально провели семинары для врачей по особенностям указанных ЛС (для «Мовалиса» – в апреле 2003 г., для «Ливиала» и «Меридиа» – в мае 2003 г.). В сентябре-декабре были проведены конференции для специалистов, на которых было проведено обсуждение эффективности ЛС.

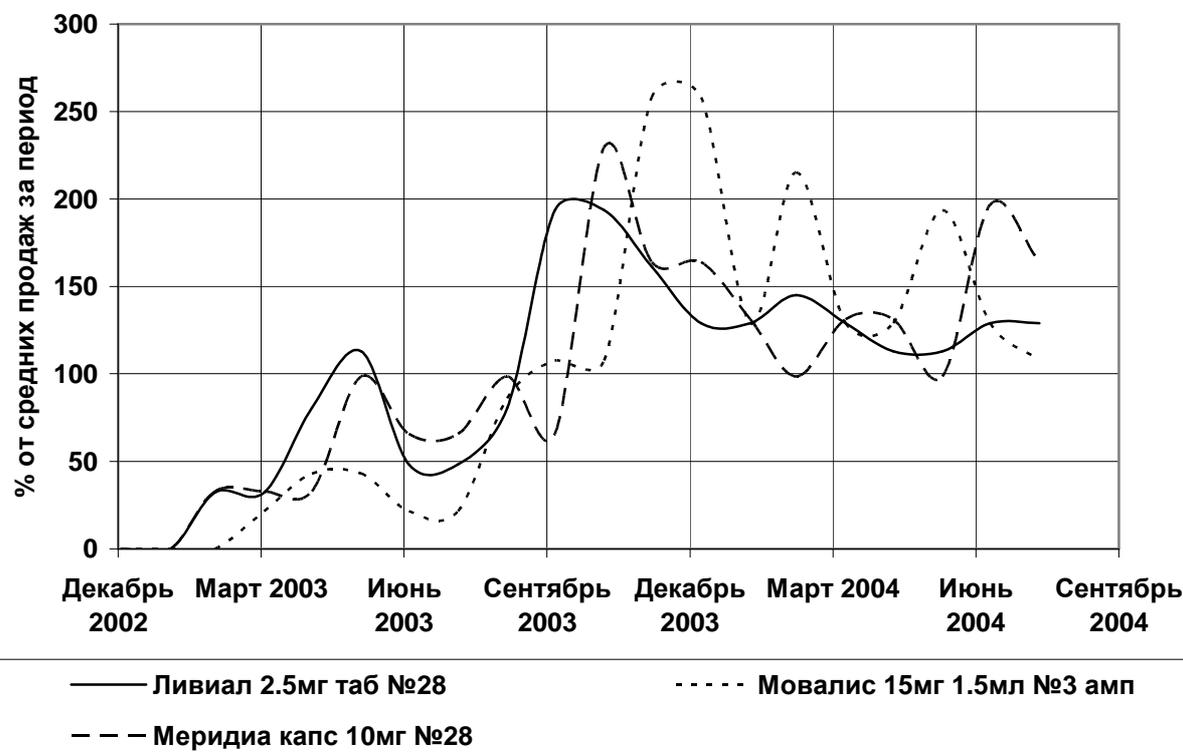


Рисунок 1 – Анализ реализации лекарственных средств рецептурного отпуска

Из результатов анализа следует:

- после проведения первоначальных семинаров спрос на ЛС резко увеличился, так как часть врачей стала активно их выписывать для лекарственной терапии больных;
- после этого спрос снизился. В течение 2-3 месяцев врачи присматривались к более отдалённым последствиям применения названных ЛС;
- сразу после проведения симпозиума, где врачи поделились со своими коллегами мнениями об эффективности ЛС, спрос опять резко возрос – ЛС стало применять большее число врачей, и через 2-3 месяца спрос на «Ливиал», «Меридиа» и «Мовалис» вышел на сравнительно постоянное значение.

Из проведённого исследования следует, что для вывода нового рецептурного ЛС на фармацевтический рынок требуется не менее 9-12 месяцев. Наиболее эффективной формой вывода являются прямые контакты с врачами, особенно проведение врачебных конференций и симпозиумов.

#### Библиографический список

1. Федеральный закон «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22.06.1998.

УДК 615.2/3.03:001.92

**О.Б. Сеницына**

ООО «Аптека № 75», г. Жуковский Московской области

### Повышение спроса на аптечные товары в результате телевизионной рекламы

В настоящее время законом разрешена реклама лекарственных средств (ЛС), относящихся к списку безрецептурных препаратов. Этим обстоятельством пользуются как производители этих средств, так и фармацевтические организации, занимающиеся их реализацией. Одной из форм рекламы, позволяющей охватить наибольшее количество потенциальных покупателей, является реклама в средствах массовой информации, в частности, по телевидению [1,2].

Целью исследования явилось изучение влияния телевизионной рекламы на повышение покупательского спроса населения на рекламируемые ЛС. Исследования выполнены на базе сети аптек г. Жуковский Московской области, которые полностью компьютеризированы, что позволяет оперативно получать детализированные сведения по всем необходимым параметрам. Для анализа были отобраны следующие ЛС: «Хилак форте» капли фл. 100 мл, «Мезим форте» табл. п/о № 20, «Лиотон 1000» гель 50 мл, «Долобене» гель 50,0, «Тербизил» 1% 15 г крем.

Три из этих ЛС («Тербизил», «Долобене» и «Лиотон») находятся в стадии внедрения товара на рынок и роста. Препараты «Мезим» и «Хилак» находятся в стадии зрелости – они уже хорошо известны врачам и имеют своего потребителя. На графиках (рис. 1) приведены результаты наблюдения за розничными продажами указанных препаратов в период с декабря 2003 г. по август 2004 г.

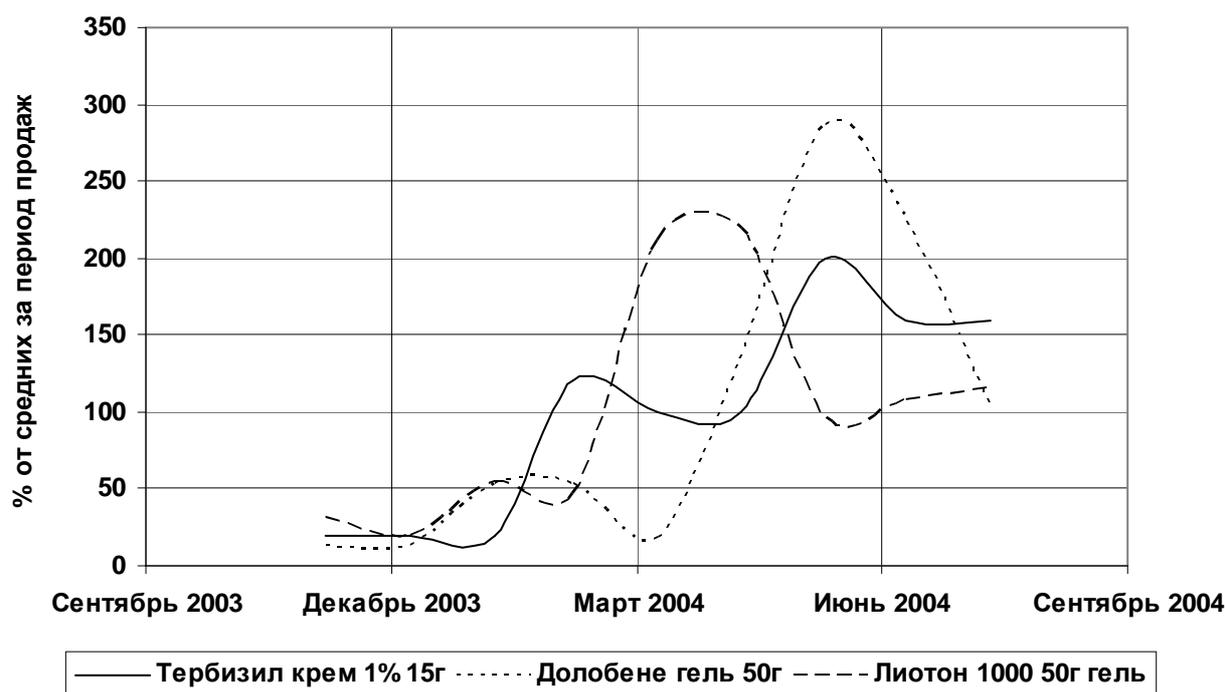


Рисунок 1 – Влияние телевизионной рекламы на спрос (препараты в стадии «внедрения» товара на рынок и «роста»)

Для ЛС, находящихся в стадии внедрения, реклама проводилась в точках минимума покупательского спроса. Для «Долобене» – в декабре 2003 г. и в марте 2004 г., для «Тербизила» в январе и апреле 2004 г., для «Лиотона» – в феврале и мае 2004 г. Анализ показывает, что для ЛС, выводимых на рынок, имеются существенные пики повышения спроса в период проведения рекламы и сразу после неё (на 100-250%), после этого наблюдается резкий спад спроса. Но потребительская активность по этим ЛС не снижается до уровня начальных продаж перед проведением рекламы. Это даёт нам основание утверждать, что в ходе рекламы лекарственный препарат завоевал какую-то часть своих покупателей. Время между началом проведения рекламы и максимумом покупательской активности составляет 1-3 недели. Время спада покупательской активности равно двум-трём месяцам после окончания рекламы.

Для препаратов, находящихся в стадии «зрелости», реклама проводилась: для «Мезима» – в декабре 2003 г. и апреле 2004 г., для «Хилака» – в декабре 2003 г. и мае 2004 г. (рис. 2).

Как следует из рис. 2, для ЛС, находящихся в стадии «пика», характерно плавное повышение спроса на 10-50% в ходе рекламы и не наблюдается резкого снижения спроса после окончания рекламы. Это обстоятельство свидетельствует, что в данном случае реклама выполняет функцию напоминания. Время между началом рекламы и пиком покупательской активности для этих ЛС составляет 1-2 месяца, время возвращения покупательского спроса к стабильному значению равно трём-четырёх месяцам.

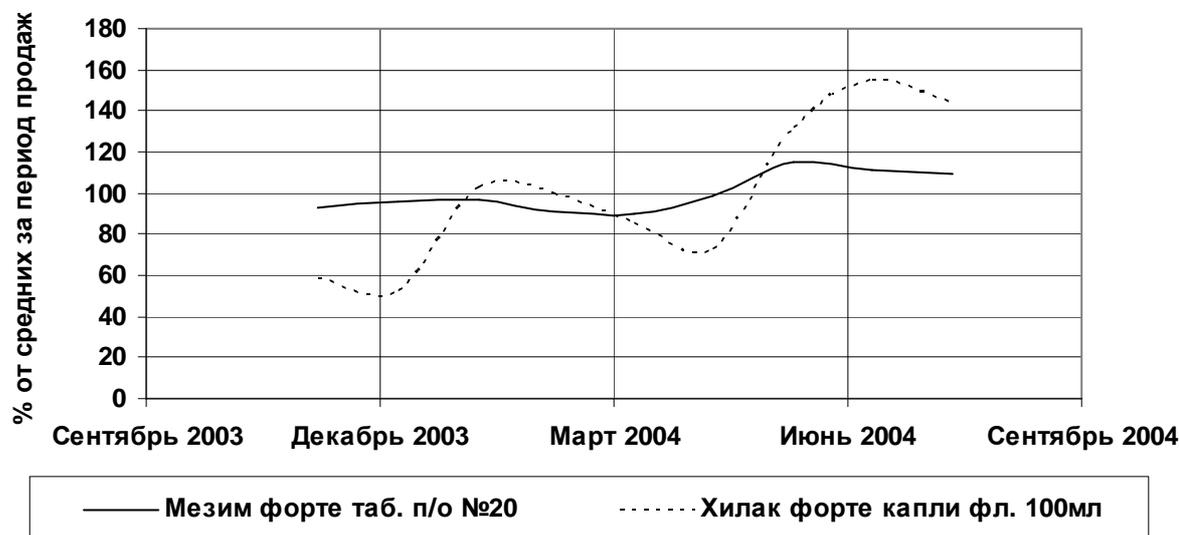


Рисунок 2 – Влияние телевизионной рекламы на спрос (препараты в стадии «зрелости»)

Особо следует отметить, что важное значение на эффективность телевизионной рекламы оказывают несколько обстоятельств, среди них: время выхода рекламы; канал телевизионного вещания, по которому выходит реклама; передача, к которой «прикреплена» реклама; продолжительность проведения рекламой компании; частота повтора рекламного ролика.

Таким образом, на основании проведённого анализа нами установлено, что аптечному предприятию необходимо следить за рекламой для того, чтобы подготовиться к резкому повышению покупательского спроса. Самой эффективной формой подготовки к повышению покупательского спроса является получение информации о готовящихся рекламных акциях со стороны производителей и оптовых поставщиков и своевременное создание необходимых товарных запасов на рекламируемые препараты. Как показывает опыт, в ходе проведения рекламной компании возникает дефицит на эти товары не только в аптеке, но и у оптовых поставщиков, а зачастую и у фирм-производителей.

#### Библиографический список

1. Федеральный закон «Закон о рекламе» № 108-ФЗ от 18.07.1995.
2. Милушин, М.И. Реклама лекарств и услуг по распространению лекарств: проблемы, требования, ответственность / М.И. Милушин // Экон. вестник фармации. – 2001. – № 3. – С. 38-41.

УДК 615.15

**С.В. Синопта, Д.А. Бурмистрова**

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

### Применение специальных налоговых режимов в фармацевтических организациях Санкт-Петербурга

Фармацевтические организации традиционно относят к категории предприятий малого бизнеса.

Анализ законодательных документов в сфере малого бизнеса показал, что в настоящее время три федеральных закона образуют законодательную основу для специальных режимов:

1. Федеральный закон № 88-ФЗ от 14.06.1995 «О государственной помощи малому бизнесу» [1].
2. Упрощённая система налогообложения (УСН) гл. 26.2 налогового кодекса (НК) РФ, утверждённая Федеральным законом № 104-ФЗ от 24.07.2002 [2].
3. Система налогообложения в виде единого налога на вменённый доход (ЕНВД) для отдельных видов деятельности гл. 26.3 НК РФ, утверждённая Федеральным законом № 104-ФЗ от 24.07.2002 [2].

Введение в действие глав 26.2 и 26.3 налогового кодекса (НК) РФ внесли кардинальные изменения в существовавшую ранее нормативную базу новых налоговых режимов. По замыслу Правительства РФ, введение специальных налоговых режимов в их новом виде позволит уменьшить налоговое бремя на предприятия малого бизнеса и индивидуальных предпринимателей. Суть новых налоговых режимов заключается в замене уплаты ряда налогов одним единым налогом, при этом УСН и ЕНВД две налоговые системы с различными критериями применения. Главным отличием УСН является то, что переход на неё является добровольным, и каждый налогоплательщик самостоятельно определяет выгодно или невыгодно ему переходить на УСН. Однако желания перейти на УСН не достаточно. Большинство фармацевтических организаций не могут применить УСН из-за несоответствия требований, применяемых к ним, а именно:

- по итогам девяти месяцев доход не должен превышать 11 млн. рублей,
- средняя численность работников не должна превышать 100 человек,
- остаточная стоимость основных средств и нематериальных активов не должна превышать 100 млн. рублей,
- доля непосредственного участия других организаций должна составлять не более 25%,
- у организации не должно быть филиалов и представительств, при наличии в аптеке рецептурно-производственного отдела,
- не должно осуществляться изготовление лекарственных форм, попадающих под определение «подакцизные товары»,
- предприятие не должно применять специальный налоговый режим в виде ЕНВД,
- по итогам года, в течение которого организация будет применять УСН, доход не должен превышать 15 млн. руб. Это весьма жёсткий критерий, 15 млн. руб. приблизительно соответствует 0,5 млн. USD. В США аналогичный критерий в 12 раз больше (6 млн. USD), а в странах ЕС – в 90 раз больше (40 млн. USD) [4].

Другая система налогообложения в виде ЕНВД предусматривает уплату единого налога вместо тех же налогов, что и УСН, однако имеет ряд особенностей, а именно:

- переход на неё осуществляется в обязательном порядке,
- ЕНВД вводится не на всей территории РФ, а только в тех регионах, где принят закон субъекта РФ.

В Санкт-Петербурге в 2003 г. такой закон был принят [3], и согласно ему, на данный вид налогообложения, среди прочих, переводится розничная торговля, осуществляемая через магазины и павильоны с площадью торгового зала по каждому объекту организации торговли не более 150 м<sup>2</sup> [3].

В главе 26.3 НК РФ дано определение розничной торговле, которое существенно отличается от общепринятого, закреплённого в Гражданском кодексе (ГК) РФ. При этом, в соответствии с НК РФ, розничной признается торговля товарами и оказание услуг покупателям за наличный расчёт, а согласно ГК РФ розничные продажи – отпуск товара социальной сфере и больницам, населению для личного, семейного, домашнего потребления, независимо от формы расчёта.

Такое разногласие привело к тому, что первыми от него пострадали организации, полностью или частично осуществляющие расчёты в безналичном порядке. Текст закона оказался «неприспособленным» для аптечного бизнеса, спецификой которого является социальная нагрузка: обеспечение населения лекарственными средствами (ЛС) по льготным и бесплатным рецептам, отпуск ЛС для лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и изготовление экстермпоральных лекарственных форм по индивидуальным прописям и требованиям ЛПУ. Указанные виды отпуска и изготовления ЛС финансируются и оплачиваются бюджетом любого уровня по безналичному расчёту и не относятся к розничным продажам в соответствии с НК РФ. В этой связи на сегодняшний день деятельность по реализации ЛС по безналичному расчёту не попадает под действие закона о ЕНВД.

На следующем этапе нашего исследования была определена возможность перехода на УСН аптечных организаций. Был проведён анализ бухгалтерской отчетности семи аптек Санкт-Петербурга за 2003 г. (формы № 1-6) и налоговых деклараций по налогу на прибыль, налогу на имущество предприятия, НДС, единому социальному налогу, налогу с продаж.

В ходе исследования был разработан алгоритм расчёта единого налога для аптек, применяющих УСН (рис. 1). Используя данный алгоритм расчёта, можно определить: размер чистой прибыли, величину налоговой нагрузки, определить оптимальные объекты налогообложения и рассчитать возможную выгоду от перехода на УСН. Проведённое исследование показало, что для большинства аптек выгодно переходить на УСН и использовать при этом в качестве объекта налогообложения разницу между доходами и расходами, при этом налоговая нагрузка в среднем снижается в 1,5 раза.

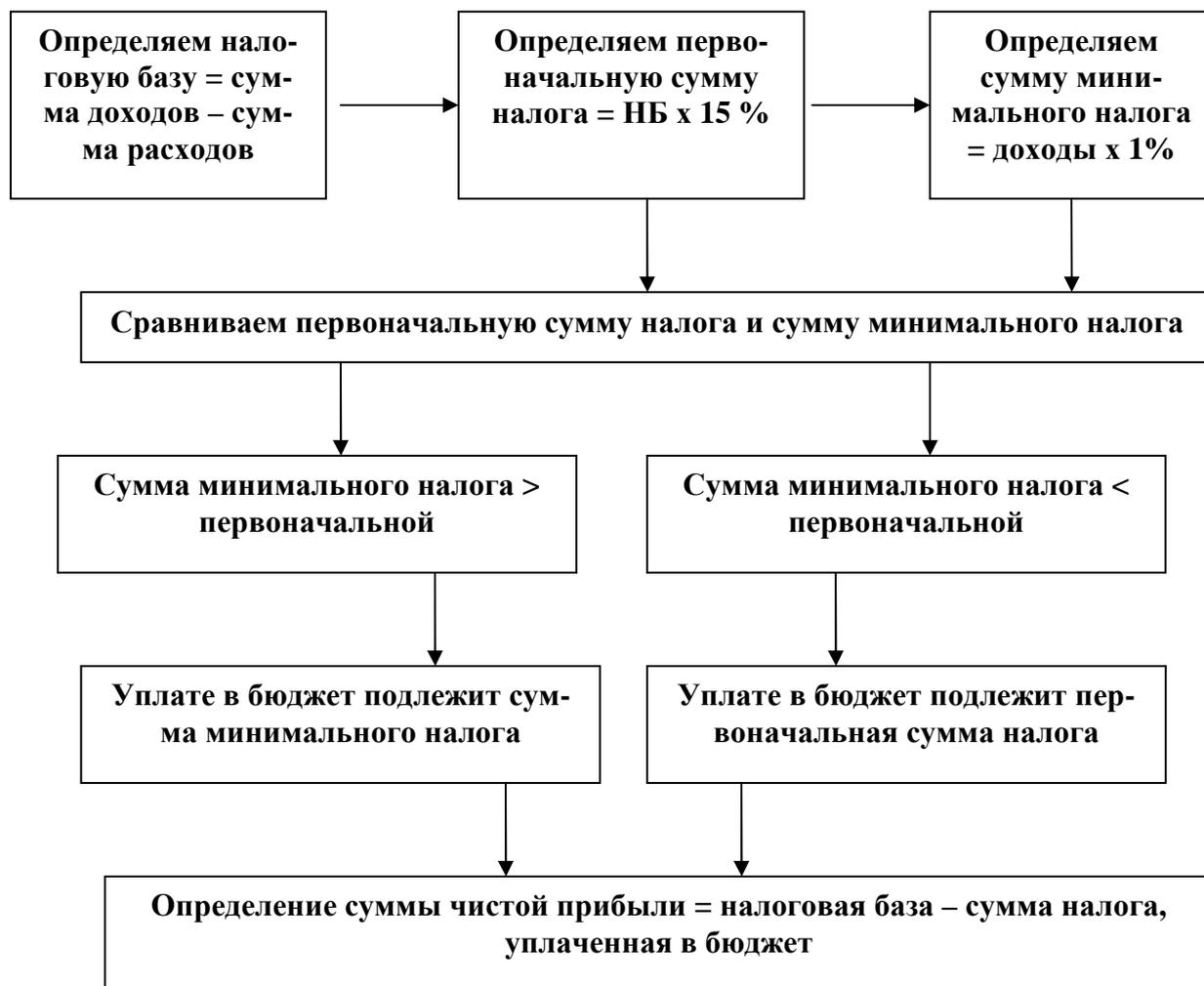


Рисунок 1 – Алгоритм расчёта единого налога по оригинальной методике для объекта налогообложения – доходы – расходы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. В связи с наличием жёстких ограничений по объёму товарооборота и характеру деятельности, большинство оптовых фармацевтических организаций не могут применять специальные налоговые режимы. Такую возможность следует рассматривать только в отношении аптечных организаций.
2. Порядок перехода на УСН достаточно прост, однако требует взвешенного подхода к выбору объекта налогообложения.
3. Результаты анализа показали, что аптечным организациям наиболее выгодно в качестве объекта налогообложения использовать доходы за вычетом расходов, что связано с наличием высокого уровня расходов в аптечных организациях.
4. Специальные налоговые режимы освобождают организации от обязанности ведения бухгалтерского учёта в полном объёме, что значительно упрощает порядок ведения учёта в целом и позволяет организациям экономить финансовые средства.
5. В связи с принятием 02.03.2004 правительством Санкт-Петербурга постановления о реорганизации аптечных унитарных предприятий [5], в Санкт-Петербурге с 2005 года резко сократится количество аптек, имеющих возможность применения УСН.

**Библиографический список**

1. Федеральный закон № 88-ФЗ от 14.06.1995. «О государственной помощи малому бизнесу».
2. Федеральный закон № 104-ФЗ от 24.07.2002. «О внесении изменений и дополнений в часть вторую Налогового кодекса Российской Федерации и некоторые другие акты законодательства Российской Федерации, а также признании утратившими силу отдельных актов законодательства Российской Федерации».
3. Закон Санкт-Петербурга № 299-35 от 17.06.2003. «О введении на территории Санкт-Петербурга системы налогообложения в виде единого налога на вмененный доход для отдельных видов деятельности».
4. Зябриков, В.В. Основы экономики фирмы / В.В. Зябриков. – СПб.: Издательство Международного банковского института, 2004. – 160 с.
5. Постановление Правительства Санкт-Петербурга № 303 от 02.03.2004. «О реорганизации аптечных государственных унитарных предприятий Санкт-Петербурга».

УДК 615.15

**С.В. Синотова, Е.А. Марченко, Н.Г. Золотарева**

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

**Характеристика ставок налога на добавленную стоимость в зарубежных странах и России**

Налог на добавленную стоимость (НДС) является одним из ключевых налогов в современной налоговой системе большинства стран мира. Помимо лёгкости администрирования, указанный налог обеспечивает устойчивые поступления доходов в государственный бюджет, а также не вызывает значительных искажений в производстве и потреблении товаров и услуг.

В российском законодательстве НДС представляет собой форму изъятия в бюджет части добавленной стоимости, создаваемой на всех стадиях реализации продукции и определяемой как разница между стоимостью реализованных товаров, работ и услуг и стоимостью материальных затрат, отнесенных на издержки производства и обращения.

Продавец не несёт никакого экономического бремени при покупке любых товаров для своего производства, так как он получает возмещение от государства на любую сумму налога, которая была уплачена им поставщикам. Смысл этого механизма состоит в том, чтобы переложить налог на конечного потребителя. Последний выплачивает этот налог в форме части конечной продажной цены товара или услуги и не имеет возможности компенсировать его. Поэтому НДС является налогом на потребление, бремя которого несёт конечный потребитель.

Политика налогообложения зарубежных стран в области НДС неоднозначна. В странах с развитой экономикой действует современная система НДС, при которой налог взимается по единой ставке. В других европейских государствах налоговые ставки на некоторые товары и услуги, в т.ч. лекарственные средства (ЛС) по уплате НДС гораздо ниже основных.

Сравнительный анализ ставок НДС в зарубежных странах, проведённый нами, показал, что в развитых странах, где НДС был введён сравнительно давно, используется, как правило, несколько ставок налога. Так, в Великобритании применяется 3 ставки: стандартная – 17,5%, пониженная – 5% (применяется к топливу и электроэнергии, произведённой внутри страны) и нулевая (применяется для рецептурных ЛС). В Германии – 4 ставки: стандартная – 16% (используется и для ЛС), пониженные – 7% (применяется к пищевым продуктам, книгам), 9,5% (применяется к продукции сельского хозяйства), 5% (применяется к продукции лесного хозяйства). В Швейцарии – три ставки: стандартная – 6,5%, пониженные – 3% (на туристические услуги), 2% (на товары и услуги первой необходимости, а также ЛС). В России также действует три ставки НДС: стандартная – 18%, пониженная 10% (для ЛС, изделий медицинского назначения, детских товаров, продуктов детского и диетического питания) и нулевая (применяется для экспортируемых товаров, жизненно важной медицинской техники, ортопедическим средствам, линзам).

Также следует отметить, что государства с новыми системами НДС применяют в основном единые ставки налога. Так, в Эстонии действует единая стандартная ставка в 18%, в Канаде – 7%, в Новой Зеландии – 12,5%, в Чили – 18%.

Самый высокий НДС на лекарства в Дании – 25%, его ставка равна общеустановленному НДС на другие товары. Такая же ситуация наблюдается в Норвегии – 23%.

Основное правило установления количества ставок можно сформулировать следующим образом: количество ставок НДС должно находиться на уровне, минимальном для удовлетворения пожеланий политиков [1]. С точки зрения налогового администрирования предпочтительнее единая ставка. С точки зрения политиков, налогоплательщики, напротив, легче воспримут НДС в случае, если товары, потребляемые низкодоходными слоями населения, будут облагаться по более низким ставкам, чем товары, потребляемые высокодоходными домохозяйствами. Другими словами, необходимо установить три ставки НДС: пониженную, стандартную и по-

вышенную. Между тем, можно показать, что при увеличении количества ставок налога издержки администрирования возрастают в гораздо большей степени при отсутствии дополнительных доходов [2].

Так, для администрирования простейшего НДС (единая ставка, нулевая ставка и несколько освобождений от уплаты) от каждого налогоплательщика требуется по меньшей мере 9 информационных позиций: стоимость продаж по двум ставкам, стоимость освобождённых продаж, стоимость покупок по двум ставкам, обязательства по НДС к уплате и к возмещению по двум ставкам. Для взимания НДС по трём ставкам (за исключением нулевой) требуется минимум 17 информационных позиций. При увеличении числа ставок усложняются налоговые декларации, что приводит не только к росту вероятности совершения ошибок, но и создает дополнительные возможности для уклонения.

Помимо приведённого аргумента в пользу сокращения числа ставок НДС, можно перечислить следующие причины нежелательности множественных ставок налога:

1. Множественность ставок НДС искажает как потребительский выбор, так и выбор производителей [3].
2. Как отмечают некоторые исследователи [4], пониженные ставки НДС не всегда создают выгоды для конечных потребителей: розничные продавцы обычно устанавливают цены на рыночном уровне, компенсируя таким образом потери от повышенной ставки налога.
3. Существуют гораздо более эффективные инструменты помощи низкодоходным домохозяйствам, чем пониженные ставки НДС, – льготы по подоходному налогу, различного рода социальные трансферты и т.д.
4. В большинстве стран цены на ряд «необходимых» товаров и услуг, таких как ЛС, продукты питания, электричество, топливо, субсидируются государством. В таких условиях нерационально вводить пониженную ставку НДС на цены с учётом субсидий.

#### Библиографический список

1. Tait A. *Value Added Tax / International Practice and Problems*. – 1988. – P. 42.
2. Cnossen S. *What Rate Structure for a Value-Added Tax / National Tax Journal, Columbus, Ohio. – 1982 (June). – Vol. 35. – P. 205-214.*
3. Tait A. *Value-Added Tax / Administrative and Policy Issues, IMF*. – P. 42.
4. Ireland. *Commission on Taxation, Third Report of the Commission on Taxation / Indirect Taxation, Dublin: Stationery Office, 1984 (June).*

УДК 004.738.5'77:614.27

А.В. Смирнов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Использование сервисов сети Internet в деятельности фармацевтических предприятий

Internet (Интернет), известный также под названием Net (Сеть), – это самая большая в мире интернациональная компьютерная сеть, существующая с конца 80-х годов XX столетия [1].

Рассмотрим основные виды современных сервисов, предоставляемых сетью Internet с точки зрения аптечного работника, и попробуем оценить возможности и перспективы их использования в фармацевтической практике (рис. 1).

**I. World Wide Web (WWW)** – Всемирная Информационная Паутина, состоящая из системы «страниц», связанных между собой с помощью гиперссылок (hyperlink), т.е. указателей, отсылающих пользователя к участку текста в этом же документе или к связанному документу, причём последний может быть расположен на другом компьютере. Текст, содержащий гиперссылки, называется гипертекстом (hypertext), обычно ссылки выделяется другим цветом и/или подчёркиванием. Под сайтом (site) в сети Internet понимают единую информационную структуру, объединяющую несколько гипертекстовых документов – страниц. Такой подход значительно облегчает поиск необходимой пользователю информации.

WWW, в отличие от более ранних служб Internet, объединяет в единое целое текст, рисунки, звук, видеоклипы, анимацию и др., а число сайтов по некоторым оценкам, удваивается каждые несколько месяцев. Этому способствует то обстоятельство, что в странах Запада практически каждая фармацевтическая фирма создаёт и поддерживает собственный сайт в Internet. Такая практика постепенно становится обыденной и для нашей страны, способствуя, в том числе, возникновению цивилизованного фармацевтического рынка.

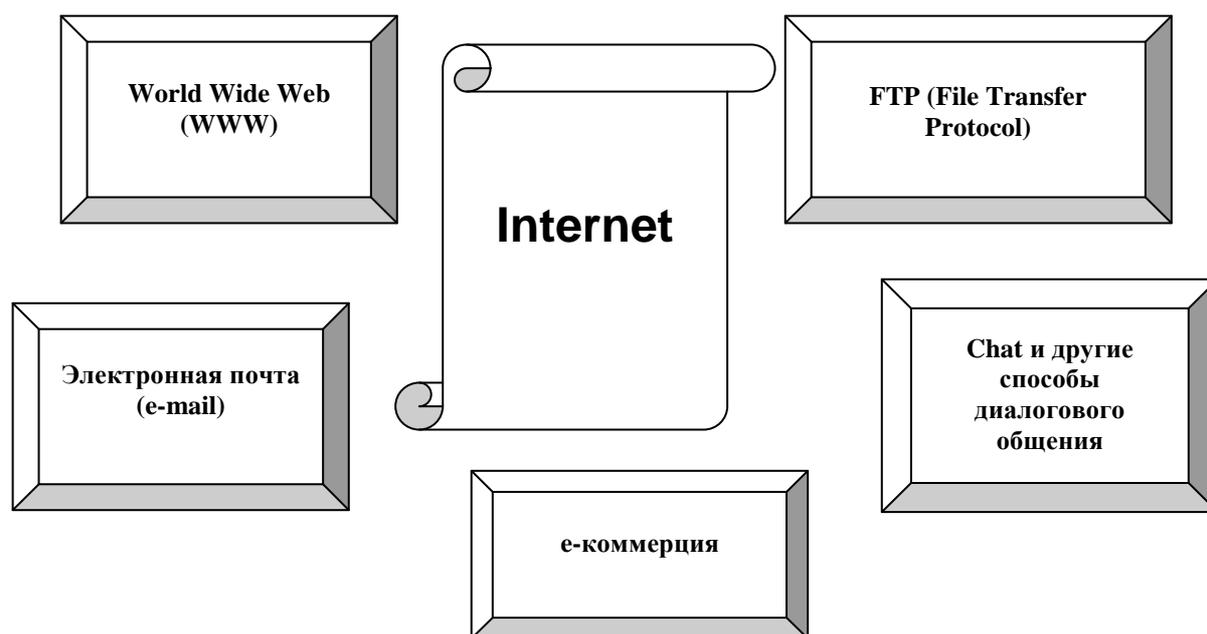


Рисунок 1 – Основные виды сервисов, предоставляемых сетью Internet

В то же время, следует помнить, что открыть собственный сайт в WWW далеко не достаточно, требуется постоянный мониторинг и обновление его материалов. Очень многое зависит также от удобства навигации, подбора легко читаемых шрифтов и единой цветовой гаммы всех страниц сайта. При этом как дизайн, так и содержание сайта должны быть нацелены на определённую целевую аудиторию: деловых партнёров, потенциальных оптовых и розничных покупателей, инвесторов и др. Если фармацевтическая фирма претендует на международную известность, то ей не обойтись без предоставления возможности свободного перевода всего содержания сайта на ряд общемировых языков (английский, немецкий, французский, испанский). По возможности следует обойтись без большого количества рекламных баннеров и таких оформительских «изысков», как Flash-анимация, так как это значительно увеличивает трафик посетителей сайта и может произвести неблагоприятное впечатление на серьёзных деловых партнёров.

Больших усилий требует подготовка новостной информации, интересной для посетителей, например, потенциальных покупателей. От того, насколько «свежей» и интересной будет заглавная страничка сайта, во многом зависит желание посетителей ещё раз «заглянуть» на этот сайт. Если фармацевтическое предприятие открыло собственный сайт, в нём следует обязательно предусмотреть странички, посвящённые «Гостевой книге» и «Форуму». Гостевая книга позволяет использовать обратную связь с посетителями сайта, оперативно получая от них замечания и пожелания о работе сайта. Форум служит для двустороннего обмена мнениями между пользователями, а также позволяет свободно общаться с администрацией сайта.

Таким образом, иметь свою «визитную карточку» (сайт) в мировой сети достаточно престижно, но требует постоянных финансовых и трудовых затрат. Такие расходы вряд ли окупятся у небольшого аптечного учреждения. Можно рекомендовать создание собственного сайта для крупных аптечных сетей, оптовых аптечных предприятий, а для отдельных аптек вполне достаточным может оказаться размещение краткой информации о себе на городском (региональном) сайте, посвящённом местным учреждениям здравоохранения или торговли.

Примером такого подхода на региональном уровне может служить сайт «Ставропольский край» (<http://26.ru/>), где имеются страницы «Справочник фирм» и «Каталог сайтов», куда можно бесплатно добавить информацию о своём предприятии, пройдя несложную процедуру регистрации.

Существует достаточно большое число сайтов, в той или иной степени посвящённых использованию лекарственных средств. В качестве примера можно назвать: «Не болей» (<http://www.nebolei.ru/>), «Грудусник.ру» (<http://gradusnik.ru/>), «КМ.ру – Здоровье» (<http://www.km.ru/health/>), «Русский Медицинский Сервер» (<http://rusmedserv.com/>), Медицинский Рынок (<http://www.mr.ru/>), «ЗДОРОВЬЕ.RU» (<http://www.zdorovie.ru/>), «03-РУ» ([www.03.ru](http://www.03.ru/)) и др. В основном эти и подобные сайты ориентируются на непрофессиональную аудито-

рию, поэтому использовать фармацевтическую информацию с этих страничек следует с большой осторожностью. Необходимо помнить, что любая информация, полученная из непроверенных источников в сети Internet, зачастую может оказаться недостоверной, либо носящей откровенно рекламный характер, поэтому её следует подтверждать данными, полученными из традиционных источников.

**II. FTP (File Transfer Protocol)** – протокол работы с файлами – это сервис, предназначенный для передачи бинарных файлов (программ, архивов и т.п.) по сети Internet. Рядовыми пользователями FTP-протокол используется достаточно редко, так как он гораздо менее информативен и более сложен для использования, чем WWW. В аптечных учреждениях данный сервис можно ограниченно использовать для скачивания необходимого программного обеспечения.

**III. Электронная почта (e-mail)** – это сервис, предусматривающий обмен «электронными письмами» между двумя пользователями сети, простой, дешёвый и эффективный инструмент межличностных коммуникаций. Чтобы бесплатно отправить e-mail-письмо в любую страну мира надо лишь иметь доступ к персональному компьютеру, подключённому к Internet и знать электронный адрес получателя. Время доставки такого сообщения обычно составляет 5-10 минут, но в зависимости от обстоятельств (размера сообщения, загруженности сети, расстояния от сервера отправляющего до сервера получающего почту и т.п.) может варьировать от нескольких секунд до нескольких часов. Электронная почта очень широко используется среди партнёров на фармацевтическом рынке. Во многих случаях обмен электронными письмами может заменить не только традиционную переписку, но и факс-связь. Особое значение e-mail приобрела после принятия в России закона о цифровой подписи, так как теперь стало возможным обеспечение идентификации автора электронного письма.

Для того чтобы получать письма e-mail, нужно сначала завести почтовый ящик. Обычно при подключении к сети провайдер без дополнительной оплаты предоставляет этот сервис. Однако бывают ситуации, когда это становится невыгодно (при смене провайдера ящик теряется, провайдер требует дополнительной оплаты за ящик или вводит ограничения на его объём и т.п.). В такой ситуации можно воспользоваться услугами сайтов, предоставляющих такие ящики бесплатно, как, например: [www.yandex.ru](http://www.yandex.ru), [www.mail.ru](http://www.mail.ru), [www.hotmail.com](http://www.hotmail.com), [www.chat.ru](http://www.chat.ru) и др. Последний подход, кроме полной независимости от провайдера, имеет ещё и то преимущество, что ничто не ограничивает фармацевтическую фирму бесплатно открыть несколько почтовых ящиков для каждого сотрудника, регулируя тем самым информационные потоки.

**IV. Chat и другие способы диалогового общения.** Классический чат – это общение пользователей через Internet и другие компьютерные сети в реальном времени в текстовом режиме с помощью специальной chat-программы. Чат основан на идеологии «электронной конференции», т.е. «сказанное», а точнее напечатанное на клавиатуре, одним из участников чата могут «слышать», а точнее видеть на экране, все остальные участники «разговора».

Чтобы эффективно общаться в чате, требуется, как минимум, умение очень быстро печатать на клавиатуре, знание многочисленных специальных сокращений и т.п. В описанном виде чат вряд ли может эффективно использоваться в среде аптечных работников. В тоже время, за последний год появились программы, позволяющие эффективно использовать идеологию чатов в виде **Internet-телефонии (Ip-phone)** [2], то есть стало возможным общаться через Internet с помощью специального программного обеспечения, наушников и микрофона. Оплата такого способа связи при этом производится только за использование Internet. Такой подход позволяет существенно сократить затраты на междугородние и международные телефонные переговоры, составляющие значительную статью расходов аптечных учреждений.

В странах Запада в последние годы стали необычайно популярны **видеоконференции** [3]. Видеоконференции проводятся как среди сотрудников одной фирмы, филиалы которой территориально разобщены, так и среди деловых партнёров этой фирмы. Технически реализовать видеоконференцию достаточно несложно – кроме соответствующего программного обеспечения требуется лишь подключить к компьютеру недорогую Web-камеру. В тоже время развитие такой эффективной формы общения в нашей стране сдерживается так называемыми «узкими каналами связи», т.е. низкой скоростью передачи данных посредством модемного соединения, через которое многие аптеки получают доступ в Internet, а для большого потока данных, требуемых для обеспечения видеоконференции, такой связи явно недостаточно. Несомненно, с распространением скоростных интернет-соединений, что уже не редкость в крупнейших городах России, потребность в таких способах общения, как Internet-телефония и видеоконференции, будет непрерывно расти.

**V. e-коммерция.** Особое значение для фармацевтического рынка приобретает так называемая e-коммерция «электронная коммерция». Это понятие включает не только использование «виртуальных» аптек, позволяющих доставить лекарственное средство на дом, но и предоставляет возможность оперативно сделать заказ у поставщика, провести электронный тендер на поставку лекарственных средств, осуществить рекламную акцию, вести непрерывный мониторинг цен на фармацевтическом рынке. Последнее применение особенно актуально для региональных фармацевтических рынков. Так, например, с 1998 г. началось внедрение информационно-аналитической системы «МедИнфо» (позднее выросшую в «Фармрынок Юга России»), которая позволяет оптовым поставщикам фармацевтической продукции наладить более оперативную и тесную работу с аптеками, объединить информацию о ценах подавляющего большинства фармацевтических фирм Ставропольского и

Краснодарского края в одну информационную базу, работа с которой, по отзывам пользователей, достаточно удобна, позволяет сэкономить время и сделать наиболее оптимальный заказ. Регулярно получать информацию о состоянии оптового фармацевтического рынка можно через сайт «Информационные Технологии» («ИнТех») (<http://inpro.stavropol.ru/download.shtml>), но подключение к системе осуществляется на коммерческой основе путём внесения ежемесячной оплаты.

Таким образом, с помощью специализированных сервисов сети Internet фармацевтические предприятия могут значительно укрепить своё положение на рынке лекарственных средств, расширив круг своих поставщиков и покупателей, ускорив обмен информацией с деловыми партнёрами, оперативно получая официальную информацию о фармацевтической отрасли, случаях фальсификации лекарственных средств и др.

#### **Библиографический список**

1. Леонтьев, В.П. *Новейшая энциклопедия Интернет 2004* / В.П. Леонтьев. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2004. – 784 с.
2. Сайбель, А. *Позвони мне в Интернет* / А. Сайбель // *Сип*. – № 9. – 2004. – С. 78-81.
3. Попов, А. *Прозрачные мосты* / А. Попов // *Сип*. – № 7. – 2004. – С. 104-107.

УДК 339.138:615.21]:616.831-056.2

**В.А. Солянина, Н.Б. Дремова**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Анализ ассортимента лекарственных средств для лечения детского церебрального паралича**

Последние годы характеризуются неуклонным ухудшением состояния здоровья детского населения России как по демографическим и показателям заболеваемости, так и по показателям инвалидности. Как показывает анализ современных литературных источников, среди причин инвалидности у детей основное место занимает детский церебральный паралич (ДЦП), с тенденцией к некоторому росту распространённости данной патологии.

ДЦП нередко тяжёлое заболевание с разнообразными формами, требующее раннего (с момента диагностики), комплексного, индивидуального и непрерывного реабилитационного воздействия, в том числе и медицинского. Независимо от места и этапа оказания медицинской помощи детям с ДЦП, проводимая восстановительная терапия включает в себя комплекс ортопедических мероприятий, лечебную гимнастику, массаж, физиобальнеотерапию, медикаментозные средства. При значительном количестве публикаций, освещающих вопросы немедикаментозных способов лечения, исследований лекарственной терапии детей с ДЦП ранее не проводилась.

Всё вышесказанное подтверждает актуальность проведения маркетингового анализа ассортимента лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения ДЦП, что и явилось целью настоящего исследования.

В качестве объектов использованы официальные источники информации о зарегистрированных на российском фармацевтическом рынке ЛС, научные данные о современных подходах к медикаментозной терапии ДЦП, истории болезней детей с ДЦП, пролеченных в педиатрических стационарных учреждениях г. Курска.

В результате изучения современных научных подходов к медикаментозной терапии ДЦП, официальных источников информации о зарегистрированных ЛС, а также экспертных оценок массива ЛС детскими врачами – невропатологами сформирован целевой сегмент фармацевтического рынка – ЛС для лечения ДЦП. На базе методических подходов к анализу фармацевтического рынка [1], сформирована концепция исследования, предусматривающая изучение следующих рыночных позиций ассортимента: фармакологические группы (ФГ), группы АТС-классификации, состав действующих веществ, международные непатентованные наименования (МНН), лекарственные формы, регистрация в РФ, производители.

Ассортимент предложений ЛС для лечения ДЦП на современном фармацевтическом рынке России составляет 708 торговых названий ЛС, систематизированных в шесть основных фармакологических групп. Среди них: 1) нейротропные средства (55,3%); 2) метаболики (20,2%); 3) сердечно-сосудистые средства (14,3%) (ССС); 4) средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы (7,9%) (РФМПС); 5) регенеранты и репаранты (1,3%) (РР) и 6) вегетотропные средства (1,0%). Сложившаяся структура обусловлена изначальным поражением нервной системы у детей ДЦП и необходимостью комплексного воздействия на всех этапах реабилитации.

По содержанию действующих веществ доминирующей является группа нейротропных средств – 27 МНН (64,2%), другие ФГ в терапии ДЦП используются ограниченно, например, метаболики – 7 МНН, СССР – 4 МНН, РФМПС и вегетотропные средства по 2 МНН. Группа РР представлена комбинированными ЛС (2 торговых названия).

Анализ ассортимента по АТС-классификации позволил распределить только 692 торговых предложения из 708 (16 препаратов являются комбинированными и / или растительного происхождения и не имеют кода АТС). Результаты показали, что в терапии ДЦП применяется восемь групп А, В, С, D, М, N, S, V, причём абсолютное

большинство предложений ЛС (61,1%) относится к группе N (препараты для лечения заболеваний нервной системы), в которой, в свою очередь, значительное место занимают психостимуляторы и ноотропы (N06BX) – 27,6%, а также анксиолитики (N05BA – бензодиазепина производные) – 12,2%. Эти группы включают такие МНН, как гопантенная кислота (5 предложений ЛС), пираретам (62), пиритинол (6), диазепам (48), хлордиазепоксид (2) и другие МНН и комбинированные ЛС. Доля препаратов группы С – для лечения заболеваний ССС – составляет 21,3% (или 147 предложений ЛС) и представлена препаратами для лечения заболеваний сердца – С01 (МНН – инозин, трифосфаденин), диуретиками – С03 (МНН – фуросемид) и периферическими вазодилаторами – С04 (МНН – пентоксифиллин, ксантинола никотинат). Группы А и В представлены в основном витаминами (МНН – тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). Группа D – препараты для лечения заболеваний кожи (2,5%) содержит одно МНН – гиалуронидаза, способствующее улучшению трофики тканей и рассасыванию рубцов и спаек. Немаловажную роль в терапии ДЦП играют ЛС, снижающие мышечный тонус и представленные в данной классификации в группе M03BX – миорелаксанты центрального действия (14 предложений ЛС или 2%). Сюда относятся такие препараты, как баклофен (2 торговых предложения), сирдалуд (7) и мидокалм (5).

В общей структуре ассортимента доминирующая часть – 90,1% приходится на монокомпонентные препараты (638 наименований), содержащие 42 действующих вещества; комбинированные ЛС составляют 9,9% ассортимента или 70 наименований.

В структуре ассортимента по производственному признаку преобладают ЛС зарубежного производства – 68,8% (221 препарат), остальные 31,2% (221) – это российские ЛС. Анализ предложений ассортимента по странам-производителям показал, что всего зарегистрированы предложения 35 зарубежных стран. Среди них по количеству предложений первое место в рейтинге принадлежит Индии (8,5% всего ассортимента), второе – Украине (7,8%), третье – Германии (6,6%), четвертое – Беларуси (4,8%), пятое место делят между собой Канада и Польша (по 4,2%).

Индекс обновления сформированного ассортимента ЛС для лечения ДЦП за последние 3 года составил 0,40 и варьирует по группам от 0,11 (РР) до 0,48 (ССС и РФМПС).

Анализ показал, что в ассортименте ЛС для лечения ДЦП можно выделить несколько групп лекарственных форм – твердые (67,6%) и жидкие (32,4%). Доминирующее количество ЛС выпускается в виде таблеток (58,4%) и растворов (29,4%). Несмотря на применение анализируемых ЛС в педиатрической практике, нами в сформированном целевом сегменте отмечено только 8 предложений (1,1%) детских лекарственных форм: таблетки (фенобарбитал, сибазон), раствор пероральный (фенобарбитал) и гранулы для приготовления суспензий, сиропов и растворов (глутаминовая кислота, пираретам, фуросемид).

Таким образом, по результатам маркетингового анализа составлен ассортиментный макроконтур фармацевтического рынка ЛС для лечения ДЦП, позволяющий в дальнейшем разрабатывать мероприятия по совершенствованию лекарственного обеспечения данного контингента больных как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

#### **Библиографический список**

1. *Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Методические рекомендации / Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В. и др. – Курск: КГМУ, 2004. – 30 с.*

УДК 615.12:615.15

**Е.В. Сосновский**

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

### **Маркетинговые подходы к сегментации рынка биологически активных добавок к пище**

В последние годы значительно возросли производство и оборот биологически активных добавок к пище (БАД) как отечественного производства, так и ввоз БАД к пище импортного производства. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 1 января 2004 года зарегистрировано 4609 БАД (2001 г. – 1212, 2002 г. – 1566, 2003 г. – 1831). Объём рынка БАД составляет по приблизительной оценке 1,5 млрд. долларов США (почти 50% рынка ЛС – 3350 млн. долларов США).

Согласно нормативной документации БАДы относятся к пищевым продуктам. В соответствии с СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище» розничная торговля БАД может осуществляться только через аптечные учреждения (аптеки, аптечные магазины, аптечные киоски и другие), специализированные магазины по продаже диетических продуктов и продовольственные магазины (специальные отделы, секции, киоски). Фактически основная масса БАД реализуется именно через аптечные учреждения. Всё вышеизложенное даёт основание выделять рынок БАД

как сегмент фармацевтического рынка. Вместе с тем, с маркетинговой точки зрения, рынок БАД представляется недостаточно изученным, чем обуславливается актуальность данного исследования.

**Целью** нашего исследования является разработка маркетинговых подходов к сегментации рынка БАД.

**Методами** исследования являются логический, методы статистической и компьютерной обработки данных.

Для реализации целей исследования нами на основе первичных учётно-отчётных данных аптек была сформирована оригинальная информационная база, содержащая данные о номенклатуре и объёмах реализации БАД по репрезентативной выборке аптек Санкт-Петербурга. На основе информационной базы была предпринята попытка сегментации рынка БАД в Санкт-Петербурге. При этом мы столкнулись со следующими проблемами. Регистрация БАД в РФ осуществляется в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 15 августа 2003 г. № 146 «О санитарно-эпидемиологической экспертизе биологически активных добавок», на основании федеральных законов № 52-ФЗ от 30 марта 1999 г. «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и № 29-ФЗ от 2 января 2000 г. «О качестве и безопасности пищевых продуктов». Данные о регистрации БАД заносятся в Федеральный реестр БАД в порядке, определённом Департаментом Госсанэпиднадзора Минздрава России. Федеральный реестр БАД выпускался с 2000 года и обновлялся каждый год (за исключением 2003 года). Анализ Федерального реестра БАД показал, что он содержит 2944 наименований 50 групп БАД, расположенных в 15 разделах реестра. Подобная классификация БАД сопоставима с анатомо-терапевтической классификацией лекарственных средств и является на наш взгляд не вполне корректной, поскольку БАДы не могут обладать каким-либо терапевтическим эффектом, а являются дополнением к рациону питания. Обращает на себя внимание факт наличия проблемы позиционирования БАД как лекарств и поэтому наличие подобной классификации только усугубляет эту и без того сложную проблему.

В соответствии с МУК 2.3.2.721.98 в статье 3 «Термины и определения» выделяют три группы БАД:

1. Нутрицевтики – биологически активные добавки к пище, применяемые для коррекции химического состава пищи человека (дополнительные источники нутриентов: белка, аминокислот, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон).
2. Парафармацевтики – биологически активные добавки к пище, применяемые для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки в физиологических границах функциональной активности органов и систем.
3. Эубиотики (пробиотики) – биологически активные добавки к пище, в состав которых входят живые микроорганизмы и (или) их метаболиты, оказывающие нормализующее воздействие на состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта.

В свою очередь группа парафармацевтиков подразделяется на 4 группы:

1. БАД общеукрепляющего действия.
2. БАД регуляторы обмена веществ.
3. БАД регуляторы пищеварения.
4. БАД регуляторы иммунной системы.

Группу БАД, регулирующих пищеварение, и группу эубиотиков по направленности действия надо объединить в одну группу БАД, регулирующих пищеварение. В результате такого объединения получается 5 групп БАД. Подобная классификация отвечает задачам маркетингового анализа и позволяет проанализировать объёмы продаж в различных сегментах рынка БАД, их динамику, структуру, состояние конкуренции, оценить привлекательность этих сегментов для компаний – производителей и дистрибьюторов.

Однако дальнейший анализ наименований БАД, приведённых в Федеральном реестре биологически активных добавок к пище, показал, что есть определённые трудности с отнесением БАД к той или иной группе. Эти трудности связаны с тем, что в пункте «рекомендации к применению» для многих наименований БАД прописывается много рекомендаций, в соответствии с которыми данное наименование БАД можно отнести к нескольким группам одновременно, что реально и наблюдается в реестре. Поэтому, включая БАД в ту или иную группу, мы придерживались определённых принципов. Для БАД сложного состава, содержащих компоненты по действию относящиеся к разным группам, мы относили в группу «БАД общеукрепляющего действия». Таким образом, создана оригинальная информационная база, позволяющая сегментировать рынок БАД с маркетинговой точки зрения.

#### **Библиографический список**

1. *Федеральный реестр биологически активных добавок к пище. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Когелет, 2002. – 532 с.*

УДК 614.27.658.3(094)

**В.И. Сосунов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изменения в социально-трудовых отношениях в отдельных аптеках г. Пятигорска**

В аптечной сети г. Пятигорска за 2001-2004 годы произошла реорганизация и в основном ликвидация муниципальных аптечных учреждений. Для розничного рынка лекарственных средств г. Пятигорска на сегодня характерна неоднородность и разнообразие видов аптек, которые созданы в форме общества с ограниченной ответственностью, акционерного общества и частной формы собственности.

Из 14-и обследованных аптек по организационно-правовой форме в 2004 г. насчитывалось обществ с ограниченной ответственностью (ООО) – 5, открытых акционерных обществ (ОАО) – 5, закрытое акционерное общество (ЗАО) – 1 и частных аптек – 3. В каждой из перечисленных аптек социально-трудовые отношения предполагают создание условий, обеспечивающих организацию, охрану труда и здоровья фармацевтического персонала, установление гарантированного оптимального размера оплаты труда, обеспечение социальной защиты сотрудников в целях достижения коллективом высококачественной работы по обеспечению населения лекарственной помощью.

В соответствии с Гражданским кодексом РФ ООО учреждается одним или несколькими лицами с уставным капиталом, разделённым на доли, в котором участники не отвечают по его обязательствам и несут риск убытков, связанных с деятельностью общества, в пределах стоимости внесенных ими вкладов [1].

Социально-трудовые отношения в ООО «Аптека № 186» находят отражение в Уставе аптеки и Правилах внутреннего трудового распорядка. Устав аптеки – установленный собственником имущества свод правил, регулирующих: 1) правовое положение предприятия, его взаимоотношения с др. организациями и гражданами; 2) права и обязанности предприятия в хозяйственной деятельности по лекарственному обслуживанию населения.

Устав аптеки № 186 содержит следующие разделы: 1) Общие понятия; 2) Фирменное наименование места нахождения общества; 3) Правовой статус общества; 4) Предмет и цели деятельности общества; 5) Порядок формирования уставного капитала и фондов общества. Имущество общества; 6) Права и обязанности участников; 7) Управление обществом; 8) Ревизионная комиссия; 9) Учёт и отчётность; 10) Распределение прибыли; 11) Право подписи; 12) Реорганизация и ликвидация общества; 13) Внесение изменений и дополнений в Устав.

Трудовой распорядок в аптеке № 186 разрабатывается администрацией и утверждается общим собранием коллектива. Он содержит пять разделов: 1) Основные обязанности работников; 2) Основные обязанности администрации; 3) Рабочее время и его использование; 4) Поощрения за успехи в работе; 5) Ответственность за нарушения трудовой дисциплины. В аптеке № 186 отсутствует профсоюзная организация, не заключается коллективный договор. В связи с этим социально-трудовые отношения работников с работодателем ограничиваются трудовым договором, Уставом и Правилами внутреннего трудового распорядка, что имеет место в аптеках других ООО г. Пятигорска.

ОАО – это общества, уставный капитал которых разделён на определённое число долей, каждая из которых выражена ценной бумагой – акцией. Участники ОАО (акционеры) не отвечают по обязательствам общества и несут только риск убытков в пределах стоимости принадлежащих им акций. Участники ОАО могут отчуждать принадлежащие им акции без согласия других акционеров. ОАО вправе проводить открытую подписку на выпускаемые акции [2].

Социально-трудовые отношения в ОАО «Аптека № 4» находят отражение в Уставе аптеки, коллективном договоре и Правилах внутреннего трудового распорядка. Устав ОАО «Аптека № 4» утверждён Управлением имущественных отношений г. Пятигорска в 2003 г. и содержит разделы: 1) Общие положения; 2) Цели и предметная деятельность общества; 3) Уставный капитал общества; 4) Права акционеров общества; 5) Структура и компетенция органов управления общества и порядок принятия ими решений; 6) Порядок подготовки и проведения общего собрания акционеров; 7) Филиалы и представительства общества; 8) Крупные сделки и заинтересованность в совершении сделок; 9) Ревизионная комиссия; 10) Реорганизация и ликвидация общества.

Коллективный договор ОАО «Аптека № 4» – правовой акт, регулирующий трудовые отношения в аптеке и заключаемый работниками и работодателем в лице их представителей. Коллективный договор содержит разделы: 1) Общие положения; 2) Трудовой договор. Обеспечение занятости. Переобучение. Условия высвобождения работников; 3) Рабочее время; 4) Время отдыха; 5) Оплата труда; 6) Условия работы. Охрана и безопасность труда; 7) Возмещение вреда, причинённого работнику; 8) Выплата пособий и компенсаций; 9) Взаимодействие сторон при приватизации предприятия; 10) Заключительные положения.

Правила внутреннего трудового распорядка во всех аптеках идентичны.

В ЗАО, в отличие от ОАО, акции распределяются только среди его учредителей и иного заранее определённого круга лиц. К ЗАО относится аптека «Лири», в которой рядовые работники не являются акционерами. Социально-трудовые отношения работников с работодателем в ЗАО регламентируются как в аптеках ОАО.

В трёх исследуемых частных аптеках социально-трудовые отношения регламентируются только трудовым договором и правилами внутреннего трудового распорядка.

Все виды исследуемых аптек работают с уровнем рентабельности от 1,2 до 4,5% и оплатой труда фармацевтических работников от 2,5 до 5 тыс. руб. в месяц.

В заключение следует отметить, что во всех аптеках ООО желательно заключать Коллективные договоры, и в аптеках ООО, ОАО и ЗАО создавать профсоюзные группы для участия в создании корпоративных норм, повышающих по сравнению с законодательством социальные гарантии работников.

#### **Библиографический список**

1. *Гражданский кодекс Российской Федерации: Полный сборник кодексов Российской Федерации.* – М.: ЗАО «Славянский дом книги», 1999. – С. 7-138.
2. *Основы правоведения: Метод. пособие.* – Пятигорск: ПятГФА, 2004. – 123 с.

УДК 614.27:658.3'6'7'8

**Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, Е.С. Бережная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Использование инноваций для повышения конкурентоспособности аптечных организаций**

На современном этапе развития рыночной экономики в нашей стране весьма перспективным направлением является ориентация субъектов управления на конкурентоспособность продукции, работ (услуг) и предприятия в целом. Как правило, этого можно достичь только через научное обоснование управленческих решений, использование последних достижений науки и новых технологий, применение современных методов и принципов стратегического менеджмента [1,2,3].

Поэтому нами проведено изучение возможности использования инноваций в аптечных организациях для повышения их конкурентоспособности. В работе использовались методы системного анализа, контент-анализа, документального и логического анализа.

Однако до настоящего времени актуальные и эффективные методы инновационного и стратегического менеджмента в полной мере не используются аптечными предприятиями на практике для неценовой конкуренции.

В связи с изменением экономических условий перед аптечными предприятиями (особенно государственной и муниципальной формы собственности) остро встала проблема внедрения новой системы управления, основанной на стратегии повышения конкурентоспособности организаций.

В данном случае наилучшим выходом из создавшегося положения является использование инновационного управления предприятием – это уникальная сфера деятельности, в которой используются и взаимодействуют знания из областей техники, экономики, экологии, психологии, социологии, фундаментальных и прикладных наук. В результате развитие организации становится возможным благодаря реализации идеи, нацеленной на получение дополнительной прибыли посредством повышения производительности и качества труда [4,5].

Инновации (нововведения, изменения) выражаются в новаторских подходах, методах, приёмах и средствах решения актуальных проблем управления, в частности лекарственного обеспечения населения.

В менеджменте применяется широкая и узкая трактовка инновации.

Широкая трактовка определяет инновации как любое изменение, нацеленное на улучшение. Это изменение может касаться и продукции фирмы, и организации производства, и управления, и отдельных сотрудников или менеджеров.

В узком смысле слова инновации – это внедрение новшеств с целью повышения качества продукции, освоения новых рынков, удешевления продукции (услуг), расширения ассортимента [5].

Таким образом, можно сделать вывод, что инновации – это внедрение научно-технических достижений с целью повышения эффективности деятельности организации.

Нововведения являются необходимым условием для выживания организации (в том числе и аптечных предприятий) в долгосрочной перспективе, они дают возможность получать больше прибыли, но в то же время связаны с повышенным риском. Так, установлено, что только 10% инноваций заканчивается успехом, а 90% – неудачей. Но с другой стороны, размер дохода по этим 10% удачных инноваций столь велик, что позволяет перекрыть убытки по 90% неудачных нововведений.

Следует отметить, что для создания благоприятных условий развития инновационной деятельности необходимо соблюдение следующих условий:

- проведение предварительных исследований по целесообразности использования той или иной инновации,
- оценка степени риска при введении новшества,
- гибкость на всех уровнях управления аптечным предприятием,

- чёткое понимание сущности инновации,
- понимание необходимости использования нововведений,
- представление о «жизненном цикле» инновации и основных этапах их внедрения.

Как правило, инновации требуют от предприятия значительных затрат на подготовку персонала, затраты на маркетинговые исследования, на приобретение оборудования, а также продуманного и осторожного подхода. Необходимо учитывать и психологические особенности работников аптечных организаций, из которых чаще всего преобладают консерваторы, сопротивляющиеся внедрению новшеств и в связи с этим требующие особого подхода со стороны руководства аптечной организации [6,7,8].

Таким образом, внедрение инноваций в практическую деятельность аптечных предприятий с одной стороны является необходимой стратегией повышения их конкурентоспособности в современных условиях рыночной экономики, а с другой стороны требуют значительных затрат, а также усилий по преодолению сопротивления коллектива, которые являются в последствие оправданными.

#### **Библиографический список**

1. Аронов, И. *Техническое регулирование – инструмент инноваций* / И. Аронов, В. Версан // *Стандарты и качество*. – 2004. – № 1. – С. 24-26.
2. Данилов, И. *Инновация как универсальный инструмент повышения конкурентоспособности предприятия* / И. Данилов, П. Царегородцев // *Стандарты и качество*. – 2004. – № 1. – С. 70-72.
3. Зайнашева, З. *Ориентация на конкурентоспособность* / З.Зайнашева // *Стандарты и качество*. – 2004. – № 1. – С. 66-69.
4. Колипова, Ю. *Проект «Эффективная российская аптека» – этап первый* / Ю. Колипова // *Российские аптеки*. – 2003. – № 7-8. – С. 54-55.
5. Мексон, М.Х. *Основы менеджмента* / Мексон М.Х., Альберт М., Хедоурн Ф. – М.: Дело, 1992. – С. 45-48.
6. Старобинский, Э.К. *Основы менеджмента на коммерческой фирме* / Э.К. Старобинский. – М.: Бизнес-школа «Интел-Синтез», 1991. – С. 15-20.
7. Тригубович, Е. *Кого поймали в сеть? Государственные аптеки Омска потеряли самостоятельность* / Е. Тригубович // *Фармацевтический вестник. Региональный выпуск*. – 2004. – № 30 (351). – С. 15.
8. Эмерсон, Г. *Двенадцать принципов производительности* / Г. Эмерсон. – М.: Экономика, 1991. – С. 9.

УДК 614.27:658.6

**Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, Е.Г. Коваленко**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Создание аптечных сетей как стратегия повышения конкурентоспособности**

В современных условиях развития рыночных отношений в РФ особое значение в деятельности аптечных предприятий любой формы собственности и ведомственной принадлежности (кроме больничных аптек) приобретает конкурентоспособность. В связи с этим перед практической фармацией остро стоят задачи внедрения новой системы управления фармацевтическими предприятиями, основанной на стратегии повышения конкурентоспособности организаций [1].

Исходя из этого, нами проведено изучение целесообразности использования сетевого принципа как оптимальной стратегии повышения конкурентоспособности аптечных организаций.

Для этого использовали методы системного анализа, контент-анализа, документального и логического анализа.

В результате установлено, что наиболее оптимально процесс управления строить с учётом комплексной оценки, позволяющей контролировать как отдельные результаты, так и общие итоги деятельности в динамике. Однако большинство аптечных организаций в стране, несмотря на своё бедственное положение на фармацевтическом рынке, не используют существующие эффективные стратегии роста в своей практической деятельности и в результате они оказываются совершенно не подготовленными к изменениям внешних факторов [2]. Так, например, изменение законодательной базы, регламентирующей организацию фармацевтической деятельности (отраслевые стандарты розничной и оптовой реализации ЛС, изменение системы лицензирования и т.д.) резко повысило требования, предъявляемые к аптечным организациям, и большинство из них оказалось неконкурентоспособными. На примере Ставропольского края это выглядит следующим образом.

Как показали проведённые исследования состояния фармацевтического рынка на региональном уровне, в крае в последнее время отмечается тенденция снижения количества участников фармацевтического рынка края на 196 субъектов. При этом количество государственных аптечных учреждений уменьшилось на 25 единиц (государственный сектор сокращён по причине прекращения деятельности нерентабельных мелкорозничных учреждений и изменения формы собственности муниципальных аптек). Число аптечных учреждений частной формы собственности сократилось на 171 единицу, что вызвано неконкурентоспособностью данных предприятий или невозможностью адаптироваться к изменившимся условиям рынка. Причём, как показали последую-

щие исследования, в 1 квартале 2004 года наметившаяся тенденция сокращения количества мелкорозничных аптечных учреждений частной формы собственности сохранилась (уменьшение на 30 единиц).

Исходя из этого, остро возникает вопрос разработки стратегий повышения конкурентоспособности аптечных предприятий, что является необходимым условием существования на фармацевтическом рынке в современных условиях, а также совершенствование мер государственного регулирования лекарственного обеспечения на региональном уровне. Одним из оптимальных решений выхода из создавшейся ситуации является укрупнение аптечного предприятия – образование или вхождение в уже существующую аптечную сеть. Эта стратегия направлена на эффективную деятельность в обозримом будущем, сохранение и упрочнение доходности, своевременный учёт собственных экономических интересов. Например, по этому принципу развития пошли государственные и муниципальные аптеки г. Новороссийска (Краснодарский край) – было образовано МУП «Новофарм», в настоящее время представляющее собой мощную сеть аптек и предприятий мелкой розницы, объединяющей 12 аптек (от первой до четвертой категории), два магазина «Оптика», два аптечных пункта и шесть аптечных киосков.

Идея создания сетевых аптек является одной из основных тенденций фармацевтического рынка, направленных на повышение конкурентоспособности, формирование новой, более продуктивной схемы лекарственного обеспечения населения, при которой используются инновационные технологии и формы обслуживания, потенциал каждой аптеки, входящей в сеть, механизмы проведения поставок. Следует отметить, что объединение аптек служит стимулом для работы каждой из них, поскольку их деятельность становится абсолютно прозрачной (поскольку протекает на виду у других аптек сети) [3]. Следует отметить, что создание сетевых структур представляет собой особый вид стратегии роста, поскольку у аптечной организации появляется возможность управлять спросом, своевременно корректировать ассортиментную политику в соответствии с запросами рынка и учитывая эти преимущества уже более 40% аптечных предприятий входит в аптечные сети, организованные государственными предприятиями, акционерными и индивидуальными предприятиями.

В настоящее время укрупнение предприятий на аптечном рынке идёт повсеместно: в Московской, Ростовской, Нижегородской, Волгоградской областях и др. регионах страны. При этом отмечается следующая особенность на современном фармацевтическом рынке: в то время как происходит образование новых аптечных сетей, наметилась тенденция поглощения ведущими аптечными сетями менее крупных. Так, компания Natur Produkt приобрела московскую розничную сеть «Народная аптека», аптечную сеть «Мадлена» (Омская область); владельцы аптечной сети «Доктор Столетов» приобрели крупную краснодарскую аптечную сеть «Доктор W», «Аптечная сеть 36,6» приобрела в Нижегородской области сеть из 45 аптек «Нижегородский аптечный дом». Расширение своей деятельности (в том числе по регионам) объясняется организованной конкурентной борьбой за региональные рынки.

Таким образом, в нашей стране в связи с современными рыночными условиями наметилась тенденция укрупнения аптечных предприятий в аптечные сети, что возможно значительно повысит их конкурентоспособность.

#### **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.
3. Тригубович, Е. Кого поймали в сеть? Государственные аптеки Омска потеряли самостоятельность / Е. Тригубович // Фармацевтический вестник. Региональный выпуск. – 2004. – № 30 (351). – С. 15.

УДК 612.392: 615.035.4: 658.8

**Д.В. Степанов, И.Н. Андреева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение поведения потребителей биологически активных добавок к пище (БАД) на региональном уровне**

Рыночный механизм современной экономики предполагает активную роль потребителя в свободном выборе товара на рынке. Свобода выбора не всегда приводит к удовлетворению объективной физиологической потребности человека в товарах, но люди всегда в своем выборе ориентируются на индивидуальную систему предпочтений и в своем потребительском поведении ведут себя разумно [1].

Исходя из этого, нами было изучено поведение потребителей при выборе БАД к пище, реализуемых через аптечную сеть. Исследования были проведены с использованием методов социологического исследования: интервьюирования и анкетного опроса. Для обработки были отобраны 100 анкет, обеспечивших репрезентативность полученных данных.

В результате проведённого исследования установлено, что потребитель БАД на Кавказских Минеральных Водах неоднороден. Соотношение по полу составляет 70/30 в пользу женщин. Кроме того, возраст основных потребителей составляет 40±5 лет – до 35%, среди них служащие составляют 45%, рабочие – 19%. Велика доля потребителей БАД к пище среди пенсионеров – 24% от числа опрошенных.

По уровню дохода на каждого члена семьи респонденты распределились следующим образом: с доходами до 100\$ – 60%, т.е. БАД к пище в основном потребляют высокообеспеченные респонденты.

Все опрошенные нами респонденты проявляют заботу о своём здоровье, как о самом главном в своей жизни, но при этом 60% респондентов проявляют заботу о своём здоровье постоянно, а остальные 40% – по мере необходимости. При этом 66,6% опрошенных стараются вести здоровый образ жизни (занимаются спортом и употребляют профилактические препараты на основе «натуральных» компонентов). 33,4% стараются правильно питаться, контролировать своё эмоциональное состояние или прибегают к каким-либо другим «экзотическим» видам оздоровления.

При опросе было выявлено, что 95% опрошенных осведомлены о понятии БАД и правильно понимают этот термин, однако остаются ещё 5%, которые либо вообще не знают этого термина, либо неправильно понимают их назначение.

Отношение опрошенных к БАД распределяется следующим образом: 53,3% относятся к БАД положительно и не являются их противниками; 46,7% относятся к БАД настороженно и разделяются на две группы: 1) явных противников – 22,3% и 2) относящихся к ним с опаской – 24,4%. При этом видно, что те, кто относится к БАДам положительно понимают, для чего применяются БАДы, и указывают на применение с целью профилактики заболеваний, укрепления иммунитета или общеукрепляющего действия на организм, те же, кто относится к БАДам с опаской или явные их противники, считают, что люди, принимающие БАДы, являются «жертвами рекламы» или вообще не понимают, для чего они нужны.

Однако обе группы опрошенных показывают неплохое знание некоторых названий БАД и фирм изготовителей, часто встречающихся в СМИ, специальной литературе или в аптеках.

Затем, по ответам в опросе все респонденты разделились на две группы, которые принимали БАД хотя бы один раз в жизни – 80% и те, которые не принимали их ни разу – 20%. Для группы, которая не принимала БАД ни разу на этом опросе оканчивался. Та группа, которая принимала БАД, была подвергнута дополнительному опросу. Вследствие чего было выяснено, что после применения БАД у людей сложилось следующее мнение о БАД:

- положительно: эффективное средство, помогающее укрепить здоровье – 46,6%;
- отрицательное: результата никакого не было получено – 33,3%;
- другое: затруднялись ответить – 20,1%.

При этом 45% респондентов доверяют БАДам на основе растительных компонентов; 20% – на основе минеральных веществ; 25% – на основе продуктов моря.

Предпочтение по виду расфасовки БАД у респондентов следующим образом: таблетки и капсулы – 57,1%, настойки или жидкости с ложкой-дозатором – 14,3%, не имеет значения в каком виде – 28,6%.

Факторы, влияющие на выбор БАД респондентами, подразделяются следующим образом: уникальные свойства препарата – 71,4%, цена и производитель – 21,4%, рекомендации друзей и реклама в СМИ – 7,2%.

Но при этом респонденты согласились выделять из бюджета средства на БАД следующим образом: более 200 руб. – 26,6%, от 50 до 200 руб. – 53,4%, менее 50 руб. – 20%.

Таким образом, в результате проведённых социологических исследований выявлен основной портрет потребителя БАД к пище: женщины в возрасте от 31 до 50 лет, служащие с высоким доходом на одного члена семьи, которые стараются вести здоровый образ жизни. Предпочтение они отдают БАД к пище на основе растительных компонентов, предпочитая уникальные свойства препаратов, они готовы тратить от 50 до 200 рублей ежемесячно.

#### **Библиографический список**

1. Карагодин, В.П. Состояние и перспективы развития рынка биологически активных добавок к пище в России и за рубежом / В.И. Карагодин // *Экономический вестник фармации*. – 2001. – № 7. – С. 78-83.

УДК 614.27:615.2 / 3:001.4:658.6

**В.И. Телицын, С.А. Парфёйников, М.М. Хачатрян, В.В. Кулик, С.Ю. Кондратов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### **Ассортимент и ассортиментная политика аптечного учреждения**

Ассортиментная политика аптечного учреждения предполагает определённый набор планов и действий, подкреплённых экономически и направленными: на формирование ассортимента и его управление; на поддержа-

ние его конкурентоспособности за счёт высокого качества и потребительских преимуществ; на поиск оптимальных ассортиментных ниш (сегментов) рынка.

Разработка и осуществление ассортиментной политики требуют соблюдения следующих условий: чёткого представления о миссии аптечного учреждения; глубоких знаний о потребительских свойствах каждой номенклатурной позиции; хорошего знания рынка и характера его требований; наличия стратегии сбытовой деятельности; ясного представления о своих экономических возможностях, ресурсах в настоящее время и в перспективе [3].

В условиях необходимости всё более крупных финансовых ресурсов для решения снабженческо-сбытовой деятельности аптечного учреждения (оптовика, аптеки), неопределённости коммерческих результатов, требуется тщательная проработка всего комплекса вопросов, входящих в ассортиментную политику. Необходимо продуманное на длительную перспективу решение таких проблем, как: оптимизация ассортимента (номенклатуры) с учётом потребительских характеристик; обновление ассортимента с учётом жизненного цикла; соотношение «новых» и «старых» препаратов; выход на рынок с принципиально новыми лекарствами; выбор времени выхода на рынок с новыми лекарствами; своевременное прекращение закупок и реализация остатков номенклатуры, теряющей свои рыночные позиции.

Сущность планирования, формирования и управления ассортиментом заключается в том, чтобы своевременно предлагать определённую совокупность наименований лекарств, которые бы наиболее полно удовлетворяли потребности конкретных больных и одновременно обеспечивали экономическую стабильность учреждения [1].

В соответствии с законодательством в ассортиментной структуре аптечного учреждения могут быть только препараты, разрешённые к применению на территории России. Полный перечень зарегистрированных в России лекарственных средств содержит официальное издание Министерства здравоохранения и социального развития «Государственный реестр лекарственных средств», который периодически пересматривается и расширяется. В реестре содержится более 17 тысяч номенклатурных позиций. В торговой практике крупного оптовика содержится 3-4 тысячи номенклатурных позиций лекарств, а в аптеке и того меньше от 500 до 1,5 тысяч.

Формирование ассортимента – проблема конкретных номенклатурных позиций, определения соотношений между «старыми» и «новыми» препаратами. При формировании ассортимента обязательно учитываются цена, качество, сроки годности препаратов.

Формированию ассортимента предшествует разработка аптечным учреждением ассортиментной концепции. Она представляет собой построение оптимальной номенклатурной структуры, ассортиментного содержания, при этом за основу принимаются, с одной стороны, потребительские предпочтения врача, больного (сегментов рынка), а с другой – необходимость обеспечить наиболее эффективное использование финансовых и иных ресурсов [2].

Существует множество ассортиментных стратегий, однако среди аптечных учреждений можно выделить следующие: дифференциация, узкая специализация, диверсификация.

Система формирования ассортимента включает следующие основные моменты: определение текущей и перспективной потребности рынка по каждой ассортиментной позиции, в натуральном, стоимостном выражении, в групповом разрезе, анализе назначения лекарств врачами при различных нозологиях, их предпочтениях; оценка существующего ассортимента конкурентов и их ценовой, структурной политики; рыночная оценка ассортимента лекарств, выпускаемых производителями и предлагаемых оптовиками; решение вопросов о добавлении наименований лекарственных средств в действующий ассортимент, об исключении из него лекарственных средств из-за появления новых препаратов и изменений в уровне конкурентоспособности; рассмотрение вопроса о выходе на рынок с новыми препаратами, включая вопросы цен, рентабельности, сроков; проведение пробных продаж новых наименований лекарств в целях выяснения их приемлемости по основным показателям.

Процесс формирования и продвижения ассортимента не должен носить пассивный характер, необходимо проявлять активность в поиске, включении в свой ассортимент и продвижении каждой номенклатурной позиции на рынке, если в ней есть нужда и прогнозируется получение прибыли. Эту работу необходимо вести путём активного доведения до врачей разнообразной информации о препаратах, включённых в ассортимент аптечного учреждения и, прежде всего, рецептурного отпуска. Широкая реклама, наглядная информация должна быть организована и в самой аптеке по препаратам безрецептурного отпуска [1].

В условиях рынка, конкуренции нужно сделать всё, чтобы каждая ассортиментная позиция ждала своего потенциального больного в нужное время и в нужном объёме, а при реализации должно обеспечиваться получение прибыли. В этом будет суть рыночной ассортиментной политики аптечного учреждения.

#### **Библиографический список**

1. Теория и практика антикризисного управления / Базаров Г.З., Беляев С.Г. и др. – М.: Закон и право. ЮНИТИ, 1996. – 469 с.
2. Романов, А.Н. Маркетинг / Романов А.Н., Корлюгов Ю.Ю., Красильников С.А. – М.: Банки и биржи. ЮНИТИ, 1996. – 560 с.

3. Котлер, Ф. *Маркетинг в третьем тысячелетии: Как создать, завоевать и удержать рынок* / Котлер Ф.: Пер. с англ. – М.: ООО «Издательство АСТ», 2000. – 272 с.

УДК 339.138:615.225]:616.12-008.331.1

**Н.А. Титова, Т.Н. Коршикова**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Характеристика фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии**

Одной из наиболее актуальных проблем фармакоэкономики в кардиологии является оценка экономической эффективности лечения артериальной гипертонии (АГ) – одного из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющейся основным фактором риска развития ряда серьёзных сердечно-сосудистых осложнений, лечение которых требует больших денежных затрат, что обусловило актуальность проведения исследования по этой проблеме.

Поэтому целью нашей работы является фармакоэкономические исследования оказания медицинской помощи больным артериальной гипертонии, в том числе в пожилом и старческом возрасте на примере МУЗ «Городская больница № 1». Для достижения поставленной цели нами была разработана концепция этого исследования. В работе использовались следующие методы исследования: контент-анализ, вариационная статистика, корреляционно-регрессионный анализ.

На первом этапе нашего исследования была изучена заболеваемость системы кровообращения у населения Курской области и динамика обращаемости населения за стационарной помощью. Статистический анализ выявил тенденцию роста заболеваемости населения за период 1999-2003 гг. на 6,35%, который повлёк за собой рост количества пролеченных больных АГ на 35% и на 46,3% больных АГ пожилого и старческого возраста в стационаре МУЗ «Городской больницы № 1».

Экстраполяция тенденций прогнозирует дальнейший рост заболеваемости у населения системы кровообращения до 20016 чел., и количества пролеченных больных с АГ до 2905 чел, в том числе больных АГ пожилого и старческого возраста до 836 чел. в стационаре МУЗ «Городской больницы № 1» на 2005 г.

Рост заболеваемости обостряет проблему лекарственного обеспечения больных данной нозологии за счёт снижения бюджетного финансирования. Фармацевтический рынок России представлен широким спектром антигипертензивных лекарственных средств. С помощью контент-анализа официальных источников информации о ЛС сформирован ассортимент зарегистрированных в России антигипертензивных лекарственных средств, состоящий из 135 торговых наименований, входящих в 27 фармакотерапевтических групп. Наибольший удельный вес в данном перечне приходится на препараты зарубежного производства (88,9%), которые поставляются на Российский фармацевтический рынок (более 120 наименований ЛС) производителями из 22 стран мира.

Первое место в рейтинге стран-производителей занимает Германия, на долю которой приходится 20,7 % или 28 предложений. Второе место занимает Словения – 11,9% (16), на третьем месте Россия 11,1% (15), на четвертом месте Венгрия – 9,6% (13), пятое место занимает Югославия – 6,7% (9), шестое место занимает Франция – 5,2% (7), седьмое место – Австрия и Италия – 4,5% (6), восьмое место – Великобритания – 3,7% (5). Девятое место занимают Хорватия, Польша и Индия – 2,96% (4), десятое место занимает Швейцария, Македония, Турция, Чехия, Нидерланды, Испания – 1,48%, остальные 4 страны, указанные в рейтинге, занимают незначительный процент.

В ходе анализа была определена структура антигипертензивных лекарственных средств данного сегмента рынка, состоящая из 27 ФТГ. Наибольший удельный вес среди которых занимают: блокаторы «медленных» кальциевых каналов – 22,9%, АПФ блокаторы – 14,1%, β-адреноблокаторы селективные – 12,7%, диуретики – 6,7% и α-адреноблокаторы – 5,3%. При этом следует отметить, что лекарственные средства отечественного производства (11,1%) представлены следующими ФТГ: вазодилатирующие средства – 3,7%, блокаторы «медленных» кальциевых каналов – 1,59%, спазмолитические средства – 1,5%.

В результате анализа было установлено, что данный сегмент ЛС фармацевтического рынка сформирован в основном за последние девять лет. До 1990 г. ассортимент антигипертензивных средств был представлен в основном препаратами из следующих групп: β-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды. Появление и широкое использование ингибиторов АПФ, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, а также новых препаратов из различных фармацевтических групп приходится на 90-е годы. Только за период 1997-2001 гг. были зарегистрированы и предложены потребителю 33 новых наименования лекарственных средств. Коэффициент обновления ассортимента лекарственных средств данного сегмента составил 0,24.

Анализ структуры ассортимента по видам лекарственных форм показал, что он представлен исключительно готовыми лекарственными формами, преобладающая часть (86,6%) которых приходится на твёрдые лекарственные формы (таблетки, капсулы, драже). Доля жидких лекарственных форм составляет 12,59%, которые представлены растворами для инъекций, каплями.

Таким образом, современный фармацевтический рынок России характеризуется разнообразием препаратов отечественного и зарубежного производства. Их ассортимент позволяет лечебным учреждениям отобрать для закупок номенклатуру препаратов в соответствии с рекомендациями кардиологов, потребностями и финансовыми возможностями регионального здравоохранения.

#### **Библиографический список**

1. Дремова, Н.Б. *Методическое обеспечение фармакоэкономических исследований и экономической оценки технологий лечения конкретных заболеваний* / Н.Б. Дремова // *Фармакоэкономика в научных исследованиях и практическом здравоохранении: Материалы регион. конф. 27 февраля 2003 г.* – Курск: КГМУ, 2003. – С. 9-18.
2. *Методы фармакоэкономического анализа в кардиохирургии и кардиологии* / А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, С.Р. Гиляревский и др. // *Экономика здравоохранения.* – 2001. – № 11-12. – С. 50-52.
3. *Лабезник, Л.Б. Некоторые особенности течения и терапии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста* / Л.Б. Лабезник, С.Л. Постникова // *Сердечная недостаточность.* – 2001. – № 3. – С. 94-97.

УДК 615.32.036.8:616.31(470.638)

**А.Е. Трофименко, Т.И. Кабакова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Актуальные вопросы использования лекарственных средств растительного происхождения для лечения стоматологических заболеваний**

Проблема качества медицинской помощи, в частности стоматологической, в последнее время становится всё более актуальной. Она тесно связана с вопросами экономики, психологии, социологии, а также с другими проблемами практического здравоохранения. Современные условия – переход от чисто бюджетного к бюджетно-страховому финансированию, к рынку медицинских услуг, а также возможность практически свободно обращаться к мировому опыту в области управления здравоохранением – делают наиболее целесообразным обсуждение вопроса повышения качества стоматологической помощи населению [1,2,4].

По данным ВОЗ, более 50% населения планеты в возрасте старше 30 лет в той или иной степени страдают заболеваниями пародонта. Что касается Российской Федерации, то наблюдается высокий уровень основных стоматологических заболеваний: кариеса зубов и заболеваний пародонта [3,5].

Это обусловлено множеством факторов, среди которых социально-экономические, медицинские, экологические, а также различные региональные особенности – политическая обстановка, экономическое состояние регионов, финансовая обеспеченность населения. Помимо перечисленного, на распространение влияет то, что многие люди не соблюдают элементарных норм гигиены. Большинство населения плохо ухаживает за полостью рта или делает это неправильно и нерегулярно. Установлено, что 50% 12-летних детей нуждаются в обучении правилам гигиены полости рта, а 19% – в проведении профессиональной гигиены. Также важную роль играет регулярность посещения стоматолога. Более 1/3 больных не обращаются к стоматологу или делают это эпизодически.

Проведённый нами социологический опрос врачей стоматологических поликлиник и стоматологических отделений здравниц Кавказских Минеральных Вод, а также анкетирование стоматологических больных свидетельствуют о довольно широком использовании в стоматологической практике лекарственных средств растительного происхождения.

Нами был получен список лекарственных средств растительного происхождения, которые применяются при лечении различных стоматологических заболеваний. Всего он включает 71 наименование лекарственных растений. При ангулярном хейлите применяется 7 наименований, при различных воспалительных заболеваниях слизистой полости рта, таких как гингиво-стоматиты, острый и хронический афтозный стоматит, маргинальный периодонтит, герпетический стоматит, применяется 65 наименований. При гипертрофическом гингивите применяют 5 наименований, при гиповитаминозах – 13 наименований, при глосситах – 5 наименований. При грибковых поражениях врачи назначают 7 наименований. Для устранения запаха изо рта рекомендуются 11 лекарственных растений. При кариесе используются 16 наименований, при красном плоском лишае – 3. Лечение повреждений кожи лица и слизистой оболочки полости рта осуществляется 4 лекарственными растениями. При невралгии тройничного нерва используют 11 наименований. При генерализованном пародонтите применяют 46 растений, при периодонтите – 13, при пульпите используют 8 лекарственных растений. В терапии стоматитов применяют 7 наименований, при лечении трофических, длительно незаживающих язв, используют 15 наименований, при лечении хейлитов – 10.

Многие лекарственные растения применяются при нескольких патологиях. Так, алоэ древовидное применяется в терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, кариеса, невралгии тройничного нерва, генерализованного пародонтита и др. Календула лекарственная применяется при ангулярном хейли-

те, катаральном, язвенном, остром и хроническом афтозном стоматитах, маргинальном периодонтите, генерализованном пародонтите и др.

Стоматологами используются различные лекарственные формы. Так, в пародонтологии распространены масла из лекарственных растений. Например, облепиховое, лимонное, кедровое, пихтовое, миндальное, мятное. Широко применяются настойки, например, настойка календулы. Используются комбинированные препараты, включающие в свой состав несколько наименований лекарственных растений. К ним относится ротокан, в состав которого входят экстракты ромашки, тысячелистника и календулы.

Очень часто врачи рекомендуют применение лекарственных чаев в домашних условиях. Нередко больным предлагается не одно наименование растений, а несколько. Использование сборов в стоматологической практике даёт хорошие результаты. Нами проанализированы 19 сборов лекарственных растений, наиболее часто применяемых стоматологами. Так, при кровоточивости десен применяется три сбора в состав которых входят: ромашка аптечная, мята перечная, душица обыкновенная, крапива двудомная, шиповник коричный, тысячелистник лекарственный. Для устранения неприятного запаха изо рта рекомендуются сборы, включающие горичник русский, золотарник обыкновенный, полынь горькую, сосна обыкновенную.

Все приведённые данные были включены нами в методические рекомендации для фармацевтических работников, на которые получены акты внедрения.

#### Библиографический список

1. Алимский, А.В. Качественные показатели в стоматологии: действительно ли они отражают качество? / А.В. Алимский // *Новое в стоматологии*. – 1998. – № 7. – С. 3-5.
2. Ашуров, Г.Г. Основные организационные принципы разгосударствления стоматологической сети / Г.Г. Ашуров // *Стоматология*. – 1995. – № 3. – С. 77-79.
3. Данилова, Е.О. Социологическая оценка современного состояния стоматологической службы / Е.О. Данилова // *Проблемы социальной гигиены и истории медицины*. – 1997. – № 3. – С. 23-25.
4. Делендик, А.И. Изучение потребности населения в различных видах стоматологической помощи по данным анкетирования / А.И. Делендик // *Стоматология*. – 2000. – Т. 79, № 6. – С. 58-60.
5. Кудрявцева, Т.В. Возможные механизмы и уровни контроля качества стоматологической помощи населению / Т.В. Кудрявцева, Л.Ю. Орехова // *Стоматология*. – 2000. – Т. 79, № 2. – С. 43-44.

УДК 615.27.003.13:51:339.144

**И.Н. Тюренков, А.В. Федоров, А.Н. Голубев, Н.А. Голубев**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### Математические аспекты расчёта эффективности использования аптечной организацией оборотных средств при формировании товарных запасов

В работах [1,2] рассмотрены некоторые теоретические и практические вопросы повышения результативности использования финансовых средств аптечными предприятиями. В частности, проведён анализ влияния формулы формирования товарных запасов ( $TЗ$ ) и наценки на эффективность использования оборотных средств ( $ЭИОС$ ). В качестве коэффициента  $ЭИОС$  было предложено соотношение суммы средств в товарно-денежной массе и в резервном запасе (предупреждающем появление дефектуры) к сумме средств, первоначально вложенных на закупку аптечного товара. Рассмотрена также  $ЭИОС$  в зависимости от того, как используется получаемая прибыль от реализации аптечного ассортимента: идёт на покрытие текущих нужд организации или какое-то время остаётся в товарообороте, позволяя увеличивать закупки товара на условиях предоплаты или по факту поставки. Аналитические расчёты показывают, что коэффициент  $ЭИОС$  может колебаться в широких пределах от 0 до 10, в зависимости от того, в какие наименования аптечного ассортимента ( $НАА$ ) вложены оборотные средства при их обращении в течение месяца. Практическая технология этих расчётов сдерживается рядом факторов: поэтапной структурой алгоритма проведения анализа для каждой группы  $НАА$ , а в связи со сложностью и трудоёмкостью этого процесса – необходимостью достаточно высокой научной квалификации персонала. Автоматизация управления движением товара при поцикловом его приобретении и расширении товарно-денежной массы, закупаемой за собственные средства, позволила бы упростить эту технологию. Но для создания компьютерных программ, для проведения всех расчётов движения денежной и товарной массы необходим математический аппарат.

**Цель:** разработать математическую модель кинетики товарно-денежных масс при использовании предложенных нами ранее [1] формул формирования  $TЗ$ , в том числе и резервного накопления.

**Результаты:** исходными данными для расчета являются: сумма начального финансирования  $S$ , формула формирования  $TЗ$  и резерва ( $\Phi$ ):

$$\Phi = A + B \quad (1)$$

где  $A$  – количество дней, на которое формируется одноразовый (одноцикловый) запас товаров,  $B$  – количество дней, на которое рассчитан резерв.

В соответствии с формулой (1) долевые части суммы начального финансирования на обеспечение запаса и резерва товаров соответственно составят:

$$\alpha = \frac{A}{A+B}; \beta = \frac{B}{A+B} \quad (2)$$

при этом, естественно,

$$\alpha + \beta = 1 \quad (3)$$

и

$$\beta = 1 - \alpha, \quad \alpha + \alpha = 1 - \beta \quad (4)$$

Поцикловой алгоритм формирования товарных запасов  $U_{AI}$  и резервных накоплений  $U_{BI}$  приведён ниже. Видим, что в первом цикле сумма начального финансирования  $S$ , предназначенная для приобретения первых наименований аптечного ассортимента ( $HAA-1$ ), разделяется между запасом и резервом в соотношении  $\alpha + \beta$ , то есть  $S_{AI} = \alpha S$  и  $S_{BI} = (1 - \alpha)S$ . С учётом наценки  $H\%$  на товар величины товарно-денежной массы в запасе и резерве будут  $U_{AI} = \alpha p S$  и  $U_{BI} = \beta p S$ , и это равно  $(1 - \alpha)p S$  здесь обозначено:

$$p = (100 + H) / 100 \quad (5)$$

Во втором и каждом последующем цикле начальное финансирование запаса товарной массы  $HAA-1$  остаётся постоянным и равным  $S_{AI} = \alpha S$ ; товарно-денежная масса  $HAA-1$  в резерве, сформулированная первоначально, в дальнейшем не финансируется. Оставшаяся сумма оборотных средств первого цикла расходуется на приобретение следующего наименования аптечного ассортимента ( $HAA-2$ ); при этом она распределяется между запасом и резервом в том же соотношении  $(\alpha + \beta)$ , что и  $HAA-1$  в первом цикле.

Аналогичным путём формируются товарно-денежные запасы и резервы в третьем и каждом последующем циклах. Общим правилом является то, что вновь вводимое  $HAA$  финансируется в этом цикле как в оборотной, так и в резервной части, согласно формуле формирования (1). В дальнейшем дополнительного финансирования резервной части уже введенных в оборот  $HAA$  не производится.

Анализ структур получаемых математических зависимостей в широком диапазоне изменения числа циклов позволил установить обобщённый вид формулы для вычисления начального финансового вложения  $S$ , для приобретения очередного наименования аптечного ассортимента:

$$S1 = (k1q + k2q2 + k3q3 + \dots + kjqi-1)S \quad (6)$$

где обозначено:

$$q = \alpha(p - 1) \quad (7)$$

$k_1, k_2, k_3 \dots k_j$  – коэффициенты, соответствующие первому, второму, третьему  $j$ -му слагаемому в формуле (6). Первый коэффициент во всех случаях равен  $k_1 = 1$ ; каждый из последующих коэффициентов определяется по формуле

$$kj(i-2)(i-3)(i-4) \dots (i-j)/(j-1)! \quad (8)$$

где  $j$  – порядковый номер (индекс) коэффициента.

Зная начальное финансовое вложение в приобретение каждого  $HAA$ , найдём условное суммарное финансирование товарной закупки в  $i$  цикле из соотношения:

$$\sum Si = S1 + S2 + S3 + \dots + Si \quad (9)$$

где первое слагаемое равно  $S_1 = S$ , а последующие определяются зависимостью (6). Ввиду однотипности формул для  $S$ , при различных  $i$  уравнение (9) можно привести к виду:

$$\sum Si = (1 + \sum k1q1 + \sum k2q2 + \sum k3q3 + \dots + \sum rjqj-1)S \quad (10)$$

Значения коэффициентов  $\sum K_1, \sum K_2, \sum K_3 \dots \sum K_j$  оказались соответствующими обобщенной формуле:

$$\sum kj = [(i-1)(i-2)(i-3) \dots (i-j)]/j! \quad (11)$$

Результирующая товарно-денежная масса после  $i$  циклов составит:

$$U_i = pS(1 + \sum k_1 q + \sum k_2 q^2 + \sum k_3 q^3 + \dots + \sum k_j q^j - 1) \quad (12)$$

при этом оборотная её часть будет равна:

$$U_{Ai} = ap \sum S_i, \quad (13)$$

а резервное накопление

$$U_{Bi} = (1-a)U_i = (1-a)p \sum S_i \quad (14)$$

Практическая реализация товарооборота по предлагаемым формулам формирования (1) предусматривает выполнение следующего условия:

$$S_i = (A+B)V_i C_i \quad (15)$$

где  $A$  и  $B$  - параметры формулы формирования  $TЗ$ , (1),  $V_i$  - скорость реализации  $НАА$  (упаковки/день),  $C_i$  - стоимость одной упаковки  $НАА$ .

Сведения о параметрах  $V_i$  и  $C_i$  приведены в литературе [2]; принимая обозначение:

$$\sum V_i C_i = D_i \quad (16)$$

Из формулы (18) находим:

$$D_i = \frac{S_i}{A+B} \quad (17)$$

Величина  $D_i$  соответствует закупочной стоимости вновь вводимой партии  $НАА$ , гарантированно реализуемой за один день продажи в  $i$ -том цикле. В случае использования разноименных  $НАА$ , величина  $D_i$  находится суммированием отдельных произведений  $V_i C_i$ . Таким образом, определение величины  $D_i$  из формулы (20) решает вопрос о выборе типа и количества конкретных  $НАА$ , вводимых в товарооборот в различных его циклах.

Итак, результаты расчёта по номограммам позволяют оперативно находить основные компоненты процесса товарно-денежного оборота в аптечных предприятиях.

Есть основания полагать, что полученные в настоящей работе результаты в дальнейшем могут послужить основой для создания программного обеспечения компьютерного анализа эффективности использования финансовых средств, вложенных фармацевтическими предприятиями в различные наименования аптечного ассортимента.

#### **Библиографический список**

1. Тюренков, И.Н. Использование оборотных средств при формировании товарных запасов / И.Н. Тюренков // Новая аптека. - 2002. - № 9. - С. 35-39.
2. Тюренков, И.Н. Эффективность использования финансовых ресурсов аптечным предприятием (Практические аспекты) / И.Н. Тюренков // Новая аптека. - 2003. - № 1. - С. 26-37.

УДК 614.27:339.16]001.8(571.620-25)

**Г.А. Федоренко, Д.А. Жиденко**

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### **Исследование потребительских предпочтений при выборе аптечных учреждений**

Аптека – один из основных субъектов фармацевтического рынка России. Расширение розничной аптечной сети выдвигает на первый план стремление хозяйствующих субъектов завоевать доверие покупателей за счёт высокого профессионализма оказываемых фармацевтических услуг и культуры обслуживания. Данное направление является важным условием успешной работы предприятия в условиях усиливающейся конкуренции. Переход к рынку потребителей потребовал от хозяйствующих субъектов исследований потребительских предпочтений при выборе аптечных учреждений.

Нами проведены социологические исследования на базе 25 аптек г. Хабаровска различных форм собственности. Исследования проводились путём анкетирования посетителей аптек. Исследованиями было охвачено 1200 посетителей с целью изучения факторов, влияющих на выбор покупателями аптек. Исследовалось 15 факторов.

Результаты исследований показали, что при выборе аптеки для 69% потребителей определяющими являются ценовые параметры, 62% ориентированы на широту представленного ассортимента, около 50% опрошенных отдадут приоритет культуре и профессионализму аптечных работников. Для 45% посетителей большое значение имеет скорость обслуживания и удобное расположение аптечных учреждений.

Анализ посещаемости аптек показал, что наиболее часто аптеку посещают с целью приобретения готовых лекарственных средств – 91%, 9% посетителей обращаются за косметическими средствами и 50% приобретают другие товары аптечного ассортимента.

Анализ потребностей потребителей в информационных услугах показал, что способ применения и побочное действие интересует 51% посетителей, 47% акцентируют свои вопросы на качестве лекарственных средств, треть больных проявляет настойчивый интерес к механизму действия лекарственных средств. Большинство опрошенных хотели бы получать информацию по ассортименту и ценам на лекарственные средства в других аптеках – 47%, консультироваться по телефону со специалистом – 29%, пользоваться услугой доставки товара на дом – 28%, хотели бы приобретать медицинскую литературу 23% посетителей, пользоваться библиотекой такой литературы – 10%, выбирать и заказывать медикаменты через Интернет – 10%.

Качество обслуживания полностью устраивает 50% опрошенных, 5% опрошенных высказывают неудовлетворение общением с провизором, 88% опрошенных посетителей отдадут предпочтение крупным аптечным учреждениям. Свою последнюю покупку большинство опрашиваемых посетителей аптек совершили в ближайшей к месту жительства или работы аптеке – 75%. 14% посетителей пришлось обойти несколько аптек, и 11% совершили покупку после обращения в справочное бюро.

При выборе лекарственных препаратов для 72% посетителей аптек определяющим фактором является консультация врача, 60% ориентированы на консультацию и советы аптечного работника, в 23% случаев покупатель ориентируется на собственные знания.

Данные исследования позволяют говорить о том, что большинство хабаровчан отводит потреблению лекарственных средств значительную роль в своей жизни и, несмотря на ценовой приоритет, в выборе аптеки посетители большое внимание уделяют широте ассортимента, качеству и профессионализму обслуживания и возможности получить консультацию, т.е. прежде всего, вниманию к себе как к личности, поэтому предпочтение отдается аптекам, где имеется широкий ассортимент товаров и работают высоко профессиональные специалисты.

В настоящее время расширение аптечной сети, рост ассортимента лекарственных препаратов, повышение качества и профессионализма обслуживания вызвало обострение конкуренции на фармацевтическом рынке. Привлечение и удержание покупателей, в свою очередь, требует внедрения новых форм и методов обслуживания, а также расширение спектра предоставляемых услуг.

Пакет дополнительных услуг на фармацевтическом рынке г. Хабаровска представлен следующим образом: предоставление информации об ассортименте медицинских и фармацевтических товаров и ценах – 100%, первичные консультационные услуги (измерение артериального давления, температуры тела, роста, веса) – 23%, заказ по телефону – 80%, доставка товаров на дом – 23%, резервирование (предварительный заказ) лекарственных средств – 100%. 90% аптек имеют удобный режим работы, проведение дней здоровья практикуется в 10% аптек.

Проводимые исследования показали несоответствие объема предлагаемых услуг на фармацевтическом рынке г. Хабаровска уровню потребности посетителей аптек. Ограниченность пакета предлагаемых аптечными учреждениями дополнительных услуг упирается, главным образом, в нехватку финансовых ресурсов и ограниченность площадей.

В современных условиях успех продаж товаров народного потребления во многом определяется уровнем организации торгового процесса, широтой внедрения в практику работы принципов и методов мерчандайзинга.

На фармацевтическом рынке г. Хабаровска 80% исследуемых аптек широко используют в своей работе элементы мерчандайзинга, 20% только начинают осваивать методы и принципы этого направления, что в первую очередь объясняется невысоким уровнем подготовки персонала к организации торгового процесса.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы: основными критериями выбора покупателями аптечного учреждения являются: доступные цены, качество товаров аптечного ассортимента, широта ассортимента, внимательное отношение, возможность получения консультации аптечного работника, быстрое обслуживание, удобное место расположение. Учитывая эти критерии, а также внедряя новые формы и методы обслуживания, расширяя спектр предоставляемых услуг, активно используя методы мерчандайзинга, можно создать высококонкурентное, а, следовательно, и высоко rentable предприятие, полностью удовлетворяющее запросы населения в медицинских и фармацевтических товарах и услугах.

УДК 614.27:339.13]001.8(571.6)

*Г.А. Федоренко, П.А. Осипов, Н.Г. Федоренко*

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

**Анализ ассортимента аптечных товаров на фармацевтическом рынке  
Дальневосточного региона**

Аптечный сегмент был и остаётся основной составляющей фармацевтического рынка. Именно здесь наиболее чётко видны результаты работы всех его участников, обеспечивающих продвижение товаров от производителя к потребителю.

Основной результат, на который направлены всеобщие усилия, это формирование стойкого потребительского предпочтения у покупателя и как следствие – рост объёма рынка.

Лекарственные препараты перестали быть дефицитным товаром, и сегодня всё более актуальным становится поиск разумного соотношения между «ограниченными ресурсами и безграничными потребностями», что в свою очередь требует рационального использования имеющихся средств. Насущная задача аптек – иметь в ассортименте не только полный перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, но и расширить в рамках экономической целесообразности номенклатуру лекарственных препаратов.

Основными задачами ассортиментной политики аптек являются:

1. удовлетворение запросов потребителей,
2. завоевание новых покупателей,
3. оптимизация финансовых результатов предприятия.

Анализ структуры ассортимента показал значительную положительную динамику роста доли импортных препаратов по отношению к отечественным во многих крупных аптеках это соотношение приближается к показателю 2:1.

Вакуум, образовавшийся за счёт ухода с рынка многих импортных препаратов после кризиса 1998 года, который отечественная промышленность оказалась не в состоянии заполнить (так как доля отечественных препаратов, по сравнению с докризисным периодом, выросла всего на 22%, в то время как доля импортных препаратов в натуральном выражении сократилась на 49%), постепенно ликвидируется за счёт возвращения уровня предложения импортных лекарственных средств аптечными учреждениями к докризисным значениям. Удельный вес импортных лекарственных препаратов растёт практически по всем основным фармакотерапевтическим группам.

По отечественным производителям отмечается устойчивый рост только по группе биологически активных добавок. Однако этой группе соответствует самый высокий показатель обновления ассортимента. Многие представители этой группы, не успев появиться, навсегда исчезают из ассортимента аптек. Проведённые нами социологические исследования позволяют предположить, что основной причиной сложившейся ситуации является сомнительная эффективность БАДов и несоответствие результатов их использования рекомендациям по применению.

В ходе исследований нами систематизирован ассортимент лекарственных средств по 46 фармакотерапевтическим группам, включающий в себя от 2600 до 4500 торговых наименований. Далее определена внутригрупповая структура ассортимента. На долю пяти основных фармакотерапевтических групп – лидеров продаж приходится 35,2% от общего ассортимента лекарственных препаратов, представленных в аптечных учреждениях Дальневосточного региона.

Наибольшее представительство в ассортименте аптек имеют лекарственные препараты из группы НПВС – 492 наименования, что составляет 10% от общего ассортимента товаров, представленных в торговых залах аптек. Группу антибактериальных препаратов представляют 360 наименований при удельном весе в ассортименте аптек 7,4%. Группу сердечно-сосудистых лекарственных средств представляет 341 препарат, при удельном весе в 7,0% от всего ассортимента.

Группа витаминов насчитывает 268 торговых наименований, что составляет 5,5% от общего ассортимента лекарственных средств. Пятерку лидирующих фармакотерапевтических групп замыкают лекарственные средства для лечения заболеваний органов дыхания, представленные 253 торговыми наименованиями при удельном весе 5,2%.

Анализ динамики развития ассортимента аптек за последние 3 года показал, что значительное увеличение количества наименований в группе НПВС (на 256 в абсолютных показателях и в 2,5 в относительных) позволило этой группе препаратов опередить группы антибактериальных и сердечно-сосудистых средств, занимавших ранее I и II места в ассортименте дальневосточных аптек (прирост в данных группах препаратов составил 18 и 16 % соответственно). По-прежнему в пятерке лидеров уверенно держатся витамины (номенклатура увеличилась в 1,5 раза) и средства для лечения заболеваний органов дыхания (количество торговых наименований увеличилось в 2 раза), хотя и поменялись между собой местами. По результатам проведённых исследований, лидерами продаж в натуральных показателях внутри указанных групп оказались «Фервекс» в порошках № 8, «Ген-

тамицин» в растворе 4% в ампулах по 2 мл № 10, «Анаприлин» в таблетках по 40 мг № 50, «Дуовит» № 40 и «Бронхолитин» сироп 125 мл, представленные в ассортименте более 90% аптек.

Наименьший уровень представительства на дальневосточном рынке нами отмечен в следующих фармако-терапевтических группах:

- лекарственные средства для лечения простатита (8 наименований),
- бактериальные препараты (10 наименований),
- противорвотные препараты (12 наименований),
- противодиабетические (21 наименование),
- противосудорожные (21 наименование).

Учитывая первостепенное влияние на потребление лекарственных средств такого фактора, как заболеваемость, нами проведён анализ показателей заболеваемости по отчётным материалам органов управления здравоохранения Дальневосточного федерального округа.

Уровень общей заболеваемости взрослого населения Дальневосточного федерального округа в 2000-2003 гг. находился в пределах от 830,8 на 1000 взрослых в Еврейской автономной области до 1453,5 – в Корякском автономном округе. В 2-х субъектах Корякском АО и Сахалинской области уровень общей заболеваемости взрослого населения превышает средние показатели по РФ.

В структуре общей заболеваемости взрослого населения на первом месте находятся болезни органов дыхания, далее следуют болезни системы кровообращения, болезни мочеполовой системы, болезни костно-мышечной системы, инфекционные и паразитарные болезни.

Наибольшую долю в структуре общей заболеваемости у детей Дальневосточного федерального округа (как и в целом по РФ) занимают болезни органов дыхания. Практически по всем территориям отмечается рост общей заболеваемости от 6 до 12 основных классов заболеваний.

Сравнительная оценка динамики изменения показателей заболеваемости и ассортимента аптечных учреждений показала, что развитие торгового ассортимента аптек не соответствует сдвигам, происходящим в структуре заболеваемости обслуживаемого населения.

Сравнительный анализ развития ассортимента и показателей работы аптечных организаций свидетельствует о неуклонном росте объёма продаж товаров аптечного ассортимента. В то же время, по многим аптечным учреждениям отмечаются негативные экономические последствия, связанные со значительным расширением ассортимента. Увеличение товарных запасов, снижение оборачиваемости не способствуют росту результатов деятельности аптечных организаций.

Проведённые исследования показывают положительную динамику расширения ассортимента аптек, свидетельствуют об их неоднозначных последствиях для результатов работы аптечных организаций и необходимости совершенствования различных направлений работы аптек в рамках ассортиментной политики.

УДК 614.27:339.1

**Г.А. Федоренко, Н.А. Хотиль, Ю.М. Хотиль**

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Муниципальное унитарное предприятие ЦРА № 29, г. Спасск-Дальний

### **Современные аспекты развития муниципального аптечного предприятия в условиях фармацевтического рынка**

В г. Спасске-Дальнем и Спасском районе Приморского края государственная аптечная служба представлена Муниципальным унитарным предприятием «Центральная районная аптека № 29».

Город Спасск-Дальний – крупнейший центр строительной индустрии Приморья с развитой цементной промышленностью, является крупным железнодорожным узлом. Численность населения – 53,9 тыс. чел. Спасский район специализируется в основном на сельскохозяйственной деятельности, занимаемая площадь 420,5 кв. м, количество жителей – 29,5 тыс. чел.

МУП «ЦРА № 29» оказывает фармацевтическую помощь населению и лечебно-профилактическим учреждениям города и района наряду с 9 частными аптечными предприятиями. Среднее число жителей, обслуживаемых одним аптечным учреждением в г. Спасске-Дальнем, составляет 4,15 тыс. человек, по району – 3,68. По России данный показатель за годы рыночных реформ сократился с 10 тыс. чел. до 2-х тыс. чел. Среднедушевое потребление составляет 28,5 долларов, что ниже показателя в развитых странах в 10-20 раз.

МУП «ЦРА № 29» включает в себя 13 филиалов (аптеки, аптечные пункты, магазин «Оптика»). Численность работающих – 97 человек, в том числе специалистов 52 человека. Отдалённость филиалов – от 1,5 до 100 км.

Обеспечение фельдшерско-акушерских пунктов через МУП «ЦРА № 29» осуществлялось до 2001 года. Число ФАПов, обслуживаемых аптекой, сократилось с 30 до 3-х, в связи с их обеспечением через частные

структуры по распоряжению главного врача Центральной районной поликлиники. Подобные примеры недобросовестной конкуренции с использованием административных ресурсов чаще негативно сказываются на качестве лекарственной помощи, так как отдельные представители фармацевтического бизнеса уходят в сельскую местность преимущественно для реализации через мелкорозничную сеть своей не всегда качественной продукции.

Обострение конкурентной борьбы за фармацевтический рынок потребовало от МУП «ЦРА № 29» активизации работы по всем направлениям деятельности. На основе углублённого анализа результатов работы структурных подразделений предприятия были приняты важные, порой непопулярные управленческие решения. заново выстроена организационная структура управления предприятием, полностью автоматизирована система внутрихозяйственного учёта, позволяющая оперативно принимать управленческие решения по всем вопросам внутрифирменного планирования и контроля. Создана система постоянного мониторинга показателей работы структурных подразделений предприятия, обеспечивающая их гибкость и мобильность в условиях динамично развивающегося фармацевтического рынка.

Ключевым звеном на всех этапах проводимых преобразований является человеческий фактор. Активное обучение всех категорий работников позволило создать команду профессионалов, способную решать самые сложные задачи. Более 50% специалистов имеют квалификационные категории, что является важным элементом морального и материального стимулирования работников.

На фоне происходящих в стране сложных экономических преобразований МУП «ЦРА № 29» сумела сохранить и расширить свою аптечную сеть, сохранить коллектив и создать новые рабочие места, обозначить свою нишу на рынке, обрести свой «имидж» и влияние.

Согласно данным статистики на долю МУП «ЦРА № 29» приходится 76% фармацевтического рынка обслуживаемого региона. В активе предприятия – широкий ассортимент, высокий уровень сервиса, развитая сеть филиалов, способность оперативно реагировать на меняющиеся потребности населения и лечебно-профилактических учреждений, достаточно приемлемый уровень цен.

В настоящее время МУП «ЦРА № 29» – это одно из лучших муниципальных предприятий города, одна из лучших муниципальных аптек Приморского края, хорошо известна среди фармацевтических кругов своими передовыми технологиями и социальной активностью.

За последние 5 лет прослеживается положительная динамика роста товарооборота практически по всем филиалам и в целом по предприятию. На долю ЦРА № 29 приходится 35% товарооборота предприятия. Закупка всего аптечного ассортимента осуществляется централизованно ЦРА № 29. Доставка в филиалы производится централизованно посредством «кольцевого завоза».

Вопросами изучения спроса, формирования ассортиментной и товарной политики, снабжения, ценообразования занимается отдел маркетинга. Изучение факторов формирующих спрос и потребление товаров аптечного ассортимента позволяет оперативно реагировать на структурные изменения фармацевтического рынка, максимально полно удовлетворять потребности населения и ЛПУ в лекарственных препаратах и изделиях медицинского назначения, сформировать широкий круг постоянных клиентов, успешно решать другие стоящие перед предприятием задачи.

В структуре заболеваемости в городе на первом месте устойчиво стоит группа заболеваний органов дыхания по причине загрязнения воздушного бассейна цементной промышленностью увеличилось число случаев травматизма, туберкулёза, гепатита А и других инфекционных заболеваний.

Расширение фармацевтического рынка в сторону увеличения ассортимента реализуемых товаров и количества оптовых посредников позволяет перейти от рынка производителей к рынку потребителей. Осваивая закупочную логистику, предприятие определило перечень критериев при выборе поставщиков. Основными из них являются качество продукции, сроки поставки, широта ассортимента, гибкая ценовая политика и другие. Выстраивая рейтинг поставщиков, предприятие существенно сократило их количество, так, если на долю 10 ведущих поставщиков в 2000 году приходилось 47,8% поставок, то в 2004 году их доля в поставках увеличилась на 30%.

Монополизация оптового рынка требует активного совершенствования форм и методов работы его хозяйствующих субъектов. Стратегия на долгосрочное взаимовыгодное сотрудничество привела к активному внедрению в практику работы вычислительной техники. Развитие интернет-технологий позволило широко использовать электронный заказ при формировании товаропроводящей сети, сократить сроки поставок, повысить качество исполнения заказов и уровень лекарственного обеспечения потребителей.

Одним из перспективных направлений использования ПК является автоматизация рабочих мест от работника первого стола до руководителя предприятия, что позволяет поднять на качественно новый уровень управления ассортиментом аптечной сети, товарными запасами, финансовыми потоками.

Предприятие сумело увеличить ассортимент реализуемых товаров с 2 до 4,5 тыс. наименований, обеспечить ежегодный рост товарооборота более чем на 30%, сохранить уровень реализованных торговых наложений и ускорить оборачиваемость товарных запасов. Соотношение зарубежных и отечественных лекарственных средств составляет 2:1.

Автоматизированный учёт движения товаров позволяет использовать современные технологии управления ассортиментом, ABC- и VEN-анализ, которые формируют экономические приоритеты ассортиментной политики.

В последние годы отмечается тенденция роста ассортимента и продаж БАДов и других парафармацевтических товаров с 1,7 до 4,2% от общего объёма продаж. В то же время отмечается высокая подвижность ассортимента БАДов, который обновился менее чем за 3 года на 84%. Это свидетельствует о сомнительной эффективности многих товаров данной группы.

Расширение ассортимента товаров безрецептурного отпуска требует от аптечных учреждений активного внедрения в практику работы основных принципов мерчандайзинга. Модернизация торгового зала, обучение специалистов в области техники продаж, усовершенствование витринных экспозиций и организации рабочих мест работников первого стола являются важными слагаемыми успеха предприятия в месте продаж. Основной стратегической линией дальнейшего развития предприятия является обеспечение роста продаж товаров аптечного ассортимента при высоком уровне лекарственного обслуживания с использованием современных технологий.

#### **Библиографический список**

1. Пригожин, А.И. Методы развития организаций / А.И. Пригожин. – М.: МЦФЭР, 2003. – 864 с.
2. Миротин, Л.Б. Логистическое администрирование / Миротин Л.Б., Чубуков А.Б., Таубаев Ы.Э. – М.: Экзамен, 2003. – 480 с.
3. Сергеев, В.И. Логистические системы мониторинга цепей поставок / Сергеев В.И., Сергеев И.В. – М.: ИНФРА-М, 2003. – 172 с.
4. Пауков, С.В. Искусство продажи медикаментов / С.В. Пауков. – М.: МИА, 2003. – 208 с.

УДК 615.1.281:616.71-018.1.46-002+616-082

**Н.В. Федорова, Л.Н. Геллер, Г.Г. Раднаев, О.В. Машукова**

**Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск**

**Иркутская государственная областная детская клиническая больница, г. Иркутск**

### **Фармакоэкономическое обоснование рациональной тактики антибиотикотерапии острого гематогенного остеомиелита в условиях многоуровневой системы оказания медицинской помощи**

Реформы в области здравоохранения затрагивают, прежде всего, вопросы финансового обеспечения этой сферы социального обеспечения. Вновь создаваемая законодательная база ставит своей целью приведение возможностей ЛПУ к территориальным особенностям.

Говоря о возможностях ЛПУ в современных условиях, следует понимать внедрение многоуровневости (многоэтапности) системы организации медицинской помощи с научным экономическим обоснованием используемых технологий с оценкой их эффективности. Внедрение многоуровневой системы требует пересмотра организации и управления медицинского обслуживания, финансирования материально-технического и лекарственного обеспечения и оплаты медицинских услуг.

Введение многоуровневой системы предполагает приведение базы ЛПУ в соответствие с требованиями стандартов на каждом этапе и дифференцированного подхода к использованию лекарственных препаратов на каждом из этих этапов. Механизм организации многоуровневой системы медицинской помощи и лекарственного обеспечения включает [1]:

- проведение анализа состояния здоровья населения;
- оценку организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения;
- анализ систем управления и финансирования здравоохранения субъекта федерации и муниципальных образований;
- установление стратегических целей, задач, приоритетов в развитии здравоохранения, деятельности лечебно-профилактических и аптечных учреждений;
- определение реальной потребности в медицинских услугах, лекарственных средствах и изделиях медицинского назначения на основе экспертной оценки;
- оптимизацию сети и структуры учреждений здравоохранения и лекарственного обеспечения в условиях реализации государственного (муниципального) заказа;
- внедрение эффективной системы оплаты медицинских услуг с учётом стоимости медикаментов и изделий медицинского назначения;
- внедрение методов оплаты труда в зависимости от трудозатрат персонала.

Этапность оказания медицинской помощи существовала и ранее, однако из-за отсутствия фармакоэкономических подходов не были разработаны финансовые критерии для каждого этапа, наблюдалось «распыление» бюджетных средств.

Научный анализ результатов применения лекарственных средств концентрирует внимание на решении вопроса: во что обходится пациенту, медицинскому учреждению и /или обществу желаемый результат лечения? Специфика антибактериальных препаратов заключается в том, что их выбор при назначении пациенту обусловлен степенью их эффективности относительно предполагаемого возбудителя заболевания и патогенеза заболевания, то есть рациональный выбор схемы антибиотикотерапии является ситуационно зависимым.

Исходя из этого, для антибиотиков целесообразно проводить фармакоэкономическую оценку затрат на один метод лечения без сравнения его с каким-либо другим, то есть с помощью анализа всех издержек против конкретной болезни.

Полученная в ходе такого анализа информация может оказаться полезной в перспективе «плательщик», в качестве которого выступают, например, страховая компания, ЛПУ или органы социальной защиты, для определения финансового бремени болезни.

Наиболее быстрым и эффективным для этой цели представляется метод моделирования, предусматривающий использование дизайна применительно к этиологическим или патогенетическим факторам заболевания. Это оправдано тем, что сравнительная оценка стоимостей лечения и эффективности его в ходе клинических испытаний относительно антибиотиков затруднена, поскольку проведение её требует значительных временных затрат, что, в конечном итоге, искажает результаты исследования главным образом за счёт возможного развития резистентности микроорганизмов.

Использование метода моделирования оправдано и в случае появления на региональном фармацевтическом рынке новых антибиотиков, когда следует оперативно оценить финансовые затраты при их использовании против конкретной болезни [2].

Практические врачи не всегда руководствуются схемами лечения, сочетающими в себе этиотропную направленность и ассортиментные возможности регионального рынка, хотя в последнее время в печати публикуются материалы, где метод моделирования рациональных схем лечения предлагается в качестве базисного при планировании тактики лечения.

Нами были проведены научные разработки, касающиеся создания модели рациональной антибиотикотерапии в условиях многоуровневой системы оказания медицинской помощи детям с острым гематогенным остеомиелитом (ОГО).

На первом этапе этого исследования были определены наиболее распространённые патогенные микроорганизмы, инициирующие инфекционный процесс в организме, во взаимосвязи с возрастными категориями детей.

Так, основным возбудителем болезни до настоящего времени остаётся золотистый или гноеродный стафилококк (*S. aureus*). Частота его в том числе MRSA в бактериологическом спектре по данным отечественных и зарубежных авторов колеблется в пределах 65-90% [3,4]. Характерным для педиатрической практики возбудителем ОГО является *S. ruogenes*.

За последние годы отмечается рост удельного веса грамотрицательной флоры: протей с 4,7 до 16,4%, синегнойной палочки с 3,8 до 11,3%, а также их ассоциации со стафилококком [5]. У детей до 5-ти лет в 10% случаев этиологическим агентом является *H. influenzae* тип В [3,4]. Бактероиды и грибы в качестве возбудителей встречаются редко.

Патогенетически выделяют три клинические формы течения болезни:

- токсическая форма, которая характеризуется внезапным началом и молниеносным развитием заболевания, крайне тяжёлым течением с преобладанием общих септических проявлений (потерей сознания, адинамией), а также лихорадкой. Клинические проявления со стороны костей и мягких тканей не успевают сформироваться, так как большинство пациентов погибает к исходу 1-3 суток.
- септико-пиемическая форма наблюдается у 40% пациентов: начало острое с внезапным резким ознобом температурой до 39°C и выше (ремитирующий характер). Преобладают общие симптомы интоксикации и признаки тяжёлого септического состояния. Наблюдается выраженный лейкоцитоз с резким сдвигом формулы влево (появление юных форм лейкоцитов) и анемия. Вскоре в поражённой конечности появляется острая боль, сопровождающаяся рефлекторным сокращением мышц (полусогнутое положение). В последующие 1-2 суток появляются признаки воспаления мягких тканей. К исходу второго дня формируется субпериостальный абсцесс, на 5-7 сутки в области поражения появляется флюктуация (межмышечная флегмона). Рентгенологические признаки остеомиелита проявляются у маленьких детей через 3-5 дней от начала заболевания, а в более старшем возрасте – через 12-15 дней.
- местноочаговая форма отличается более лёгким началом и стабильным течением заболевания. При этом местные воспалительные явления преобладают над общими симптомами, воспалительный процесс не всегда разрешается нагноением, а рентгенологическая картина может запаздывать.

На втором этапе, исходя из приведенной этиопатогенетической структуры ОГО, были разработаны возможные схемы антибактериальной терапии.

Как показали результаты, антибактериальная терапия неспецифического гематогенного остеомиелита отличается разнообразием по арсеналу применяемых препаратов в зависимости от тяжести инфекционного процесса. Так, например, в случае, когда возбудителем заболевания выступает *St. pyogenes*, препаратами выбора являются (табл. 1).

**Таблица 1 – Препараты выбора для лечения при *S. pyogenes* в зависимости от патогенеза и их стоимость**

Препараты	Форма выпуска	Цена за ед. измерения
I. Бензилпенициллин	фл. 1 млн ЕД	2-80
Ампициллин	фл. 0,5	3-89
II. Цефуроксим	фл. 0,75	101-00
Цефтриаксон	фл. 1,0	94-66
III. Цефепим	фл. 0,5; 1,0	440-00
Имипенем (тиенам)/	фл. 0,5	673-00
Меропенем	фл. 0,5; 1,0	758-00/1495-00
IV. Линезолид (зивокс) (при аллергии на бета-лактамы)	фл 2 мг/мл-300 мл	2020-00
Клиндамицин	амп. 300мг/2мл	61-32
V. Офлоксацин/Пефлоксацин + Амикацин – (по жизненным показаниям для детей старшей возрастной группы)	амп. 400 мг/5 мл	31-48
	фл. 0,5	19-75

Даже без проведения рутинных расчётов, очевидно, что стоимость антибактериальной терапии во всех пяти случаях резко различается и фармакоэкономическую оценку целесообразно проводить только в пределах отдельно взятой группы. Вместе с тем, данное ранжирование препаратов относительно совпадает по стоимости с комплексом лечебных процедур, необходимых при лечении ОГО в зависимости от тяжести заболевания.

Как следует из изложенного, общая стоимость лечения ОГО значительно варьирует. Поэтому тактику лечения таких детей необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи со статусом ЛПУ: его материально-техническим оснащением, квалификационными возможностями медицинского персонала, механизмами и объемами финансирования, что позволит разработать наиболее оптимальный формулярный перечень для соответствующего ЛПУ.

**Библиографический список**

1. Синцов, К.Г. Фармакоэкономический анализ использования антибиотиков цефалоспоринового ряда в условиях многоуровневой системы оказания медицинской помощи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / К.Г. Синцов. – Пермь, 2004. – 21 с.
2. Белобородова, Н.В. Современные экономичные режимы антибиотикотерапии в педиатрии и детской хирургии / Н.В. Белобородова, О.Г. Аксенова, В.П. Фисенко // Детская больница. – 2001. – № 3(5). – С. 47-52.
3. Рахимова, Г.Н. Микрофлора и антибиотикограмма в процессе лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / Г.Н. Рахимова // Актуальные проблемы костно-суставного туберкулеза и гематогенного остеомиелита у детей. – Ташкент, 1989. – 66-67.
4. Остеомиелит / Акжигитов Г.Н., Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г., Юдин Л.Б. – М., 1986. – 205 с.

УДК 616.89

**А.А. Хайбуллина, Г.Ф. Лозовая**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

**Выбор целевых сегментов рынка и определение факторов, влияющих на потребление лекарственных препаратов при санаторно-курортном лечении**

Санаторно-курортная система Республики Башкортостан является одной из лучших в России, которую сегодня представляют более 200 оздоровительных учреждений. Правительство Республики Башкортостан придаёт огромное значение сохранению и развитию санаторно-курортной отрасли, имеющей социальную направленность. В рамках реализации «Программы развития санаторно-курортной системы Республики Башкортостан на 2002-2010 годы» широко проводится работа по развитию материально-технической базы здравниц, внедрению новых технологий, учёта и рационального использования природных лечебных факторов. Разработана единая республиканская программа научных исследований в области курортологии [1]. Неотъемлемой частью санаторно-курортного лечения является совершенствование организации лекарственного обеспечения с учётом со-

временных требований. Вместе с тем до настоящего времени не сформирован единый научный системный подход в области управления лекарственным обеспечением санаторно-курортных больных в Республике Башкортостан.

С целью разработки методических подходов к рациональному использованию лекарственных препаратов, назначаемых для профилактики заболеваний и реабилитации больных в санаторно-курортных условиях Республики Башкортостан нами были проведены маркетинговые исследования и сегментирование рынка потребителей лекарственных препаратов на примере санатория «Зеленая роща» [2]. Анализ показал, что в санатории «Зеленая роща» действуют уникальные в Уральском регионе специализированные отделения по долечиванию больных, перенёсших острый инфаркт миокарда, после аортокоронарного шунтирования, операций на сердце (отделение кардиореабилитации) и отделение для долечивания больных, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения (отделение нейрореабилитации), а также кардиологическое и терапевтическое отделения. Для более детального изучения с целью совершенствования лекарственного обеспечения санаторно-курортных больных нами были выделены в качестве целевых сегментов пациенты двух первых отделений, в которых наряду с природными ресурсами наиболее широко применяется фармакотерапия.

Для определения факторов, влияющих на заболеваемость и потребление лекарственных средств для лечения и реабилитации санаторно-курортных больных, нами проведены исследования историй болезни пациентов и статистические данные санатория «Зеленая роща» за 2001, 2002 и 2003 годы в отделении кардиореабилитации и за 2003 год в отделении нейрореабилитации (отделение было создано только в конце 2002 года).

Изучение контингента больных показало, что количество мужчин, пребывающих на лечении в санатории «Зеленая роща» в отделении кардиореабилитации значительно больше, чем женщин. Результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Зависимость заболеваемости от пола**

Пол	2001 г.		2002 г.		2003 г.	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
Мужчин	1108	78,36	1197	79,96	1525	79,43
Женщин	306	21,64	300	20,04	395	20,57
Итого:	1414	100,00	1497	100,00	1920	100,00

Для разработки профилактических мер по предотвращению заболеваемости нами выявлен возрастной риск-фактор. Установлена прямая зависимость заболеваемости сердечно-сосудистой системы от возраста в санатории «Зеленая роща». Результаты исследований в отделении кардиореабилитации за 2001, 2002, 2003 гг. представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Зависимость заболеваемости от возраста**

Возраст	2001 г		2002 г		2003 г	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
До 30 лет	14	0,99	16	1,07	26	1,35
От 30 до 40 лет	112	7,92	108	7,21	109	5,68
От 40 до 50 лет	566	40,03	526	35,14	604	31,46
От 50 до 60 лет	432	30,55	539	36,01	757	39,43
Старше 60 лет	290	20,51	308	20,57	424	22,08
Итого:	1414	100,00	1497	100,00	1920	100,00

Анализ подтверждает, что путёвки распределяются всем возрастным группам населения, а пик заболеваемости сердечно-сосудистой системы приходится на возраст от 40 до 60 лет.

Зависимость заболеваемости от социального статуса в отделениях кардиореабилитации имеет следующие параметры, которые представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, путёвки распределяются всем слоям населения, и прослеживается связь заболеваемости, которая доминирует у служащих и рабочих за исследованный период.

Методом обычных средних определён сезонный пик заболеваемости для создания оптимальной лекарственной базы в санатории. Результаты исследования в санатории «Зеленая роща» в отделении кардиореабилитации представлены в табл. 4.

В результате исследования было установлено, что наибольший пик заболеваемости среди пациентов санатория «Зеленая роща» в отделениях кардиореабилитации представляет I и IV кварталы.

Таблица 3 – Зависимость заболеваемости от социального статуса

Социальный статус	2001 г		2002 г		2003 г	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
Служащие	482	34,09	498	33,27	571	29,74
ИТР	161	11,39	142	9,49	113	5,89
Рабочие	471	33,31	600	40,08	890	46,35
Колхозники	56	3,96	31	2,07	49	2,55
Пенсионеры	201	14,21	190	12,69	244	12,71
Неработающие	27	1,91	18	1,20	37	1,93
Прочие	16	1,13	18	1,20	16	0,83
Итого:	1414	100,00	1497	100,00	1920	100,00

Таблица 4 – Зависимость заболеваемости от времени года

Сезоны	2001 г		2002 г		2003 г	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
I квартал	386	27,30	328	21,91	464	24,16
II квартал	336	23,76	335	22,38	480	25,00
III квартал	332	23,48	395	26,39	450	23,44
IV квартал	360	25,46	439	29,32	526	27,40
Итого:	1414	100,00	1497	100,00	1920	100,00

Исследования, проведённые нами за 2003 год в отделении нейрореабилитации в санатории «Зеленая роща», показали, что количество мужчин, пребывающих на лечении значительно больше (55,59%), чем женщин (44,41%). Количество больных с заболеваниями нервной системы составляет: до 30 лет (3,60%), от 30 до 40 лет (7,95%), от 40 до 50 лет (34,56%), от 50 до 60 лет (37,03%), старше 60 лет (16,86%). Исследования показали, что заболевания нервной системы доминируют у служащих (54,74%) и рабочих (36,27%), а сезонный пик заболеваемости приходится на IV квартал (32,48%).

Таким образом, на базе санатория «Зеленая роща» Республики Башкортостан проведены маркетинговые исследования рынка потребителей лекарственных препаратов, применяемых в санаторно-курортном лечении, и выбран целевой сегмент – пациенты кардио- и нейрореабилитационного отделений. Изучены и проанализированы факторы, которые позволят более правильно и оптимально организовать лекарственное обеспечение санаторно-курортных больных. Установлена зависимость пребывания в изучаемых отделениях от пола, возраста, социального статуса и сезонности.

**Библиографический список**

1. Ахмадуллин, Р.В. Основные направления развития санаторно-курортной системы Республики Башкортостан / Р.В. Ахмадуллин // *Современные технологии восстановительной медицины и курортологии: Межрегион. форум «Здравницы Урала и Поволжья»*. – Уфа, 2004. – С. 7-8.
2. Лозовая, Г.Ф. *Риск-менеджмент и прикладной маркетинг фармацевтической организации* / Лозовая Г.Ф., Генералова Е.М. – М.: МЦФЭР, 2001. – 280 с.

УДК 615.218:658.6(470.620)

**Ю.В. Ханин, Т.И. Кабакова, С.А. Михайлова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Отдельные вопросы совершенствования лекарственного обеспечения больных аллергическими заболеваниями**

Аллергические заболевания являются серьёзной проблемой во всем мире. В последние 20 лет в экономически развитых странах фиксируется их неуклонный рост. В настоящее время известно более 700 растений, являющихся причиной возникновения аллергических заболеваний. Одной из наиболее распространённых форм аллергических заболеваний является поллиноз. Ему присущи чёткая сезонность и клинические проявления.

На основании изложенного, целью нашего исследования явилось изучение растительных аллергенов, произрастающих на территории Краснодарского края, и отдельных вопросов совершенствования лекарственной помощи больным поллинозом.

Анализ литературы и данных мониторинга концентрации пыльцы в воздухе, этиологии поллиноза Краснодарского края позволил выделить основные группы аллергенных растений:

1. Лиственные деревья, пыльца которых вызывает аллергию:

- сем. Betulaceae (ольха чёрная и серая, лещина обыкновенная, береза бородавчатая);
- сем. Salicaceae (ива козья, верба, тополь черный, тополь серебристый, осина);
- сем. Fagaceae (дуб обыкновенный, дуб понтийский);
- сем. Tiliaceae (липа плосколистная).

2. Хвойные деревья, пыльца которых вызывает аллергию:

- сем. Pinaceae (сосна обыкновенная, ель обыкновенная).

3. Злаковые травы, пыльца которых вызывает аллергию: тимофеевка, пырей, ежа, овсяница, пшеница.

4. Сорные растения, вызывающие аллергию и фитодерматозы, к ним относятся: амброзия, одуванчик лекарственный, крапива жгучая, полынь горькая, полынь двудомная и др.

Так как деревья и травы выделяют пыльцу в разные сроки, то изучение календаря цветения наиболее распространённых ветроопыляемых растений позволяет заранее готовиться к лечебно-профилактической помощи лицам, страдающим поллинозами. Следует учитывать, что в зависимости от метеорологических условий, сроки цветения растений могут на 7-14 дней отклоняться от календарных. Выделяют три периода нарастания концентрации пыльцы в атмосфере: весенний, весенне-летний, летне-осенний.

Нами на базе Краснодарского краевого аллергологического центра были отобраны и обработаны 105 историй болезни за 2004 год.

Из результатов анализа историй болезни было определено, что впервые к аллергологу в 2004 году обратилось 13,7% пациентов. До трёх лет с диагнозом летне-осенний поллиноз выявлено 35,8% больных, до семи лет – 29,5%, а свыше семи лет поллинозом страдают 21% больных.

При этом было выделено пять растений, наиболее часто встречающихся на территории Краснодарского края, которые вызывают аллергические заболевания (рис. 1).

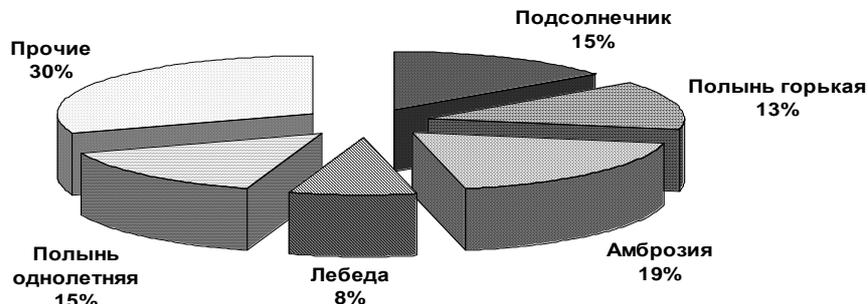


Рисунок 1 – Растения-аллергены, произрастающие в Краснодарском крае

Как следует из рис. 1, амброзия встречается в 19% случаев летне-осеннего поллиноза; подсолнечник и полынь однолетняя – в 15%; полынь горькая – в 13% случаях аллергий; лебеда – в 8% случаев; прочие растения-аллергены встречаются в 30% случаев обращений.

В настоящее время в медицинской литературе описано три наиболее эффективных метода лечения поллиноза, которые зависят от времени года [1].

Первый метод – **элиминация** – удаление причин, вызвавших аллергию.

Второй метод – **аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)**, которая проводится только врачом-аллергологом, в условиях аллергологического кабинета или стационара. Принцип этого метода, который считается наиболее эффективным методом лечения поллиноза, заключается во введении в организм больного вакцины, приготовленной из пыльцы растений, вызвавших заболевание, в постепенно возрастающих концентрациях. Следует подчеркнуть, что АСИТ – это единственный метод лечения, который позволяет добиться длительной ремиссии и предотвращает дальнейшее развитие заболевания и осложнений.

Третий метод, **фармакотерапия аллергических заболеваний**, для которого используется как аллопатические, так и гомеопатические лекарственные средства (ЛС). К фармакотерапевтическим методам относятся ЛС, используемые для блокирования гистамина и снятия острых симптомов проявления аллергической реакции.

Среди фармакологических средств особое место занимают антагонисты H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, а также противовоспалительные препараты – глюкокортикоиды и препараты глюкокуроновой кислоты.

Нами было проведено анкетирование больных аллергическими заболеваниями на базе Аллергологического центра Краснодарской краевой клинической больницы им. С.В. Очаповского. В анкетировании приняло участие 109 человек, из них 60 женщин (55%) и 49 (45%) мужчин. Было выявлено, что большинство женщин, страдающих аллергией – 28 чел. (25,7%), находятся в активном трудоспособном возрасте от 26 до 50 лет, а мужское население в возрасте 18-25 лет, что составило 27 человек или 24,8%, от принявших участие в анкетировании. При этом 67,8% больных проходят медикаментозное лечение, 16,6% – лечение иммунизацией (АСИТ) и 9,2% респондентов получают оба вида лечения. Также были выявлены виды аллергенов среди обратившихся к врачу:

- Аллергия на пыльцу растений составила 51,4%;
- Пыль бытовая – 16,5%;
- Пищевая аллергия – 6,4%;
- Затруднились дать ответ – 25,7%.

По данным историй болезни также выявлено, что для лечения поллиноза наиболее часто используются следующие антигистаминные ЛС, представленные в табл. 1.

**Таблица 1 – Ассортимент назначаемых антигистаминных лекарственных средств**

Наименование ЛС	Частота приёма, дозы	Длительность лечения	Средняя стоимость лечения, руб.
Телфаст таб. 180 № 10	1 таб. 1 раз в день	1 месяц	870
Телфаст таб. 120 № 10	½ или 1 таб., 1 или 2 раза в день	До 1 месяца	594
Телфаст таб. 30 № 10	1 таб. 1 раз в день	20-30 дней	480
Эриус 5мг № 10	½ или 1 таб., 1 или 2 раза в день	20-30 дней	570
Эриус сироп 60 мл, 120 мл	½ или 1 дозы., 1 или 2 раза в день	10-20 дней	
Зиртек таб. 10 мг № 7	1 таб., 1 раз на ночь	10-14 дней	300
Ломилан таб. 10мг № 10	1 таб. 1 раз в день	20 дней	210
Тавегил 1мг № 20	1 таб. 2-3 раз в день	7-10 дней	119
Кромогексал гл. кп. 2% 10 мл	2кп. 3-4 раза в день	1 месяц	126

Как следует из табл. 1, была установлена потребность ЛС на курс лечения и определена его средняя стоимость. Самым дорогостоящим курсом является лечение поллиноза «Телфастом» 180 мг № 10 с курсовой потребностью 3 упаковки и стоимостью 870 руб., а самым доступным и недорогим – «Тавегил» 1 мг № 20, стоимостью 119 руб.

Все названные ЛС обычно имеются в ассортименте аптек г. Краснодара. Однако с наступлением периода обострения летне-осеннего поллиноза ряд антигистаминных ЛС переходят в разряд дефектурных. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований для более детального изучения спроса и потребности в ЛС, используемых при лечении аллергических заболеваний.

#### **Библиографический список**

1. Дробинский, И.В. Исследование антиоксидантной терапии у больных поллинозом / И.В. Дробинский // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 3. – С. 56-60.

УДК 615.276.3:614.27:658.78 (470.61-25)

**А.А. Харахашян, Н.И. Гаврилина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ЗАО «Шрея корпорэйшнл», г. Ростов-на-Дону

### **Изучение спроса на нестероидные противовоспалительные средства, содержащие ибупрофен**

В настоящее время безрецептурные препараты анальгезирующего, жаропонижающего и противовоспалительного действия занимают лидирующее положение в общей структуре потребления лекарственных средств (ЛС). Это связано с рядом причин: медицинского, медико-социального и экономического характера. В эту группу средств входят анальгетики-антипиретики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Своё название НПВС получили потому, что, не имея стероидной структуры, они обладают противовоспалительным действием, приближающимся по своей силе к таковому у стероидных гормональных соединений [1].

В настоящее время в РФ зарегистрировано 299 торговых наименований НПВС разных производителей (без учёта форм выпуска). Из зарегистрированных только 27% производятся российскими компаниями. В 2003 году

в сегменте НПВС было зарегистрировано 27 позиций, из них – 7 новые торговые наименования, 18 перерегистраций бывших на рынке препаратов и 2 перерегистрации для новых производителей. Интересным является то, что из 7 новых зарегистрированных торговых наименований, 4 являются зонтичными брендами зарубежных производителей [2,3].

Ибупрофен является представителем НПВС и обладает анальгезирующим, жаропонижающим и ярко выраженным противовоспалительным действием. Он снижает проницаемость капилляров в очагах воспаления, что приводит к уменьшению отёков, стабилизирует работу центра терморегуляции в головном мозге, что приводит к снижению температуры.

Номенклатура препаратов, содержащих в своем составе ибупрофен, насчитывает 27 торговых наименований, среди которых 23 – монопрепараты (85%) и 4 комбинированных препарата. Лекарственные средства, содержащие ибупрофен выпускаются в различных лекарственных формах, 70,4% из которых таблетированные, 11,1% в виде драже, 7,4% – это капсулы пролонгированного действия и свыше 7% составляют детские лекарственные формы (суспензии, сиропы и др.). На фармацевтическом рынке города Ростова-на-Дону присутствует 17 из 27 торговых наименований средств, содержащих ибупрофен, что составляет 63%. Ассортимент включает 14 наименований монопрепаратов и 3 комбинированных, коэффициент глубины ассортимента равен 0,8%. Основными поставщиками лекарственных препаратов с ибупрофеном на фармацевтический рынок Ростова-на-Дону является ЗАО «Дафна» (около 57% торговых наименований), ООО «Протек-20» (около 50%), ООО «Восток» (43%) и др.

Проведённый нами анализ розничных цен на лекарственные средства с ибупрофеном в аптеках города показал, что в течении III-IV квартала наблюдался существенный разброс цен на одно и тоже наименование. Например, цена «Долгит» крема 50,0 колебалась от 50,6 руб. до 89,0 руб. На наш взгляд, различия в стоимости обусловлены не только разным уровнем торговой наценки, расположением аптеки, но и формой собственности аптеки. Как ни странно, розничная цена на препараты, содержащие ибупрофен, в муниципальных аптеках была выше, чем на аналогичные препараты в частных аптеках. На наш взгляд, это объясняется более жёсткой конкуренцией среди частного сегмента розничного звена. Изучение спроса на ЛС, содержащие ибупрофен, проводили методом анкетирования посетителей аптек. Для анализа нами отобрано 138 анкет. Среди опрошенных преобладают женщины (70,1%), большая часть посетителей находится в возрасте до 50 лет (72,7%), т.е. в наиболее трудоспособном возрасте. По результатам анализа, большая часть опрошенных (свыше 58%) следит за состоянием своего здоровья и обращается к врачу в случаях заболевания, свыше 27% респондентов большое внимание уделяют профилактическим мероприятиям и только около 14% еще не задумываются о своем здоровье, считая себя вполне здоровыми, это в основном мужчины до 30 лет. В результате анализа установлено, что все респонденты применяли или применяют НПВС. При выборе препарата 33% опрошенных следуют назначению врача, 31% полагаются на собственный опыт, около 20% пользуются советом провизора, 13,2% рекомендациями знакомых. Цена препарата имеет существенное значение для 76,5% респондентов, страна производитель важна для 83%, из них препаратами зарубежного производства предпочитают пользоваться около 60% опрошенных.

Лекарственные средства, содержащие ибупрофен, используют около 70% тестируемых. Предпочтительной лекарственной формой традиционно являются таблетки для 63,6%, на втором месте – сироп (свыше 17%), данная лекарственная форма удобна для применения в педиатрии, 12% опрошенных выбирают мазь и гель с ибупрофеном. Основными причинами применения препаратов с ибупрофеном являются боли в суставах (35%), радикулит (27%), около 20% респондентов используют как жаропонижающее средство, около 15% респондентов используют как противовоспалительное средство. Из всех опрошенных 33% используют только «Долгит» крем, 28,1% только таблетки «Ибупрофен», сироп «Нурофен» используют свыше 30% опрошенных.

В результате анализа установлено, что свыше 60% респондентов придерживаются рекомендаций листка-вкладыша для покупателя, 11,4% это делают редко, самостоятельно устанавливают частоту назначения около 3%, остальные опрошенные следуют указаниям и рекомендациям по применению препарата, данным провизором. Таким образом, лекарственные средства, содержащие ибупрофен, пользуются устойчивым спросом у населения, значительная часть которого, при выборе препарата и его способах и частоте применения обращается за советом к провизору, который должен обладать высокими профессиональными знаниями при оказании помощи в выборе лекарственного средства.

#### Библиографический список

1. Васильев, А.Е. *Нестероидные противовоспалительные препараты: манипуляция побочных эффектов, новые лекарственные формы* / А.Е. Васильев. // *Новая аптека*. – 2003. – № 8. – С. 64-69.
2. Пархоменко, Е.В. *Обзор различных продаж нестероидных противовоспалительных средств в РФ* / Е.В. Пархоменко // *Ремедиум*. – 2002. – № 11. – С. 37-41.
3. Темиргалиев, А. *Обзор рынка НПВС в первой половине 2003 года* / А. Темиргалиев // *Российские аптеки*. – 2003. – № 11. – С. 18-22.

УДК 615.451.1.03:614.27

Г.Т. Харченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Использование результатов оценки потребительных свойств экстракционных препаратов для разработки стратегии их продвижения на рынок

Планирование и прогнозирование продаж является начальной и наиболее ответственной функцией управления предприятием. Для её успешной реализации современный менеджмент использует метод гар-анализа, с помощью которого по каждой позиции определяется реальная и желаемая руководством величина продаж.

В результате образуется операционная щель, закрыть которую можно только меняя стратегию производственной и сбытовой политики предприятия [1].

Для увеличения объёмов сбыта экстракционных препаратов фармацевтическими производственными предприятиями в соответствии с матрицей Ансоффа применимы две стратегии: «старый товар на старом рынке» и «старый товар на новом рынке». Для реализации этих стратегий работники службы маркетинга должны усилить маркетинговую поддержку товара за счёт использования тех потребительных свойств, которые выгодно отличают экстракционные препараты от других товарных групп [3].

В соответствии с трёхуровневой маркетинговой концепцией продукта «главные выгоды» характеризуют набор тех благ, которые ищет потребитель. Они выражаются через систему показателей социальных, функциональных, эргономических и эстетических свойств [2].

Целью настоящего исследования явилось выявление тех потребительных свойств, которые положительно характеризуют экстракционные препараты и могут быть использованы для разработки поэтапной программы продвижения товара на рынок. Учитывая, что эти препараты являются препаратами безрецептурного отпуска, следует апеллировать не только к врачам и провизорам, осуществляющим розничную торговлю, но и к потребителям, реализующим своё право на самостоятельное приобретение лекарств.

В качестве методической основы был использован метод экспертных оценок, осуществляемый на базе очного и заочного анкетирования. Анкета состояла из двух разделов: в первом разделе была представлена система показателей потребительных свойств, характеризующих различные аспекты потребления 15 экстракционных препаратов (настоек), стабильно выпускаемых фармацевтическими предприятиями. Во втором разделе отмечались профессиональные данные экспертов. В экспертизе приняли участие 160 экспертов, в том числе 60 врачей, 45 провизоров, 55 потребителей из лечебно-профилактических учреждений Ставропольского, Краснодарского краёв, Ростовской и Волгоградской областей.

Найденные расчётным путём коэффициенты социальных, функциональных, эргономических и эстетических свойств имели широкий диапазон значений от 0,19 до 0,99. Для удобства анализа весь возможный интервал значений условно был разделен на 4 группы: очень низкий уровень потребительных свойств – значения от 0 до 0,25; низкий уровень потребительных свойств – значения от 0,26 до 0,50; средний уровень – значения от 0,51 до 0,75; высокий уровень потребительных свойств – значения от 0,76 до 1,00.

В результате исследований установлен высокий уровень общественно-необходимой потребности, или, говоря языком маркетинга, нуждаемости в препаратах данной технологической группы. Для 12 наименований из 15 значения коэффициентов социальных свойств находились в интервале от 0,76 до 1,00. По мнению экспертов, настойки относятся к экологически безопасным препаратам, обладающим достаточной свободой продвижения в товаропроводящей сети, а также доступностью приобретения в зависимости от цены и от наличия в продаже.

Экспертиза функциональных характеристик показала, что 20% препаратов обнаружили высокий уровень потребительных свойств, 67% препаратов обладали средним уровнем, а 13% – низким. Эксперты отметили, что 87% исследуемых настоек обладают хорошей терапевтической эффективностью, широким спектром фармакологического действия, безопасны по показателям мутагенности, канцерогенности, радиоактивности, имеют небольшое количество противопоказаний, как правило, хорошо сохраняются.

Среднее значение коэффициента эргономических свойств для исследуемых препаратов составило 0,59, причём больше половины (66%) обладают высоким или средним уровнем эргономических свойств. Настойки являются лекарственными препаратами, изготовленными из растительного сырья, поэтому по антропометрическим, психологическим, физиологическим и психофизиологическим показателям соответствуют эргономическим требованиям человека в системе «человек-товар-среда». Органолептические показатели, в том числе: внешний вид, цвет, прозрачность, консистенция, запах, вкус не вызвали нареканий со стороны потребителей. Эксперты отмечали хорошую защищённость фитопрепаратов от попадания пыли, микроорганизмов, от действия ультрафиолетовых лучей за счёт наличия первичной и вторичной упаковки, а также использования специального, оранжевого стекла.

Эстетические свойства исследуемой группы находятся в зависимости от стремления производителя повысить конкурентоспособность своей продукции. Например, эстетические показатели маркировки и упаковки

продукции ОАО «Краснодарская фармацевтическая фабрика» характеризуются чёткостью исполнения всех знаков, разнообразным цветовым колоритом, стилевым соответствием.

Таким образом, комплексное исследование потребительных свойств экстракционных препаратов позволило выявить их положительные характеристики, которые могут быть использованы службой маркетинга фармацевтических фабрик для разработки рекламно-информационных материалов с целью увеличения объёмов продаж.

#### **Библиографический список**

1. Дойль, П. *Менеджмент: стратегия и тактика* / П. Дойль: Пер. с англ. – СПб: Издательство «Питер», 1999. – 560 с.
2. Стрелков, В.Н. *Фармацевтическое товароведение: Учебное пособие для фармацевтических вузов и факультетов мед. вузов* / В.Н. Стрелков. – Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2003. – 288 с.
3. Фатхутдинов, Р.А. *Производственный менеджмент: Учебник для вузов* / Р.А. Фатхутдинов. – М.: Банки и биржи. ЮНИТИ, 1997. – 447 с.

УДК 615.451.1.03: 614.27: 658.6

**Г.Т. Харченко, В.Н. Стрелков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Использование системного подхода для оценки потребительных свойств экстракционных препаратов**

В фармацевтическом товароведении при проведении товароведческого анализа большое внимание уделяется анализу и оценке потребительных свойств фармтоваров. Сотрудниками кафедры фармацевтического товароведения, гигиены и экологии Пятигорской государственной фармацевтической академии проведена большая научная работа в этом направлении [3,4]. В то же время для товароведческой оценки экстракционных препаратов необходима разработка показателей, отражающих специфику потребительных свойств данной группы. Решение этой задачи возможно, по нашему мнению, на основе системного подхода, который используется в товароведении с конца 1950-х годов [1].

В данной работе поставлена цель – пользуясь системным подходом, разработать дерево показателей потребительных свойств и применить его для всесторонней комплексной оценки качества экстракционных препаратов. Для этого в системе «человек – лекарство – окружающая среда» были детально изучены аспекты взаимодействия двух первых составляющих системы, проведены идентификация и классификация потребностей, возникающих у отдельного индивида и общества в процессе использования экстракционных препаратов.

Для изучения соотношения потребностей и потребительных свойств мы использовали метод последовательной графической декомпозиции [2,5], с помощью которого построили граф в виде дерева, перевёрнутого кроной вниз (дерево потребностей) и граф, в виде дерева, направленного кроной вверх (дерево потребительных свойств). Сопоставление этих граф между собой позволило нам установить:

- Потребительные свойства, которые по тем или иным показателям совпадают с потребностями.
- Потребности, которые не удовлетворяются потребительными свойствами препаратов данной группы в связи с их отсутствием или низким уровнем.
- Построить четырёхуровневую иерархическую систему потребительных свойств экстракционных препаратов:

1 уровень – класс «Потребительные свойства», которые проявляются в процессе потребления и оцениваются потребителями.

2 уровень – группы потребительных свойств: социальные, функциональные, эргономические и эстетические, которые характеризуют соответствие фармтовара общественно необходимым потребностям, назначению, удобству и комфорту потребления, эстетическим потребностям.

3 уровень – групповые показатели, предназначенные для оценки потребительных свойств данной товарной группы.

Например, социальные свойства могут быть оценены с помощью показателя необходимости (нужды) в товаре, показателя экологической безопасности, показателя возможного возникновения дополнительного социального эффекта, показателя доступности приобретения товара. Функциональные свойства экстракционных препаратов могут характеризоваться показателями назначения, показателями надёжности и показателями безопасности в процессе применения. Эргономические свойства экстракционных препаратов оцениваются гигиеническими, антропометрическими, физиологическими, психофизиологическими, психологическими показателями, а также удобством потребления лекарства в зависимости от условий потребления.

4 уровень – единичные показатели, которые служат для более конкретной характеристики экстракционных препаратов.

Например, показатели доступности приобретения товара зависят от свободы продвижения лекарственного средства в товаропроводящей сети, наличия их в продаже и цены. Гигиенические показатели характеризуются наличием контроля первого вскрытия, уровнем защищённости препаратов от попадания пыли и микроорганизмов, ультрафиолетовых лучей, влажности, механических воздействий, а психофизиологические показатели отражают соответствие товара органам чувств человека, в том числе, зрительным, обонятельным и вкусовым.

В общей сложности для оценки социальных, функциональных, эргономических и эстетических свойств каждого товарного подвида экстракционных препаратов нами задействовано 53 единичных показателя, которые должны учитываться изготовителями экстракционных препаратов.

Таким образом, применение системного подхода позволило выявить потребности потребителей (больных), предъявляемые к экстракционным препаратам, и адекватность этим потребностям фактических потребительских свойств препаратов данной группы.

#### **Библиографический список**

1. Азгальдов, Г.Г. Общие сведения о методологии квалитметрии / Г.Г. Азгальдов // Стандарты и качество. – 1994. – № 11. – С. 23-29.
2. Голубков, Е.П. Основы маркетинга: Учебник / Е.П. Голубков. – М.: Издательство «Финпресс», 1999. – 656 с.
3. Стрелков, В.Н. Потребительные свойства фармтоваров: состояние и перспективы / В.Н. Стрелков // Химико-фармацевтическое производство: Обзорн. информ. – М.: НИИСЭНТИ, 1993. – Вып. 4. – 36 с.
4. Характеристика потребительных свойств некоторых видов пищевой парафармацевтической продукции / В.Н. Стрелков, В.К. Верещагин, В.Е. Погорельский и др. // Пиво и напитки. – 1999. – № 5. – С. 30-31.
5. Черчилль, Г. Маркетинговые исследования / Г. Черчилль: Пер. с англ. – СПб.: Издательство «Питер», 2000. – 752 с.

УДК 615.15.07:614.27\*26(470.620)

**М.М. Хачатрян, С.М. Куропятник, С.А. Парфейников, В.В. Кулик, В.И. Телицын, С.Ю. Кондратов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Борьба с фальсифицированной и недоброкачественной продукцией на территории Краснодарского края**

Подделка лекарственных средств – это угроза национальной безопасности нашей страны. Одной из причин распространения фальсифицированных препаратов является многоуровневая система импорта и сбыта фармацевтической продукции.

Защита от контрафактных препаратов – совместная ответственность и задача государства, дистрибьюторов, производителей, аптечных организаций и потребителей. Эта борьба активно ведётся по всей территории России, принося определённые успехи [1]. Так, например, в 2002 году аптечным управлением департамента здравоохранения Краснодарского края приостановлено действие 42 лицензий по участию в обороте контрафактной продукции.

Аптечным управлением Краснодарского края с целью предотвращения поступления контрафактных препаратов на территорию края издан ряд распорядительных документов для всех участников фармацевтического рынка [2].

Государственный контроль на территории края за лекарственными средствами (ЛС) и изделиями медицинского назначения, находящимися в обращении, осуществляет КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» (КГУ «ЦККСЛС КК») г. Краснодара во взаимодействии с МУ «Контрольно-аналитическая лаборатория» г. Сочи.

КГУ «ЦККСЛС КК» проводит предварительный, выборочный, повторный выборочный контроль качества лекарственных средств (ЛС).

Выборочный контроль качества сертифицированных ЛС осуществляется КГУ «ЦККСЛС КК» в объёме до 20%: при поступлении товара на территорию края по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка». Кроме этого, проводится экспертиза документов, проверка происхождения, соответствия ЛС сопроводительной документации, государственному стандарту качества, принадлежность к данной партии ЛС.

При возникновении сомнений в достоверности данных, полученных в результате контроля качества ЛС по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка» и экспертизы документов, проводятся дополнительные испытания.

Одно из направлений деятельности территориальных органов контроля качества лекарственных средств Краснодарского края – борьба с фальсифицированной и недоброкачественной продукцией. КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края»:

- формирует картотеку забракованных и фальсифицированных ЛС и поддерживает обновление и пополнение по результатам анализов контроля качества ЛС, в т.ч. изготовленных аптечными организациями и в связи с нарушением условий хранения либо транспортировки;

- учитывает информацию о забракованных и фальсифицированных ЛС при предварительном квалификационном отборе поставщиков и конкурсных поставках (государственный и муниципальный заказ);
- проводит анализ информации, поступившей по электронной почте от предприятий оптовой торговли ЛС и аптечных организаций о случаях выявления в ходе внутренних проверок ЛС, внесенных в картотеку забракованных и фальсифицированных;
- осуществляет контроль за порядком и условиями хранения ЛС, за соблюдением технологических и санитарных норм при изготовлении лекарственных форм аптечными организациями края, использованием фармацевтических субстанций, контроль качества воды очищенной, изготовленных ЛС, заготовки, фасовки, концентратов и др.

КГУ «ЦККСЛС КК» создана накопительная электронная база данных всех поступающих на территорию края ЛС и разработана программа по выявлению забракованной и фальсифицированной продукции по письмам Росздравнадзора, а также по препаратам, забракованным территориальными органами контроля качества ЛС РФ. КГУ «ЦККСЛС КК» в 2003 году было выявлено недоброкачественных ЛС 588 серий, фальсифицированных – 63 серии, а за 5 месяцев 2004 года соответственно 273 и 23 (табл. 1).

**Таблица 1 – Недоброкачественные и фальсифицированные лекарственные средства с 2000 по 2004 гг., выявленные КГУ «ЦККСЛС КК»**

Год	Общее количество анализов	Забракованные серии		Фальсифицированные серии	
		количество	%	количество	%
2000	10415	116	1,11	1	0,01
2001	11215	473	4,22	6	0,05
2002	23391	814	3,48	30	0,13
2003	35995	588	1,63	63	0,18
2004 (5 мес)	20946	273	1,30	23	0,11

По данным КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» забракованная продукция чаще не соответствует требованиям нормативной документации по следующим показателям: «Описание» – 22%; «Маркировка» – 18%; «Упаковка» – 21%; «Подлинность» – 8%; «Количественное содержание» – 10% и другие показатели – 21%.

Таким образом, разработанная программа по выявлению фальсифицированных и недоброкачественных ЛС КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» позволяет обеспечить население края надлежащей фармацевтической продукцией.

#### **Библиографический список**

1. Крыловецкая, С.В. Фальсифицированные лекарственные средства: решение проблемы / С.В. Крыловецкая // Новая Аптека. Аптека и рынок. – 2002. – № 3. – С. 7-9.
2. Приказ Аптечного управления Краснодарского края от 19.04.2004 № 99. О мерах по обеспечению государственной политики в области охраны здоровья населения Краснодарского края в целях создания единой информационно-учетной системы обращения лекарственных средств, других видов продукции, разрешенных к реализации.

УДК 618.19-006.6:313.13(470.65)

**Е.Н. Цахилова, С.А. Парфейников, В.В. Кулик**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Распространение заболеваемости раком молочной железы в Республике Северная Осетия – Алания**

Борьба со злокачественными новообразованиями, направленная на снижение заболеваемости и смертности населения, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

В России количество пациентов с впервые установленным диагнозом рака увеличилось за 1991-1996 гг. на 7% и к 2000 г. достигло 480 случаев на 100 тыс. населения [3]. По данным Министерства здравоохранения РФ контингент больных со злокачественными новообразованиями составляет более 2 млн. человек, т.е. 1,4% населения страны к 2003 г. В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают третье место и составляют 13,0%. Уровень заболеваемости раком отдельных органов может существенно отличаться в различных регионах РФ. Это связано с влиянием природных и антропогенных факторов окружающей среды на канцерогенную ситуацию и множеством других особенностей региона [1,2].

Целью данного исследования являлось изучение динамики заболеваемости раком молочной железы населения Республики Северная Осетия – Алания (РСО-Алания) за период 2001-2003 гг. В настоящей работе ис-

пользовали данные статистики Министерства здравоохранения РСО-Алания и материалы Республиканского онкологического диспансера. Данные о распространении злокачественных новообразований показаны в табл. 1.

**Таблица 1 – Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения РСО-Алания по районам с 1995-2003 гг. (на 100 тыс. населения)**

Территория	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.
РСО-Алания	222,2	239,8	230,6	248,2	243,1	241,3	254,7	243,9	259,0
Владикавказ	232,3	272,6	260,9	262,6	247,8	256,9	260,6	274,1	277,1

Отмечается небольшое снижение заболеваемости – 241,3 в 2000 г. Возможно, это связано с некоторым спадом промышленного и сельского производства в эти годы. В самом городе Владикавказ показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями неуклонно растут с каждым годом и составили к 2003 г. 277,1 случаев на 100 тыс. населения. По локализации злокачественных новообразований в республике чаще всего регистрируются опухоли кожи, трахеи, лёгких, бронхов, желудка, молочной железы (табл. 2). Первое место в структуре заболеваемости новообразованиями у женщин принадлежит опухолям молочной железы. Уровень заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) резко увеличился в 1998 г. – 63,4 по сравнению с 1997 г. – 27,9 на 100000 населения, в последующие годы незначительно изменялся и заметно вырос в 2003 г. – 74,1.

**Таблица 2 – Данные о заболеваемости раком молочной железы населения РСО-Алания с 1995-2003 гг. (на 100 тыс. населения)**

Локализация опухоли	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.
Молочная железа	27,8	33,9	27,9	63,4	62,0	60,2	61,7	59,1	74,1
Желудок	19,4	18,2	15,9	20,8	16,3	17,4	19,8	16,4	21,6
Трахея, лёгкие, бронхи	29,6	24,9	25,4	24,9	28,8	20,4	24,4	22,9	22,6

За последние три года заболеваемость раком молочной железы по республике в целом и в г. Владикавказе увеличилась, несмотря на то, что в 2002 г. наметился небольшой спад (табл. 3).

В районах республики ярко выражена тенденция к увеличению заболеваемости, кроме Правобережного района, здесь показатель заболеваемости снизился с 70,7 до 57,1. Максимальный уровень заболеваемости наблюдается в Дигорском районе – 107,2, на втором месте – г. Владикавказ – 82,1, затем Ирафский район – 75,1 и Алагирский район – 73,0. Высокие показатели заболеваемости раком молочной железы в Республике Северной Осетии-Алания могут быть связаны с следующими факторами: экологическое загрязнение окружающей среды, увеличение частоты эндокринной патологии, современный тип репродуктивного поведения, позднее обращение больных, особенности опухолевого процесса и объективные трудности диагностики. Эпидемиологические исследования в республике свидетельствуют, что загрязнение окружающей среды (воздух, вода, почва, продукты питания) нитратами, нитритами, нитрозосоединениями, подвижными формами тяжёлых металлов, пестицидами могут в значительной степени способствовать возникновению и активации опухолевых процессов, что подтверждается корреляционной связью между вышеуказанными факторами и уровнем онкозаболеваемости в РСО-Алании [1].

**Таблица 3 – Заболеваемость раком молочной железы населения РСО-Алания 2001-2003 гг. (на 100 тыс. населения)**

Территория	2001 г.	2002 г.	2003 г.
РСО-Алания	61,7	59,1	74,1
Владикавказ	80,6	71,8	82,1
Районы			
Алагирский	44,9	66,4	73,0
Ардонский	48,8	28,0	49,5
Дигорский	26,9	44,8	107,2
Ирафский	24,7	74,6	75,1
Кировский	21,5	35,4	70,2
Моздокский	37,8	33,5	60,3
Правобережный	50,8	70,7	57,1
Пригородный	58,4	42,0	68,7

Таким образом, высокая заболеваемость раком молочной железы и республике остается одной из важнейших проблем здравоохранения Северной Осетии.

#### **Библиографический список**

1. Дзодзикова, М.Э. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Республике Северная Осетия-Алания в 1991-2000 гг. / М.Э. Дзодзикова, Т.Т. Порезов // *Вопросы онкологии*. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 181-184.
2. Киселев, И.В. Приговор обжалованию подлежит. Обзор по лекарственному обеспечению онкологических больных Курской, Московской, и Ивановской областей / И.В. Киселев, Э.М. Рябова, Р.Ф. Савкова // *Фармацевтический вестник*. – 2002. – № 24 (263). – С. 15.
3. Современное состояние рынка противоопухолевых препаратов / Л. Мошкова, П. Кульчик, Н. Выржиковская и др. // *Фармацевтический вестник*. – 2002. – № 33 (312). – С. 17.

УДК 615.1:658.5:338.4

**А.Л. Чалов, Л.Н. Геллер**

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### **Концепция интеллектуальности медико-фармацевтического рынка и качества информации используемой в единой сети медико-фармацевтической информации**

Современные информационные технологии позволяют в корне изменить виды и характер информационно-го взаимодействия между участниками медико-фармацевтического рынка. Существенное смещение информационного взаимодействия в сторону цифровых коммуникаций позволяет говорить о появлении на медико-фармацевтическом рынке нового явления – «интеллектуальной медико-фармацевтической информационной оболочки» (ИМФИО). «Интеллектуальная медико-фармацевтическая информационная оболочка» представляет собой не простую компьютерную сеть, а сеть, в которой ключевым элементом становятся люди. Основное отличие такой «оболочки» от существующих сегодня сетей фармацевтической информации: присутствие в ИМФИО постоянных коммуникаций между людьми в режиме реального времени, что позволяет говорить о «интеллектуальности» данной «оболочки». Мерой интеллектуальности ИМФИО является степень интеллектуальности. Остаются открытыми вопросы: какой должна быть ИМФИО, какие функции она должна выполнять, как измерять её «степень интеллектуальности» и как определять качество передаваемой медико-фармацевтической информации, а также – какие явные и потенциальные возможности даёт ИМФИО. На решение этих вопросов и направлено наше исследование.

В настоящее время создание ИМФИО ведётся на фармацевтическом рынке Иркутской области и в близлежащих регионах.

На данном этапе ИМФИО представляется единой сетью медико-фармацевтической информации (ЕСМФИ). Особенности данной сети:

1. передача как фармацевтической, так и медицинской информации. Попытки чётко определить чисто фармацевтическую информацию или чисто медицинскую приводят к односторонности информационной сети. Общеизвестно, что между медициной и фармацией невозможно провести чёткую грань – они неразрывно связаны.
2. существенное расширение круга участников сети: к аптекам и оптовым фармацевтическим компаниям добавились производители МФТУ, ЛПУ, население, контролирующие органы и учебные заведения. Легко заметить, что круг участников ЕСМФИ составляют все ключевые звенья системы здравоохранения;
3. присутствие постоянного информационного обмена между участниками ЕСМФИ;
4. ядром ЕСМФИ является информационный центр. Он ведёт обслуживание, поддержку и совершенствование сети.

Исходя из вышесказанного, ЕСМФИ выполняет следующие функции:

1. Информационно-аналитическая функция. ЕСМФИ позволяет получать из постоянно обновляемых информационных баз интересующую информацию в удобном для пользователя виде, путём формирования информационных запросов. Например: сравнение различных лекарственных средств, для назначения оптимального лечения с учётом имеющихся финансовых возможностей, получение маркетинговой аналитической информации по дистрибуции конкретного препарата.
2. Обучающая функция. ЕСМФИ обеспечивает получение актуальной информации по интересующему вопросу для всех участников сети.
3. Контролирующая функция. ЕСМФИ позволяет улучшить контроль в сфере здравоохранения и фармации и в значительной степени автоматизировать его. Например: автоматизированная рассылка приказов контролирующего органа, автоматизированный контроль за бракованными и фальсифицированными лекарственными средствами по электронным накладным, поступающим в аптеки от оптовых фирм.

4. Коммуникационная функция. ЕСМФИ ликвидирует коммуникационные барьеры между участниками сети, выводя коммуникации на новый уровень.

«Интеллектуальность» данной сети проявляется в процессе работы. В частности использование ресурсов ЕСМФИ вместе с обычными формами продвижения лекарственных средств позволило увеличить продажи, так как узконаправленное информационное воздействие осуществлялось сразу по нескольким каналам – аптека, оптовая компания и население.

Мерой «интеллектуальности» ЕСМФИ (как ИМФИО) является совокупность интегральных показателей. Измерять «интеллектуальность» одним показателем невозможно: она определяется множеством как объективных, так и субъективных показателей, интегрировать которые в один крайне затруднительно. Только совокупность этих показателей позволяет оценить степень интеллектуальности медико-фармацевтического рынка (СИМеФар).

Поэтому нами ведутся исследования по разработке системы показателей СИМеФар для интегрированной оценки интеллектуальности ИМФИО, что позволит обосновать методические подходы к определению качества медико-фармацевтической информации (КаМФИ).

#### **Библиографический список**

1. *Управление и экономика фармации. Фармацевтическая деятельность. Организация и регулирование: Учебник для студентов ВУЗов: В 4-х т. / Под ред. Е.Е. Лоскутовой. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – Т. 1. – 384 с.*
2. *Гейтс, Б. Бизнес со скоростью мысли. – 2-е изд., испр. / Б. Гейтс. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. – 480 с.*
3. *Применение методов теории управления в аптечной службе / В.Ф. Мартыненко, В.А. Лотоцкий, Ю.В. Попов, А.С. Мандель. – М.: «Медицина», 1989. – 272 с.*
4. *Майоров, С.И. Информационный бизнес: коммерческое распространение и маркетинг / С.И. Майоров. – М.: Финансы и статистика, 1993. – 128 с.*
5. *Пиняжко, Р.М. Вопросы фармацевтической информации / Пиняжко Р.М., Парновский Б.Л. – М.: Медицина, 1979. – 152 с.*

УДК 362.11:614.27

**О.И. Чекунова, Т.И. Кабакова, Л.А. Золотухина**

**Краснодарская краевая клиническая больница им. профессора С.В. Очаповского, г. Краснодар**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Анализ объёмных и относительных показателей работы стационара, определяющих характер работы аптеки лечебно-профилактического учреждения**

Здравоохранение является неотъемлемой частью общественного производства и подчиняется общим экономическим законам. При этом здравоохранение является весьма специфичным производством. Одна из его особенностей заключается в том, что здравоохранение производит не товары, а услуги. Кроме того, большинство учреждений здравоохранения находятся на бюджетном финансировании.

На разных ступенях развития общества на первый план выдвигаются различные показатели качества здоровья населения.

Из всех видов заболеваемости наибольшее воздействие на экономику оказывает заболеваемость с временной утратой трудоспособности, поскольку наносит, во-первых, значительный экономический ущерб, во-вторых, непосредственно воздействует на численность и качество трудовых ресурсов.

В экономическом ущербе можно выделить две составные части:

1. Величину недопроизведённой продукции;
2. Стоимость затрат на лечение и ликвидацию последствий заболевания.

Также ущерб нужно рассматривать на двух уровнях: на уровне отдельного предприятия и на уровне народного хозяйства в целом.

Поэтому целью нашего исследования явилась оценка эффективности функционирования лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) стационарного типа и входящей в его структуру аптеки, обеспечивающей проведение лечебно-диагностического процесса.

Объектом исследования служила Краснодарская краевая клиническая больница (ККБ) имени профессора С.В. Очаповского, осуществляющая лечение больных, которое всегда связано с временной, а иногда и полной утратой трудоспособности.

При проведении исследования использовали следующие методы: логический, метод группировок и расчёта обобщающих статистических показателей, методики финансово-экономического анализа.

Аптека ККБ является структурным подразделением больницы, основной задачей которой является своевременное и качественное обеспечение ЛПУ лекарственными препаратами (ЛП), перевязочными и диагности-

ческими средствами и другими товарами аптечного ассортимента. Ежемесячный товароборот аптеки составляет 8-10 млн. рублей.

Оптимальное решение задач, стоящих перед аптекой, зависит от многих факторов, среди которых первоочередное значение имеют объём финансовых средств ЛПУ, численность больных и структура заболеваемости, использование формулярной системы, рыночный ассортимент ЛП.

Большое значение имеют объёмные показатели стационара, определяющие характер работы, затраты, штатную численность персонала как самого стационара, так и обслуживающей его аптеки.

К объёмным показателям деятельности ККБ относится фактическое наличие коек, средняя занятость койки в год, число пролеченных больных и средняя длительность лечения больного, количество проведённых койко-дней и другие.

Динамика численности больных, пролеченных в отделениях стационара за 2001-2003 годы, показывает рост числа пролеченных больных (среднегодовой темп роста 112%).

Наибольший удельный вес числа пролеченных больных приходится на следующие отделения:

- Гастроэнтерологическое – 12,9%;
- Кардиологическое – 16,1%;
- Урологическое – 16,1%;
- Отделение микрохирургии глаза – 18,5%.

Средняя занятость койки в году увеличилась за анализируемый период на 4,2%.

Использование относительных показателей позволило провести анализ эффективности деятельности стационара в целом. По данным за 2003 год были рассчитаны следующие коэффициенты:

- Коэффициент технологической эффективности как отношение фактической и плановой численности пролеченных больных;
- Коэффициент качества как отношение фактической и плановой численности больных с эффективно законченными случаями;
- Коэффициент выполнения плана как отношение фактического и планового количества койко-дней в году;
- Коэффициент средней длительности пребывания больного в стационаре как отношение фактических и плановых показателей средней длительности пребывания больного в стационаре.

Коэффициент технологической эффективности показал, что фактическая и плановая численность пролеченных больных практически не имела отличия. В тоже время обращает на себя внимание тот факт, что при плановой численности эффективно пролеченных больных в 90%, фактический показатель составляет только 82%. Показатели, характеризующие функцию койки, также не имели существенных отклонений.

Все рассчитанные показатели позволят специалистам стационара и аптеки сделать соответствующие выводы и принять оптимальные управленческие решения, чему и будут посвящены наши дальнейшие исследования.

#### **Библиографический список**

1. Габуева, А.А. Экономика лечебно-профилактического учреждения / А.А. Габуева. – М.: ГРАНТЬ, 2001. – 184 с.
2. Дремова, Н.Б. Методическое обеспечение фармакоэкономических исследований в условиях аптеки / Н.Б. Дремова // Новая аптека. – 2003. – № 8. – С. 18-24.

УДК 615.12:331.108.2

**Е.Ф. Шарахова**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### **Методическая основа формирования системы премирования в аптечных организациях**

В современных условиях экономического развития материальная и моральная мотивация персонала принимает всё более сложные формы [3]. Денежное вознаграждение имеет большое значение в трудовой мотивации фармацевтических специалистов. Формы его получения, относительные и абсолютные размеры, воспринимаются работником как свидетельство признания заслуг и ценности его для организации, влияют на самооценку работника [1]. Денежное вознаграждение для усиления стимулирующего эффекта необходимо разделить на две части: постоянную (базовую) и переменную. Основное предназначение базового вознаграждения – поощрение обучения и развития необходимых организации навыков и умений [2]. Второй компонент денежного вознаграждения – переменная часть – должен побуждать людей применять свои знания и навыки более активно.

Большинство систем оплаты в аптечных организациях трактуют переменные выплаты в основном с позиций систем премирования.

Анализ состояния дел в сфере стимулирования труда в аптечных организациях показал, что в 25% аптечных организациях премия выплачивается ежемесячно, процент премиальной надбавки составляет 8-13% долж-

ностного оклада, в 46% организаций – ежеквартально, процент премиальной надбавки составляет 20-35%. Процент премиальной надбавки одинаков для всех категорий работников, и устанавливается в зависимости от выполнения плана по товарообороту или прибыли. Незначительное по размерам, но широкое по охвату работников и частое премирование превращается в привычную форму оплаты труда, воспринимается как обычная заработная плата и не оказывает стимулирующего воздействия. Такие системы премирования направлены в прошлое, стимулируя оплату за производительность труда, достигнутую в прошлом, в них отсутствует реальная мотивация персонала.

Первая стратегическая ошибка системы премирования в аптечных организациях – использование в качестве фондообразующего показателя премии только прибыль или товарооборот. Изучение мотивационной структуры персонала аптек выявило, что наибольшую значимость для них имеет ежемесячная доплата за «результат труда» [1]. Но каким образом каждый сотрудник, например провизор-аналитик, увидит в таком показателе как прибыль результат своего труда, за который он должен получить премию? И как этот результат измерить? И в каком размере за него платить?

Выплата премии от прибыли или от оборота в одинаковом проценте всем специалистам и даже тем сотрудникам, функции которых необходимы, но не достаточны для роста товарооборота – вторая ошибка существующей системы премирования в аптечных организациях.

Целью настоящего исследования явилась разработка методической основы формирования системы премирования в аптечных организациях.

Переменная часть денежного вознаграждения должна зависеть от эффективности работы предприятия, эффективности работы подразделения и результативности (вклада в корпоративную эффективность) самого сотрудника. Механизм зависимости переменной части от экономической эффективности деятельности предприятия (подразделения, работника) может быть различным для разных категорий персонала и разных видов премий.

Для фармацевтического персонала аптечных организаций большую значимость имеет ежемесячная премия «за результат труда», следовательно, целесообразно применять индивидуальное премирование за достигнутую результативность труда и групповое премирование по результатам работы предприятия по итогам полугодия или года.

В системе индивидуального стимулирования определяются критерии вознаграждения каждому работнику, и если установленные уровни достигнуты, эти уровни сами генерируют премиальный фонд. Для этого необходимо, во-первых, определить каждому специалисту количественные и качественные нормы труда (эталон), за выполнение которых выплачивается премия. Во-вторых, определить механизм связи между полученным результатом работы (результативностью) с размером и условиями получения премии. В-третьих, внедрить систему оценки персонала, главная задача которой – оценка результатов работы и квалификационных характеристик специалиста, определяющих степень достижения этих результатов.

Нормы труда (эталон) устанавливаются по каждой должности. Они обязательно должны содержать количественно измеримый показатель и один или несколько качественных (индикаторов).

Результативность работы определяется по количественному показателю по формуле:

$$\text{Результативность} = \frac{\text{Факт}}{\text{Эталон}} \times 100\%$$

По результатам оценки и аттестации персонала определяется процент премиальных выплат. Величина процента зависит от принятого в компенсационной политике соотношения переменной части оплаты и постоянной. Для аптечных организаций традиционно сложилось, что основная заработная плата гарантирована работнику в виде должностного оклада, поэтому оптимальным в настоящее время можно считать соотношение постоянной и переменной части 3:1.

Размер индивидуальной премии рассчитывается по формуле:

***Премиальные выплаты = Базовая заработная плата x Результативность x Процент премиальных выплат***

Акцент только на индивидуальную результативность при расчёте премиальных выплат больше подходит для изолированных подразделений аптеки, например аптечных пунктов. В аптеках, где результат достигается благодаря усилиям команды, в расчётную формулу индивидуальной премии следует ввести коэффициент  $K_k$  – коэффициент корректировки, который зависит от степени выполнения подразделением (аптекой) целевых показателей.

Второй вид премий, который может быть использован для стимулирования трудовой активности в аптечных организациях – групповое премирование по результатам работы предприятия по итогам полугодия или года.

В конечном результате работы предприятия невозможно выделить вклад каждого сотрудника, поэтому и механизм зависимости величины премии от экономической эффективности работы предприятия должен быть иной, чем при индивидуальном премировании. Наиболее целесообразно разделить весь персонал аптеки на должностные группы и для каждой группы определить процент премиальных выплат в зависимости от степени участия в формировании конечного результата (табл. 1).

Таблица 1 – Определение размера премиальных выплат для различных должностных групп

Группа персонала	% целевой премии
1 группа: директор аптеки, заведующий аптекой, и их заместители	25
2 группа: зав. структурными подразделениями, главный бухгалтер	20
3 группа: зам. зав. отделами, старшие и ведущие специалисты	17
4 группа: специалисты: провизоры, фармацевты	15
5 группа: вспомогательный персонал (санитарки, фасовщики)	12
6 группа: обслуживающий персонал	10

Далее следует установить минимальное значение показателя (ей) эффективности деятельности организации, по достижении которых выплачивается премия. Например, при выполнении плана прибыли на 110% и/или выполнении плана товарооборота на 120% выплачивается премия в минимальном размере.

Премия рассчитывается в процентах к годовой базовой заработной плате и может изменяться в зависимости от эффективности деятельности аптеки. Коэффициент изменения ( $K_n$ ) зависит от степени перевыполнения заданных показателей эффективности.

Формула расчёта размера премии имеет вид:

**Премия по результатам деятельности аптеки = Базовая заработная плата (годовая) x % целевой премии x  $K_n$**

Эффективность премиального вознаграждения зависит от множества факторов, основными из них являются – прозрачность и чёткость системы премирования, своевременность получения вознаграждения и достижимость заданных показателей труда [3]. Сотрудник должен видеть прямую зависимость между своей повседневной деятельностью и возможностью получить достойное вознаграждение, чётко знать на какую сумму он может рассчитывать и понимать, что у него есть реальная возможность получить вознаграждения.

#### Библиографический список

1. Шарахова, Е.Ф. Стимулирование трудовой активности в аптечных организациях: проблемы и потребности / Е.Ф. Шарахова // Новая аптека. – 2003. – № 7. – С. 31-35.
2. Шарахова, Е.Ф. Разработка системы оплаты и стимулирования труда в аптечных организациях / Е.Ф. Шарахова // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 10. – С. 66-76.
3. Шекина, С.В. Управление персоналом современной организации / С.В. Шекина. – М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2000. – С. 230-252.

УДК 615.12:331.108.2

**Е.Ф. Шарахова, О.В. Петухова**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### Организация профессионального обучения персонала аптечной организации

Специфический вид управленческой деятельности, объектом которой является коллектив работников – персонал, получил название управление персоналом. На смену широко распространённой практике работы с кадрами, ориентированной на потребление рабочей силы в условиях стабильной занятости, и жёстких организационных структур, приходят новые модели управления персоналом, ориентированные на социальные проблемы и интересы работника. Современная идеология управления персоналом во многом базируется на развитии трудового потенциала и мотивации работников [1].

В развитии трудового потенциала работников первостепенную роль играет система профессионального обучения. Профессиональное обучение – процесс формирования у сотрудников специфических профессиональных знаний, умений и навыков посредством специальных методов обучения. При современных темпах развития фармации убыстряется процесс устаревания профессиональных знаний и навыков и необходимая квалификация специалиста не может быть гарантирована базовым образованием. Перспективным направлением решения данной задачи является разработка и внедрение программ профессионального обучения, способствующих совершенствованию навыков и сохранению компетентности специалиста на протяжении всей карьеры. Поэтому организация профессионального обучения стала одной из основных функций управления персоналом,

направленной на повышение качества фармацевтических услуг и конкурентоспособности аптечной организации [3].

Профессиональное обучение представляет собой комплексный непрерывный процесс, включающий в себя несколько этапов, осуществляемых в определённой последовательности: определение потребностей в обучении; определение целей обучения; разработка содержания программ, выбор методов обучения, оценка эффективности обучения и др. [3].

Цель настоящего исследования – разработка методической основы организации профессионального обучения персонала аптечной организации, на примере разработки и апробации программы обучения провизоров вопросам астмалогии.

Информационное обеспечение и образовательные программы занимают значимое место в современной концепции лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА). В этой связи аптечные работники должны знать основные положения современной концепции фармакотерапии БА, уметь оказывать информационно-консультационные и образовательные услуги потребителям противоастматических ЛС (ПАЛС).

Диагностика уровня профессиональных знаний выявила низкую осведомленность провизоров о фармакотерапии БА у детей, слабое знание ассортимента ПАЛС, противовоспалительной активности ингаляционных глюкокортикостероидов, систем ингаляционной доставки, технике ингаляции, побочных эффектах при применении ПАЛС и мер по их предотвращению. Изучение информационных потребностей фармацевтических специалистов показало, что доминирующее большинство (95,8%) испытывает потребность в информации о ЛС для профессиональной деятельности.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о наличии объективной потребности в разработке образовательной программы, направленной на углубленное изучение фармацевтических аспектов терапии БА.

Нами разработан вариант обучающей программы, адаптированный к реальным условиям фармацевтической практики. Программа содержит 4 раздела, включающие основные положения по фармакотерапии БА у детей, характеристику ПАЛС и систем ингаляционной доставки ЛС, а также вопросы выработки навыков психологического общения с больными и их родственниками. Объём программы рассчитан на 12 учебных часов, основные формы обучения: лекция, семинар, тренинг. С целью информационной поддержки разработанной программы обучения составлено методическое пособие «Фармацевтические аспекты терапии бронхиальной астмы у детей» [2].

Апробацию программы проводили на двух группах провизоров численностью по 25 человек, одна из которых была контрольной. Обучение специалистов проводили в течение трёх дней на базе одной из аптек г. Барнаула. Занятия проходили в форме трёх лекций, двух семинаров и одного тренинга. На занятиях демонстрировались образцы ЛП, техника ингаляции ЛС с помощью различных устройств доставки, правила применения пикфлоуметра и спейсера. К проведению занятий привлекались внешние инструкторы: преподаватели кафедр АГМУ, сотрудники Астма-центра при АККДБ, НИИ пульмонологии внештатный детский пульмонолог Алтайского края.

Важнейшим этапом управления профессиональным обучением является оценка эффективности обучения. Задача оценки эффективности обучения сводится к определению с помощью специальных технологий меры совпадения реально достигнутых результатов с целями, предусмотренными программой обучения.

В основу разработки методики оценки эффективности обучения положен матричный метод, заключающийся в отборе показателей, объективно характеризующих уровень знаний, умений и навыков провизоров, их измерении и взвешенной индексной оценке, расчёте обобщенного показателя эффективности обучения. В качестве частных показателей эффективности обучения использован показатель уровня знаний (объём знаний и правильность усвоения), показатели уровня профессиональных навыков и умений. Для обобщённой оценки эффективности обучения нами разработан многокомпонентный критерий эффективности МКЭ – агрегированный коэффициент эффективности обучения.

Измерение частных показателей эффективности обучения специалистов проводится после обучения методами: тестового контроля, решения ситуационных задач, непосредственного наблюдения и неформального интервью. Для придания сопоставимого вида разнородные частные показатели после измерения переводятся в нормализованные баллы помощью интервальных 5-ти балльных оценочных шкал. После чего рассчитываются индексы частных показателей как произведение балльной оценки и веса значимости показателя (определены методом экспертной оценки).

Окончательная оценка эффективности обучения выставляется на основе расчета агрегированного коэффициента эффективности обучения (Кэф), который определяется как сумма значений индексов частных показателей. Для качественной и количественной оценки агрегированного коэффициента эффективности обучения (Кэф) разработана оценочная шкала. Параметры качественной оценки сформированы, исходя из логических правил шкалирования, количественные – в соответствии с принятой методикой составления оценочных шкал

Валидационным экспериментом с контрольной группой установлены:

- статистическая значимость различий средних значений показателей экспериментальной и контрольной групп ( $P < 0,001$ );

- высокая воспроизводимость результатов обучения провизоров экспериментальной группы во времени (коэффициент корреляции Пирсона между показателями после обучения и через 6 мес. составил – уровень знаний ( $r=0,88$ ), уровень умений ( $r=0,71$ ), уровень навыков ( $r=0,79$ ), обобщённый показатель ( $r=0,85$ );
- положительная корреляционная связь уровня знаний с навыком техники ингаляции (экспериментальная группа –  $r=0,87$ ,  $P<0,001$ ; контрольная группа –  $r=0,90$ ,  $P<0,001$ ) и умением формировать ассортимент жизненно необходимых ПАЛС (экспериментальная группа –  $r=0,75$ ,  $P<0,001$ ; контрольная группа –  $r=0,71$ ,  $P<0,001$ );
- высокая результативность обучения и объективная самооценка уровня знаний провизоров экспериментальной группы по основным положениям фармакотерапии БА. При этом уровень знаний и навыков провизоров контрольной группы определен как низкий.

Полученные свидетельства соответствия разработанной методики стандартным требованиям по достоверности, воспроизводимости результатов и чувствительности позволяют рекомендовать её для использования в аптечной практике.

#### **Библиографический список**

1. Моргунов, Е.Б. *Управление персоналом: исследование, оценка, обучение* / Е.Б. Моргунов. – М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2000. – 264 с.
2. Петухова, О.В. *Фармацевтические аспекты терапии бронхиальной астмы у детей* / Петухова О.В., Шарахова Е.Ф. – Барнаул, 2004. – 72 с.
3. Шарахова, Е.Ф. *Профессиональное обучение персонала аптечных организаций: проблемы, потребности, перспективы* / Е.Ф. Шарахова // Новая аптека. – 2001. – № 12. – С. 45-52.

УДК 615.1

**Л.В. Шукиль, Н.В. Кармацкая**

**Территориальный центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области, г. Омск  
Медико-санитарная часть № 10, г. Омск**

#### **Основные показатели производственной деятельности аптек Омской области**

В настоящее время, в связи с внедрением в медицинскую практику большого ассортимента лекарственных препаратов, изготовленных в заводских условиях, встаёт вопрос о целесообразности изготовления лекарственных средств в условиях аптечных предприятий. Настоящая работа преследует цель – оценить объёмы производственной деятельности аптек Омской области и выявить тенденции развития этого вида фармацевтической деятельности.

Высокий уровень затрат, который несут на себе аптеки, занимающиеся изготовлением лекарственных средств, определил устойчивую тенденцию по сокращению числа аптек, занимающихся производственной деятельностью (рис. 1).

Данные рисунка свидетельствуют, что за пять последних лет численность производственных аптек сократилась с 93 до 71, что составляет 23,7%. Эта тенденция наиболее характерна для городских аптек. Практика освобождения от производственных функций в значительной мере не встречает препятствий со стороны органов управления фармацевтической деятельностью по двум причинам. Во-первых, остаточная стоимость материальной производственной базы крайне мала. Во-вторых, высокая изношенность материально-производственной базы требует существенных затрат на поддержание регламентных требований к ней, что весьма затратно и в большей степени не посылно аптекам. Поэтому практика освобождения аптек от производственной функции имеет экономическую мотивацию.

Вместе с тем, факт сокращения численности производственных аптек существенным образом не отразился на объёмах экстенпорального производства в Омской области (рис. 2).

Анализ динамики объёмов экстенпорального производства аптек Омской области свидетельствует о его снижении за анализируемый период всего на 10,2%. Снижение указанных объёмов произошло за счёт снижения на 9,7% производства в условиях аптек лечебно-профилактических учреждений и снижения на 40,4% производства в условиях аптек открытого типа.

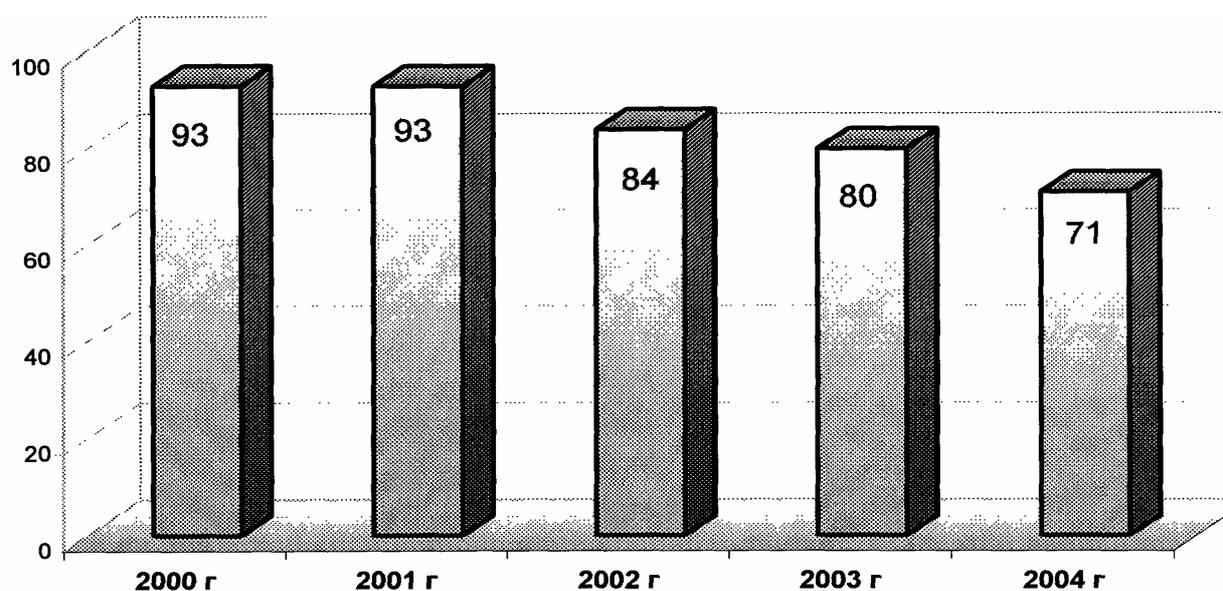


Рисунок 1 – Численность аптек Омской области, занимающихся производственной деятельностью

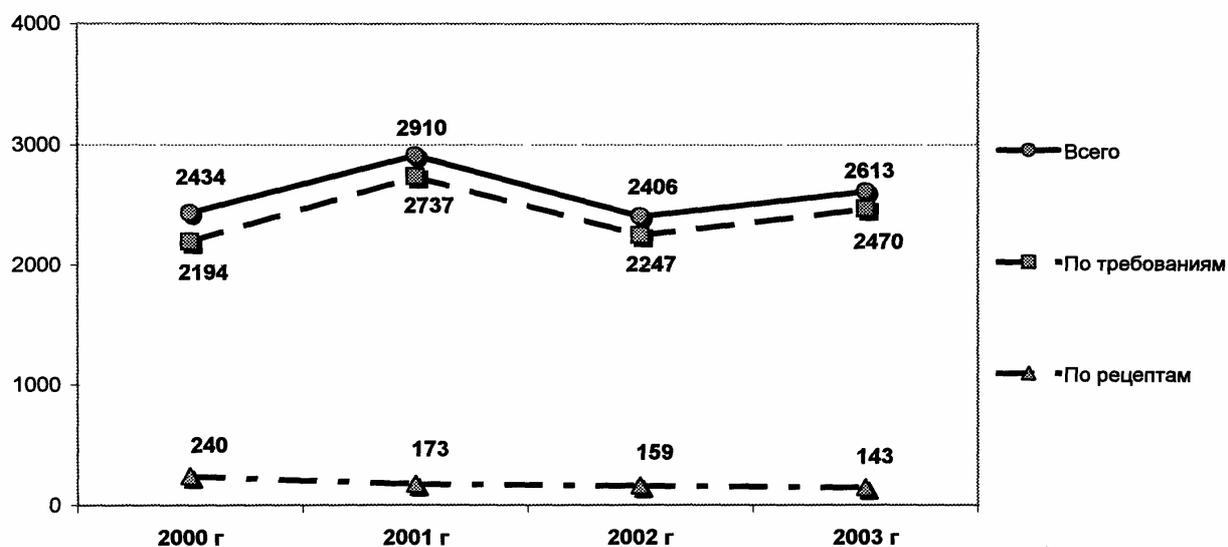


Рисунок 2 – Объёмы экстемпорального производства аптек Омской области, тыс. ед.

Характеризуя финансовые показатели производственной деятельности аптек, можно констатировать, что при сокращении объёмов производства наблюдается устойчивый рост стоимости экстемпоральных лекарственных средств (рис. 3).

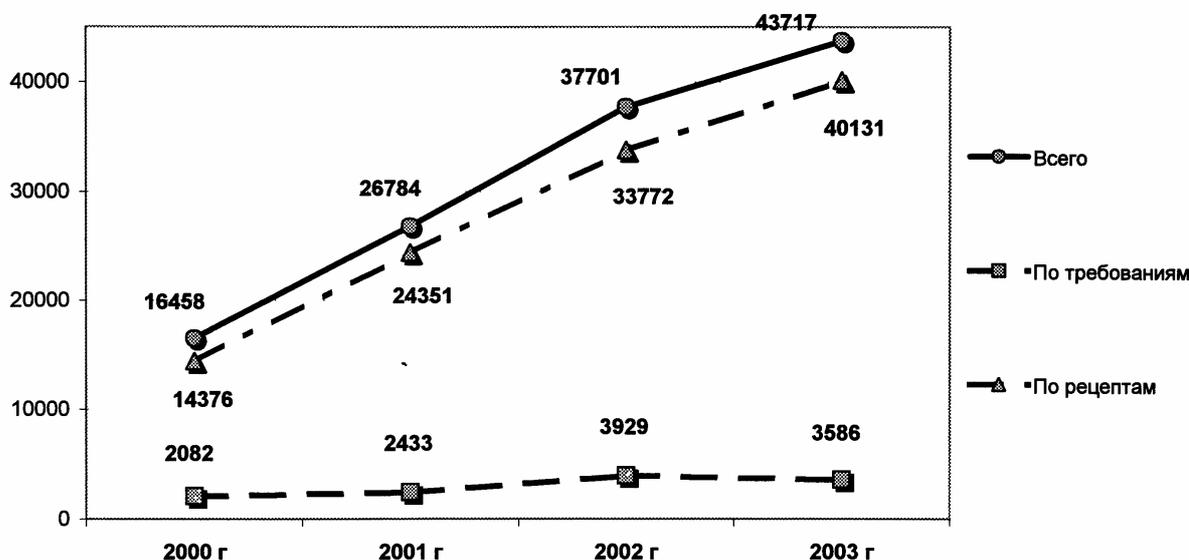


Рисунок 3 – Объём реализации по экстремпоральным лекарственным средствам в Омской области, тыс. руб.

При сокращении объёма производства на 40,4% в розничных аптечных предприятиях, выручка от реализации возросла на 72,2%, что стало возможным при удорожании экстремпоральных лекарственных средств в 2,9 раза. Средняя стоимость экстремпоральных лекарственных препаратов возросла с 8,68 до 25,08 руб. Аналогичная картина наблюдается и по ценам на экстремпоральные лекарственные препараты в лечебно-профилактических учреждениях. За анализируемый период стоимость экстремпоральных препаратов возросла с 6,25 до 16,25 руб., т.е. в 2,6 раза.

Таким образом, в Омской области наблюдается снижение числа аптек, занимающихся производственной деятельностью. Наиболее эта тенденция характерна для открытых аптечных предприятий. Для этих же предприятий характерно и снижение объёмов производства экстремпоральных лекарственных препаратов. Вместе с тем, объём постоянных производственных издержек ведёт к формированию существенных темпов прироста стоимости этого вида лекарственных средств, что не способствует их доступности для населения. При сохранении этой тенденции в течение 2-3 лет средняя стоимость экстремпоральных лекарственных средств может достичь стоимости готовых лекарственных средств (изготовленных в заводских условиях). Следовательно, недостаточное внимание к вопросам повышения эффективности, рентабельности и производительности производственной функции аптек, может предопределить убыточность и экономическую нецелесообразность этой деятельности.

УДК 614.27:658.6:612.825.249

*В.И. Шульженко*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Фармацевтический менеджмент сквозь призму риторики

Понимание особой важности коммуникации и деловой риторики в фармацевтическом менеджменте есть сегодня признак качественного отличия наиболее успешных его представителей от тех, кто, пытаясь говорить на птичьем языке «секвестров» и «монетизаций», на самом деле остаётся в телеге прошлого.

Такое отношение лидеров фармбизнеса к сугубо – на взгляд педанта – лингвистическим дисциплинам проистекает из самой сущности менеджмента, который есть, по А.П. Горбунову, особый исторический тип отношений управления, востребованный на определённом этапе общественного развития в связи с достижением высокого уровня обобществления труда и производства, становлением категории «экономический субъект» в качестве всеобщей категории и превращением управления во всеобщее внутреннее условие производства. Менеджмент обеспечивает всеобщую системную взаимосвязь всех экономических субъектов, объединение их в коллективный процесс деятельности, выступая при этом в качестве особого экономического отношения коопе-

рации, координации, интеграции как на уровне организационно-экономических отношений, так и на уровне социально-экономических отношений общества.

Естественно, полноценная связь субъектов менеджмента не может быть обеспечена ни на одном из этих уровней без эффективной коммуникации, отсутствие которой делает бессмысленным само понятие менеджмента. Будучи столь остро востребованной менеджментом, коммуникация существенно трансформировала свое собственное социально-экономическое содержание, выступая отныне в качестве средства действительного познания и согласования интересов субъектов отношений менеджмента, являясь условием их успешного взаимодействия.

Что касается риторики, то здесь придется не согласиться с её трактовкой Горбуновым как всего лишь «методикой коммуникации». Коммуникация используется, прежде всего, для обозначения средств связи любых объектов материального и духовного мира, процесса передачи информации от человека к человеку (обмен представлениями, идеями, установками, настроениями, чувствами и т.п. в человеческом общении), а также передачи и обмена информации в обществе с целью воздействия на социальные процессы. Риторика же – это наука и искусство выражать свои мысли с помощью речи. Её цель – воспитание достойного человека-профессионала, умеющего действовать словом. «Ни одна другая способность, – утверждал известный социолог Чонси Деспю, – которой может обладать любой человек, не поможет ему так быстро сделать карьеру и обрести признание, как умение хорошо говорить». Раньше всех осознавшие эту истину американцы создали на основе классической риторики её «профессиональный» вариант, разделив его на «риторику делового общения» и «риторику управленческого общения».

Первую следует трактовать как общение людей между собой в сфере их производственной деятельности, а в нашем случае, кроме того, еще и высокоэффективные взаимоотношения с покупателями аптек. Отнюдь не случайно одно из авторитетнейших в фармацевтической сфере изданий – журнал со знаковым и ко многому обязывающему названием «Новая аптека» – из всего перечня практических умений, необходимых для успешной профессиональной деятельности современного провизора, едва ли не важнейшим считает умение владеть навыками общения и активно их использовать при ведении беседы с потребителями лекарственных средств безрецептурного отпуска, тем самым формируя доверие именно к своей, а не какой другой.

Вторую – как собственно управленческое, лидерское общение, основывающееся на высокопрофессиональной управленческой речевой культуре, обеспечивающей эффективность управленческого, лидерского воздействия, что включает: а) установку деловых связей с интересующими людьми, организациями, структурами, б) подготовку и успешное проведение деловых переговоров, в) организацию эффективной рекламной компании фирмы, г) создание творческой атмосферы в коллективе, д) формирование благоприятного психологического климата на предприятии, е) усовершенствование управления фирмой с помощью речевых средств и др. Обе риторики органично «вписались» в современное понимание менеджмента, который ныне немислим без обучения персонала культуре общения, а сама культура общения – эффективная составляющая процесса управления. Востребованность диктуется ещё и тем обстоятельством, что не только область риторики делового общения, но и область риторики управленческого общения имеет тенденцию к расширению зоны своего охвата, поскольку всё больше выпускников фармацевтических вузов (не говоря уже о студентах заочного отделения) втягивается в сферу выполнения управленческих функций. Эту тенденцию нужно принимать в расчёт, в частности, при оценке перспектив обучения профессионально ориентированному русскому языку будущих провизоров в системе высшей школы, владение которым необходимо считать одной из важнейших целей образования. Суть его – освоение студентами проблематики и категориального аппарата современной риторики, имеющее существенное эвристическое и методологическое значение для их профессионального совершенствования в избранной отрасли специальных знаний, навыков и умений.

#### **Библиографический список**

1. Горбунов, А.П. Место и роль менеджмента в системе экономических отношений общества / А.П. Горбунов // Вестник ПГЛУ. – 2001. – № 4. – С. 76.

УДК 616.89-008.441.13-08

**Н.Г. Яковлева, Т.И. Кабакова, Н.И. Гаврилина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Особенности лечения и реабилитации больных в наркологии**

За последнее десятилетие в России масштаб незаконного оборота и немедицинского потребления наркотических средств и психотропных веществ возрос до степени серьезной угрозы здоровью нации, социально-политической и экономической стабильности и в целом безопасности государства. В целях принятия комплексных мер противодействия злоупотреблению наркотиками и их незаконному обороту Правительство Российской Федерации утвердило Федеральную целевую программу «Комплексные меры противодействия злоупотреблению наркотиками и их незаконному обороту на 2002-2004 годы» (утверждена постановлением Правительства

РФ от 23.01.02 № 44). Среди многообразных факторов, обуславливающих риск приобщения к наркотическим веществам, ведущую роль играют особенности формирования и воспитания человека, его личность, характер взаимоотношений с окружающими. Экономическая нестабильность, неуверенность в завтрашнем дне, сознание слабости власти в 1991-1992 гг. привело к первому всплеску наркомании в стране. Второй резкий рост употребления наркотиков произошел в 1995 г., после начала первой войны в Чеченской Республике – влияние «международного терроризма». Эта тенденция характерна и для Южного федерального округа, где сохраняется угроза проведения террористических актов, а также близость к зонам локальных вооруженных конфликтов. Число зарегистрированных специализированными амбулаторными учреждениями больных психическими расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, наркотиков и иных психоактивных веществ, в 2003 году в целом по России составило 3 млн. 462 тыс. человек, что составляет 2,4% общей численности населения. Диагностика наркомании, обследование, консультирование и медико-социальная реабилитация больных наркоманией проводятся в учреждениях государственной, муниципальной или частной систем здравоохранения, получивших лицензию на указанный вид деятельности в порядке, установленном законодательством Российской Федерации. Лечение больных наркоманией проводится только в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения, на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.10.03 № 500 «Об утверждении протокола ведения больных «Реабилитация больных наркоманией (Z50.3)»» [1].

Проведенный нами контент-анализ справочной литературы по лекарственным средствам (ЛС) позволил установить, что для лечения наркомании используют десять основных классов ЛС: нейролептики; транквилизаторы и снотворные средства; антидепрессанты; противосудорожные средства; средства для неингаляционного наркоза; ноотропные и нейрометаболические средства; центральные L2-адреномиметики; НПВС; агониста опиоидных рецепторов; антагонисты опиоидных рецепторов. Кроме этих групп, используются лекарственные средства еще из 6 фармакотерапевтических групп, которые способствуют проведению реабилитационных мероприятий. Нами рассмотрена проблема наркомании в регионе Кавказских Минеральных Вод (КМВ). При этом выяснилось, что только в городе-курорте Пятигорск на данный момент официально зарегистрировано 705 человек, больных наркоманией. По данным последней переписи населения установлено, что в регионе КМВ более 1/3 населения составляет учащаяся и студенческая молодежь, для которых наиболее характерна гашишная наркомания. Среди детей и подростков особенно велика доля больных гашишной наркоманией: 24,5% среди детей и 12,5% среди подростков [2]. В регионе КМВ лечение больных проводится в городских наркологических диспансерах и на базе Пятигорского психоневрологического диспансера, где выделены специальные койки для снятия абстинентного синдрома. Однако в связи со значительным количеством больных психоневрологического профиля и высокими показателями занятости коек, психоневрологический диспансер имеет ограниченные возможности для принятия на лечение больных наркоманией. Лечение психической зависимости не проводится из-за отсутствия материальных возможностей. Дальнейшей реабилитацией диспансеры не занимаются, так как больные наркоманией самостоятельно заканчивают свое лечение после снятия абстинентного синдрома. В городах-курортах также функционируют частные клиники, которые занимаются диагностикой наркомании, обследованием, консультированием и медико-социальной реабилитацией. В этих клиниках лечение осуществляется как по традиционным медицинским методам, так и по запатентованным авторским методам, например по методике Воробьева. Необходимо отметить, что частные клиники арендуют специализированные койки в городских стационарах, но услугами частных клиник могут воспользоваться далеко не все граждане, из-за достаточно высокой стоимости их услуг. Поэтому остаётся проанализировать: сколько же человек втянет в наркоманию недолеченный «наркоман», если известно, что только 30% населения не имеют склонности к злоупотреблению наркотическими средствами, 40% – имеют «слабую склонность», а 30% имеют биологическую склонность к употреблению средств, обладающих наркотическим действием.

Несмотря на тенденцию к снижению заболевания наркоманией в РФ, эта проблема остаётся актуальной. Снижение заболеваемости связано с оптимизацией затрат на профилактику, лечение и реабилитацию лиц, больных наркоманией, а также на деятельность правоохранительных органов по борьбе с наркопреступностью; с повышением антинаркотической ориентации общества; с совершенствованием методик системы лечения и реабилитации лиц, больных наркоманией. Важной является проблема обеспечения диспансеров оптимальным ассортиментом ЛС, необходимых для снятия абстинентного синдрома, с точки зрения фармакоэкономических исследований, а также обоснования номенклатуры ЛС, необходимых для лечения психической зависимости. В связи с этим, наша дальнейшая работа будет направлена на проведение фармакоэкономических исследований ассортимента ЛС для лечения наркозависимых больных.

#### **Библиографический список**

1. Приказ МЗ РФ от 22.10.03 № 500 «Об утверждении протокола ведения больных «Реабилитация больных наркоманией (Z 50.3)» // Новая аптека. Нормативные документы. – 2004. – № 5. – С. 28-36.
2. Статистические материалы // Здравоохранение Российской Федерации. – 2003. – № 4. – С. 38-53.

**Эколого-гигиенические  
исследования в области фармации  
и медицины**

УДК 615.2:614.8.086

*Ю.В. Бойко, Г.Я. Ибрагимова*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

**Организация лекарственной помощи поражённым при авариях на химически опасных производствах**

Особенности промышленного потенциала Республики Башкортостан, обусловленные высокой концентрацией крупных предприятий нефтеперерабатывающей, нефтехимической, химической и др. отраслей промышленности, а также наличие на территории крупных железнодорожных станций, залегание густой сети нефте- и газопроводов и многое другое делают её химически опасным регионом.

Успешная ликвидация медицинских последствий химических аварий и катастроф возможна лишь при условии готовности органов здравоохранения, лечебных, аптечных учреждений, медицинских и фармацевтических работников. Исследования ассортимента и количества лекарственных средств и изделий медицинского назначения (ЛС и ИМН), имеющихся в здравпунктах химически опасных предприятий, МСЧ, ЛПУ показали, что запас этих средств не обеспечивает необходимый уровень медицинской и лекарственной помощи в случае возникновения экстремальной ситуации. Поэтому нами для обоснования запаса ЛС разработаны принципы формирования резервов и рассчитаны нормативы потребления ЛС и ИМН, необходимых для оказания соответствующей медицинской помощи пострадавшим при химических авариях.

Для разработки нормативов потребления ЛС и ИМН первоначально проводился анализ химически опасных производств на всей территории республики, при этом были выявлены типовые аварийно химические опасные вещества (АХОВ), которые хранятся, используются или могут быть продуктами производства. К ним относятся: хлор и хлорсодержащие вещества, аммиак, серная, азотная, соляная кислоты, метанол и другие спирты, бензол, толуол, дихлорэтан, трихлорэтан, фосген и другие ФОС, тяжёлые металлы.

На основании стандартов по медико-санитарному обеспечению при химических авариях разработан перечень и нормативы потребления ЛС (на 10 человек), которые будут необходимы для оказания медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях от имеющихся АОХВ [2,3,4]. При расчёте нормативов потребления ЛС учитывалось, что незащищённое население и работники аварийно опасных предприятий, оказавшиеся в пределах очага заражения, могут получить поражения средней и тяжёлой степени по 30%, лёгкой степени – 40%. Смертельные поражения в расчёт не брались. Полученный перечень представлен 65 наименованиями ЛС.

Используя полученные нормативы, рассчитали резервы ЛС и ИМН на случай возникновения химических ЧС для различных уровней: территориальном, местном и объектовом (на 500, 200 и 50 человек соответственно).

Для оказания помощи поражённым хлором, аммиаком, кислотами (серной, азотной, соляной) предложен стандартный набор лекарственных средств, включающий 28 наименований (из 15 фармакологических групп: анальгетические, антихолинэргические, адреномиметические, антигистаминные, слабительные, кардиотонические, антикоагулянты, диуретики, гормоны, витамины, специфические антидоты, антисептические) Для объектов, деятельность которых связана с использованием других АОХВ, необходимо в стандартный список добавлять ЛС, которые применяются при их поражении.

Нами рассчитаны необходимые бюджетные ассигнования для создания резервов различных уровней. Сумма объектового резерва составила 4302,28 рублей (у.е. 143,4). Для создания резервов местного уровня (городов, районов) и территориального (республиканского) необходимы суммы 49928,07 рублей (у.е. 1664,27) и 191899,77 рублей (у.е. 6396,66) соответственно. Одна у.е. = 30 руб.

Полученные результаты положены в основу методических рекомендаций по организации лекарственного обеспечения в условиях ЧС в химически опасных регионах.

Для оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим от химической травмы в условиях ЧС создаются подвижные медицинские формирования здравоохранения – токсико-терапевтические бригады (ТТБ). Нами на основе экспертных оценок перспектив использования ЛС и ИМН, приборов, оборудования и инструментов разработан табель оснащения ТТБ. В качестве экспертов выступили врачи токсикологи, реаниматологи, имеющие опыт оказания медицинской помощи в экстремальных ситуациях, а также профессорско-преподавательский состав БГМУ. Табель оснащения ТТБ рассчитывался для оказания помощи 25 поражённым. В результате исследования мы получили табель оснащения, состоящий из ЛС (12 фармакологических групп), санитарно-хозяйственного имущества, средств индивидуальной защиты и медицинских приборов, аппаратов, инструментов и предметов ухода за больными. Также в состав табеля вошла и аптечка для персонала, состоящая из ЛС, необходимых для адаптации медицинского персонала для работы в экстремальных условиях. Полученные материалы легли в основу Положения о токсико-терапевтической бригаде (ТТБ), утверждённому МЗ РБ от 16.04.2003.

**Библиографический список**

1. Положение о токсико-терапевтической бригаде: Методическое пособие / Ибрагимова Г.Я., Бойко Ю.В., Насыров Р.В., Хафизов Н.Х. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2003. – 12 с.
2. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (хлор, аммиак, неорганические кислоты): Пособие для врачей / Воронцов И.В., Ивашина Л.И., Газиев Г.А. и др. – М.: ВЦМК «Защита», 1998. – 58 с.
3. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, фосфорорганические соединения, фосген): Пособие для врачей / Воронцов И.В., Ивашина Л.И., Газиев Г.А. и др. – М.: ВЦМК «Защита», 1998. – 38 с.
4. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (трихлорид фосфора, метакрилат, оксихлорид фосфора, метиловый спирт, гидразин и его производные): Пособие для врачей / Воронцов И.В., Ивашина Л.И., Жилиев Е.Г. и др. – М.: ВЦМК «Защита», 1999. – 30 с.

УДК 378:615.15

**Е.В. Вихарева, А.Г. Михайловский, Н.А. Пулина**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

**Комплексное преподавание вопросов фармацевтической экологии в Пермской фармакадемии**

Вопросы экологической безопасности актуальны во всех сферах деятельности человека, в том числе при производстве, контроле и обращении лекарственных средств. Последнее относится к фармацевтической экологии, которая до настоящего времени не является самостоятельной учебной дисциплиной. Ранее мы сообщали о том, как аспекты фармацевтической экологии находят отражение в преподавании курса технологии лекарственных средств [1].

Настоящее сообщение посвящено комплексному подходу к преподаванию вопросов фармацевтической экологии студентам ПГФА в курсе химических дисциплин и фармацевтической технологии.

Специальные дисциплины (фармакогнозия, фармацевтическая технология, фармацевтическая химия и др.) будущие провизоры начинают изучать с V и VI семестров. До V семестра в учебном плане значительное место отводится ряду химических дисциплин: неорганической, органической, аналитической химии и др. При их изучении определённое внимание уделяется вопросам экологической безопасности окружающей природной среды.

Так, в курсе неорганической химии в I семестре подчёркивается, что на фоне общего кризиса окружающей среды актуальны вопросы продолжающегося загрязнения её неорганическими ксенобиотиками: металлами (ртутью и др.), солями, кислотами (хлористоводородной, серной и др.). Эти вещества как продукты и отходы различных производств накапливаются в естественных водоёмах, воздухе и почве зачастую в количествах, в сотни раз превышающих значения ПДК. Студенты знакомятся со свойствами неорганических ксенобиотиков и их влиянием на окружающую природную среду.

При изучении курса органической химии в III и IV семестрах подчёркивается масштаб загрязнения биосферы органическими веществами синтетического происхождения. Так, если общий годовой круговорот органических веществ в биосфере составляет 200 млрд. т, то годовой объём химического производства достигает 200 млн. т [2]. Основная масса ксенобиотиков – органические вещества: нефтепродукты, ароматические и гетероциклические соединения, поверхностно-активные вещества и пестициды. Студенты знакомятся со свойствами органических ксенобиотиков, их влиянием на окружающую природную среду, организм животных и человека. При этом подчёркивается необходимость строгого соблюдения правил работы в химической лаборатории, утилизации отработанных реагентов и т.д.

В процессе обучения на кафедре фармацевтической технологии, начиная с VI семестра, будущие специалисты знакомятся с вопросами экологической безопасности при производстве лекарственных средств с учётом ранее полученных знаний о свойствах различных ксенобиотиков. Особое внимание при этом уделяется биотехнологическим способам получения лекарственных средств, профилактических, диагностических и лечебных препаратов. На отдельных примерах студенты убеждаются в том, что высокая организация труда биотехнологического производства позволяет эффективно решать проблемы экологии.

Вопросы экологической безопасности окружающей среды тесно связаны с проблемой утилизации отходов, в том числе фармацевтических [3]. Эта проблема находит всестороннее отражение в лекционных курсах и лабораторных занятиях интернов и слушателей факультета дополнительного послевузовского обучения. Им предлагается концепция комплексного управления отходами, основные способы утилизации отходов, в том числе биотехнологические, и их сравнительная характеристика с экологической точки зрения. Комплексное управление отходами предполагает, что в дополнение к традиционным способам (сжигание, слив в промышленную канализацию и захоронение на свалках) неотъемлемой частью утилизации должна стать вторичная переработка отходов. Известно также, что перечисленные традиционные способы уничтожения отходов не обеспечивают полной экологической безопасности. В связи с этим актуальным является поиск экологически безопасных способов утилизации фармацевтических отходов. В Пермской фармацевтической академии проводятся

исследования по ряду направлений в этой области. В частности, изучается возможность вторичной переработки лекарственных веществ на основе химических трансформаций их молекул. В этом случае лекарственные вещества могут быть использованы в качестве синтонов, что перспективно для фармакологического скрининга.

Другим направлением поиска является изучение биодеструкции лекарственных веществ актинобактериями. На примере парацетамола показана возможность биодеструкции производных фенола актинобактериями рода *Rhodococcus* [4]. Результаты научных исследований используются при создании учебно-методических пособий, в которых отражаются вопросы экологической безопасности окружающей среды. Важно отметить, что отдельные учебно-методические разработки находят комплексное применение как на кафедре фармацевтической технологии, так и на химических кафедрах.

В целом комплексное преподавание вопросов фармацевтической экологии способствует формированию экологически грамотного специалиста-провизора.

#### Библиографический список

1. Вопросы фармацевтической экологии в технологии лекарственных средств / Е.В. Вихарева, Н.А. Пулина, Л.К. Бабиян и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции (59; 2004; Пятигорск): Материалы... – Пятигорск, 2004. – С. 429-430.
2. Волченко, Е.В. Экологические аспекты микробной деструкции ароматических ксенобиотиков / Волченко Е.В., Корженевич В.И., Сингирицев И.Н. // Хим.-фармац. производство: Обзорная информация. – М.: НИИСЭНТИ, 1995. – Вып. 2. – 22 с.
3. Опыт обращения с фармацевтическими отходами в субъектах Российской Федерации / А.В. Солонина, Л.А. Черышкина, Е.В. Вихарева и др. // Оптимизация обращения с отходами производства и потребления: Тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф. 15-16 апреля 2003 г. – Ярославль, 2003. – С. 16.
4. Биодеструкция парацетамола актинобактериями рода *Rhodococcus sensu stricto* / Е.В. Вихарева, Л.А. Черышкина, А.В. Солонина и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. XI Рос.нац. конгр. 19–23 апреля 2004 г. – М., 2004. – С. 16–17.

УДК 615.32:581.6 (234.9)

Б.Н. Житарь, О.Н. Денисенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Современные проблемы ресурсно-экологического мониторинга лекарственных растений некоторых горных экосистем Центрального Кавказа

Флора горных регионов отличается высоким уровнем внутривидового, видового, экосистемного и ландшафтного биоразнообразия. Большинство видов сосудистых растений России произрастает в горах. Так, например, флора Кавказа включает более 6000 видов, и только 433 из них распространены на прилегающей равнине и не поднимаются выше нижнего пояса гор. При этом флора Северного Кавказа заметно превосходит в качественном отношении другие горные регионы России [1]. Значительными являются и ресурсы лекарственных растений горных районов Северного Кавказа, однако используются они недостаточно. Ресурсно-экологические исследования позволяют выявить тенденции в отношении ресурсов природных популяций ценных фармакопейных лекарственных растений, выявить новые возможности их использования, изучить популяции лекарственных растений, ранее не использовавшихся в медицине, но имеющих большой потенциал в связи с новыми подходами к охране окружающей среды, а также к производству лекарственных препаратов, БАДов, косметических средств.

Именно в горах сосредоточено большинство эндемичных видов, в том числе и лекарственных, изучение которых представляет интерес в отношении их интродукции. Степень эндемизма флоры, в том числе лекарственной, наиболее высока среди представителей верхних поясов гор [2]. Так, на Кавказе из 800 видов сосудистых растений альпийского пояса 420 видов-эндемиков (т.е. более 50%). Это позволит выявить виды лекарственных растений, произрастающие только на Кавказе и перспективные для введения в культуру в других регионах России.

В настоящее время ассортимент лекарственных растений, используемых в производстве лекарственных и косметических средств, а также биологически активных добавок к пище и лечебно-профилактических средств (нутрицевтиков) значительно расширен и выходит далеко за рамки фармакопейного списка. Научкой доказаны полезные лечебные свойства многих растений, используемых в традиционной медицине, применение которых ранее было ограничено целым рядом объективных и субъективных факторов.

Ученые зарубежных стран уже много лет проявляют интерес к традиционным медицинам Востока, Запада, Нового и Старого Света. И в этом отношении заметны определенные достижения: в составе импортных препаратов растительного происхождения все чаще и чаще стали появляться лекарственные растения, ранее не используемые в медицине. Большое внимание уделяется этноботаническим исследованиям, которые в России в настоящее время практически не проводятся. Появление новых тенденций в лекарствоведении и косметологии

диктуют необходимость изучения как новых дикорастущих лекарственных растений, так и инвентаризации ресурсов старых. В Северо-Кавказском регионе практика проведения ресурсоведческих экспедиций прекратилась с распадом системы централизованной заготовки лекарственного растительного сырья организациями, подведомственными как аптечным управлениям, так и Эфирлекраспрому и Центросоюзу. В то же время бесконтрольное ненаучное использование лекарственных растительных ресурсов может привести к нарушению биоразнообразия в тех или иных горных экосистемах, исчезновению редких видов, появлению – инвазивных, и как следствие – нарушению экологического баланса.

Необходимо отметить, что процесс инвентаризации лекарственной флоры горных территорий, в том числе Центрального Кавказа, далеко не завершен, и в ряде случаев выявленное видовое разнообразие находится в прямой зависимости от степени флористической изученности региона. Кроме того, в большинстве случаев о разнообразии видов растений отдельного горного региона приходится судить по флористическому разнообразию его далеко не репрезентативной части, административной территории или заповедника и национального парка.

Все это определяет степень оригинальности исследований лекарственной флоры горных экосистем Центрального Кавказа с целью оценки ресурсов и потенциально доступных запасов лекарственных растений естественных экосистем.

По Ю.Л. Меницкому, Центральный Кавказ объединяет Верхнекумский, Малкинский и Верхнетерский флористические районы. Северная граница проходит по предгорьям (Курсавка – Моздок), восточная – по водоразделу рек Терек – Асса, Терек – Сунжа и далее к северу по линии Владикавказ – Моздок, южная – по водоразделу Главного Кавказского хребта от меридиана горы Эльбрус до меридиана горы Шан [3].

С целью разработки рекомендаций по рациональному использованию, охране дикорастущих лекарственных растений Центрального Кавказа при помощи геоботанических, хронологических, ресурсно-экологических методов на основе научного подхода нами начаты мониторинговые исследования современного состояния лекарственной флоры высокогорной части Центрального Кавказа, отличающейся наибольшим флористическим биоразнообразием, на примере некоторых наиболее репрезентативных горных экосистем: альпийские, субальпийские луга; послелесные луга лесного пояса, березовые криволесья, сосновые, елово-пихтовые, буково-пихтовые, буковые, грабовые леса; можжевельниковые редколесья, луговые, пертрофильные степи. Амплитуда высотной поясности исследованных регионов составила от 1200 до 2500 м н. ур. м.

В результате работ на основе данных специальной ботанической литературы составлены флористические списки лекарственных растений исследуемых районов. Списки уточнялись по доступным гербарным фондам, как ПятГФА, так и другим гербарным коллекциям; подобран картографический материал, разработаны планы маршрутов экспедиции. Полевой период состоял из двух частей: предварительного рекогносцировочного обследования с целью уточнения маршрутов и собственно основных ресурсных исследований горных экосистем Центрального Кавказа в высокогорной части Кабардино-Балкарии, Северной Осетии и Малокарачаевского р-на Карачаево-Черкесии.

К настоящему времени проведены экспедиционные исследования в следующих районах северной части Эльбрусско-Казбекской экосистемы Главного Кавказского Хребта: Карачаево-Черкесия (Малокарачаевский р-н): пер. Гумбаша – Плато Бечасын (2300 м н. ур. м.) – г. Бермамыт (2500 м н. ур. м.); Ущелье р. Черек Безенгийский (1900 м н. ур. м.) – Верхняя Балкария; Северная Осетия: Верховья Уруха (2200 м н. ур. м.) – Дигория: ущ. Скуммидона (1200 м н. ур. м.); Верховья Ардона (2000 м н. ур. м.) – Цейское ущелье.

Выявлено, что ресурсный потенциал большинства лекарственных видов высокогорной флоры Центрального Кавказа сосредоточен в субальпийском поясе в пределах таких экосистем, как субальпийские луга, послелесные луга лесного пояса, березовые криволесья, а также можжевельниковые редколесья.

Наибольшую сырьевую ценность в обследованных районах составляют виды: а) *Thymus marschallianus* Willd., *Valeriana tiliifolia* Troitzk., *Senecio rhombifolius* (Willd.) Sch. Bip., *Berberis vulgaris* L., *Polygonum carneum* C. Koch., *Betula pendula* Roth., *B. litwinowii* Doluch., *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn., *A. incana* (L.) Moench., *Hippophae rhamnoides* L., *Aconitum nasutum* Fisch. Ex Reichenb., *A. orientale* Mill., *A. confertiflorum* (DC.) Gayer., *Vaccinium myrtillus* L., *V. vitis-idaea* L., *Veratrum lobelianum* Bernh., *Convallaria transcaucasica* Utkin., *Potentilla erecta* (L.) Raeusch., *Crataegus monogina* Jacq. – широко изученные и применяемые в медицине; б) *Fumaria schleicheri* Soy-Will., *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz., *Alchemilla caucasica* Buser., *Stachys macrantha* (C. Koch) Stean. (*Betonica macrantha* C. Koch.), *Senecio macrophyllus* Bieb., *Polygala caucasica* Rupr., *Salvia glutinosa* L., *Delphinium caucasicum* C.A. Mey., *Juniperus oblonga* Bieb., *Vaccinium arctostaphylos* L., *Inula orientalis* Lam., *Galega orientalis* Lam. и др. – потенциальные для изучения и применения в медицине.

В то же время некоторые виды являются охраняемыми, и в связи с этим не рекомендованы для заготовки: *Galanthus Woronovii* Losinsk., *Betula raddeana* Trautv., *Colchicum speciosum* Stev., *Thymus pulchellus* C.A. Mey., виды *Orchis sp.*, *Atropa caucasica* Kreyer. и др. [4].

Для более полного охвата и репрезентативности данных нами планируются исследования остальных районов, представляющих основные экосистемы Центрального Кавказа. Итогом проведенных исследований станет разработка рекомендаций по рациональному использованию, охране, стратегии возобновления ресурсов лекар-

ственных растений, а также составление банка данных ценных генофондных популяций наиболее перспективных для медицинской и косметической промышленности лекарственных растений.

Авторы благодарят сотрудников Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Института экологии горных территорий КБНЦ РАН, Северо-Осетинского природного заповедника, Кабардино-Балкарского высокогорного биосферного заповедника за оказанное содействие в проведении экспедиций.

#### Библиографический список

1. Белоновская, Е.А. Растительный покров и животное население. Большой Кавказ / Е.А. Белоновская, Р.П. Зимица, Е.В. Ясный // В кн.: Большой Кавказ – Стара Планина (Балкан). – М.: Наука, 1984. – С. 121-147.
2. Галушко, А.И. Анализ флоры западной части Центрального Кавказа / А.И. Галушко // В кн.: Флора Северного Кавказа и вопросы её истории. – Ставрополь, 1976. – С. 5-131.
3. Меницкий, Ю.Л. Проект «Конспект флоры Кавказа». Карта районов флоры / Ю.Л. Меницкий // Ботанич. журн. – 1991. – Т. 76, № 11. – С. 1513-1521.
4. Тихонов, А.В. Красная книга России: Животные и растения / А.В. Тихонов. – М.: Росмэн, 2002. – 414 с.

УДК 615.32:539.16:621.039(470.63)

**Е.А. Киселевская, Б.А. Гусова, И.Ю. Авалиани**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Центр Госсанэпиднадзора, г. Пятигорск

### Уровни техногенного загрязнения радионуклидами лекарственных растений в Ставропольском крае в результате аварии на Чернобыльской АЭС

В результате аварии на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г. произошло радиоактивное загрязнение всей территории России в разной степени. В первые месяцы после аварии загрязнение было связано с выпадением короткоживущих радионуклидов, в основном изотопов йода, а затем – долгоживущих радионуклидов – стронция-90 и цезия-137. Плотность загрязнения выше 37 килоБеккерелей/м<sup>2</sup> (кБк/м<sup>2</sup>) охватила площадь более 56 тысяч км<sup>2</sup> [1,2].

В Ставропольском крае естественный радиационный фон возрос в 5 раз и составлял 0,8 микроЗиверт/час в первые месяцы после аварии. До аварии и в настоящее время он равен 0,16 микроЗиверт/час, плотность радиоактивного загрязнения почвы составляет 120-500 Бк/м<sup>2</sup>. Сравнительно невысокие уровни загрязнения в Ставропольском крае были связаны со значительной удаленностью от места аварии, а также благоприятными для края метеорологическими условиями (отсутствие в этот период атмосферных осадков).

В результате загрязнения почвы долгоживущими радионуклидами отмечается их поступление в наземную растительность. За счёт механического распределения и поглощения растительностью почва теряет в год до 2,5% стронция-90 и до 0,7% цезия-137 [4,5]. Эти радионуклиды легко проникают через корневую систему во все органы растения.

Флора Ставропольского края представлена более чем 120 семействами и почти 3500 видами. Список лекарственных растений состоит более чем из 250 видов, из них зарегистрированных насчитывается более 60 видов [3]. В их числе имеются представители разных групп: гликозидоносы, эфиромасличные, ядовитые безазотистые вещества и др.

Для снижения облучения населения от техногенных радионуклидов введено нормирование их содержания в воде, пищевых продуктах, лекарственных растениях и БАДах.

Целью данной работы было проведение исследований на содержание долгоживущих радионуклидов: цезия-137 и стронция-90 в лекарственных растениях, произрастающих в Ставропольском крае, в том числе в регионе Кавминвод, и соответствие уровней загрязнения радионуклидами этих лекарственных растений действующим нормативам.

Исследовались: листья мяты перечной, подорожника; трава зверобоя, чабреца, спорыша, пустырника, тысячелистника, крапивы; цветки ромашки, корневища и корни валерианы, девясилы, аира, алтея. Были проведены исследования 394 проб лекарственных растений методом бета-гамма спектрометрии в соответствии с методическими рекомендациями: «Использование компьютеризованных гамма-, бета- спектрометрических комплексов с программным обеспечением «Прогресс» для испытаний проб продовольствия на соответствие требованиям критериев радиационной безопасности».

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание долгоживущих радионуклидов Cs-137 и Sr-90 в лекарственном сырье (по данным центра Госсанэпиднадзора в г. Пятигорске)

Лекарственное сырьё	Содержание Cs-137, Бк/кг	Содержание Sr-90, Бк/кг	Количество исследований
Чабреца трава	0-19,8	0-5,1	26
Горца птичьего трава	3,2-4,12	0	21
Ромашки цветки	0	0	26
Пустырника трава	0	0	33
Зверобоя трава	0-20,2	0-5,1	31
Тысячелистника трава	0	0	26
Душицы трава	0-8,97	0	30
Мяты перечной листья	0-0,09	0	22
Толокнянки листья	0	0	33
Крапивы трава	0	0	26
Валерианы корневища с корнями	10-15	0	29
Девясила корни	0-2,41	0-4	23
Аира корни	5,1-6,2	0	21
Алтея корни	0	0	19
Марены корни	0	0	31

По результатам гамма-бета спектрометрии в лекарственных растениях содержание цезия-137 не превышало 20 Бк/кг, стронция-90 – 5 Бк/кг. Согласно СанПиН 2.3.2.1078-01 (Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов), разработанного на основании Федерального Закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 №52-ФЗ, содержание в лекарственных растениях цезия-137 не должно превышать 400 Бк/кг, стронция-90 – 200 Бк/кг.

Исходя из приведённых данных, можно заключить, что в исследованных лекарственных растениях Ставропольского края имеются лишь следовые количества долгоживущих радионуклидов цезия-137 и стронция-90, в связи с чем указанные лекарственные растения можно использовать без ограничений.

**Библиографический список**

1. Бундаков, Л.А. Радиоактивные вещества и человек / Л.А. Бундаков. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – С. 123-128.
2. Ильин, Л.А. Реалии и мифы Чернобыля / Л.А. Ильин. – М.: Энергоатомиздат, 1995. – 421 с.
3. Ладынина, Е.А. Лекарственные растения в медицине и в быту / Ладынина Е.А., Морозова Р.С. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1992. – 223 с.
4. Моисеев, А.А. Цезий-137. Окружающая среда и человек / А.А. Моисеев. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 120 с.
5. Кириллов, В.Ф. Радиационная гигиена / Кириллов В.Ф., Книжников В.А., Коренков И.П. – М.: Медицина, 1998. – 334 с.

УДК 615.32.07:547.94(470.6)

**О.Е. Самсонова, В.Н. Белоус, Ю.А. Дударь**

Ставропольский государственный университет, г. Ставрополь

Московский государственный открытый педагогический университет им. М.А. Шолохова, филиал, г. Ставрополь

**Геоэкологические особенности содержания марганца в лекарственных растениях Ставрополья**

Учёт геоэкологической характеристики района является необходимым условием для разработки действенных предложений по экологическому мониторингу лекарственного растительного сырья (ЛРС). Весьма важным в практическом отношении является изучение в биогеохимическом аспекте дикорастущих лекарственных растений (ЛР). Кроме естественных (видовых) колебаний, содержание микроэлементов в ЛР может значительно изменяться при антропогенном воздействии [1,2,3].

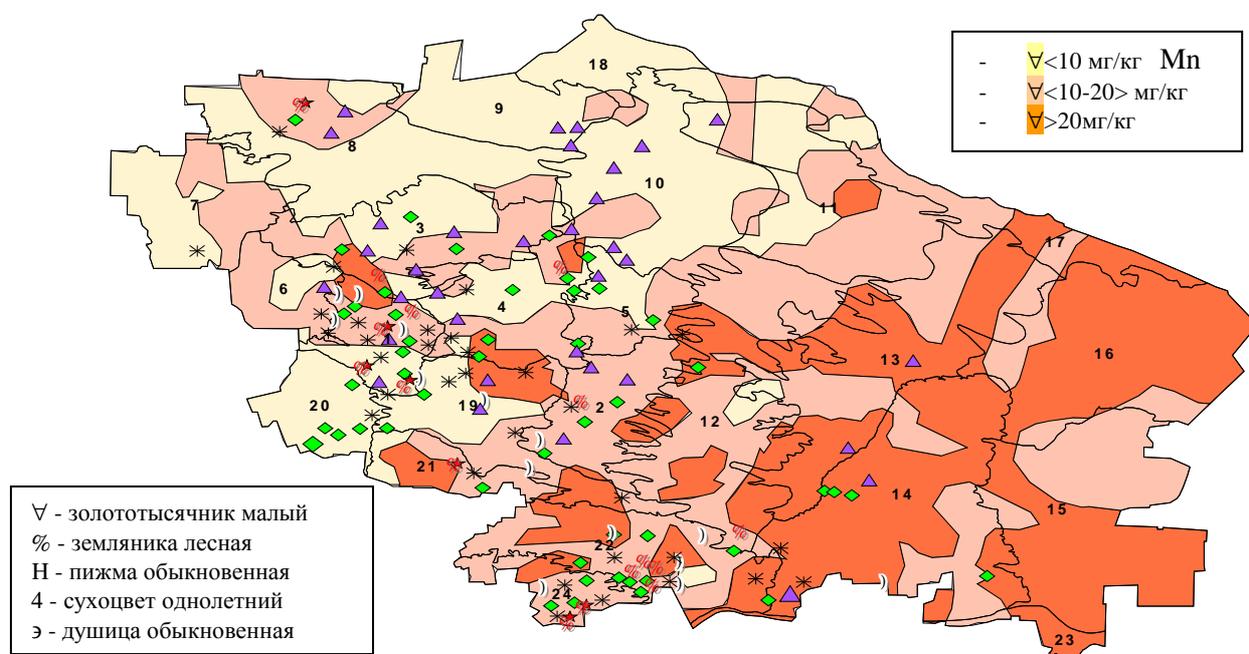
Для фармакогностических исследований [4] марганец-содержащих ЛР нами предложена карта-схема 1. Техника создания карты-схемы основана на методике, заключающейся в моделировании широкого круга параметров в виде полей «перекрывающихся территорий». Проанализирован следующий картографический материал: карта четвертичных отложений, тектоническая карта, геологическая карта, климатическая карта, почвенная карта, карта механического состава почв, карта геохимических ландшафтов, карта современного природопользования, а также данные по антропогенной нагрузке территорий Ставропольского края [5].

Образцы сырья и почв подвергали мокрому озолению кислотой серной. Атомно-абсорбционное определение микроэлементов проводили на приборе «Perkin-Elmer 2280» путем непосредственного впрыскивания раствора в пламя с использованием лампы полого катода.

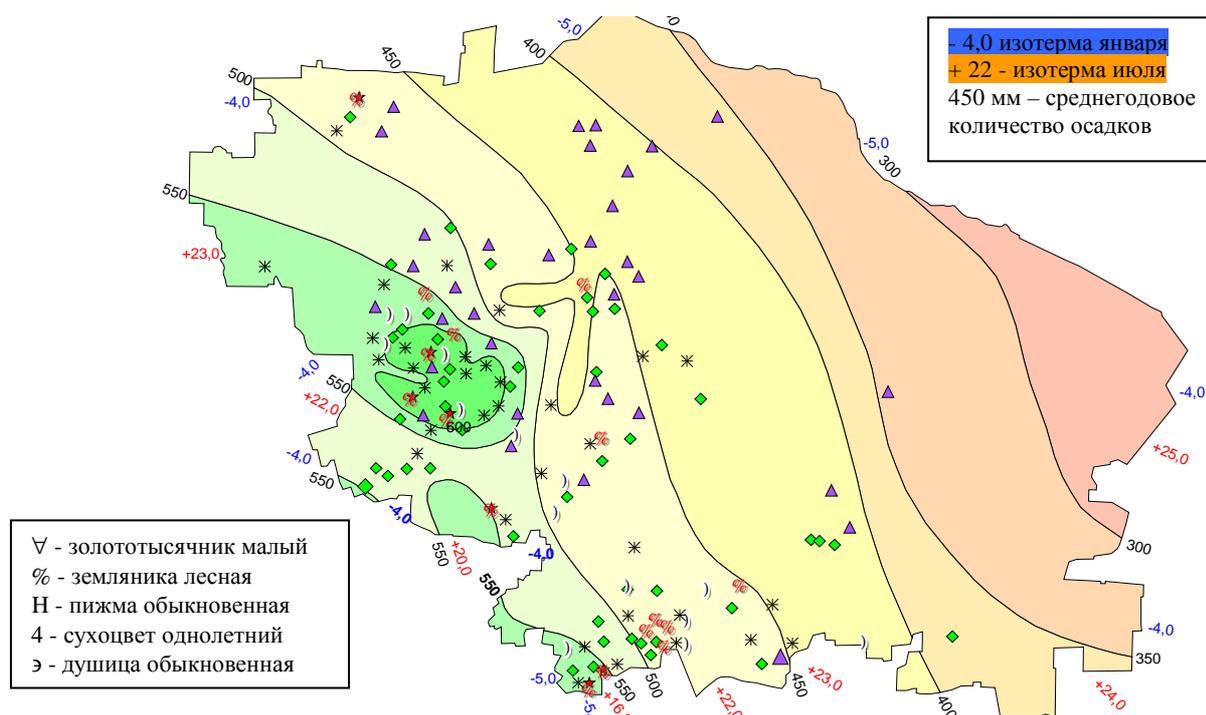
Нами во флоре Ставрополя выявлены 14 видов растений аккумулирующих марганец. Полученные данные свидетельствуют, что количественный показатель накопления элемента от вида к виду подвержен большим колебаниям. Нами установлено, что избирательным накоплением Mn отличаются бессмертник песчаный (среднее – 49,8 мг/кг), золототысячник красивый (32,4 мг/кг), крапива двудомная (54,3 мг/кг), горец птичий (35,1 мг/кг), пижма обыкновенная (33,3 мг/кг), земляника лесная (56,4 мг/кг), душица обыкновенная (30,3 мг/кг), мать-и-мачеха обыкновенная (54 мг/кг), тысячелистник обыкновенный (40 мг/кг), омела белая (89 мг/кг), бархатцы распростертые (45,0 мг/кг). Это превышает средний уровень элемента в других изученных видах в 2-6 раз (например, в сухоцвете однолетнем такое же 11,4 мг/кг).

Сверхконцентраторов Mn во флоре Ставрополя нами не обнаружено. Однако необходимо отметить способность накопления Mn в условиях экологического загрязнения у омелы белой (до 149 мг/кг) и бархатцев растопыренных (до 80 мг/кг).

Как видно из карты-схемы 1, большинство видов приурочено к ландшафтам с черноземными почвами в умеренно влажной и влажной климатических зонах (карта-схема 2). Обеспеченность марганцем естественных угодий в местах произрастания исследованных растений в среднем составляет 12 мг/кг.



Карта-схема 1 – Распространение лекарственных растений в различных ландшафтах Ставрополя: 1 – Верхнегорлыкский, 2 – Прикалаусско-Саблинский, 3 – Ташлянский, 4 – Грачевско-Калаусский, 5 – Прикалаусско-Буйволинский, 6 – Егорлыкско-Сенгилеевский, 7 – Расшеватско-Егорлыкский, 8 – Среднегорлыкский, 9 – Бурукшунский, 10 – Нижнекалаусский, 11 – Айгурский, 12 – Карамык-Томузловский, 13 – Кубано-Янкульско-Суркульский, 14 – Левокумский, 15 – Правокумско-Терский, 16 – Курско-Прикаспийский, 17 – Нижнекумско-Прикаспийский, 18 – Чограйско-Прикаспийский, 19 – Западно-Манычский, 20 – Прикубанский, 21 – Воровсколесско-Кубанский, 22 – Подкумско-Золкинский, 23 – Малкинско-Терский, 24 – Кубано-Малкинский



Карта-схема 2 – Распространение лекарственных растений в климатических зонах Ставрополья

Данные о локализации Мп в связи с ландшафтным районированием свидетельствуют о необходимости паспортизации мест заготовок ЛРС с указанием содержания элементов и учётом ресурсного и сырьевого потенциала ЛР на территории Ставрополья.

Представленный картографический материал демонстрирует обоснованные места заготовок ЛРС с прогнозируемым содержанием марганца.

На наш взгляд пижму обыкновенную, тысячелистник обыкновенный, омелу белую, бархатцы растопыренные можно успешно использовать в системе экологического мониторинга за качеством ЛРС.

**Библиографический список**

1. Гринкевич, Н.И. Геохимическая эволюция лекарственных растений – новое направление в фармакологии / Н.И. Гринкевич, М.Н. Баландина // Фармация. – 1982. – Т. 31, № 3. – С. 17-19.
2. Гринкевич, Н.И. Геохимическая экология лекарственных растений / Н.И. Гринкевич // Фармация. – 1989. – № 5. – С. 18-21.
3. Гравель, И.В. Содержание тяжелых металлов в сырье некоторых лекарственных растений, произрастающих в условиях атмосферного загрязнения (Республика Алтай) / И.В. Гравель, Г.П. Яковлев, Н.В. Петров // Раст. ресурсы. – 2000. – Т. 36. – Вып. 3. – С. 99-105.
4. Адамович, В.Л. К методике изучения ресурсов лекарственной растительности на основе ландшафтной карты / В.Л. Адамович // Фармация. – 1975. – № 1. – С. 63-66.
5. Атлас земель Ставропольского края. – Ставрополь, 2000. – 118 с.

УДК 615:614:577.4

**В.Н. Стрелков, Ю.Э. Бондаренко, И.П. Прокопенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Эколого-гигиенические проблемы в фармации**

В настоящее время в фармацевтических ВУЗах преподаются две самостоятельных, но тесно связанных между собой дисциплины: общая гигиена и основы экологии и охраны природы. Научные исследования, проводимые в рамках этих дисциплин, нередко переплетаются друг с другом, в связи с чем говорят об эколого-гигиенических аспектах получаемых результатов. В этой связи становится насущной необходимостью, с одной стороны, определить степень самостоятельности каждого направления, с другой – точки их соприкосновения.

Для решения этого вопроса необходимо выявить проблемы, которыми занимаются гигиена и экология в фармации. Сложность решения этого вопроса заключается в том, что основой экологии и в научном, и в методическом плане является гигиена.

Основной задачей гигиены является изучение влияния окружающей среды на здоровье и трудоспособность населения, а также разработка соответствующих оздоровительных мероприятий.

Основной задачей экологии является изучение общих законов взаимодействия человека со сложным многокомпонентным окружающим миром, а также изучение влияния природной сферы и техносферы на человека и группы людей.

Уже из этих формулировок ясно, что они изучают по своей сути одни и те же явления, а именно влияние факторов среды на человека.

Проведённый нами анализ научной и методической литературы позволил выделить проблемы как специфичные для той и другой дисциплины, так и общие, что очень важно для планирования и выполнения научной и методической работы.

К специфическим проблемам фармацевтической экологии можно отнести:

- изучение воздействия атмосферного воздуха, сточных вод, почвы загрязненных фармацевтическими производствами на здоровье населения;
- оценку влияния факторов фармацевтического производства на окружающую среду на основании расчётов фактического содержания загрязняющих веществ с учётом их предельно допустимых концентраций;
- проведение экологизации фармацевтического производства, внедрение малоотходных и безотходных технологий;
- выбор методов и средств защиты по снижению влияния вредных фармацевтических производственных факторов на окружающую среду.

К нерешённым проблемам фармацевтической гигиены относятся:

- расхождения в требованиях нормативной документации, например, к набору и площадям помещений аптек;
- противоречия между нормами воздухообмена, установленными приказом МЗ РФ № 309 от 21.10.1997 и гигиеническими принципами организации воздухообмена в аптечных помещениях;
- противоречия в требованиях к помещениям асептического блока;
- в соответствии с требованиями приказа, объектами микробиологического контроля в аптеках являются воздушная среда и поверхности помещений и оборудования, вспомогательные вещества и материалы, но критерии и нормы оценки этих объектов отсутствуют. Между тем, кафедрой они были разработаны и переданы для внесения в этот приказ;
- в приказе предусматривается контроль за параметрами микроклимата (температура, влажность, воздухообмен) в помещениях хранения, однако нормативы влажности воздуха не даны [1,2]. Мы также считаем необходимым внесение норматива влажности воздуха для других помещений, где работают люди. Поскольку этот параметр играет важную роль в бронхо-лёгочных заболеваниях [3].

Наряду со специфическими проблемами дисциплин, имеются и общие точки соприкосновения научных интересов. Так, фармацевтическая экология рассматривает влияние производственных факторов на окружающую среду. Отмечено, что в экологически неблагоприятных регионах заболеваемость взрослого населения в 2,5-3 раза выше по хроническим заболеваниям дыхательных путей и легких, в 2-2,5 раза выше по сердечно-сосудистым заболеваниям, в 1,2-1,9 раза выше по заболеваниям нервной системы [4].

Вместе с тем известно замечательное высказывание И.М. Сеченова о том, что «организм человека без внешней среды, поддерживающей его существование, немислим». Следовательно, необходима оценка влияния этой среды на здоровье человека. Влияние производственных факторов на здоровье человека, работающего на фармацевтических предприятиях и в аптеках, рассматривает гигиена. В то же время оценкой влияния этих же факторов на здоровье рядом проживающего населения ни фармацевтическая экология, ни фармацевтическая гигиена не занимаются.

Возникает вопрос, каким образом эта проблема должна решаться: с позиции отдельной дисциплины или совместными усилиями ученых?

Таким образом, перед фармацевтической экологией и фармацевтической гигиеной стоит целый ряд проблем, требующих к себе внимания со стороны научных и практических работников.

#### **Библиографический список**

1. ОСТ 91500.00.0007-2003 «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения».
2. Приказ МЗ РФ №309 от 21.10.97 Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек).
3. Пивоваров, Ю.П. Гигиена и основы экологии человека: Учебное пособие / Пивоваров Ю.П., Королик В.В., Зиневич Л.С. – Ростов н/Д: «Феникс», 2002. – С. 15.
4. Коротич, Л.П. Профессиональные заболевания провизоров / Л.П. Коротич // Аптечный рынок. – 1998. – № 5. – С. 35-38.

УДК 502.21

*В.Н. Стрелков, Н.Г. Гомелаури*Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск  
Медицинский центр «Серви-Люкс», г. Пятигорск**Об экологической функции химических элементов**

Употребляя продукты питания, лекарственные средства или БАД к пище, человек вводит в свой организм различные химические элементы, которые через участие во всех процессах, протекающих на клеточном, тканевом, органном и других уровнях, определяют его жизнедеятельность и здоровье. В тканях человека обнаружено около 80 элементов периодической системы Д.И. Менделеева, более 60 из них относятся к микроэлементам, то есть химическим элементам, которые необходимы организму лишь в следовых количествах [1]. Отсутствие или недостаток химических элементов приводит к нарушению биологических процессов организма человека и сопровождается различными заболеваниями.

В настоящее время многие пищевые и фармацевтические компании выпускают продукцию, содержащую макро- и микроэлементы, подбор которых осуществляется не на теоретической основе, а исходя из известных медико-биологических свойств того или иного химического элемента, установленных эмпирическим путём.

В этой связи возникает необходимость в теоретическом обосновании выбора химического элемента (элементов), при введении которого в состав лекарственного средства или пищевого продукта, они приобретали бы необходимые функциональные и эргономические потребительские свойства, в том числе эндоэкологические. Особую значимость такой подход приобретает для прогнозирования и моделирования будущего продукта.

В предыдущей работе нами была сделана попытка обоснования единства макро- (Солнечная система) и микромира (Атомарная система) на основе расчёта коэффициентов соотношений радиусов орбит планет и электронов, которые оказались подобными. Правильность такого подхода подтверждается также совпадением чисел золотой пропорции с рассчитанными нами коэффициентами [2].

Данная статья посвящена выяснению основной функции химических элементов, вводимых в организм человека через указанные выше продукты. Рассмотрение этого вопроса должно, по нашему мнению, рассматриваться с позиции экологии, эндоэкологии и современных представлениях о взаимосвязи макро- и микромира.

Исходя из положений квантовой физики, можно предположить, что Солнечная и Атомарная системы, как орбитальные системы, в том числе и Человек, состоящий из атомов, представляют собой «генераторы» (осцилляторы) системных волн, которые информационно и энергетически взаимодействуют между собой, именно благодаря одинаковым коэффициентам соотношений радиусов орбит планет и электронов. То есть, носителем информационного и энергетического взаимодействия является волна, которую можно описать с помощью уравнения незатухающего гармонического колебания:

$$x = A \sin(\omega t + \varphi)$$

где  $x$  – гармоническое колебание (волна),  $A$  – амплитуда колебания волны (в данном случае, величина, численно равная рассчитанным нами коэффициентам соотношений радиусов орбит планет и электронов),  $\omega t + \varphi$  – фаза колебания.

Очевидно, что макро- и микроэлементы, входящие в состав ЛС и пищевых продуктов, регулируют эргономичность восприятия человеком энергии из космоса, главным образом, Солнечной энергии. Тем самым, макро- и микроэлементы выполняют особую экологическую функцию – поддержание эндоэкологии человека на жизненном уровне.

Возникает вопрос, какие химические элементы наиболее тесно связаны с жизнедеятельностью человека? При изучении этого вопроса мы обратили внимание на следующее важное обстоятельство. При определении атомной массы широко пользуются соотношением количества электронов к атомной массе, как 1:2. То есть, удвоив количество электронов, можно определить атомную массу химического элемента. Но данная закономерность начинает нарушаться с четвёртого периода. Так, начиная с калия (номер 19) и далее, атомные массы почти всех химических элементов не соответствуют удвоенному количеству электронов. При этом, от элемента к элементу разница между удвоенным количеством электронов и фактической атомной массой увеличивается.

Если проанализировать плотности планет Солнечной системы, которые характеризуются количеством вещества на определённый объём, то получается аналогичная картина. Так, плотность Меркурия составляет 5,5 г/см<sup>3</sup>, Венеры – 5,2 г/см<sup>3</sup>, Земли – 5,5 г/см<sup>3</sup>, то есть практически одинакова у всех трёх планет. У Марса плотность равна 3,93 г/см<sup>3</sup>, Юпитера – 1,3 г/см<sup>3</sup>, Сатурна – 0,7 г/см<sup>3</sup>, Урана – 1,6 г/см<sup>3</sup>, Нептуна – 1,7 г/см<sup>3</sup> и у Плутона – 0,9 г/см<sup>3</sup>. То есть, начиная с четвёртой планеты (Марс) и далее, плотность вещества планет становится меньше и варьирует.

Сопоставив атомные массы химических элементов и плотности планет, мы обнаружили совпадение стабильности чисел первых трёх периодов химических элементов со стабильностью плотности первых трёх пла-

нет, а также нарушение этой стабильности у остальных периодов и планет. Очевидно, что такое совпадения является не случайным, а закономерным, что позволяет говорить о корреляции между периодами таблицы химических элементов и планет. Так, Меркурию будет соответствовать 1-й период, Венере – 2-й период, Земле – 3-й период, Марсу – 4-й период, Поясу Астероидов – 5-й период, Юпитеру – 6-й период и Сатурну – 7-й период.

Данный факт подтверждает тезис о том, что химические элементы, входящие в состав организма человека, особенно 3-го периода, выполняют важную экологическую функцию, заключающуюся в поддержании энергоинформационной связи с другими Атомарными системами и Солнечной системой.

#### **Библиографический список**

1. Каркищенко, Н.Н. Клинические и фармакологические термины и понятия: Тезаурус / Н.Н. Каркищенко. – М.: ИМП-Медицина, 1995. – 304 с.
2. О единстве макро-и микро мира как факторе экологического равновесия / В.Н. Стрелков, Н.Г. Гомелаури // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (59; 2004; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 2004. – С. 442-443.

## Авторский указатель

Абдулманова Е.Л. ....	477, 490	Бабешина Л.Г. ....	27
Абисалова И.Л. ....	391	Бабичев С.А. ....	418
Абрамова М.В. ....	447	Бакайкин В.М. ....	345, 346
Авакян А.Э. ....	501	Балабан Л.В. ....	22
Авалиани И.Ю. ....	636	Балакина М.В. ....	180
Авакумова Н.П. ....	175	Балцан Т.М. ....	6
Авенирова Е.Л. ....	17	Банцевич А.И. ....	355
Авсеенко Н.Д. ....	569	Бат Н.М. ....	453, 454
Автина Н.В. ....	136	Батталова Г.М. ....	177, 455
Агаджанян В.С. ....	330	Башкирова С.Н. ....	79
Агаджанян З.С. ....	330, 333, 336, 339	Бекетов Е.В. ....	80, 296
Агапов А.И. ....	175	Беликов В.Г. ....	181, 182, 183, 185
Агеева Н.Г. ....	141, 266	Белоногова В.Д. ....	8
Адгамов М.Х. ....	564	Белоус В.Н. ....	50, 637
Адекенов С.М. ....	393	Белякова А.В. ....	83
Айрапетова А.Ю. ....	70, 182	Белякова О.В. ....	540
Акимова Н.Л. ....	443	Бер О.В. ....	116
Акопов А.А. ....	308, 576	Бердышева Е.Л. ....	516
Алексеева И.В. ....	78	Бережная Е.С. ....	571, 593
Алешин А.В. ....	22	Бережная Л.А. ....	110
Алиев А.М. ....	105	Бережной А.В. ....	181
Алфимова Г.В. ....	232, 288, 290	Биляч Я.И. ....	330
Алыменко М.А. ....	535	Битерякова А.М. ....	551
Алябьев А.А. ....	235, 298	Благодырь М.Н. ....	319
Ангаскиева А.С. ....	149	Благодарная Е.Ю. ....	140, 314
Андреева И.Н. 338, 366, 560, 561, 567, 571, 593, 594, 595		Благодарная Н.В. ....	132, 140, 314
Андреева Н.А. ....	466	Блинова Т.И. ....	117
Андреева О.А. ....	330, 333, 343, 413	Бобылёв О.В. ....	88
Анисимова В.А. ....	322	Богаевская Н.И. ....	88
Антонова Е.Н. ....	461	Богданов А.Н. ....	132, 161
Антюхина А.В. ....	448	Богдашев И.В. ....	303
Апполонова А.Б. ....	83	Бойко Ю.В. ....	632
Арльт А.В. ....	302, 378, 386	Болотнова Л.В. ....	146, 270
Артамонов А.В. ....	249	Бондаренко А.Е. ....	11, 442
Артасюк Е.М. ....	218	Бондаренко Ю.Э. ....	639
Аругян С.Р. ....	452	Бондарь С.Н. ....	229, 408
Арчинова Т.Ю. ....	176	Бородкина Л.Е. ....	429
Арькова Н.В. ....	422	Боронина Л.Г. ....	400
Атласова И.А. ....	152	Боряк В.П. ....	305
Афанасьева Т.В. ....	97	Браславский В.Б. ....	355
Афонина Н.Д. ....	213	Бубенчиков Р.А. ....	13
Ахмед Алкилани ....	5	Бубенчикова В.Н. ....	15, 16, 304
Аюпова Г.В. ....	177, 455	Будревич А.А. ....	472
Бабаева М.В. ....	62	Буканова Е.В. ....	400
		Буракова М.А. ....	135

Буркова Л.А.	305	Гончаров Е.В.	408
Бурмистрова Д.А.	582	Горбунков В.Я.	463
Бурова А.Е.	274	Горохова Т.А.	72
Бурякина А.В.	17	Горягин И.И.	322
Бутенко Л.И.	367	Граханцева Л.М.	166
Бучнев Б.П.	457, 459, 461, 529	Гребнева Т.В.	474
Быков В.А.	180, 316	Григорян И.В.	201, 324
Вайнштейн В.А.	83, 97	Григорян С.С.	323, 407
Вардосанидзе С.Л.	463	Гримальская С.И.	15
Василенко Ю.К.	305, 308, 339	Гришин А.В.	479, 480, 487, 525
Васильев А.С.	149	Губанова М.В.	402
Васина Т.М.	235	Гудков Т.А.	203
Васнецова О.А.	545	Гужва Н.Н.	88, 103
Васягина Ю.А.	465	Гунар О.В.	326
Ватанская О.А.	188, 284	Гусова Б.А.	636
Ватулин В.В.	311	Гуськова Г.Б.	245
Вахрин М.И.	412	Гутенева Г.С.	327, 439
Ващенко Е.С.	330	Давидов С.Б.	507
Вдовенко-Мартынова Н.Н.	19, 370	Давитавян Н.А.	96
Вейхман Г.А.	211	Давлетшина Р.Я.	177
Вергейчик Е.Н.	190	Давлетьярова А.В.	205
Вергейчик Т.Х.	189, 245	Давыдов В.С.	329
Верещагина В.В.	161	Дайронас Ж.В.	69, 176
Верниковский В.В.	394	Даргаева Т.Д.	92, 198, 238
Винюков Д.Д.	313	Дейгин В.И.	203
Вихарева Е.В.	633	Демченко Ю.Т.	97
Власенко А.В.	414	Демянчук Т.А.	72
Власова И.В.	193	Денисенко О.Н.	37, 42, 46, 52, 110, 117, 124, 439, 634
Водорезова Л.А.	21, 329	Денисенко Ю.О.	158
Вожева А.Б.	60	Денисова Т.В.	274, 278
Войтенко И.С.	40	Дерхо А.Э.	358
Волокитин С.В.	297	Джумьрко С.Ф.	26
Волостная В.М.	109	Дзаурова М.М.	102
Воронин А.В.	90	Дианов В.М.	207
Воронков А.В.	429	Дмитриев А.Б.	208
Гаврилин М.В.	47, 182, 194, 196, 291, 314	Дмитрук В.Н.	27
Гаврилина Н.И.	466, 489, 613, 629	Дмитрук С.Е.	27
Гагулашвили Л.И.	316	Дмитрук С.Т.	569
Гаевая Л.М.	317, 318, 319	Додонов Н.С.	363
Гаевый М.Д.	317, 318, 319	Дозморова Н.В.	351
Гайлюнас И.А.	207	Долгих В.К.	489
Галихина О.В.	468	Донцова Л.П.	171
Галицкий В.Ф.	507	Доркина Е.Г.	330, 333, 336
Галкин М.А.	22, 25, 32, 59	Драб А.И.	393
Ганичева Л.М.	91, 320	Дремова Н.Б.	523, 555, 559, 575, 589
Гармаева Е.А.	92, 198	Дроздова И.Л.	304
Гацан В.В.	469, 507, 578	Дубищев А.В.	355
Гейн В.Л.	351, 402	Дударь Ю.А.	637
Геллер Л.Н.	472, 474, 569, 607, 620	Дудников М.Э.	338
Генералова Е.М.	475	Дуккардт Л.Н.	140, 314
Германов Н.С.	479, 480	Духанина И.В.	339
Гладунова Е.П.	477, 490	Дьяков А.А.	375, 387
Глушко А.А.	408	Дьякова И.Н.	319
Глущенко Е.Ю.	466	Евсеева С.Б.	151
Гокжаева Л.П.	235	Евтухова Е.Н.	210
Голованенко А.Л.	95	Егоров В.А.	477, 490
Голубев А.Н.	600	Ежова Т.В.	492
Голубев Н.А.	600	Елецкая О.А.	75, 523
Гомелаури Н.Г.	641		

Елизарова Ю.Н. ....	345, 346	Камова Н.Н. ....	338
Елисеева Л.М. ....	25, 26	Кантария Е.В. ....	364
Елисеенко Е.Е. ....	103	Карева Е.Г. ....	91
Еманова А.М. ....	493	Каримова М.А. ....	111
Емельянова А.Н. ....	350	Кармацкая Н.В. ....	479, 480, 626
Ендальцева О.С. ....	211	Карпенко В.А. ....	266, 366
Ерофеева Л.Н. ....	213	Карпенко Ю.Н. ....	230
Жемчугова И.В. ....	67	Касимова Н.Н. ....	351, 402
Живчикова Т.В. ....	5	Каухова И.Е. ....	97
Жиденко Д.А. ....	602	Качалина Т.В. ....	113
Житарь Б.Н. ....	634	Кечатова Н.А. ....	132
Жукова О.Л. ....	238	Кижло Л.Б. ....	350
Забозлаев А.А. ....	408	Кильдияров Ф.Х. ....	114
Задорожная-Зацепина Л.Е. ....	341	Кимадзе М.И. ....	163
Зайцев В.П. ....	214	Кириллова Н.В. ....	53
Замковая Е.А. ....	146, 268, 270	Кириллова Р.В. ....	95
Звонкова Е.Н. ....	180	Кирьянов А.А. ....	238
Зелеев М.Х. ....	207	Киселева Л.Г. ....	516, 518
Зибарева Л.Н. ....	149	Киселевская Е.А. ....	636
Зилфикаров И.Н. ....	105	Клен Е.Э. ....	224, 422
Зинченко Л.А. ....	342, 343	Климова Л.Д. ....	116
Золотарева Н.Г. ....	585	Клочков С.В. ....	261, 297
Золотухина Л.А. ....	494, 621	Кнауб В.А. ....	65
Зотова А.В. ....	344	Кнауб Н.Н. ....	65
Ибрагимов Г.Я. ....	495, 632	Кобзарева Е.В. ....	352
Ивакина С.Н. ....	497	Кобильченко М.Ю. ....	519
Иванов Е.В. ....	164	Кобильченко Н.В. ....	117
Иванова И.В. ....	501	Ковалёв Д.Н. ....	119
Иванова Л.И. ....	141, 214, 255, 288	Коваленко А.Л. ....	323, 354, 407, 432
Иванова М.С. ....	404	Коваленко Е.Г. ....	594
Иванова О.А. ....	501	Ковтун В.Ф. ....	122
Ивановская Е.А. ....	210	Кодакова М.Н. ....	355
Ивашев М.Н. ...	302, 341, 361, 378, 386, 416, 424, 442	Кодониди И.П. ....	302
Ивченко Л.В. ....	505	Кодониди М.И. ....	413
Ивченко О.Г. ....	506	Коздринь Р.Р. ....	479, 480
Измайлова Е.А. ....	194, 196	Козлов Н.Е. ....	457, 459, 461
Израилова Г.Г. ....	217	Козырев В.А. ....	356
Иксанова Г.Р. ....	455, 564	Компанцев В.А. ....	235, 256
Илларионова Е.А. ....	218	Компанцева Е.В. ....	232, 262, 287, 324, 358
Ильина Т.Ю. ....	221	Кондратов С.Ю. ....	520, 524, 596, 617
Инчина В.И. ....	345, 346, 362	Кондратова Ю.А. ....	15
Иозеп А.А. ....	221	Кондрашев С.В. ....	80, 296
Исмаилова Г.К. ....	223	Кондрашков Н.Г. ....	521
Исмаилова Н.Г. ....	351	Коновалова Н.А. ....	569
Исхакова Г.Ф. ....	224	Кононихина Н.Ф. ....	163
Кабакова Т.И. ....	466, 507, 510, 519, 540, 541, 599, 611, 621, 629	Копытько Я.Ф. ....	236, 238
Кабишев К.Э. ....	281	Корнев П.Н. ....	56
Кадацкая Д.В. ....	348	Корж А.Е. ....	27
Казakov А.Л. ....	109	Корж Н.В. ....	308
Казанцева Т.В. ....	544	Коркодинова Л.М. ....	211
Казарцев И.А. ....	226	Коротков И.В. ....	8
Казымова Г.Р. ....	518	Коршикова Т.Н. ....	598
Кайшева Н.Ш. ....	110, 229, 513	Косов Ю.Г. ....	241
Калашникова Е.А. ....	183	Котова М.Е. ....	396
Калёкин Р.А. ....	367	Котовский Б.К. ....	147
Калинина Э.Н. ....	350	Краснов Е.А. ....	393
Калинкина Г.И. ....	149	Краснощекова Е.В. ....	126
Каменский М.А. ....	515	Краснюк И.И. ....	203, 274
		Крат И.П. ....	214, 255

Кривопалова М.А.....	175	Мантатов В.В.....	198
Кривова А.В. ....	324, 338, 361, 394, 424, 442	Маравина И.Н.....	125
Круглая А.А.....	40	Маринина Т.Ф. ....	140, 141, 266, 288
Круглов Д.С.....	29	Маркарян А.А.....	92, 198
Кузнецов А.В. ....	119	Маркова Л.М. ....	135
Кузнецов А.П. ....	242	Маркова О.М. ....	194, 196
Кузнецова Л.С. ....	163	Мартиросова Г.А.....	253
Кузьмич Н.Н.....	371	Марченко Е.А. ....	585
Кузьмичева М.Н.....	362	Марченко О.Г. ....	530
Кулагин О.Л. ....	363, 364	Масликова Г.В.....	382, 385
Кулешова В.В.....	523	Матершов С.В. ....	382, 383, 385
Кулешова С.А.....	358, 366, 367	Матюшина Г.П. ....	160
Кулибаба Н.И. ....	132	Махаджу А.В. ....	407
Кулик А.В. ....	576	Махмуд Али Салман.....	386
Кулик В.В. ....	507, 524, 560, 596, 617, 618	Машкеев Б.А. ....	532
Куликова Т.П. ....	32	Машукова О.В. ....	607
Куль И.Я. ....	244, 262, 414	Медведева О.А. ....	138, 213
Кульбеков Е.Ф.....	369, 398	Мелик-Гусейнов В.В. ....	37, 420
Купко Е.Н. ....	318, 319	Меликова Л.Н.....	35
Курегян А.Г. ....	223	Меньков С.В.....	185
Курицын А.В.....	8	Мешалкина С.Ю.....	534
Куркин В.А.....	27	Мешков А.И. ....	535
Куропятник С.М. ....	617	Мигунов Е.С.....	130
Куюнцева А.М.....	370	Мизина П.Г.....	130, 431
Лазарян Д.С.....	245, 339	Микаэлян М.Ф.....	536
Лайпанов Р.К.....	247	Минина С.А. ....	164
Лалаев Б.Ю.....	371	Мирович В.М.....	38
Лапочкин О.В.....	375, 387	Мироненкова Ж.В.....	538, 539
Лежнева Л.П.....	381	Михайлова С.А.....	540, 541, 544, 611
Леонтьева Ф.Р. ....	468	Михайловский А.Г.....	412, 633
Лигай Л.В. ....	185, 247, 366	Михлина Е.М.....	545
Лиманский Е.С.....	412	Мичник Л.А. ....	126, 290
Линникова В.А.....	245	Мичник О.В. ....	126, 167, 290
Липатов В.А. ....	352	Мичник О.Ю.....	133
Лиходед В.А. ....	114	Мокрушина М.А. ....	375, 387
Лихота Т.Т. ....	194, 196	Молдавер Б.Л. ....	188, 284
Логвинова Л.А. ....	141	Молчанов М.В. ....	128
Логинова Л.В.....	477, 490	Морозов А.В.....	547
Лозовая Г.Ф.....	452, 475, 497, 609	Морозов М.В. ....	457, 459, 461
Лозовицкая-Щербинина Е.Ф. ....	34	Морозова В.Е.....	390
Лузик Е.В.....	448	Мотов А.А. ....	156
Лукашова Л.А. ....	166	Мошкова Л.В.....	549
Лукашук С.П. ....	35	Муравьева Д.А. ....	40
Лукьянчикова Г.И.....	232, 288, 290	Муцуева С.Х.....	302
Лысенко Т.А. ....	361	Мыкоц Л.М.....	255
Ляхова Н.С. ....	377, 378	Мыкоц Л.П.....	229, 408
Магомедова З.С.....	36	Назаров А.Г. ....	457, 459, 461
Магонов М.М. ....	247, 302	Назарова Л.Е.....	317, 318, 319, 391, 396
Макарова В.Г.....	249	Назипов Н.М.....	205
Макарова Л.М. ....	390, 401, 417	Насрулаева Х.Н. ....	544
Максименко Т.И. ....	232, 288, 290	Настина Ю.И. ....	130
Малаховская М.В.....	525	Насыров Р.В.....	495
Малкова Т.Л. ....	230	Науменко Л.В. ....	422
Малолеткина Т.С. ....	251	Наумкина О.Н.....	549
Маль Г.С. ....	535	Наумова Н.А.....	550, 551
Малюк Е.В.....	124	Неваленная Л.В.....	213
Манар Абделькрим.....	529	Неганова А.А.....	518
Манвелян Э.А.....	380	Нейман П.Л.....	160
Манджиголадзе Т.Ю.....	381	Нерсисян И.А.....	70

Нестерова А.В. ....	138	Петухова О.В. ....	624
Нестерова О.В. ....	80, 160, 296	Печерская Л.Г. ....	44
Никитина А.С. ....	47, 49	Печинский С.В. ....	259
Никитина Н.В. ....	132, 166, 256	Писарев Д.И. ....	46
Никитина О.А. ....	319	Пискунов С.З. ....	213
Николаев С.М. ....	92	Плотников М.Б. ....	149
Николаева Г.Г. ....	92, 198	Погодин И.С. ....	393
Николаенко М.Н. ....	443	Погорелов В.И. ...	59, 88, 103, 128, 140, 141, 161, 367
Нильва И.Е. ....	552	Погорелый В.Е. ....	390, 401, 417
Новиков М.С. ....	283	Погребняк А.В. ....	408
Новикова В.В. ....	400	Погребняк Л.В. ....	143
Нурмухаметова К.А. ....	393	Подлужная А.А. ....	565, 566
Овод А.И. ....	554	Подлужная О.А. ....	566
Овчаренко Л.П. ....	217	Поклад С.В. ....	567
Оганесян О.Э. ....	394	Положенко И.Н. ....	569
Оганесян Э.Т. ....	329, 333, 343, 413	Полтавец Ю.И. ....	203
Оганов О.А. ....	395	Польгалова Н.Н. ....	412
Оганова М.А. ....	329, 369, 398	Попов И.В. ....	571
Огурцов Ю.А. ....	391, 396, 398	Попова Е.А. ....	510
Одегова Т.Ф. ....	95, 400	Попова О.И. ....	5, 11, 47, 49
Одинец Е.Н. ....	193	Поснов И.А. ....	408
Озеров А.А. ....	283	Постникова Н.В. ....	413, 414
Олейник Г.А. ....	6	Потапов А.М. ....	573
Олейникова Т.А. ....	555	Потехина Т.С. ....	147
Олешко Г.И. ....	8	Правдивцева О.Е. ....	355
Онбыш Т.Е. ....	401	Приставка А.А. ....	257
Онгова Н.С. ....	261	Пристюкова Н.И. ....	416
Орехов Н.М. ....	556	Приходько М.А. ....	417
Орлов А.С. ....	557	Прозоровская А.И. ....	418
Орловская Т.В. ....	36	Прокопенко И.П. ....	639
Осипов Г.А. ....	11	Прошин А.Ю. ....	164
Осипов П.А. ....	604	Пулина Н.А. ....	633
Охотникова В.Ф. ....	133, 316	Пушкарский С.Н. ....	40
Павлова Г.А. ....	95	Пшукова И.В. ....	34, 366
Павлова Л.М. ....	336	Раднаев Г.Г. ....	607
Павлова М.В. ....	41	Распопов К.М. ....	510
Пак Р.Н. ....	393	Реккандт С.А. ....	420
Палечкин А.В. ....	135	Ремезова И.П. ....	260
Панина М.А. ....	402	Решетникова В.П. ....	431
Панкова Н.И. ....	559	Рогова Л.Н. ....	320
Панкрушев А.А. ....	136	Рогозкина Н.Л. ....	44
Панкрушева Т.А. ....	125, 136, 138, 352	Родовниченко М.С. ....	261
Панцуркин В.И. ....	78	Романцов М.Г. ....	323, 354, 407, 432
Парфейников С.А. ....	110, 513, 529, 560, 561, 571, 596, 617, 618	Рудько А.И. ....	145
Парфенов А.А. ....	72	Рудько Е.А. ....	138
Парфенова И.К. ....	404	Рыжова Е.В. ....	16
Парфентьева Е.П. ....	333	Рыжова С.В. ....	193
Пархоменко Д.В. ....	562	Рюмина Т.Е. ....	78
Паукова Е.О. ....	330, 333, 336, 339	Савельева Т.А. ....	229, 408
Пашаева А.А. ....	40	Савченко Л.Н. ....	141, 266
Пашкова Л.В. ....	257	Савченко Т.И. ....	29
Первушкин С.В. ....	90	Саджая Л.А. ....	336
Перфилова В.Н. ....	406, 429	Саенко А.Ю. ....	262
Петров А.Ю. ....	323, 354, 407, 432	Сайтгалина А.З. ....	263
Петров В.В. ....	564	Саканян Е.И. ....	147, 281
Петросян И.Б. ....	42	Саканян К.М. ....	281
Петрусенко Н.С. ....	83	Самокиш И.И. ....	265
Петрухина И.К. ....	477, 490	Сампиев А.М. ....	96, 102, 418
		Самсонова О.Е. ....	50, 637

Саушкина А.С. ....	158, 266, 439	Тамкович Т.В. ....	57
Сафиуллин Р.С. ....	468	Таниб М.К. ....	361, 423, 424
Сбежнева В.Г. ....	421	Таубулатова З.З. ....	59
Светличный Д.Н. ....	510	Телицын В.И. ....	524, 596, 617
Свиридова Е.С. ....	575	Терехов А.Ю. ....	425
Северцев В.А. ....	105, 146, 268, 270	Теслов Л.С. ....	17
Северцева О.В. ....	146, 268, 270	Тетелютин Ф.К. ....	428
Семакова Т.Л. ....	371	Тимирханова Г.А. ....	538, 539
Сёмкина О.А. ....	274, 278	Тираспольская С.Г. ....	232, 288, 290
Сенченко С.П. ....	280	Титова Н.А. ....	598
Сень Т.В. ....	16	Тищенко Е.В. ....	221
Сепп А.Н. ....	576, 578	Томилов М.В. ....	400
Сергиенко А.В. ....	341	Трофименко А.Е. ....	599
Серебренникова Ю.А. ....	281	Трофимова Е.О. ....	552
Серебряная Ф.К. ....	52	Тулайкин А.И. ....	60
Сим О.Г. ....	283	Тулейкина О.И. ....	477, 490
Симонян Е.В. ....	232, 314	Турьшев А.Ю. ....	8
Синева Т.Д. ....	147	Тускаев В.А. ....	361
Синицына О.Б. ....	579, 580	Туховская Н.А. ....	255
Синотова С.В. ....	582, 585	Тюренков И.Н. ....	320, 406, 429, 600
Скачилова С.Я. ....	417	Тютяев П.Ю. ....	17
Скибо А.Г. ....	507	Ульямперль Л.В. ....	540
Скульте И.В. ....	330	Уразлина О.И. ....	455, 539
Слюнькова Н.Е. ....	401	Уракова Н.А. ....	428
Смехова И.Е. ....	188, 284	Урбазаева А.А. ....	350
Смирнов А.В. ....	586	Устинова Л.В. ....	525
Смирнов Л.Д. ....	346	Ушаков В.Б. ....	37
Смирнова Л.П. ....	302	Ушакова Л.С. ....	47, 194, 196, 291
Смолякова И.М. ....	149	Фассахов Р.С. ....	468
Соколова Н.В. ....	428	Федоренко Г.А. ....	602, 604, 605
Сокольская Т.А. ....	133, 238	Федоренко Н.Г. ....	604
Соленникова С.Н. ....	72	Федоров А.В. ....	600
Соловей Н.В. ....	166	Федорова Е.П. ....	158
Солянина В.А. ....	589	Федорова Н.В. ....	607
Сосновский Е.В. ....	590	Федосеев А.П. ....	38
Сосунов В.И. ....	592	Федосеева Г.М. ....	38
Сотникова Е.М. ....	245, 560, 561, 593, 594	Федосеева Л.М. ....	62, 65, 226
<b>Софронова Н.А.</b> ....	171	Филипенко Ю.В. ....	294
Сошникова О.В. ....	75	Флисюк Е.В. ....	135
Спасенков А.И. ....	53	Флоринская М.В. ....	189
Спасенкова О.М. ....	53	Фоменко Е.А. ....	431
Спасов А.А. ....	156, 322, 422	Фролова Н.Ю. ....	147
Ставская Н.Е. ....	492	Фурашева В.В. ....	83
Старавойтов В.А. ....	320	Фурса Н.С. ....	72, 122
Стачинский А.Н. ....	163	Фуфаев Е.Е. ....	354, 432
Степанов А.В. ....	422	Хабибуллина Д.Ш. ....	475
Степанов Д.В. ....	595	Хаджиева З.Д. ....	433
Степанова Э.Ф. ....	111, 145, 151, 152, 167, 338, 394	Хайбуллина А.А. ....	609
Степанюк С.Н. ....	19, 166, 256	Халиуллин Ф.А. ....	205, 224, 263, 294, 422
Стрелков В.Н. ....	616, 639, 641	Хамнуева Л.Ю. ....	569
Стрелкова М.А. ....	53	Ханин Ю.В. ....	611
Стрельцов Д.А. ....	287	Ханина М.А. ....	29
Струсовская О.Г. ....	358	Харахашян А.А. ....	613
Сурнина Н.Т. ....	56	Харибова М.А. ....	367
Сыроватский И.П. ....	218	Харина Т.Г. ....	149
Сыропятов Б.Я. ....	351, 412	Хартюнова Е.И. ....	190
Сысоева Т.Н. ....	408	Харченко А.В. ....	435
Сысуев Б.Б. ....	151, 156	Харченко Г.Т. ....	615, 616
Сысуев Е.Б. ....	151, 154, 156	Харчилава И.А. ....	160

Хахулина М.А. ....	296	Шарипова С.Х. ....	443
Хачатрян М.М. ....	524, 596, 617	Шаталаев И.Ф. ....	90, 443
Хоменко В.Ю. ....	469	Шаталова Т.А. ....	163
Хотиль Н.А. ....	534, 605	Шатило В.В. ....	297, 414
Хотиль Ю.М. ....	605	Швецова С.С. ....	400
Хочава М.Р. ....	102, 418	Швырев М.В. ....	164
Хромцова Е.Н. ....	67	Шевченко А.М. ....	152, 166, 167, 297
Цахилова Е.Н. ....	618	Шестаков С.Г. ....	523
Цуканова П.А. ....	182	Шилова А.В. ....	193
Цыбулина М.Г. ....	119, 189, 245	Шихаева П.А. ....	540
Чаиркин И.Н. ....	362	Шкроботько П.Ю. ....	72, 122
Чалов А.Л. ....	620	Шорманов В.К. ....	170
Чалый Г.А. ....	56, 75, 523	Шубина Г.Н. ....	170
Чанкина О.В. ....	29	Шувалова Н.А. ....	249
Чахирова А.А. ....	161	Шукиль Л.В. ....	487, 525, 626
Чекмарева М.С. ....	138	Шульженко В.И. ....	628
Чекунова О.И. ....	541, 621	Щекин А.Ф. ....	404
Челова Л.В. ....	439	Щербак С.Н. ....	256
Челомбителько В.А. ....	36, 69, 70, 71, 105	Щербакова Л.И. ....	235, 298
Челомбителько Е.В. ....	561	Эвич Н.И. ....	171
Черников М.В. ....	322	Юшков В.В. ....	402
Чернова Е.В. ....	117	Яковлев А.Б. ....	8
Чуклин Р.Е. ....	441	Яковлев Д.С. ....	322
Чумакова В.В. ....	47	Яковлев И.П. ....	371
Чуракова Г.В. ....	442	Яковлева М.П. ....	313
Шамилов А.А. ....	71	Яковлева Н.Г. ....	629
Шанин П.В. ....	535	Якушева Е.Н. ....	249
Шарахова Е.Ф. ....	622, 624	Яцюк В.Я. ....	56, 75, 523
Шаренко О.М. ....	330, 333		

# Организации, в которых выполнены исследования, опубликованные в настоящем сборнике

1. Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
2. Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Барнаул
3. Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
4. Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург
5. Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград
6. Волгоградский научный центр РАМН и администрации Волгоградской области, г. Волгоград
7. Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва
8. Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, г. Старая Купавна
9. ГНУ Ставропольский НИИ сельского хозяйства РАСХН, г. Ставрополь
10. Государственный медицинский университет, г. Запорожье
11. ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва
12. ГУП «Таттехмедфарм», г. Казань
13. ГУП РА «Аптечная база», г. Майкоп
14. Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала
15. Дагестанский государственный университет, г. Махачкала
16. Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск
17. Департамент здравоохранения администрации Волгограда, г. Волгоград
18. Забайкальский государственный педагогический университет, г. Чита
19. ЗАО «Шрея корпорэйшнл», г. Ростов-на-Дону
20. Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск
21. Институт контроля лекарственных средств ФГУ НЦ ЭСМП, г. Москва
22. Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ
23. Институт физики Дагестанского научного центра РАН, г. Махачкала
24. Институт фитохимии МОН РК, г. Караганда
25. Институт химической кинетики и горения СО РАН, г. Новосибирск
26. Иркутская государственная областная детская клиническая больница, г. Иркутск
27. Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск
28. Казанский государственный медицинский университет, г. Казань
29. Кисловодский центральный военный санаторий, г. Кисловодск
30. Кисловодское медицинское училище, г. Кисловодск
31. Краснодарская краевая клиническая больница им. профессора С.В. Очаповского, г. Краснодар
32. Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар
33. Курский государственный медицинский университет, г. Курск
34. Медицинский центр «Серви-Люкс», г. Пятигорск
35. Межрегиональный центр «Адаптация», г. Санкт-Петербург
36. Министерство здравоохранения Ставропольского края, г. Ставрополь
37. Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск
38. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва
39. Московский государственный открытый педагогический университет им. М.А. Шолохова, филиал, г. Ставрополь
40. Медико-санитарная часть № 10, г. Омск
41. Муниципальное унитарное предприятие ЦРА № 29, г. Спасск-Дальний
42. Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург

43. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН, г. Москва
44. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России, г. Москва
45. НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск
46. НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград
47. НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета, г. Ростов-на-Дону
48. Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск
49. ОАО «Нижфарм», г. Нижний Новгород
50. Омская государственная медицинская академия, г. Омск
51. Омский государственный университет, г. Омск
52. ООО «Аптека № 75», г. Жуковский Московской области
53. ООО «Пептос Девелопмент», г. Москва
54. ООО «ФармаАТЛАС», г. Якутск
55. ООО ПСКК «Машук Аква-Терм», п. Иноземцево Ставропольского края
56. ООО СП «Фитон», г. Чита
57. ООО Экспериментальная научно-производственная лаборатория «Природа», г. Пятигорск
58. Пермская государственная медицинская академия, г. Пермь
59. Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь
60. Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск
61. Региональный научно-практический центр по контролю побочных действий лекарств Министерства здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург
62. Российский университет дружбы народов, г. Москва
63. Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань
64. Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
65. Санаторий «Родник», г. Пятигорск
66. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург
67. Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск
68. Северо-Кавказский филиал Белгородского государственного технологического университета им. В.Г. Шухова, г. Минеральные Воды
69. Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ
70. Сибирский ботанический сад Томского государственного университета, г. Томск
71. Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
72. Ставропольский государственный университет, г. Ставрополь
73. Территориальный центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области, г. Омск
74. Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург
75. Фармацевтическое предприятие «Фармапол», Московская область
76. Центр Госсанэпиднадзора, г. Пятигорск
77. Центральный военный санаторий Министерства обороны РФ, г. Пятигорск
78. Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения, г. Москва
79. Читинская государственная медицинская академия, г. Чита
80. Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль
81. Viva Pharm, Республика Казахстан, г. Алма-Ата

# Содержание

<b>Предисловие.....</b>	<b>3</b>
<b>Фармакогностическое и ботаническое изучение лекарственных растений .....</b>	<b>4</b>
<i>Ахмед Алкилани, О.И. Попова, Т.В. Живчикова</i>	
Элементный состав надземных и подземных органов <i>Verbascum densiflorum</i> Bertol. ....	5
<i>Т.М. Балцан, Г.А. Олейник</i>	
Водоросли как источники биологически активных веществ .....	6
<i>В.Д. Белоногова, А.Б. Яковлев, Г.И. Олешко, А.В. Курицын, И.В. Коротков, А.Ю. Турышев</i>	
Перспективы использования ресурсов дикорастущих лекарственных растений Пермской области .....	8
<i>А.Е. Бондаренко, О.И. Попова, Г.А. Осипов</i>	
Исследование состава липофильной фракции соплодий хмеля обыкновенного .....	11
<i>Р.А. Бубенчиков</i>	
Изучение состава флавоноидных соединений фиалки удивительной методом ВЭЖХ .....	13
<i>В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова, С.И. Гримальская</i>	
Изучение полисахаридного комплекса вероники простертой ( <i>Veronica prostrata</i> L.) .....	15
<i>В.Н. Бубенчикова, Т.В. Сень, Е.В. Рыжова</i>	
Фенолкарбоновые кислоты травы иссопа лекарственного .....	16
<i>А.В. Бурякина, Л.С. Теслов, П.Ю. Тютяев, Е.Л. Авенирова</i>	
Фитохимическое исследование биологически активного полифенольного комплекса из травы дербенника иволистного ( <i>Lythrum salicaria</i> L.) .....	17
<i>Н.Н. Вдовенко-Мартынова, С.Н. Степанюк</i>	
Фитохимическое исследование листьев спиреи Вангутта ( <i>Spiraea Wangouttei</i> Zbl.), произрастающей в регионе Кавказских Минеральных Вод .....	19
<i>Л.А. Водорезова</i>	
Фитохимическое изучение полыни сантониковой .....	21
<i>М.А. Галкин, Л.В. Балабан, А.В. Алешин</i>	
Микроструктура стебля и эпидермиса листа видов рода живучка ( <i>Ajuga</i> ) семейства губоцветные ( <i>Lamiaceae</i> ) флоры Предкавказья .....	22
<i>М.А. Галкин, Л.М. Елисеева</i>	
Итоги микроморфологического исследования нодальной системы и эпидермы листа некоторых представителей семейства сложноцветные ( <i>Asteraceae</i> ) .....	25
<i>С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева</i>	
Диагностическое значение микроморфологических признаков листа некоторых видов рода колокольчик – <i>Campanula</i> L. (сем. <i>Campanulaceae</i> Juss.) .....	26
<i>В.Н. Дмитрук, Л.Г. Бабешина, С.Е. Дмитрук, В.А. Куркин, А.Е. Корж</i>	
Элементный состав растений рода сфагнум .....	27

---

<i>Д.С. Круглов, М.А. Ханина, О.В. Чанкина, Т.И. Савченко</i> Морфо-анатомическая диагностика и некоторые результаты исследования химического состава медуницы мягчайшей ( <i>Pulmonaria mollissima</i> ) .....	29
<i>Т.П. Куликова, М.А. Галкин</i> Микроморфологическое исследование черешка и эпидермы листа избранных родов семейства бобовые ( <i>Fabaceae</i> ) .....	32
<i>Е.Ф. Лозовицкая-Щербинина, И.В. Пишкова</i> Результаты фитохимического изучения растений флоры Северного Кавказа, обладающих гипогликемической активностью .....	34
<i>С.П. Лукашук, Л.Н. Меликова</i> Определение урожайности подофилла шеститычинкового, интродуцируемого в условиях Кавказских Минеральных Вод.....	35
<i>З.С. Магомедова, В.А. Челомбитько, Т.В. Орловская</i> Определение диосгенина в пажитнике сенном ( <i>Trigonella foenum-graecum</i> ), культивируемом на Кавказских Минеральных Водах (КМВ).....	36
<i>В.В. Мелик-Гусейнов, В.Б. Ушаков, О.Н. Денисенко</i> Утилизация отходов фармацевтического производства при получении глауцина из мячка жёлтого ( <i>Glaucium flavum</i> Crantz.).....	37
<i>В.М. Мирович, Г.М. Федосеева, А.П. Федосеев</i> Динамика накопления фенольных соединений в надземных органах рододендрона Адамса.....	38
<i>Д.А. Муравьева, С.Н. Пушкарский, А.А. Круглая, И.С. Войтенко, А.А. Пашаева</i> Изучение растений ботанического сада Пятигорской государственной фармацевтической академии на накопление полисахаридов.....	40
<i>М.В. Павлова</i> Анализ химического состава извлечений из листьев и боковых побегов <i>Callisia fragrans</i> .....	41
<i>И.Б. Петросян, О.Н. Денисенко</i> Микроэлементный состав травы солянки древовидной ( <i>Salsola dendroides</i> Pall.) .....	42
<i>Л.Г. Печерская, Н.Л. Рогозкина</i> Количественное определение флавоноидов в цветках ромашки .....	44
<i>Д.И. Писарев, О.Н. Денисенко</i> Состав фенольных соединений шишкоягод можжевельника длиннохвойного – <i>Juniperus oblonga</i> Vieb. ....	46
<i>О.И. Попова, М.В. Гаврилин, Л.С. Ушакова, А.С. Никитина, В.В. Чумакова</i> Зависимость содержания эфирного масла в траве иссопа лекарственного от фазы вегетации и морфологических признаков .....	47
<i>О.И. Попова, А.С. Никитина</i> Определение эфирного масла в образцах сырья змеголовника молдавского ( <i>Dracosephalum moldavica</i> L., сем. <i>Lamiaceae</i> ) .....	49
<i>О.Е. Самсонова, В.Н. Белоус</i> Кирказон ломоносовидный ( <i>Aristolochia clematitis</i> L.) во флоре Ставропольского края и особенности его химического состава .....	50
<i>Ф.К. Серебряная, О.Н. Денисенко</i> Микроструктура подземных органов некоторых представителей рода <i>Corydalis</i> (секция <i>Dactylotuber</i> Rupr.).....	52

<i>А.И. Спасенков, М.А. Стрелкова, О.М. Спасенкова, Н.В. Кириллова</i> Изучение продуктивности и стабильности культуры ткани полисциас – <i>Polyscias filicifolia</i> (Moore ex Fournter) Bailey (сем. Araliaceae).....	53
<i>Н.Т. Сурнина, Г.А. Чалый, В.Я. Яцюк, П.Н. Коренев</i> Изучение аминокислотного состава корней тысячелистника благородного.....	56
<i>Т.В. Тамкович</i> Минеральный состав надземной части чистеца крупноцветкового ( <i>Stachys macrantha</i> ) .....	57
<i>З.З. Таубулатова, В.И. Погорелов, М.А. Галкин</i> Морфолого-анатомическое изучение листьев гинкго билоба.....	59
<i>А.И. Тулайкин, А.Б. Вожева</i> Динамика накопления и распределение бета-ситостерина в надземной части стальника полевого ( <i>Ononis arvensis</i> L.) .....	60
<i>Л.М. Федосеева, М.В. Бабаева</i> Фармакогностическое изучение сборов на основе листьев бадана толстолистного .....	62
<i>Л.М. Федосеева, Н.Н. Кнауб, В.А. Кнауб</i> Экологическая оценка сухого экстракта и лопуха большого листьев ( <i>Arctium lappa</i> L.), произрастающего на территории Алтайского края.....	65
<i>Е.Н. Хромцова, И.В. Жемчугова</i> Анатомическое исследование некоторых видов магнолиописид ( <i>Magnoliopsid</i> ) .....	67
<i>В.А. Челомбитько, Ж.В. Дайронас</i> Нафтохиноны: распространение, их роль в организмах и перспективы их использования в медицинской практике.....	69
<i>В.А. Челомбитько, А.Ю. Айрапетова, И.А. Нерсесян</i> Количественное определение флавоноидов в надземной части манжетки тринадцатиллопастной ( <i>Alchemilla tredecimloba</i> Buser.) .....	70
<i>А.А. Шамилов, В.А. Челомбитько</i> Белковый и аминокислотный состав волжанки обыкновенной ( <i>Aruncus vulgaris</i> Rafin.), произрастающей на Северном Кавказе .....	71
<i>П.Ю. Шкроботько, Т.А. Демянчук, А.А. Парфенов, С.Н. Соленникова, Т.А. Горохова, Н.С. Фурса</i> Рентгенофлуоресцентный анализ элементного состава надземных и подземных органов валерианы липолистной и валерианы чесночникомлистной.....	72
<i>В.Я. Яцюк, О.В. Сошникова, Г.А. Чалый, О.А. Елецкая</i> Исследования аминокислотного состава растений рода крапива.....	75
<b>Технология лекарственных препаратов и БАД: поиски и решения.....</b>	<b>77</b>
<i>И.В. Алексеева, Т.Е. Рюмина, В.И. Панцуркин</i> Биофармацевтические исследования лекарственных плёнок с анилокаином.....	78
<i>С.Н. Башкирова</i> Разработка состава и технологии комбинированной БАД к пище, обладающей иммуномодулирующим действием .....	79
<i>Е.В. Бекетов, О.В. Нестерова, С.В. Кондрашев</i> Изучение влияния ультразвука на процесс извлечения суммы флавоноидов из черёмухи плодов.....	80

---

<i>А.В. Белякова, В.А. Вайнштейн, А.Б. Анполонова, Н.С. Петрусенко, В.В. Фурашева</i> Исследование консистентных свойств эмульсионных основ, предназначенных для фотозащитных средств.....	83
<i>О.В. Бобылёв, Н.И. Богаевская, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов</i> Разработка технологии сухого экстракта из надземной части хамериона колхидского .....	88
<i>А.В. Воронин, С.В. Первушкин, И.Ф. Шаталаев</i> Сравнительная характеристика экстрагентов при выделении белка из биомассы спирулины .....	90
<i>Л.М. Ганичева, Е.Г. Карева</i> Влияние некоторых фармацевтических факторов на технологические и биофармацевтические характеристики суппозиториев бишофита .....	91
<i>Е.А. Гармаева, Г.Г. Николаева, Т.Д. Даргаева, С.М. Николаев, А.А. Маркарян</i> Разработка способа получения сухого экстракта «Фитопрост» .....	92
<i>А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова, Т.Ф. Одегова, Г.А. Павлова</i> Исследования по разработке состава, технологии и стандартизации плёнок для лечения глубокого кариеса.....	95
<i>Н.А. Давитавян, А.М. Сампиев</i> Исследования по выбору оптимального экстрагента для получения жидкого экстракта травы стальника полевого .....	96
<i>Ю.Т. Демченко, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова, Т.В. Афанасьева</i> Разработка твёрдых эмульсионных композиций и суппозиториев на их основе.....	97
<i>М.М. Дзаурова, А.М. Сампиев, М.Р. Хочава</i> Сравнительная оценка традиционного и вакуум-фильтрационного способа получения календулы настойки .....	102
<i>Е.Е. Елисеенко, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов</i> Усовершенствование технологического процесса производства экстракта пиона уклоняющегося...	103
<i>И.Н. Зилфикаров, А.М. Алиев, В.А. Северцев, В.А. Челомбитько</i> Перспективы сверхкритических флюидных технологий в фармацевтической практике .....	105
<i>А.Л. Казаков, В.М. Волостная</i> Семена сои шерстистой – возможный источник получения новых лечебно-профилактических средств.....	109
<i>Н.Ш. Кайшева, Л.А. Бережная, С.А. Парфейников, О.Н. Денисенко</i> Изучение возможности выделения пектина из барды .....	110
<i>М.А. Каримова, Э.Ф. Степанова</i> Разработка биофармацевтических и реологических исследований мази с маслом семян льна .....	111
<i>Т.В. Качалина</i> Технологические аспекты получения подъязычных таблеток гипорамина .....	113
<i>Ф.Х. Кильдияров, В.А. Лиходед</i> Изучение мазевой композиции на основе «ЭО-1» .....	114
<i>Л.Д. Климова, О.В. Бер</i> Технологическое исследование спирто-водных извлечений зверобоя продырявленного .....	116
<i>Н.В. Кобыльченко, Т.И. Блинова, Е.В. Чернова, О.Н. Денисенко</i> Разработка технологии совместного экстрагирования двух видов лекарственного растительного сырья с целью получения фитокомплекса .....	117

<i>Д.Н. Ковалёв, А.В. Кузнецов, М.Г. Цыбулина</i> Технологические исследования и стандартизация комбинированной мази противогрибкового действия.....	119
<i>В.Ф. Ковтун, П.Ю. Шкроботько, Н.С. Фурса</i> Изучение жирнокислотного состава жира и желткового масла из отходов переработки кур и разработка косметических кремов на их основе .....	122
<i>Е.В. Малюк, О.Н. Денисенко</i> Фармако-технологическое изучение экстракта жидкого (1:1) сабельника болотного .....	124
<i>И.Н. Маравина, Т.А. Панкрушева</i> Разработка технологии карамелей для лечения фарингита.....	125
<i>Л.А. Мичник, О.В. Мичник, Е.В. Краснощекова</i> Разработка технологии сиропа отхаркивающего действия на основе полисахаридов семян льна .....	126
<i>М.В. Молчанов, В.И. Погорелов</i> Изучение возможности производства сиропов на основе водных извлечений плодов черники.....	128
<i>Ю.И. Настина, П.Г. Мизина, Е.С. Мигунов</i> Исследования в области создания лекарственных плёнок с зостерином.....	130
<i>Н.В. Никитина, Н.А. Кечатова, А.Н. Богданов, Н.И. Кулибаба, Н.В. Благоразумная</i> Экспериментальное обоснование составов и разработка мягких лекарственных форм с химиотерапевтическими препаратами и биологически активными веществами .....	132
<i>В.Ф. Охотникова, О.Ю. Мичник, Т.А. Сокольская</i> «Глэсол», новый комплексный препарат из лекарственного растительного сырья .....	133
<i>А.В. Палечкин, Е.В. Флисюк, М.А. Буракова, Л.М. Маркова</i> Исследование процесса истирания гранул в аппарате с псевдооживленным слоем .....	135
<i>Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев</i> Разработка и изучение стабильности нового стоматологического препарата местного действия.....	136
<i>Т.А. Панкрушева, Е.А. Рудько, М.С. Чекмарева, О.А. Медведева, А.В. Нестерова</i> Исследования по разработке и изучению стабильности лекарственных плёнок с офлоксацином .....	138
<i>В.И. Погорелов, Т.Ф. Маринина, Е.Ю. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, Н.В. Благоразумная</i> Разработка технологии и количественное определение бактерицида в суппозиториях ветеринарного назначения.....	140
<i>В.И. Погорелов, Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, Л.И. Иванова, Н.Г. Агеева, Л.А. Логвинова</i> Стоматологический фитоклей – перспективный способ решения вопросов профилактики воспалительных заболеваний пародонта .....	141
<i>Л.В. Погребняк</i> Разработка технологии таблетированной лекарственной формы на основе нового полусинтетического производного бетулина, обладающего противотуберкулёзным действием (циклобет) .....	143
<i>А.И. Рудько, Э.Ф. Степанова</i> Выбор оптимальной технологии таблетирования композитных таблеток с пропифеназоном .....	145
<i>В.А. Северцев, Е.А. Замковая, О.В. Северцева, Л.В. Болотнова</i> Разработка технологии получения лекарственных препаратов из растительного сырья.....	146
<i>Т.Д. Синева, Б.К. Котовский, Е.И. Саканян, Н.Ю. Фролова, Т.С. Потехина</i> Разработка технологии сухой педиатрической микстуры седативного действия.....	147

<i>И.М. Смолякова, А.С. Ангаскиева, Г.И. Калинкина, Л.Н. Зибарева, Т.Г. Харина, М.Б. Плотников, А.С. Васильев</i>	
Разработка технологии экстрактов лихниса халцедонского и серпухи венценосной – новых гемореологических средств .....	149
<i>Э.Ф. Степанова, Е.Б. Сысуев, Б.Б. Сысуев, С.Б. Евсеева</i>	
Реологические исследования профилактических защитных мазей.....	151
<i>Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко, И.А. Атласова</i>	
Об оценке степени корригирования лингвальных таблеток, содержащих морской кальций и витамин Д <sub>3</sub> .....	152
<i>Е.Б. Сысуев</i>	
Технологические исследования профилактических защитных мазей .....	154
<i>Б.Б. Сысуев, А.А. Мотов, А.А. Спасов, Е.Б. Сысуев</i>	
Оптимизация выбора основ-носителей для мазей с бишофитом на базе биофармацевтических исследований .....	156
<i>Е.П. Федорова, Ю.О. Денисенко, А.С. Саушкина</i>	
Технология суппозиторий с экстрактом эхинацеи .....	158
<i>И.А. Харчилава, Г.П. Матюшина, О.В. Нестерова, П.Л. Нейман</i>	
Разработка геля с комплексом эфирных масел для лечения воспалительных заболеваний пародонта	160
<i>А.А. Чахирова, В.В. Верецагина, А.Н. Богданов, В.И. Погорелов</i>	
Технологическая схема получения жирного масла из плодов рябины обыкновенной .....	161
<i>Т.А. Шаталова, Л.С. Кузнецова, Н.Ф. Кононихина, А.Н. Стачинский, М.И. Кимадзе</i>	
Выбор состава и биофармацевтическое исследование суппозиторий для лечения геморроя.....	163
<i>М.В. Швырев, А.Ю. Прошин, Е.В. Иванов, С.А. Минина</i>	
Способ экстрагирования лекарственного растительного сырья .....	164
<i>А.М. Шевченко, Н.В. Никитина, Л.М. Граханцева, Н.В. Соловей, С.Н. Степанюк, Л.А. Лукашова</i>	
Обоснование выбора вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм противовоспалительного и эстрогенного действия .....	166
<i>А.М. Шевченко, Э.Ф. Степанова, О.В. Мичник</i>	
Разработка и исследование шипучих таблеток бромгексина и дротаверина гидрохлорида.....	167
<i>Г.Н. Шубина, В.К. Шорманов</i>	
Разработка технологии и исследование таблеток, содержащих кислоту янтарную и тиамин бромид .....	170
<i>Н.И. Эвич, Н.А. Софронова, Л.П. Донцова</i>	
Стандартизация и оптимизация технологии мази фурацилина .....	171
<b>Исследование и стандартизация биологически активных соединений .....174</b>	
<i>Н.П. Аввакумова, А.И. Агапов, М.А. Кривопалова</i>	
Металлсвязывающая активность гуминовых веществ как важная составляющая их стандартизации	175
<i>Т.Ю. Арчинова, Ж.В. Дайронас</i>	
Разработка технологии и стандартизация новой мягкой лекарственной формы с маслом воробейника краснокорневого .....	176
<i>Г.В. Аюпова, Р.Я. Давлетшина, Г.М. Батталова</i>	
Изучение физических свойств метилтиофена .....	177

<i>М.В. Балакина, Е.Н. Звонкова, В.А. Быков</i> Усовершенствование методики ВЭЖХ анализа сырья наперстянки шерстистой .....	180
<i>В.Г. Беликов, А.В. Бережной</i> Установление основных спектральных характеристик нового биологически активного вещества триазопирим.....	181
<i>В.Г. Беликов, М.В. Гаврилин, А.Ю. Айрапетова, П.А. Цуканова</i> Лиственничная губка (трутовик лекарственный): химический состав, применение.....	182
<i>В.Г. Беликов, Е.А. Калашникова</i> Хроматографическое изучение фенолокислот и флавоноидов, содержащихся в лекарственном препарате «Бефунгин» .....	183
<i>В.Г. Беликов, С.В. Меньков, Л.В. Лигай</i> Изучение динамики накопления полисахаридов в хатме тюрингенской.....	185
<i>О.А. Ватанская, И.Е. Смехова, Б.Л. Молдавер</i> Оценка эквивалентности таблеток верапамила по тесту «Растворение».....	188
<i>Т.Х. Вергейчик, М.В. Флоринская, М.Г. Цыбулина</i> Возможности использования УФ спектрофотометрии при анализе биологических объектов на флуоксетин.....	189
<i>Е.Н. Вергейчик, Е.И. Хартюнова</i> Изучение реакции замещения нитрогруппы в метронидазоле .....	190
<i>И.В. Власова, А.В. Шилова, Е.Н. Одинец, С.В. Рыжова</i> Спектрофотометрическое определение папаверина гидрохлорида и дибазола в лекарственном препарате «Папазол», таблетки.....	193
<i>М.В. Гаврилин, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, Л.С. Ушакова, Е.А. Измайлова</i> Определение некоторых числовых показателей масла из плодов калины обыкновенной .....	194
<i>М.В. Гаврилин, Л.С. Ушакова, О.М. Маркова, Т.Т. Лихота, Е.А. Измайлова</i> Изучение жирно-кислотного состава масла из плодов калины обыкновенной .....	196
<i>Е.А. Гармаева, Г.Г. Николаева, Т.Д. Даргаева, В.В. Мантатов, А.А. Маркарян</i> Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в гранулах «Фитопрост»	198
<i>И.В. Григорян</i> Получение магния никотината и изучение его состава .....	201
<i>Т.А. Гудков, И.И. Краснюк, Ю.И. Полтавец, В.И. Дейгин</i> Разработка новой лекарственной формы препарата тимодепрессин: «Раствор для интраназального применения в форме спрея» .....	203
<i>А.В. Давлетьярова, Н.М. Назипов, Ф.А. Халиуллин</i> Синтез и свойства новых производных 1,3-диметил-8-тиоксантина .....	205
<i>В.М. Дианов, М.Х. Зелеев, И.А. Гайлюнас</i> Инсектицидная и гербицидная активность 2(6),3(7)-дизамещённых тиазолоазолов .....	207
<i>А.Б. Дмитриев</i> Источники погрешностей при кулонометрическом титровании кислот .....	208
<i>Е.Н. Евтухова, Е.А. Ивановская</i> Количественное определение кетонала методом прямой инверсионной вольтамперометрии в модельных растворах .....	210
<i>О.С. Ендальцева, Л.М. Коркодинова, Г.А. Вейхман</i> Константы липофильности в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот в изучении связи структура – активность .....	211

---

<i>Л.Н. Ерофеева, Н.Д. Афонина, С.З. Пискунов, О.А. Медведева, Л.В. Неваленная</i> Изучение плёнок с цефазолином и цефалексином для лечения ринитов .....	213
<i>В.П. Зайцев, И.П. Крат, Л.И. Иванова</i> Количественное определение кислоты пипемидиновой в неводных средах.....	214
<i>Г.Г. Израилова, Л.П. Овчаренко</i> Количественное определение изониазида и рифампицина в модельных смесях методом спектрофотометрии .....	217
<i>Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, Е.М. Артасюк</i> Спектрофотометрическое определение пентоксифиллина по внешним образцам сравнения .....	218
<i>Т.Ю. Ильина, Е.В. Тищенко, А.А. Иозеп</i> Синтез азометинов декстранполиальдегида с аминопиридинами.....	221
<i>Г.К. Исмаилова, А.Г. Курегян</i> Изучение намагниченности насыщения магнетита.....	223
<i>Г.Ф. Исхакова, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин</i> Реакции окисления 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов, содержащих тиетановый цикл.....	224
<i>И.А. Казарцев, Л.М. Федосеева</i> Анализ препаратов группы фенилалкиламинов методом тонкослойной хроматографии .....	226
<i>Н.Ш. Кайшева, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь</i> Исследование распределения кислых полисахаридов в системе октанол – вода .....	229
<i>Ю.Н. Карпенко, Т.Л. Малкова</i> Обнаружение и количественное определение анилокаина в биологических объектах.....	230
<i>Е.В. Компанцева, С.Г. Тираспольская, Т.И. Максименко, Г.И. Лукьянчикова, Г.В. Алфимова, Е.В. Симонян</i> Совершенствование способов анализа лекарственного препарата «Капли нашатырно-анисовые» ...	232
<i>В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова, Л.П. Гокжаева, А.А. Алябьев, Т.М. Васина</i> Изучение комплексообразования глюкозамина гидрохлорида с ионами никеля (II) .....	235
<i>Я.Ф. Копытько</i> Состав липофильной фракции чистотела настойки гомеопатической матричной .....	236
<i>Я.Ф. Копытько, О.Л. Жукова, А.А. Кирьянов, Т.Д. Даргаева, Т.А. Сокольская</i> Контроль качества эхинацеи пурпурной настойки гомеопатической матричной .....	238
<i>Ю.Г. Косов</i> Идентификация нифедипина физико-химическими методами.....	241
<i>А.П. Кузнецов</i> Разработка методик количественного определения глюкозамина гидрохлорида в суппозиториях с диклофенаком натрия .....	242
<i>И.Я. Куль</i> Изучение химического состава овицидного препарата «Пуролат-Бингсти» из проростков картофеля .....	244
<i>Д.С. Лазарян, Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова, Е.М. Сотникова, М.Г. Цыбулина</i> Химико-токсикологический анализ буторфанол хроматографическими методами.....	245
<i>Р.К. Лайпанов, Л.В. Лигай, М.М. Магонов</i> Качественный и количественный анализ пектинового концентрата.....	247
<i>В.Г. Макарова, Н.А. Шувалова, Е.Н. Якушева, А.В. Артамонов</i> Анализ минерального состава цветочной пыльцы (обножки), прополиса и прополиса настойки.....	249

<i>Т.С. Малолеткина</i> Анализ смеси порошка «Колдрекс» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии .....	251
<i>Г.А. Мартиросова</i> Использование УФ спектрофотометрического метода для определения триметазида дигидрохлорида в таблетках .....	253
<i>Л.М. Мыкоц, И.П. Крат, Л.И. Иванова, Н.А. Туховская</i> Связывание пектином ионов олова (II) в продуктах лечебно-профилактической направленности ...	255
<i>Н.В. Никитина, С.Н. Степанюк, С.Н. Щербак, В.А. Компанцев</i> Обоснование технологии и стандартизация гранул, содержащих кислоту янтарную, яблочный пектин и кислоту аскорбиновую.....	256
<i>Л.В. Пашкова, А.А. Приставка</i> Количественное определение пролонгированного препарата амфотерицина В.....	257
<i>С.В. Печинский</i> Использование математической модели эксперимента для установления оптимальных условий определения кофеина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	259
<i>И.П. Ремезова</i> Определение сроков годности «КМВ-виталя» .....	260
<i>М.С. Родовниченко, Н.С. Онегова, С.В. Клочков</i> Разработка условий газохроматографического анализа летучих токсичных соединений в лекарственных веществах.....	261
<i>А.Ю. Саенко, Е.В. Компанцева, И.Я. Куль</i> Изучение стабильности ингредиентов противотуберкулёзных ректальных суппозиториях.....	262
<i>А.З. Саитгалина, Ф.А. Халиуллин</i> Синтез илиденгидразидов 2-(3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих тиетановаый цикл .....	263
<i>И.И. Самокиш</i> Совершенствование способа количественного анализа тримекаина .....	265
<i>А.С. Саушкина, Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, В.А. Карпенко, Н.Г. Агеева</i> Технология и анализ стоматологических лекарственных плёнок с кислотой аскорбиновой и рутином .....	266
<i>В.А. Северцев, Е.А. Замковая, О.В. Северцева</i> Валидация метода стандартизации лекарственного препарата природного происхождения – тимьяновый сироп.....	268
<i>О.В. Северцева, В.А. Северцев, Е.А. Замковая, Л.В. Болотнова</i> Валидация аналитического метода лекарственных средств природного происхождения.....	270
<i>О.А. Сёмкина, А.Е. Бурова, И.И. Краснюк, Т.В. Денисова</i> Качественный и количественный анализ мягких лекарственных форм эвкалимина .....	274
<i>О.А. Сёмкина, Т.В. Денисова</i> Исследование стабильности геля, крема и линимента эвкалимина.....	278
<i>С.П. Сенченко</i> Выбор оптимальных условий получения гидролизатов молочнокислых бактерий термокислотным способом.....	280
<i>Ю.А. Серебренникова, Е.И. Саканян, К.Э. Кабишев, К.М. Саканян</i> Разработка методов стандартизации бальнеологических лекарственных форм.....	281

<i>О.Г. Сим, М.С. Новиков, А.А. Озеров</i> Синтез новых производных пиримидин-4(3H)-онов и изучение их противовирусных свойств.....	283
<i>И.Е. Смехова, О.А. Ватанская, Б.Л. Молдавер</i> Изучение фармацевтической эквивалентности таблеток метамизола натрия по тесту «Растворение».....	284
<i>Д.А. Стрельцов, Е.В. Компанцева</i> Разработка методик анализа анестезина в мази бишофита с димексидом и анестезином .....	287
<i>С.Г. Тираспольская, Г.И. Лукьянчикова, Г.В. Алфимова, Т.И. Максименко, Т.Ф. Маринина, Л.И. Иванова</i> Разработка состава, технологии и стандартизация стоматологических лекарственных плёнок антибактериального, противовоспалительного и регенеративного действия .....	288
<i>С.Г. Тираспольская, О.В. Мичник, Л.А. Мичник, Г.В. Алфимова, Т.И. Максименко, Г.И. Лукьянчикова</i> Разработка технологии и способов анализа микрокапсул (медул) с фенкаролом .....	290
<i>Л.С. Ушакова, М.В. Гаврилин</i> Определение масла анисового в препарате «Капли нашатырно-анисовые» методом газожидкостной хроматографии .....	291
<i>Ю.В. Филипенко, Ф.А. Халиуллин</i> Синтез и свойства титансодержащих производных ксантина .....	294
<i>М.А. Хахулина, О.В. Нестерова, Е.В. Бекетов, С.В. Кондрашев</i> Новый способ стандартизации черемухи обыкновенной плодов методом спектрофотометрии по сумме флавоноидов.....	296
<i>А.М. Шевченко, В.В. Шатило, С.В. Волокитин, С.В. Клочков</i> Совершенствование методов анализа шипучих таблеток с адаптогенами и витаминами .....	297
<i>Л.И. Щербакова, А.А. Алябьев</i> Разработка спектрофотометрической методики количественного определения глюкозамина гидрохлорида .....	298
<b>Фармакологическое исследование биологически активных соединений .....</b>	<b>301</b>
<i>А.В. Арльт, И.П. Кодониди, М.М. Магонов, М.Н. Ивашев, С.Х. Муцуева, Л.П. Смирнова</i> Влияние п-аминобензойной кислоты и её нового производного на параметры системной гемодинамики .....	302
<i>И.В. Богдашев</i> Оценка психо-эмоционального состояния студентов в процессе учебы и экстремальных ситуациях	303
<i>В.Н. Бубенчикова, И.Л. Дроздова</i> Сравнительное изучение диуретической активности экстракта сухого и настоя из листьев земляники лесной ( <i>Fragaria vesca</i> L.) .....	304
<i>Л.А. Буркова, Ю.К. Василенко, В.П. Боряк</i> Влияние фитоаэрионизации на показатели метаболического, гормонального и гематологического статуса отдыхающих с повышенной массой тела .....	305
<i>Ю.К. Василенко, А.А. Акопов, Н.В. Корж</i> Фармакологические и ресурсоведческие исследования шалфея сухостепного .....	308
<i>В.В. Ватулин</i> Влияние температуры и концентрации местных анестетиков в растворах на колониообразующую активность золотистого стафилококка.....	311

<i>Д.Д. Винюков, М.П. Яковлева</i> Изучение антибактериальной активности эфирных масел полыни однолетней и тысячелистника широколопастного.....	313
<i>М.В. Гаврилин, Е.В. Симонян, Е.Ю. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, Н.В. Благоразумная</i> Изучение антимикробной активности бактерицида .....	314
<i>Л.И. Гагулашвили, В.Ф. Охотникова, В.А. Быков</i> Лекарственные формы сангвиритрина и их использование в медицине .....	316
<i>Л.М. Гаевая, Л.Е. Назарова, М.Д. Гаевый</i> Влияние антагонистов ренин-ангиотензиновой системы на неврологический статус крыс после инсульта.....	317
<i>М.Д. Гаевый, Е.Н. Купко, Л.М. Гаевая, Л.Е. Назарова</i> Нейропротекторное действие анилидов коричной кислоты .....	318
<i>М.Д. Гаевый, Л.Е. Назарова, Л.М. Гаевая, М.Н. Благодарь, Е.Н. Купко, О.А. Никитина, И.Н. Дьякова</i> Перспектива поиска нейропротекторов среди производных коричных кислот.....	319
<i>Л.М. Ганичева, Л.Н. Рогова, И.Н. Тюренков, В.А. Старавойтов</i> Влияние суппозиторий бишофита на регенерацию тканей желудка при экспериментальном эрозивно-язвенном повреждении у крыс .....	320
<i>И.И. Горягин, Д.С. Яковлев, М.В. Черников, А.А. Спасов, В.А. Анисимова</i> Целенаправленный поиск антагонистов серотониновых 5-НТ <sub>2</sub> и 5-НТ <sub>3</sub> рецепторов.....	322
<i>С.С. Григорян, А.Л. Коваленко, А.Ю. Петров, М.Г. Романцов</i> Влияние цитофлавина на интерферониндуцирующую активность циклоферона .....	323
<i>И.В. Григорян, А.В. Крикова, Е.В. Компанцева</i> Фармакокинетические исследования таблеток магния аспарагината .....	324
<i>О.В. Гунар</i> Изучение антимикробного действия некоторых нейротропных лекарственных средств в условиях испытания микробиологической чистоты препарата .....	326
<i>Г.С. Гутенева</i> Действие пенных коктейлей, содержащих неоселен, на крыс с адьювантным артритом.....	327
<i>В.С. Давыдов, Э.Т. Оганесян, М.А. Оганова, Л.А. Водорезова</i> Изучение спазмолитической активности фитокомплекса из листьев форзиции промежуточной .....	329
<i>Е.Г. Доркина, З.С. Агаджанян, Е.О. Паукова, О.М. Шаренко, О.А. Андреева, И.В. Скульте, Я.И. Биляч, Е.С. Ващенко, В.С. Агаджанян</i> Изучение эффективности гепатозащитного действия флавицина и сухого экстракта из вики обрубленной ( <i>Vicia truncatula</i> Fish ex Vieb.) на модели острого тетрахлорметанового гепатоза у крыс .....	330
<i>Е.Г. Доркина, Е.О. Паукова, З.С. Агаджанян, Е.П. Парфентьева, Э.Т. Оганесян, О.А. Андреева, О.М. Шаренко</i> Защитное действие флавоноидных антиоксидантов кверцетина, гесперидина, диосмина и флавицина при тетрахлорметановом индуцированном оксидативном стрессе в печени крыс .....	333
<i>Е.Г. Доркина, Е.О. Паукова, З.С. Агаджанян, Л.А. Саджая, Л.М. Павлова</i> Антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие природных флавоноидов при остром экспериментальном тетрахлорметановом гепатозе .....	336
<i>М.Э. Дудников, А.В. Крикова, Н.Н. Камова, Э.Ф. Степанова, И.Н. Андреева</i> Острая токсичность сухого экстракта из околоплодника и листьев ореха чёрного .....	338

---

<i>И.В. Духанина, Ю.К. Василенко, Е.О. Паукова, З.С. Агаджанян, Д.С. Лазарян</i> Изучение ангиопротекторной активности пыльцы-обножки.....	339
<i>Л.Е. Задорожная-Зацепина, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев</i> Фармакологический обзор новых средств, обладающих противовоспалительным и противоязвенным действием.....	341
<i>Л.А. Зинченко</i> Макро- и микроэлементы в отходах переработки плодов боярышника кроваво-красного .....	342
<i>Л.А. Зинченко, О.А. Андреева, Э.Т. Оганесян</i> Изучение полисахаридов отходов переработки плодов боярышника кроваво-красного.....	343
<i>А.В. Зотова</i> Современные методы подготовки шейки матки к родам .....	344
<i>В.И. Инчина, В.М. Бакайкин, Ю.Н. Елизарова</i> Изменения вегетативной нервной системы сердца при экспериментальном сахарном диабете и на фоне коррекции мексидолом.....	345
<i>В.И. Инчина, В.М. Бакайкин, Л.Д. Смирнов, Ю.Н. Елизарова</i> Влияние мексидола, эмоксипина, 3-метилоксипиридина на биохимические показатели крови при аллоксановом диабете.....	346
<i>Д.В. Кадацкая</i> Перспективные антидепрессанты растительного происхождения.....	348
<i>Э.Н. Калинина, А.А. Урбазаева, А.Н. Емельянова, Л.Б. Кижло</i> Выбор энтеросорбента в лечении вирусного гепатита А (ВГА).....	350
<i>Н.Н. Касимова, Н.В. Дозморова, Н.Г. Исмаилова, Б.Я. Сыропятов, В.Л. Гейн</i> Синтез и влияние на свертывающую систему крови 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2- пиперазиноэтил)-3-пирролин-2-онов и их производных.....	351
<i>Е.В. Кобзарева, В.А. Липатов, Т.А. Панкрушева</i> Исследование возможности использования гелей метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости.....	352
<i>А.Л. Коваленко, А.Ю. Петров, Е.Е. Фуфаев, М.Г. Романцов</i> Антигипоксическая активность солей янтарной кислоты.....	354
<i>М.Н. Кодакова, А.В. Дубищев, В.Б. Браславский, О.Е. Правдивцева, А.И. Банцевич</i> Изучение диуретической активности препаратов осины .....	355
<i>В.А. Козырев</i> Лекарственные растения, применяемые в народно-традиционной медицине Северного Кавказа при заболеваниях желудочно-кишечного тракта .....	356
<i>Е.В. Компанцева, О.Г. Струсовская, А.Э. Дерхо, С.А. Кулешова</i> Исследование фармакокинетики суппозиторий с метилурацилом.....	358
<i>А.В. Крикова, В.А. Тускаев, Т.А. Лысенко, М.К. Таниб, М.Н. Ивашев</i> Фармакологические аспекты новых производных $\beta$ -карболин-3-карбоновой кислоты у бодрствующих крыс.....	361
<i>М.Н. Кузьмичева, В.И. Инчина, И.Н. Чаиркин</i> Воздействие некоторых производных 3-оксипиридина на толерантность к физической нагрузке и перекисное окисление липидов при катехоламиновом повреждении миокарда в эксперименте ...	362
<i>О.Л. Кулагин, Н.С. Додонов</i> Изучение диуретической активности клофелина.....	363

<i>О.Л. Кулагин, Е.В. Кантария</i> Гепатопротекторное действие карсила, масла расторопши пятнистой и препарата «Селена» при токсическом гепатите.....	364
<i>С.А. Кулешова, И.Н. Андреева, И.В. Пищукова, В.А. Карпенко, Л.В. Лигай</i> Изучение фармакологической активности и стандартизация сиропа листьев смородины чёрной.....	366
<i>С.А. Кулешова, Л.И. Бутенко, Р.А. Калёкин, В.И. Погорелов, М.А. Харибова</i> Изучение химического состава и фармакологической активности экстракта из пророщенных семян пшеницы для создания БАД.....	367
<i>Е.Ф. Кульбеков, М.А. Оганова</i> Побочное действие гепатотропных производных бензимидазола и пиразолина на секреторную активность двенадцатиперстной кишки.....	369
<i>А.М. Куянцева, Н.Н. Вдовенко-Мартынова</i> Изучение диуретической активности листьев земляники ананасной.....	370
<i>Б.Ю. Лалаев, Н.Н. Кузьмич, Т.Л. Семакова, И.П. Яковлев</i> Химические и биологические исследования 2-алкокси-и алкилсульфанил-4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов.....	371
<i>О.В. Лапочкин, М.А. Мокрушина, А.А. Дьяков</i> Изучение NDRG2 на активность эпителиального натриевого канала (ENaC) при его экспрессии в ооцитах <i>Xenopus laevis</i> .....	375
<i>Н.С. Ляхова</i> Влияние фракций из плодов боярышника на функции центральной нервной системы.....	377
<i>Н.С. Ляхова, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев</i> Влияние фракций из плодов боярышника на мозговой кровоток.....	378
<i>Э.А. Манвелян</i> Влияние комбинированного использования мелатонина и селенсодержащего аналога феназепам на поведение самок крыс при многопараметрическом тестировании.....	380
<i>Т.Ю. Манджиголадзе, Л.П. Лежнева</i> Изучение перспектив применения сока крапивы и экстракта солодки в качестве противовоспалительных средств.....	381
<i>Г.В. Масликова, С.В. Материшов</i> Основные направления патогенетической терапии ишемических инсультов. Перспектива использования селенсодержащих соединений.....	382
<i>С.В. Материшов</i> Оценка психоневрологического статуса крыс, перенёсших воздействия продольных гравитационных перегрузок, и его коррекция селенсодержащими веществами.....	383
<i>С.В. Материшов, Г.В. Масликова</i> Влияние цинка селенита и натрия селенита на устойчивость белых крыс к критическим гравитационным перегрузкам.....	385
<i>Махмуд Али Салман, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев</i> Влияние предуктала на мозговой кровоток после ишемии.....	386
<i>М.А. Мокрушина, О.В. Лапочкин, А.А. Дьяков</i> Изучение влияния SGK1 на активность эпителиального натриевого канала (ENaC), при его экспрессии в ооцитах <i>Xenopus laevis</i> .....	387
<i>В.Е. Морозова, Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый</i> Изучение воздействия глибенкламида на мозговое кровообращение и системное артериальное давление в раннем постишемическом периоде.....	390

<i>Л.Е. Назарова, И.Л. Абисалова, Ю.А. Огурцов</i> Влияние феруловой кислоты на гистоморфологические изменения в семенниках облучённых крыс	391
<i>К.А. Нурмухаметова, А.И. Драб, И.С. Погодин, Е.А. Краснов, С.М. Адекенов, Р.Н. Пак</i> Противолямблиозная активность соссуреи изящной экстракта .....	393
<i>О.Э. Оганесян, А.В. Крикова, В.В. Верниковский, Э.Ф. Степанова</i> Разработка состава технологии и фармакологическая характеристика согревающего геля с настойкой стручкового перца.....	394
<i>О.А. Оганов</i> Эффективность суммы сапонинов из листьев форзиции промежуточной при некоторых видах гипоксии .....	395
<i>Ю.А. Огурцов, Л.Е. Назарова, М.Е. Котова</i> Влияние некоторых производных коричной кислоты на степень морфологических изменений в печени животных с экспериментальным токсическим гепатитом .....	396
<i>Ю.А. Огурцов, М.А. Оганова, Е.Ф. Кульбеков</i> Влияние экстракта из ясменника ручейного ( <i>Asperula rivularis</i> Sibth et Smit) на тонус и перистальтику мускулатуры кишечника.....	398
<i>Т.Ф. Одегова, М.В. Томилов, С.С. Швецова, Л.Г. Боронина, В.В. Новикова, Е.В. Буканова</i> Поиск противомикробных лекарственных средств среди продуктов органического синтеза .....	400
<i>Т.Е. Онбыш, В.Е. Погорельый, Л.М. Макарова, Н.Е. Слюнькова</i> Влияние ницерголина на ауторегуляторные реакции сосудов мозга при реперфузионных нарушениях мозгового кровообращения .....	401
<i>М.А. Панина, Н.Н. Касимова, М.В. Губанова, В.Л. Гейн, В.В. Юшков</i> Взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и дибутиламинопропиламина и биологическая активность полученных соединений.....	402
<i>И.К. Парфенова, М.С. Иванова, А.Ф. Щекин</i> Влияние дозированной нормобарической гипоксии на логическую память и переключение внимания у студентов I курса.....	404
<i>В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков</i> Противоаритмическое действие производных толибута.....	406
<i>А.Ю. Петров, А.Л. Коваленко, А.В. Махаджу, С.С. Григорян, М.Г. Романцов</i> Исследование противовирусной эффективности суппозиторий циклоферона .....	407
<i>А.В. Погребняк, А.А. Глушко, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь, Т.Н. Сысоева, Е.В. Гончаров, И.А. Поснов, А.А. Забозлаев</i> Комплексный метод прогнозирования фармакологического действия и биофармацевтических свойств биологически активных веществ .....	408
<i>Н.Н. Польшгалова, Б.Я. Сыропятов, Е.С. Лиманский, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин</i> Синтез новых азометинов ряда изохинолина и исследование их влияния на артериальное давление	412
<i>Н.В. Постникова, О.А. Андреева, Э.Т. Оганесян, М.И. Кодониди</i> Антибактериальное действие извлечений из шишек и хвои туи западной .....	413
<i>Н.В. Постникова, И.Я. Куль, В.В. Шатило, А.В. Власенко</i> Изучение антибактериального действия, разработка технологии и стандартизация мази хлоргексидина биглюконата.....	414
<i>Н.И. Пристюкова, М.Н. Ивашев</i> Фармацевтические и фармакологические свойства 4(3H)-хиназолонов.....	416

<i>М.А. Приходько, Л.М. Макарова, В.Е. Погорельый, С.Я. Скачилова</i> Изучение противогипоксической активности производных нейромедиаторных аминокислот .....	417
<i>А.И. Прозоровская, М.Р. Хочава, С.А. Бабичев, А.М. Сампиев</i> Исследования антимикробной активности посконника конопляного травы .....	418
<i>С.А. Реккандт, В.В. Мелик-Гусейнов</i> Экспериментальное фармакологическое изучение лекарственного растительного сбора, предлагаемого для профилактики и лечения алкоголизма (Сообщение 2) .....	420
<i>В.Г. Сбежнева</i> Изучение радиопротекторной активности фитокомплексов из татарника колючего и вероники лекарственной .....	421
<i>А.А. Спасов, Л.В. Науменко, Н.В. Арькова, А.В. Степанов, Ф.А. Халиуллин, Е.Э. Клен</i> Изучение гемореологической активности аминозамещенных производных диметилксантина и тиазолобензимидазола .....	422
<i>М.К. Таниб</i> Влияние беникара на систолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений у нормотензивных бодрствующих крыс .....	423
<i>М.К. Таниб, А.В. Крикова, М.Н. Ивашев</i> Влияние ольмесартана медоксомила на скорость мозгового кровотока в условиях экспериментальной нормы .....	424
<i>А.Ю. Терехов</i> Изучение терапевтического действия флавоноидов <i>Tagetes patula</i> при хроническом поражении печени у крыс .....	425
<i>Ф.К. Тетелютина, Н.А. Уракова, Н.В. Соколова</i> Возможности управления процессом перемещения порции лекарства внутри полости организма, заполненной биологической жидкостью .....	428
<i>И.Н. Тюренков, Л.Е. Бородкина, В.Н. Перфилова, А.В. Воронков</i> Защитное действие фенильных производных кислоты гамма-аминомасляной в условиях тотальной и региональной ишемии .....	429
<i>Е.А. Фоменко, П.Г. Мизина, В.П. Решетникова</i> Исследование антимикробной активности экспериментальных смесей с фурацилином .....	431
<i>Е.Е. Фуфаев, А.Л. Коваленко, А.Ю. Петров, М.Г. Романцов</i> Влияние препаратов на основе янтарной кислоты на антиоксидантную активность при заболеваниях печени .....	432
<i>З.Д. Хаджиева</i> Изучение влияния пенного фитококтейля на функциональную активность мерцательного эпителия .....	433
<i>А.В. Харченко</i> Влияние фитосредств на показатели гомеостаза у северян с патологией гастроуденальной системы .....	435
<i>Л.В. Челова, Г.С. Гутенева, А.С. Саушкина, О.Н. Денисенко</i> Некоторые особенности изменения биохимических и иммунологических показателей крови лабораторных животных на фоне применения препарата «Иммунекс» .....	439
<i>Р.Е. Чулкин</i> Опыт применения препарата «Мексидол» при ишемическом инсульте .....	441
<i>Г.В. Чуракова, А.Е. Бондаренко, А.В. Крикова, М.Н. Ивашев</i> Фармакологические эффекты липофильной фракции хмеля обыкновенного при профилактическом введении .....	442

---

<i>С.Х. Шарипова, М.Н. Николаенко, И.Ф. Шаталаев, Н.Л. Акимова</i> Исследование антимикробной активности четвертичных аммониевых солей на основе (+) и (-)- (1S,2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолов.....	443
<b>Организационные, экономические и товароведческие исследования в области обеспечения населения товарами аптечного ассортимента .....446</b>	
<i>М.В. Абрамова</i> Анализ предпочтений врачей города Волгограда при назначении антигистаминных средств.....	447
<i>А.В. Антюхина, Е.В. Лузик</i> Реклама на фармацевтическом рынке и её этические аспекты.....	448
<i>С.Р. Арутюнян, Г.Ф. Лозовая</i> Изучение системы управления информационными потоками в правовом поле в фармацевтических организациях.....	452
<i>Н.М. Бат</i> Теоретические и методологические основы управления качеством лекарственной помощи больным туберкулёзом .....	453
<i>Н.М. Бат</i> Медико-социальные аспекты туберкулёза в Южном Федеральном округе .....	454
<i>Г.М. Батталова, Г.Р. Иксанова, Г.В. Аюпова, О.И. Уразлина</i> Мониторинг реализации БАД в Республике Башкортостан .....	455
<i>Б.П. Бучнев, А.Г. Назаров, Н.Е. Козлов, М.В. Морозов</i> Принципы санитарно-гигиенического обеспечения качества товаров в аптечных организациях.....	457
<i>Б.П. Бучнев, А.Г. Назаров, Н.Е. Козлов, М.В. Морозов</i> Основные принципы обеспечения качества лекарственных средств и других аптечных товаров при движении от производителя к потребителю.....	459
<i>Б.П. Бучнев, М.В. Морозов, Е.Н. Антонова, А.Г. Назаров, Н.Е. Козлов</i> Основные факторы и свойства лекарственного растительного сырья, обуславливающие условия его хранения.....	461
<i>С.Л. Вардосанидзе, В.Я. Горбунков</i> Работа аптечных учреждений Ставропольского края по ликвидации медицинских последствий при чрезвычайных ситуациях.....	463
<i>Ю.А. Васягина</i> Система референтных цен на возмещаемые лекарственные средства: опыт зарубежных стран и перспективы применения в России .....	465
<i>Н.И. Гаврилина, Н.А. Андреева, Т.И. Кабакова, Е.Ю. Глуценко</i> Анализ безрецептурных средств седативного действия на региональном рынке Кавказских Минеральных Вод .....	466
<i>О.В. Галихина, Ф.Р. Леонтьева, Р.С. Сафиуллин, Р.С. Фассахов</i> Анализ аллергической заболеваемости населения Республики Татарстан .....	468
<i>В.В. Гацан, В.Ю. Хоменко</i> Анализ регионального рынка поставщиков антибиотиков цефалоспоринового ряда.....	469
<i>Л.Н. Геллер, А.А. Будревич</i> Кадровая стратегия фармацевтических организаций в современных условиях .....	472

<i>Л.Н. Геллер, Т.В. Гребнева</i> Политика фармацевтической организации и концепция фармацевтической помощи на современном этапе .....	474
<i>Е.М. Генералова, Г.Ф. Лозовая, Д.Ш. Хабибуллина</i> Изучение сложившегося имиджа розничных фармацевтических организаций города Уфы .....	475
<i>Е.П. Гладунова, В.А. Егоров, И.К. Петрухина, Е.Л. Абдулманова, О.И. Тулейкина, Л.В. Логинова</i> Сущность, содержание финансовой устойчивости и факторы её определяющие .....	477
<i>А.В. Гришин, Н.С. Германов, Н.В. Кармацкая, Р.Р. Коздринь</i> Стратегические направления совершенствования эффективности лекарственной помощи населению в условиях лечебно-профилактических учреждений .....	479
<i>А.В. Гришин, Н.В. Кармацкая, Н.С. Германов, Р.Р. Коздринь</i> Разработка подходов к повышению эффективности лекарственной помощи в условиях стационарного лечения .....	480
<i>А.В. Гришин, Л.В. Шукиль</i> Основные пути повышения эффективности хозяйственной деятельности аптечных предприятий ...	487
<i>В.К. Долгих, Н.И. Гаврилина</i> Влияние групповой структуры товаров аптечного ассортимента на валовую прибыль аптек.....	489
<i>В.А. Егоров, Е.П. Гладунова, И.К. Петрухина, Е.Л. Абдулманова, О.И. Тулейкина, Л.В. Логинова</i> Методологическое обоснование понятий «финансовая устойчивость», «платёжеспособность» и «кредитоспособность» фармацевтической организации .....	490
<i>Т.В. Ежова, Н.Е. Ставская</i> Комплексное изучение информационного обеспечения аптечных организаций.....	492
<i>А.М. Еманова</i> Анализ потребителей лекарственных средств как один из аспектов мерчандайзинга аптечных учреждений .....	493
<i>Л.А. Золотухина</i> Использование методик финансово-экономического анализа для оценки риска деятельности ГУП Ростовской области «Азовская фармация».....	494
<i>Г.Я. Ибрагимова, Р.В. Насыров</i> Разработка методического подхода к построению системы оказания лекарственной помощи в чрезвычайных ситуациях на территориальном уровне .....	495
<i>С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая</i> Методические подходы к проведению ситуационного анализа .....	497
<i>И.В. Иванова, А.Э. Авакян, О.А. Иванова</i> Современные проблемы информированности врачей о фармакотерапии в условиях фармацевтического рынка .....	501
<i>Л.В. Ивченко</i> Особенности льготного лекарственного обеспечения населения г. Волгограда.....	505
<i>О.Г. Ивченко</i> Изучение критериев выбора потребителей контрацептивных лекарственных средств .....	506
<i>Т.И. Кабакова, В.В. Кулик, В.В. Гацан, А.Г. Скибо, В.Ф. Галицкий, С.Б. Давидов</i> Финансовая устойчивость бюджетных учреждений здравоохранения как один из основных показателей конкурентоспособности .....	507

---

<i>Т.И. Кабакова, Е.А. Попова, Д.Н. Светличный, К.М. Распопов</i> Методическое обеспечение анализа финансового состояния фармацевтического предприятия.....	510
<i>Н.Ш. Кайшева, С.А. Парфейников</i> Маркетинговые исследования регионального рынка БАД, обладающих детоксическим действием	513
<i>М.А. Каменский</i> Разработка маркетинговых подходов к анализу госпитального сектора фармацевтического рынка .	515
<i>Л.Г. Киселева, Е.Л. Бердышева</i> Фармакоэкономические исследования противогрибковых лекарственных средств безрецептурного отпуска.....	516
<i>Л.Г. Киселева, Г.Р. Казымова, А.А. Неганова</i> Изучение вопросов безопасности безрецептурных лекарственных средств .....	518
<i>М.Ю. Кобыльченко, Т.И. Кабакова</i> Анализ контингента санаторно-курортных больных с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани.....	519
<i>С.Ю. Кондратов</i> Анализ ассортимента гипополипидемических лекарственных средств в Ставропольском крае .....	520
<i>Н.Г. Кондрашков</i> Анализ использования лекарственных средств для лечения бронхитов у детей на этапе стационарного лечения .....	521
<i>В.В. Кулешова, О.А. Елецкая, Н.Б. Дремова, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый, С.Г. Шестаков</i> Фармакоэкономическое обоснование целесообразности применения нового лекарственного растительного сбора .....	523
<i>В.В. Кулик, В.И. Телицын, М.М. Хачатрян, С.Ю. Кондратов</i> Анализ конкурентоспособности аптечного предприятия методом комплексной рейтинговой оценки.....	524
<i>М.В. Малаховская, А.В. Гришин, Л.В. Устинова, Л.В. Шукиль</i> Мотивационная среда фармацевтического рынка как основа государственного регулирования .....	525
<i>Манар Абдельkrim, С.А. Парфейников, Б.П. Бучнев</i> Система показателей как средство маркетингового управления в межбольничных (больничных) аптеках.....	529
<i>О.Г. Марченко</i> Анализ назначений контрацептивных средств врачами-гинекологами г. Волгограда.....	530
<i>Б.А. Машкеев</i> Ассортиментная структура лекарственных средств, реализуемых на фармацевтическом рынке города Алма-Аты.....	532
<i>С.Ю. Мешалкина, Н.А. Хотиль</i> Проблемы бесплатного и льготного отпуска на территории Приморского края .....	534
<i>А.И. Мешков, М.А. Алыменко, П.В. Шанин, Г.С. Маль</i> Фармакоэкономическое исследование рынка гипополипидемических средств в Курской области.....	535
<i>М.Ф. Микаэлян</i> Маркетинговые исследования лекарственных форм из лекарственного растительного сырья, применяемого для лечения желудочно-кишечного тракта .....	536
<i>Ж.В. Мироненкова, Г.А. Тимирханова</i> Установление показателей качества фармацевтических информационных сетей .....	538

<i>Ж.В. Мироненкова, О.И. Уразлина, Г.А. Тимирханова</i> Исследование функциональных свойств фармацевтических информационных сетей .....	539
<i>С.А. Михайлова, Т.И. Кабакова, О.В. Белякова, П.А. Шихаева, Л.В. Ульямперль</i> Анализ лечения больных на курортах Кисловодск и Пятигорск .....	540
<i>С.А. Михайлова, Т.И. Кабакова, О.И. Чекунова</i> Фармакоэкономические исследования лечения офтальмологических заболеваний .....	541
<i>С.А. Михайлова, Х.Н. Насрулаева, Т.В. Казанцева</i> Изучение потребительских предпочтений противогрибковых лекарственных средств .....	544
<i>Е.М. Михлина, О.А. Васнецова</i> Анализ ассортимента лекарственных препаратов и поиск возможностей его оптимизации на стационарном этапе лечения .....	545
<i>А.В. Морозов</i> Социологические исследования больных сахарным диабетом в Республике Северная Осетия – Алания .....	547
<i>О.Н. Наумкина, Л.В. Мошкова</i> Косметические средства на современном фармацевтическом рынке России .....	549
<i>Н.А. Наумова</i> Особенности ценообразования на товары аптечного ассортимента в г. Волгограде .....	550
<i>Н.А. Наумова, А.М. Битерякова</i> Практическая значимость методик оценки финансового состояния аптечных организаций .....	551
<i>И.Е. Нильва, Е.О. Трофимова</i> Анализ импортозамещения на российском фармацевтическом рынке с позиции государственной регистрации лекарственных средств .....	552
<i>А.И. Овод</i> Современный рынок андрологических лекарственных средств .....	554
<i>Т.А. Олейникова, Н.Б. Дремова</i> Анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей .....	555
<i>Н.М. Орехов</i> Бюджетирование производственной деятельности аптеки в системе управленческого учёта .....	556
<i>А.С. Орлов</i> Применение ценовых индексов для анализа цен на российском фармацевтическом рынке .....	557
<i>Н.И. Панкова, Н.Б. Дремова</i> Анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения мигрени .....	559
<i>С.А. Парфейников, Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, В.В. Кулик</i> Оценка состояния лекарственного обеспечения населения Ставропольского края .....	560
<i>С.А. Парфейников, Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, Е.В. Челомбитько</i> Состояние востребованности регионального фармацевтического рынка в высококвалифицированных специалистах .....	561
<i>Д.В. Пархоменко</i> Современные подходы к совершенствованию методов закупки лекарственных средств для государственных нужд .....	562
<i>В.В. Петров, М.Х. Адгамов, Г.Р. Иксанова</i> Клинико-экономический анализ использования лекарственных средств стационарными учреждениями Республики Башкортостан .....	564

---

<i>А.А. Подлужная</i> Исследование потребления противогрибковых лекарственных средств методом экспертных оценок	565
<i>О.А. Подлужная, А.А. Подлужная</i> Актуальность овладения методами разработки бизнес-плана в современных условиях	566
<i>С.В. Поклад, И.Н. Андреева</i> Особенности формирования ассортимента космецевтических средств в аптеках г. Краснодара	567
<i>И.Н. Положенко, Л.Н. Геллер, Н.Д. Авсеенко, Н.А. Коновалова, С.Т. Дмитрук, Л.Ю. Хамнуева</i> Кислота аскорбиновая как модулятор обменных процессов при сахарном диабете и организация производства фитосредств её содержащих	569
<i>И.В. Попов, И.Н. Андреева, Е.С. Бережная, С.А. Парфейников</i> Методический подход к проблеме выбора товарного ассортимента препаратов, используемых в гастроэнтерологии	571
<i>А.М. Потапов</i> Проблемы производства фармацевтических субстанций в России и пути их решения	573
<i>Е.С. Свиридова, Н.Б. Дремова</i> Особенности лекарственного обеспечения пострадавших от профессиональных заболеваний органов дыхания	575
<i>А.Н. Сепп, А.А. Акопов, А.В. Кулик</i> Исследования ассортимента диуретиков растительного происхождения, представленных на фармацевтическом рынке г. Пятигорска	576
<i>А.Н. Сепп, В.В. Гацан</i> Анализ структуры поставщиков лекарственных средств для лечения уролитиаза на фармацевтическом рынке Ставропольского края	578
<i>О.Б. Сеницына</i> Анализ вывода на фармацевтический рынок новых лекарственных средств рецептурного отпуска	579
<i>О.Б. Сеницына</i> Повышение спроса на аптечные товары в результате телевизионной рекламы	580
<i>С.В. Синотова, Д.А. Бурмистрова</i> Применение специальных налоговых режимов в фармацевтических организациях Санкт-Петербурга	582
<i>С.В. Синотова, Е.А. Марченко, Н.Г. Золотарева</i> Характеристика ставок налога на добавленную стоимость в зарубежных странах и России	585
<i>А.В. Смирнов</i> Использование сервисов сети Internet в деятельности фармацевтических предприятий	586
<i>В.А. Солянина, Н.Б. Дремова</i> Анализ ассортимента лекарственных средств для лечения детского церебрального паралича	589
<i>Е.В. Сосновский</i> Маркетинговые подходы к сегментации рынка биологически активных добавок к пище	590
<i>В.И. Сосунов</i> Изменения в социально-трудовых отношениях в отдельных аптеках г. Пятигорска	592
<i>Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, Е.С. Бережная</i> Использование инноваций для повышения конкурентоспособности аптечных организаций	593
<i>Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, Е.Г. Коваленко</i> Создание аптечных сетей как стратегия повышения конкурентоспособности	594

<i>Д.В. Степанов, И.Н. Андреева</i> Изучение поведения потребителей биологически активных добавок к пище (БАД) на региональном уровне .....	595
<i>В.И. Телицын, С.А. Парфейников, М.М. Хачатрян, В.В. Кулик, С.Ю. Кондратов</i> Ассортимент и ассортиментная политика аптечного учреждения .....	596
<i>Н.А. Титова, Т.Н. Коршикова</i> Характеристика фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии .....	598
<i>А.Е. Трофименко, Т.И. Кабакова</i> Актуальные вопросы использования лекарственных средств растительного происхождения для лечения стоматологических заболеваний .....	599
<i>И.Н. Тюренков, А.В. Федоров, А.Н. Голубев, Н.А. Голубев</i> Математические аспекты расчёта эффективности использования аптечной организацией оборотных средств при формировании товарных запасов.....	600
<i>Г.А. Федоренко, Д.А. Жиденко</i> Исследование потребительских предпочтений при выборе аптечных учреждений.....	602
<i>Г.А. Федоренко, П.А. Осипов, Н.Г. Федоренко</i> Анализ ассортимента аптечных товаров на фармацевтическом рынке Дальневосточного региона...	604
<i>Г.А. Федоренко, Н.А. Хотиль, Ю.М. Хотиль</i> Современные аспекты развития муниципального аптечного предприятия в условиях фармацевтического рынка .....	605
<i>Н.В. Федорова, Л.Н. Геллер, Г.Г. Раднаев, О.В. Машукова</i> Фармакоэкономическое обоснование рациональной тактики антибиотикотерапии острого гематогенного остеомиелита в условиях многоуровневой системы оказания медицинской помощи .....	607
<i>А.А. Хайбуллина, Г.Ф. Лозовая</i> Выбор целевых сегментов рынка и определение факторов, влияющих на потребление лекарственных препаратов при санаторно-курортном лечении .....	609
<i>Ю.В. Ханин, Т.И. Кабакова, С.А. Михайлова</i> Отдельные вопросы совершенствования лекарственного обеспечения больных аллергическими заболеваниями .....	611
<i>А.А. Харахациян, Н.И. Гаврилина</i> Изучение спроса на нестероидные противовоспалительные средства, содержащие ибупрофен.....	613
<i>Г.Т. Харченко</i> Использование результатов оценки потребительных свойств экстракционных препаратов для разработки стратегии их продвижения на рынок.....	615
<i>Г.Т. Харченко, В.Н. Стрелков</i> Использование системного подхода для оценки потребительных свойств экстракционных препаратов.....	616
<i>М.М. Хачатрян, С.М. Куропятник, С.А. Парфейников, В.В. Кулик, В.И. Телицын, С.Ю. Кондратов</i> Борьба с фальсифицированной и недоброкачественной продукцией на территории Краснодарского края .....	617
<i>Е.Н. Цахилова, С.А. Парфейников, В.В. Кулик</i> Распространение заболеваемости раком молочной железы в Республике Северная Осетия – Алания .....	618

---

<i>А.Л. Чалов, Л.Н. Геллер</i> Концепция интеллектуальности медико-фармацевтического рынка и качества информации используемой в единой сети медико-фармацевтической информации .....	620
<i>О.И. Чекунова, Т.И. Кабакова, Л.А. Золотухина</i> Анализ объёмных и относительных показателей работы стационара, определяющих характер работы аптеки лечебно-профилактического учреждения .....	621
<i>Е.Ф. Шарахова</i> Методическая основа формирования системы премирования в аптечных организациях .....	622
<i>Е.Ф. Шарахова, О.В. Петухова</i> Организация профессионального обучения персонала аптечной организации .....	624
<i>Л.В. Шукиль, Н.В. Кармацкая</i> Основные показатели производственной деятельности аптек Омской области .....	626
<i>В.И. Шульженко</i> Фармацевтический менеджмент сквозь призму риторики .....	628
<i>Н.Г. Яковлева, Т.И. Кабакова, Н.И. Гаверилина</i> Особенности лечения и реабилитации больных в наркологии .....	629
<b>Эколого-гигиенические исследования в области фармации и медицины.....</b>	<b>631</b>
<i>Ю.В. Бойко, Г.Я. Ибрагимова</i> Организация лекарственной помощи поражённым при авариях на химически опасных производствах .....	632
<i>Е.В. Вихарева, А.Г. Михайловский, Н.А. Пулина</i> Комплексное преподавание вопросов фармацевтической экологии в Пермской фармакадемии .....	633
<i>Б.Н. Житарь, О.Н. Денисенко</i> Современные проблемы ресурсно-экологического мониторинга лекарственных растений некоторых горных экосистем Центрального Кавказа .....	634
<i>Е.А. Киселевская, Б.А. Гусова, И.Ю. Авалиани</i> Уровни техногенного загрязнения радионуклидами лекарственных растений в Ставропольском крае в результате аварии на Чернобыльской АЭС .....	636
<i>О.Е. Самсонова, В.Н. Белоус, Ю.А. Дударь</i> Геоэкологические особенности содержания марганца в лекарственных растениях Ставрополья .....	637
<i>В.Н. Стрелков, Ю.Э. Бондаренко, И.П. Прокопенко</i> Эколого-гигиенические проблемы в фармации .....	639
<i>В.Н. Стрелков, Н.Г. Гомелаури</i> Об экологической функции химических элементов .....	641
<b>Авторский указатель .....</b>	<b>643</b>
<b>Организации, в которых выполнены исследования, опубликованные в настоящем сборнике .....</b>	<b>650</b>

**Научное издание**

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

***Сборник научных трудов***

***Выпуск 60***

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*