

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 10 No. 1
January-April 2017

Editorial Board

Editor-in-Chief – **O.I. Panasenko**
Deputy Editor-in-Chief – **A.G. Kaplaushenko**
Deputy Editor-in-Chief – **S.Ya. Dotsenko**
Executive secretary – **V.V. Parchenko**
K.V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.F. Belenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
S.O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Gancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.M. Kolesnik (Zaporizhzhia, Ukraine)
E.G. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.A. Ryzhov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.O. Tumanskiy (Zaporizhzhia, Ukraine)

Scientific Editorial Board

V.P. Chernykh (Kharkiv, Ukraine)
A.M. Dashevsky (Berlin Germany)
L.V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
M.S. Fursa (Yaroslavl, Russian Federation)
V.P. Georgievskiy (Kharkiv, Ukraine)
K.S. Makhmudzhanova (Tashkent, Uzbekistan)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
O.S. Nikonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
E.L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
B.S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Submit papers are reviewed.
Electronic copies of published articles
are transferred

to **Vernadsky National Library**
for open access on-line. Abstracts
of articles are published in «**Ukrainian
Review Journal**», series «**Medicine**»

Лицензия Creative Commons 

Статті, що надходять до редакції, рецензуються.
Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи думки авторів.
Електронні копії опублікованих статей
передаються до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного доступу
в режимі on-Line.

РЕДАКЦІЯ:

В.М. Миклашевський – начальник
редакційно-видавничого відділу,
І.І. Гаркавцева – літературний редактор,
Ю.В. Полупан – дизайн і верстка.



Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 10, №1 (23)

Січень – квітень 2017 р.

Науково-практичний журнал.
Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

О.І. Панасенко – головний редактор, д-р фарм. наук, професор
А.Г. Каплаушенко – заступник головного редактора, д-р фарм. наук, доцент
С.Я. Доценко – заступник головного редактора, д-р мед. наук, професор
В.В. Парченко – відповідальний секретар, д-р фарм. наук, доцент
К.В. Александрова – д-р хім. наук, професор
І.Ф. Беленічев – д-р біол. наук, професор
С.О. Васюк – д-р фарм. наук, професор
В.А. Візір – д-р мед. наук, професор
О.В. Ганчева – д-р мед. наук, доцент
В.В. Гладішев – д-р фарм. наук, професор
Є.Г. Книш – д-р фарм. наук, професор
С.І. Коваленко – д-р фарм. наук, професор
Ю.М. Колесник – д-р мед. наук, професор
О.В. Мазулін – д-р фарм. наук, професор
І.А. Мазур – д-р фарм. наук, професор
О.А. Рижов – д-р фарм. наук, професор
М.І. Романенко – д-р фарм. наук, професор
В.Д. Сиволап – д-р мед. наук, професор
В.О. Туманський – д-р мед. наук, професор

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

В.П. Георгієвський – чл.-кор. НАН України, д. фарм. наук, професор (Харків, Україна)
А.М. Дашевський – д-р фарм. наук, професор (Берлін, ФРН)
Л.В. Деримедвідь – д-р мед. наук, професор (Харків, Україна)
Б.С. Зіменковський – чл.-кор. НАМН України, д-р фарм. наук, професор (Львів, Україна)
К.С. Махмуджанова – д-р фарм. наук, професор (Ташкент, Республіка Узбекистан)
Ігор Муха – д-р фарм. наук (Вроцлав, Польща)
О.С. Никоненко – чл.-кор. НАН України, д-р мед. наук, професор (Запоріжжя, Україна)
Дженнаро Пагано – д-р мед. наук (Неаполь, Італія)
Е.Л. Тарасявічюс – д-р фарм. наук, професор (Каунас, Литва)
Роланд Франкенбергер – д-р мед. наук (Мемфіс, США)
М.С. Фурса – д-р фарм. наук, професор (Ярославль, Російська Федерація)
В.П. Черних – чл.-кор. НАН України, д-р хім. наук, д-р фарм. наук, професор (Харків, Україна)

Засновник та видавець **Запорізький державний медичний університет**

Свідоцтво про реєстрацію **КВ №21498-11298ПР від 04.08.2015 р.**

Передплатний індекс – **86298**. Веб-сайт журналу: <http://pharmed.zsmu.edu.ua>

АТЕСТОВАНИЙ ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук,
наказ МОН України №1328 від 21.12.2015 р.

Адреса видавця та редакції: 69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, редакційно-видавничий відділ,
тел.: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ, протокол № 9 від 28.02.2017 р.
Підписано до друку 01.03.2017 р.

Віддруковано в друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»

69068, м. Запоріжжя, вул. Кругова, б. 165/18, тел. (061) 220-42-29

Свідоцтво про державну реєстрацію АОО №198468 від 1.07.1999 р.

Тираж 200 прим. Замовлення 2/17.  Папір крейдований, безкислотний

© Запорізький державний медичний університет, 2017

**СИНТЕЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК****Щербина Р. О.**

Синтез і фізико-хімічні властивості в ряду солей 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот

Одинцова В. М.

Синтез, фізико-хімічні властивості естерів 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Михальченко Є. К., Александрова К. В., Левіч С. В., Сінченко Д. М.

Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти та її похідних

Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів

Галстян Г. А.

Озонолітичний синтез α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенону в рідкій фазі

**ТЕХНОЛОГІЯ
ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ****Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І.**

Розробка технології одержання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфату

Стадніченко О. В., Краснопольський Ю. М., Ярних Т. Г.

Вплив концентрації ліпідів на ступінь інкапсуляції та розмір часток при розробці ліпосомальної форми іринотекану

**ФАРМАКОГНОЗІЯ ТА ХІМІЯ
ПРИРОДНИХ СПОЛУК****Баланчук Т. І., Мазулін О. В., Опрошанська Т. В., Мазулін Г. В.**

Дослідження накопичення неорганічних елементів у рослинній сировині *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L.

Федосов А. І., Добровольний О. О., Шаламай А. С., Новосел О. М., Кисличенко В. С.

Порівняльний аналіз гідроксикоричних кислот артишоку, що вирощений в Україні та Франції

Хортецька Т. В., Смойловська Г. П.

Мікроскопічні дослідження подорожника великого та подорожника середнього при ідентифікації лікарської рослинної сировини

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА
ФАРМАКОЛОГІЯ****Кремзер А. А.**

Циркулюючі біомаркери в прогнозуванні неблагоприятного исхода у пацієнтів с хронической сердечной недостаточностью

Малоштан Л. М., Каленіченко Г. С.

Дослідження фармакологічної активності густого екстракту з листя ліщини на моделі експериментального тромбофлебіту периферичних судин у кролів

**SYNTHESIS
OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS****4 Shcherbyna R. O.**

Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts

9 Odyntsova V. M.

Synthesis, physical-chemical properties of 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid esters

14 Mikhalchenko E. K., Aleksandrova K. V., Levich S. V., Sinchenko D. M.

Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives

20 Suhak O. A., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.

Synthesis, physical-chemical properties of 2-((4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides

26 Galstyan G. A.

Ozonolysis of α -amino- α' -hydroxymethyl-4-nitroacetophenone in the liquid phase

**PHARMACEUTICAL
MANUFACTURING****32 Burdak K. S., Yarnyh T. G., Borshchevska M. I.**

Development of the technology of tablets on the basis of ademetionine 1,4-butanedisulfonate

37 Stadnichenko A. V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnykh T. G.

Influence of lipid concentration on encapsulation and particle size in the development of liposomal irinotecan

**PHARMACOGNOSY AND CHEMISTRY
OF NATURAL COMPOUNDS****42 Balanchuk T. I., Mazulin A. V., Oproshanska T. V., Mazulin G. V.**

The investigation of inorganic elements composition in *Carduus nutans* L. and *Carduus acanthoides* L. flores and leaves

49 Fedosov A. I., Dobrovolnyi O. O., Shalamay A. S., Novosel O. M., Kyslychenko V. S.

Comparative analysis of hydroxycinnamic acids of Artichoke cultivated in Ukraine and in France

54 Khortetska T. V., Smoilovska G. P.

Microscopic research on *Plantago major* L. and *Plantago media* L. in identification of medicinal plant-based raw material

**EXPERIMENTAL AND CLINICAL
PHARMACOLOGY****60 Kremzer A. A.**

Circulating biological markers in prediction of clinical outcomes in patients with chronic heart failure

66 Maloshtan L. M., Kalenichenko A. S.

The study of the pharmacological activity of thick extract from the leaves of *Corylus avellana* on the model of peripheral vascular thrombophlebitis in rabbit ear

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ****Токаренко О. І., Андреева Я. О.**

Інформативність показників варіабельності серцевого ритму у скринінговій діагностиці синдрому обструктивного апное сну

Данільченко Д. М., Звенігородська Т. В., Парченко В. В.

Натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, синтез, дослідження біохімічних показників сироватки крові корів при його використанні

Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Обговорення протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**Колесник А. П., Каджоян А. В., Кабаков А. О.**

Состояние оказания помощи больным раком эндометрия в Запорожской области с 2008 по 2015 год

Крайдашенко О. В., Беленічев І. Ф., Стець Р. В., Косогор Ю. А., Каптур Л. М.

Моніторинг побічних реакцій лікарських засобів – важливе завдання фармаконагляду. Аналіз роботи Запорізького регіонального відділення ДЕЦ МОЗ України

Назарян Р. С., Іскоростенська О. В., Замазій Т. М.

Мікробіологічний аналіз зубного нальоту в дітей із синдромом Дауна

Мірчук Б. М., Максимов Я. В.

Частота дефектів зубних рядів серед дорослих пацієнтів м. Запоріжжя, які звернулися за протетичним лікуванням

Чугунов В. В., Ткаченко О. В., Данілевська Н. В.

Особливості порушення комплаєнса у хворих на цукровий діабет 2 типу

Алексеева І. М.

Компетентності: категоріальний апарат вищої фармацевтичної освіти

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**Карбовський В. Л., Шевчук І. А., Куркіна О. В., Маковська Т. Є.**

Дослідження гострої токсичності препарату Дермабін

**EXPERIMENTAL
AND CLINICAL PHARMACOLOGY****71 Tokarenko O. I., Andreeva Ya. O.**

Diagnostic accuracy of heart rate variability in screening of obstructive sleep apnea

76 Danilchenko D. M., Zvenigorodska T. V., Parchenko V. V.

Sodium 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate, synthesis, the study of its biochemical indicators of blood serum in cows

81 Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.

Discussion of antimicrobial and antifungal activity of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol

ORIGINAL RESEARCH**86 Kolesnik O. P., Kadzhoian A. V., Kabakov A. O.**

State of care in patients with endometrial cancer in Zaporizhzhia region since 2008 to 2015 year

92 Kraydashenko O. V., Belenichev I. F., Stets R. V., Kosogor Yu. A., Kaptur L. M.

Monitoring of adverse drug reactions is an important task of pharmacovigilance. Analysis of the regional department of State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine in Zaporizhzhia region

97 Nazarian R. S., Iskorostenska O. V., Zamaziy T. N.

Microbiological analysis of dental plaque in children with Down syndrome

102 Mirchuk B. N., Maksymov Ya. V.

The frequency of dentition defects among adults in Zaporizhzhia, who applied for prosthetic treatment

107 Chugunov V. V., Tkachenko O. V., Danilevska N. V.Particularly compliance violations in patients with diabetes mellitus of 2nd type**112 Alyekseyeva I. M.**

Competence: the categorical apparatus of higher pharmaceutical education

CORPORATE INFORMATION**116 Karbovskyy V. L., Shevchuk I. A., Kurkina O. V., Makovska T. Ye.**

Acute toxicity study of Dermabin

Міжнародна індексація журналу / Indexing**Ulrich's Periodicals Directory (США)****Worldcat (США):** http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Ffoai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page**Index Copernicus:** <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++++,p5664,3.html>**BASE (Bielefeld Academic Search Engine):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcren&newsearch=1>**Google Scholar (Академія):** <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>**ROAD (Франція):** http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmaceuti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5**Publons:** <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>**East View:** <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>**eLibrary (РІНЦ):** <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



УДК: 547.792.03/04.057

DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93424

Р. О. Щербина

Синтез і фізико-хімічні властивості в ряду солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет, Україна

Медицина та фармація сьогодення потребує нових і дієвих лікарських засобів. Серед великого різноманіття активних органічних сполук особливе місце посідають похідні 1,2,4-тріазолу. Така зацікавленість викликана передусім доволі високою біологічною активністю цих похідних, низькою токсичністю та доступністю у плані синтезу. Так, препарати-похідні 1,2,4-тріазолу відомі та активно застосовуються в медицині. Важливо те, що більшість учених-синтетиків приділяють саме цій гетероциклічній системі велику увагу. Хоча в науковій літературі доволі багато інформації, що присвячена похідним 1,2,4-тріазолу, але солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот є практично недослідженими.

Мета роботи – синтезувати та встановити фізико-хімічні параметри нових солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

Матеріали та методи. Вивчення фізико-хімічних властивостей сполук, що отримали, здійснене згідно з методами, котрі наведені в Державній фармакопеї України 2.0. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі МРА100. Елементний склад сполук встановлений на аналізаторі Elementar Vario EL cube. ¹Н ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрее (ESI)).

Результати. Як вихідні речовини застосовані 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатні кислоти (де R=H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, NH₂). Надалі дією гідроксиду амоніаку, натрій і калій гідрогенкарбонатів, піперидину, морфоліну, метиламіну, моноетаноламіну та трибутиламіну у спиртових або водних середовищах одержали відповідні солі.

Висновки. У результаті дослідження синтезовано 20 нових сполук, солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот. Структура синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (¹Н ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз). Синтезовані речовини можуть бути використані в подальших біологічних дослідженнях.

Ключові слова: синтез, 1,2,4-тріазолі, фізико-хімічні властивості.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 4–8

Синтез и физико-химические свойства в ряду солей 2-((4-*R*-3-(морфолинометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)уксусных кислот

Р. А. Щербина

Медицина и фармация нынешнего времени нуждается в новых действенных лекарственных средствах. Среди большого разнообразия активных органических соединений особое место занимают производные 1,2,4-триазола. Такая заинтересованность вызвана, прежде всего, достаточно высокой биологической активностью данных соединений, низкой токсичностью и высокой доступностью в плане синтеза. Так, препараты-производные 1,2,4-триазола известны и активно применяются в медицине. Важно то, что многие учёные-синетики уделяют именно этой гетероциклической системе всё больше внимания. Хотя в научной литературе достаточно много информации, посвящённой производным 1,2,4-триазола, но именно соли 2-((4-*R*-3-(морфолинометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатных кислот практически не изучены.

Цель работы – синтез и установление физико-химических параметров новых солей 2-((4-*R*-3-(морфолинометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатных кислот.

Материалы и методы. Физико-химические свойства полученных соединений изучали согласно методам, которые приведены в Государственной фармакопее Украины 2.0. Температура плавления установлена на автоматическом приборе МРА100. Элементный состав соединений установлен на анализаторе Elementar Vario EL cube (CHNS). ¹Н ЯМР-спектры соединений записаны с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) и расшифрованы с применением компьютерной программы SpinWorks 3.1.8. Хромато-масс-спектральные исследования проводились на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120 (ионизация в электроспрее (ESI)).

Результаты. В качестве исходных веществ были применены 2-((4-*R*-3-(морфолинометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатные кислоты (где R = H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, NH₂). В дальнейшем действием гидроксида аммиака, натрий и калий гидрокарбоната, пиперидина, морфолина, метиламина, моноэтанолamina и трибутиламина в спиртовых или водных средах были получены соответствующие соли.

Выводы. В результате исследования синтезировано 20 новых соединений, солей 2-((4-*R*-3-(морфолинометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатных кислот. Структура синтезированных соединений во всех случаях подтверждена современными инструментальными методами анализа (¹Н ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия и элементный анализ). Синтезированные вещества могут быть использованы в дальнейших биологических исследованиях.

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-тріазол, физико-химические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 4–8

Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-*R*-3-(morfolinomethylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts*R. O. Shcherbyna*

Today's medicine and pharmacy undoubtedly need new and effective drugs. The 1,2,4-triazole derivatives occupy a special place among the wide variety of active organic compounds. This interest is caused primarily by high biological activity of these derivatives, low toxicity and high accessibility in terms of synthesis. Thus, drugs from 1,2,4-triazoles are known and are used extensively in medicine. It is important that a sufficiently large number of scientists-synthetics are paying attention on the heterocyclic system. Although a huge amount of information in the scientific literature is devoted to the 1,2,4-triazole derivatives, the 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts are virtually unexplored.

The purpose of the work. Synthesis and establishing of the physical and chemical parameters of new 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts.

Materials and methods. The study of physical and chemical properties of the obtained compounds was conducted by the methods that are listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0. The melting point was defined on the device which determines the melting point MPA100. The elemental composition of the compounds was found on the analyzer Elementar Vario EL cube (CHNS). ¹H NMR specters of obtained compounds were recorded by using a spectrometer Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) and decrypted by a computer program SpinWorks 3.1.8. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120 (ionization in electrospray (ESI)).

Results and discussion. As the source (starting) compounds 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids (where R=H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, NH₂) were taken. Further, by the action of ammonia hydroxide, sodium and potassium hydrogen carbonates, piperidine, morpholine, methylamine, monoethanolamine and tributylamine in alcohol or aqueous media the corresponding salts were obtained.

Conclusions. In this study were synthesized 20 new compounds, salts of 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid. The structure of the synthesized compounds in all cases was confirmed by modern instrumental methods of analysis (¹H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and elemental analysis). The synthesized compounds can be used in further biological studies.

Key words: synthesis, 1,2,4-triazoles, physical and chemical properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 4–8

Сучасна медична галузь не може повноцінно функціонувати без участі фармацевтичної промисловості. Водночас синтез нових, біологічно активних молекул є необхідним підґрунтям для створення новітнього, потужного та дієвого арсеналу лікарських засобів. Великою рушійною силою в цьому аспекті є органічний синтез, адже він здатний вирішувати доволі широкий спектр окреслених завдань [1]. Хімічна модифікація молекул при цілеспрямованому синтезі, як правило, дає свої результати [2]. Пошук біологічно активних субстанцій у ряду азотовмісних гетероциклічних систем набуває все більшої актуальності. Так, досліджено великий масив даних щодо біологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу [1–4]. Учені-синтетики багато уваги приділяють дослідженням фармакологічних властивостей відзначеної вище гетероциклічної системи [3–6]. Результати досліджень регулярно впроваджуються в медичну та фармацевтичну практики [3,4]. Однак, аналізуючи дані фахової літератури, відзначено, що солям 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот не приділено належної уваги, хоча органічні та неорганічні солі 2-((4-*R*-3-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот проявляють доволі високі показники біологічної дії [2,3,5,6].

Мета роботи

Синтезувати та встановити фізико-хімічні параметри нових солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

Вивчення фізико-хімічних властивостей сполук, що отримали, здійснене згідно з методами, які наведені в Державній фармакопеї України 2.0. Температуру плав-

лення визначили на автоматичному приладі OptiMelt Stanford Research Systems MPA100. Елементний склад сполук встановлений на аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). ¹H ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-_{d6}, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS) і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI) [7–9].

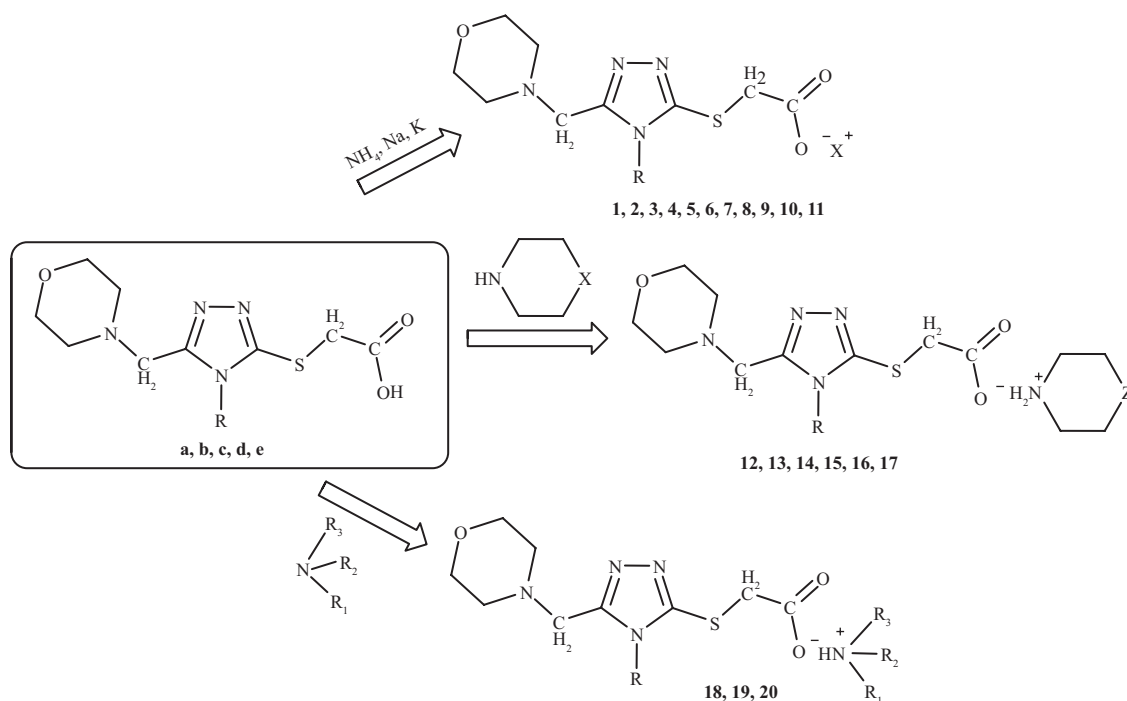
Результати та їх обговорення

Як вихідні речовини застосовані: 2-((3-(морфолінометил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**a**), 2-((4-метил-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**b**), 2-((4-етил-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**c**), 2-((4-феніл-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**d**) та 2-((4-аміно-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**e**), що були синтезовані та описані раніше [10]. Надалі дією гідроксиду амоніаку, натрій і калій гідрогенкарбонатів, піперидину, морфоліну, метиламіну, моноетаноламіну та трибутиламіну у спиртових або водних середовищах отримані відповідні солі 1–20 (рис. 1).

Експериментальна частина

*Амонійні солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (1–3)*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**a, d, e**)



де $R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{NH}_2$; $X = \text{NH}_4, \text{Na}, \text{K}$; $Z = \text{C}, \text{O}$; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}, \text{C}_4\text{H}_9\text{-n}$.

Рис. 1. Схема синтезу солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

додають 50 мл 25 % розчину амоніаку та перемішують до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують кристалічні сполуки білого кольору, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у *n*-бутанолі та хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *i*-пропанолу.

*Натрієві та калієві солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (4-11).*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**a, b, d, e**) у 30 мл дистильованої води додають 0,01 моль натрій гідрогенкарбонату (4–7) або калій гідрогенкарбонату (8–11) і перемішують до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують кристалічні сполуки білого (5, 8–11), сірого (4), коричневого (6) і рожевого (7) кольорів, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *n*-бутанолу (4–7, 9–11) і суміші ацетон:вода (3:1) (8).

*Піперидинієва та морфолінієві солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (12-17).*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**a, b, c, d, e**) у 30 мл *i*-пропанолу додають 0,01 моль піперидину (12) або морфоліну (13–17) і нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого (12–17) кольору, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *i*-пропанолу (13, 14, 16) та ацетону (12, 15, 17).

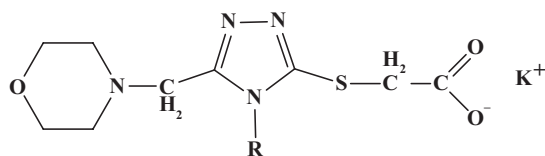
*Метиламонієва (18), моноетаноламонієва (19) та трибутиламонієва (20) солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**b, d**) у 30 мл *i*-пропанолу додають 0,01 моль метиламіну (18), моноетаноламіну (19) або трибутиламіну (20) і нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого (18, 20) і сірого (19) кольорів, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *i*-пропанолу (18, 20) та ацетону (19).

Будова синтезованих солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот підтверджена за допомогою елементного аналізу (табл. 1), ^1H ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Під час хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлені індивідуальні піки синтезованих речовин, а теоретичні розрахунки атомних мас відповідають отриманим даним. ^1H ЯМР-спектри речовин, що одержали, свідчать про відповідність синтезованих сполук вказаним формулам. Так, синтез відповідних солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот підтверджений сигналами відповідних протонуваних амінів. ^1H ЯМР-спектр моноетаноламонієвої солі 2-((4-феніл-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (19) характеризується хімічними зсувами двох однопротонних дублетів та одного двопротонного мультиплету ароматичного кільця при 8.13, 7.75 і 7.52 ppm відповідно. Протони, що зв'язані з атомом нітро-

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи синтезованих сполук



| № з/п | R | K ⁺ | Т пл., °С | Брутто-формула | Вихід, % | Знайдено, % | | | | Вираховано, % | | | |
|-------|-------|------------------|-----------|---|----------|-------------|------|-------|-------|---------------|------|-------|-------|
| | | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| 1 | H | NH ₄ | 224–226 | C ₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ S | 87 | 39,37 | 6,24 | 25,43 | 11,63 | 39,26 | 6,22 | 25,44 | 11,65 |
| 2 | феніл | NH ₄ | 64–66 | C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₃ S | 93 | 51,44 | 6,01 | 19,95 | 9,11 | 51,27 | 6,02 | 19,93 | 9,12 |
| 3 | аміно | NH ₄ | 198–200 | C ₉ H ₁₈ N ₆ O ₃ S | 93 | 37,29 | 6,27 | 28,97 | 11,03 | 37,23 | 6,25 | 28,95 | 11,04 |
| 4 | H | Na | 133–135 | C ₉ H ₁₃ N ₄ NaO ₃ S | 73 | 38,64 | 4,66 | 20,01 | 11,40 | 38,57 | 4,68 | 19,99 | 11,44 |
| 5 | метил | Na | 210–212 | C ₁₀ H ₁₅ NaN ₄ O ₃ S | 89 | 40,56 | 5,15 | 19,06 | 10,87 | 40,81 | 5,14 | 19,04 | 10,90 |
| 6 | феніл | Na | 61–63 | C ₁₅ H ₁₇ NaN ₄ O ₃ S | 92 | 50,67 | 4,82 | 15,70 | 8,99 | 50,55 | 4,81 | 15,72 | 9,00 |
| 7 | аміно | Na | 243–245 | C ₉ H ₁₄ N ₅ NaO ₃ S | 90 | 36,50 | 4,79 | 23,73 | 10,88 | 36,61 | 4,78 | 23,72 | 10,86 |
| 8 | H | K | 223–225 | C ₉ H ₁₃ KN ₄ O ₃ S | 87 | 36,40 | 4,41 | 18,89 | 10,80 | 36,47 | 4,42 | 18,90 | 10,82 |
| 9 | метил | K | 93–95 | C ₁₀ H ₁₅ KN ₄ O ₃ S | 84 | 38,41 | 4,86 | 18,04 | 10,35 | 38,69 | 4,87 | 18,05 | 10,33 |
| 10 | феніл | K | 215–217 | C ₁₅ H ₁₇ KN ₄ O ₃ S | 94 | 48,41 | 4,58 | 15,09 | 8,58 | 48,37 | 4,60 | 15,04 | 8,61 |
| 11 | аміно | K | 211–213 | C ₉ H ₁₄ KN ₅ O ₃ S | 94 | 34,81 | 4,52 | 22,52 | 10,32 | 34,71 | 4,53 | 22,49 | 10,30 |
| 12 | феніл | піперидиній | 136–138 | C ₂₀ H ₂₉ N ₅ O ₄ S | 84 | 58,01 | 7,22 | 16,17 | 7,41 | 58,17 | 7,21 | 16,15 | 7,40 |
| 13 | H | морфоліній | 164–166 | C ₁₃ H ₂₃ N ₅ O ₄ S | 74 | 45,29 | 6,69 | 20,29 | 9,25 | 45,20 | 6,71 | 20,28 | 9,28 |
| 14 | метил | морфоліній | 136–138 | C ₁₄ H ₂₅ N ₅ O ₄ S | 86 | 46,99 | 7,03 | 19,50 | 8,90 | 46,78 | 7,01 | 19,48 | 8,92 |
| 15 | етил | морфоліній | 73–75 | C ₁₅ H ₂₇ N ₅ O ₄ S | 95 | 48,36 | 7,27 | 18,74 | 8,61 | 48,24 | 7,29 | 18,75 | 8,59 |
| 16 | феніл | морфоліній | 137–139 | C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₄ S | 82 | 54,22 | 6,45 | 16,66 | 7,68 | 54,14 | 6,46 | 16,61 | 7,61 |
| 17 | аміно | морфоліній | 88–90 | C ₁₃ H ₂₄ N ₆ O ₄ S | 79 | 43,51 | 6,73 | 23,29 | 8,91 | 43,32 | 6,71 | 23,32 | 8,90 |
| 18 | метил | метиламін | 88–90 | C ₁₁ H ₂₁ N ₅ O ₃ S | 87 | 43,46 | 6,95 | 23,06 | 10,54 | 43,55 | 6,98 | 23,08 | 10,57 |
| 19 | феніл | моноетаноламоній | 80–82 | C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₄ S | 87 | 51,51 | 6,36 | 17,69 | 8,10 | 51,69 | 6,37 | 17,71 | 8,11 |
| 20 | феніл | трибутиламоній | 116–118 | C ₂₂ H ₄₃ N ₅ O ₃ S | 88 | 57,85 | 9,49 | 15,32 | 7,00 | 57,73 | 9,47 | 15,30 | 7,01 |

гену в залишку моноетаноламіну (N⁺H₃), проявляються як трипротонний синглет при 7.15 ppm. Протони метиленових груп, що зв'язані з ядром 1,2,4-тріазолу, резонують у вигляді двопротонних синглетів і проявляються в сильному полі при 3.99 і 3.75 ppm відповідно. Метиленові протони в залишку моноетаноламіну рееструються у вигляді двох трипротонних триплетів при 3.85 та 3.21 ppm відповідно. Протони залишку морфоліну наявні у вигляді поширеного мультиплету при 3.50 ppm, а протон гідроксогрупи дещо екранований вказаними протонами у вигляді однопротонного синглету зі значенням 3.49 ppm.

Висновки

- У результаті дослідження синтезовано 20 нових сполук, солей 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.
- Структура синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (¹H ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).
- Синтезовані речовини можуть бути використані в подальших біологічних дослідженнях.

Список літератури

- Біологічні властивості сполук, що утворені поєднанням 1,2,4-тріазолу, фурану та інших функціональних замінників / Д.М. Данільченко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3. – С. 93–97.
- Пругло Є.С. Вплив 4-бензилденаміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів і солей 2-(4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот на центральний компонент ноцицептивної системи / Є.С. Пругло // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №2. – С. 57–61.
- Парченко В.В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 43–48.
- Каплаушенко А.Г. Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – №2. – С. 115–121.
- Фармакобіохімічні характеристики піперидиній 2-(5-фурран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетату / В.В. Парченко, Л.І. Пархоменко, В.Й. Іздепський та ін. // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №1(76). – С. 39–41.

- [6] Antiviral activity of trifuzol for the broiler at poultry farm / Ye.S. Pruglo, A.Yu. Pohorlyuk, V.V. Parchenko et al. // Запорозький медичинський журнал. – 2016. – №1(94). – С. 77–80.
- [7] Сайдов Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдов, О.В. Свердлова. – Л.: Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.
- [8] Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
- [9] Вивчення закономірностей утримування потенційних лікарських субстанцій ряду 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ/ДМД-МС / Б.О. Варинський, Є.Г. Книш, В.В. Парченко та ін. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13. – Вип. 4. – С. 68–75.
- [10] Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо) ацетатних кислот / Р.О. Щербина, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Б.О. Варинський // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №3. – С. 18–21.
- References**
- [1] Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Biologichni vlastyivosti spulok, shcho utvoreni poiednanniam 1,2,4-triazolu, furanu ta inshykh funktsionalnykh zamisnykiv [Biological properties of the compounds formed by the combination of the 1,2,4-triazoles, furans and other functional substitutes]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(19). doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52627>. [in Ukrainian].
- [2] Pruhlo, Ye. S. (2016). Vplyv 4-benzylidenamino-5-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-tioniv i solei 2-(4-amino-5-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot na tsentralnyi komponent notsyseptyvnoi systemy [Effect of 4-benzylidenamino-5-phenyl-4N-1,2,4-triazole-3-thiones and salts of 2-(4-amino-5-phenyl-4N-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid on central component of nociceptive system]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 0(2). doi: [10.14739/2409-2932.2016.2.70699](http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70699). [in Ukrainian].
- [3] Parchenko, V.V. (2012). Novi S-pokhidni 1,2,4-tryazolu yak potentsiini oryhinalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby [New S-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals]. *Farmatsevytychnyi zhurnal*, 3, 43–48. [in Ukrainian].
- [4] Kaplaushenko, A. G. (2013). Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhinalnoho vitchyznianoho likarskoho zasobu na osnovi 1,2,4-triazolu [The Research of Creating a New Original Domestic Drug Based on 1,2,4-triazole]. *Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy*, 2, 115–121. [in Ukrainian].
- [5] Parchenko, V. V., Parkhomenko, L. I., Izdepsky, V. Y., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2013). Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperydynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioatsetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-iltioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, 1(76), 39–41. [in Ukrainian].
- [6] Pruglo, Y., Pohorlyuk, A., Parchenko, V., Panasenko, A., & Knysh, E. (2016). Antiviral activity of trifuzol for the broiler. *Zaporozhye medical journal*, 1(94). doi: [10.14739/2310-1210.2016.1.64062](http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64062). [in Ukrainian].
- [7] Sajdov, T. V., & Sverdlova, O. V. (1995). *Prakticheskoe rukovodstvo po molekularnoj spektroskopii [A Practical Guide to Molecular Spectroscopy]*. Saint Petersburg: Izd-vo Sankt-Peterburgskogo universiteta. [in Russian].
- [8] Kazitsena, L. A., & Kupletskaya, N. B. (1979). *Primenenie UF-, IK-, YaMR – i mass-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectrometry in organic chemistry]*. Moscow. [in Russian].
- [9] Varynskyi, B. O., Knysh, Ye. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Vychennia zakonmironosti utrymuvannia potentsiinykh likarskykh substansii riadu 1,2,4-tryazol-3-iltioatsetatnykh kyslot ta yikh solei metodom VERKh/DMD-MS [The study of retention regularities for the potential drug substances of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts series by the method of hplc/dad-ms HPLC/DAD-MS]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevytychnoi khimii*, 13(4), 68–75. [in Ukrainian].
- [10] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyivosti 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)ti)atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5yl)thio)acetic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 18–21. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.30016>.

Відомості про автора:

Щербина Р. О., канд. фарм. наук, старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Щербина Р. А., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Shcherbyna R. O., Ph.D., Senior Lecturer, The Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: rsherbyna@mail.ru.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 11.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 01.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 26.12.2016

УДК: 547.792'426.2.03/04.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93427

В. М. Одинцова

Синтез, фізико-хімічні властивості естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет, Україна

Серед різноманіття гетероциклічних сполук особливе місце посідають азотовмісні гетероциклічні системи з класу похідних 1,2,4-тріазолів, котрі проявляють широкий спектр дії. Біологічно активні субстанції, що отримані на їхній основі, активно впроваджуються у практичну діяльність як нові оригінальні та дієві лікарські засоби. Нас зацікавили естери 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, які проявляють високу біологічну активність і можуть бути напівпродуктами для синтезу амідів, гідразидів, іліденгідразидів відповідних кислот.

Мета роботи – синтез і встановлення фізико-хімічних характеристик нових естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним методом на приладі OptiMelt MPA100. Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаниламід). ¹H ЯМР спектри були записані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) у розчиннику диметилсульфоксид-*d*₆ (тетраметилсилан – внутрішній стандарт) і розшифровані за допомогою програми ADVASP^(tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Результати. Синтез нових 11 естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот здійснено двома методами. За методом А проводили алкілювання раніше синтезованого 3-(адамантан-1-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу відповідним метиловим естером 2-хлороцтової кислоти у присутності еквівалентної кількості натрію гідроксиду. Метод Б передбачає етерифікацію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот метиловим, етиловим, і-пропиловим, н-пропиловим і н-бутиловим спиртами за наявності каталізатора концентрованої сульфатної кислоти. У результаті синтезу встановили: сполуки, котрі отримані різними методами, не дають депресії температури плавлення. Слід відзначити, що практичний вихід реакції за методом А є дещо вищим порівняно з методом Б.

Висновки. У результаті дослідження синтезовано 11 нових сполук, естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот. Структура синтезованих сполук підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (1*H* ЯМР-спектроскопія, ІЧ-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).

Ключові слова: синтез, хімічні властивості, 1,2,4-тріазол.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 9–13

Синтез, физико-химические свойства эфиров 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот

В. Н. Одинцова

Среди многообразия гетероциклических соединений особое место занимают азотсодержащие гетероциклические системы из класса производных 1,2,4-триазола, которые проявляют широкий спектр действия. Полученные на их основе биологически активные субстанции активно внедряются в практическую деятельность как новые оригинальные и действенные лекарственные средства. Нас заинтересовали эфиры 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот, которые проявляют высокую биологическую активность и могут быть полупродуктами для синтеза амидов, гидразидов, илиденгидразидов соответствующих кислот.

Цель работы – синтез и установление физико-химических характеристик новых эфиров 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли открытым капиллярным методом на приборе OptiMelt MPA 100. Элементный состав синтезированных соединений установлен на универсальном анализаторе Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаниламид). ¹H ЯМР спектры были записаны на спектрометре Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) в растворителе диметилсульфоксид-*d*₆ (тетраметилсилан – внутренний стандарт) и расшифрованы с помощью ADVASP^(tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Хромато-масс-спектральные исследования проводили на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120 (ионизация в электроспрее (ESI)).

Результаты. Синтез новых 11 эфиров 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот был проведен двумя методами. По методу А проводили алкилирование ранее синтезированного 3-(адамантан-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола соответствующим метиловым эфиром 2-хлоруксусной кислоты в присутствии эквивалентного количества натрия гидроксида. Метод Б предполагает этерификацию 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот метиловым, этиловым и-пропиловым, н-пропиловым и н-бутиловым спиртами в присутствии каталізатора концентрированной серной кислоты. В результате проведенного синтеза установлено, что соединения, полученные различными методами, не дают депрессии температуры плавления. Следует отметить, что практический выход реакции по методу А является несколько выше по сравнению с методом Б.

Выводы. В результате исследования синтезировано 11 новых соединений, эфиров 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот. Структура синтезированных соединений подтверждена современными инструментальными методами анализа (¹H ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия и элементный анализ).

Ключевые слова: синтез, химические свойства, 1,2,4-триазол.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 9–13

Synthesis, physical-chemical properties of 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid esters

V. M. Odyntsova

The nitrogen-containing heterocyclic systems from the class of 1,2,4-triazole derivatives, which exhibit wide range of actions, occupy special place among the variety of heterocyclic compounds. Derived biologically active substances are actively introduced into practice as new original and effective drugs. We were interested in esters of 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids, which exhibit high biological activity and can be intermediates for the synthesis of amides, hydrazides, ylidenderivatives of corresponding acids.

The aim of this work is the synthesis of new esters of 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and the establishment of their physical-chemical properties.

Materials and methods. Melting point was determined by open capillary method on the device OptiMelt MPA100. The elemental composition of the synthesized compounds was determined on the universal analyzer ElementarVario EL cube (CHNS) (standard – sulfanilamide). ¹H NMR spectra were recorded on spectrometer Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) in the solvent dimethyl sulfoxide-d₆ (tetramethylsilane internal standard) and decoded using a program ADVASP(tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Chromato-mass-spectral studies were performed on hazardous chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with mass spectrometer Agilent 6120 (ionization electro-spray (ESI)).

The results and discussion. Synthesis of 11 new compounds, namely esters of 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids was carried out by two methods. According to the A method the alkylation of previously synthesized 3-(adamantan-1-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol was performed with the use of corresponding methyl ester of 2-chloroacetic acid and the presence of equivalent amount of sodium hydroxide. The B method involves the etherification of 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid with the use of methyl, ethyl, i-propyl, n-propyl and n-butyl alcohols in the presence of concentrated sulfuric acid. Compounds, which were obtained by different methods, do not give depression of the melting point. It should be noted that the practical yield of the reaction according to the A method is a little bit higher in comparison with the B method.

Conclusions. The study of 11 new synthesized compounds, namely esters of 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids has been performed. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by modern instrumental methods of analysis (¹H NMR spectroscopy, IR spectrophotometry, gas chromatography-mass spectrometry and elemental analysis).

Key words: synthesis, chemical properties, 1,2,4-triazole.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 9–13

Завданням сучасної медицини та фармації є пошук біологічно активних сполук, з метою створення нових перспективних лікарських засобів для боротьби із захворюваннями. Арсенал лікарських засобів, який наявний зараз, потребує постійного поповнення [8]. Щороку синтезується велика кількість нових органічних молекул, які є потенційно біологічно активними [2,4,8,10,11]. Серед цього різноманіття гетероциклічних сполук особливе місце посідають азотовмісні гетероциклічні системи з класу похідних 1,2,4-тріазолів [8]. Аналізуючи масив акумульованих даних з біологічної активності вказаних систем, відзначено, що відповідні похідні проявляють широкий спектр дії [5,7–9]. Результати активно впроваджуються у практичну діяльність як нові оригінальні та дієві лікарські засоби [2,4]. У науковій літературі багато інформації присвячено похідним 1,2,4-тріазолу, нас зацікавили естери 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, які проявляють високу біологічну активність [8] і можуть бути напівпродуктами для синтезу амідів, гідразидів, іліденгідразидів відповідних кислот.

Мета роботи

Синтез і встановлення фізико-хімічних характеристик нових естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначено відкритим капілярним методом на приладі OptiMelt MPA 100. Елементний

склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). ¹H ЯМР спектри були записані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) у розчиннику диметилсульфоксид-d₆ (тетраметилсилан – внутрішній стандарт) і розшифровані за допомогою програми ADVASP(tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газоріднинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI) [1,3,6].

Результати та їх обговорення

Синтез нових естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1–3.11) здійснили двома методами. За першим методом (*Метод А*) проводили алкілування раніше синтезованого 3-(адамантан-1-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-тіолу (1.1) відповідним метиловим естером 2-хлороцтової кислоти у присутності еквівалентної кількості натрію гідроксиду. Другий метод (*Метод Б*) передбачає етерифікацію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.1–2.4) метиловим, етиловим, і-пропіловим, н-пропіловим та н-бутиловим спиртами за наявності каталізатора концентрованої сульфатної кислоти (*рис. 1*) [3].

У результаті проведеного синтезу встановили, що сполуки 3.1–3.11, котрі отримані різними методами, не дають депресії температури плавлення. Слід відзначити, що практичний вихід реакції за *методом А* є дещо вищим порівняно з *методом Б* (*рис. 1, табл. 1*).

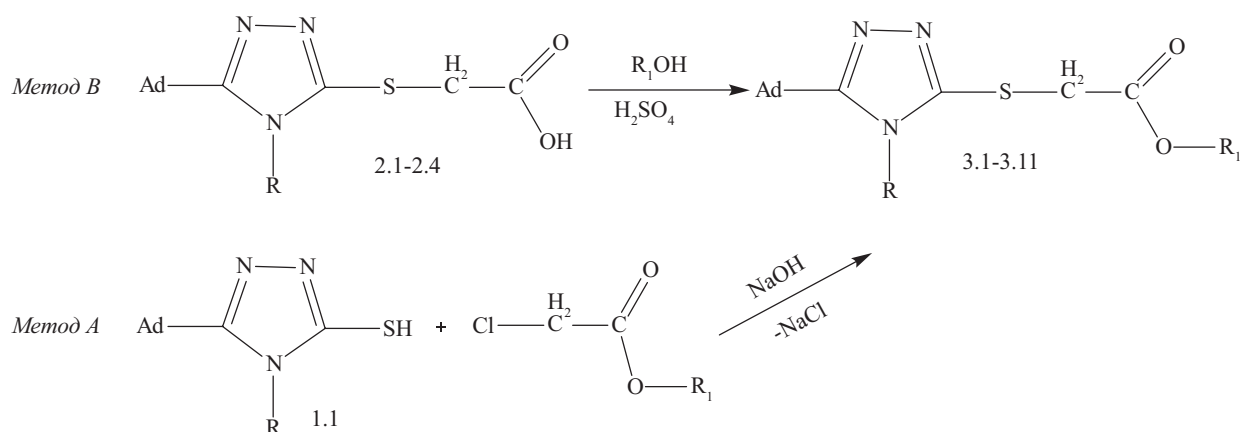


Рис. 1. Схема синтезу естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1–3.11).

Експериментальна частина

Метилловий естер 2-((5-(адамантан-1-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (3.1)

Метод А. До розчину 0,01 моль NaOH у 3 мл води та 30 мл і-пропанолу додають 0,01 моль 3-(адамантан-1-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіолу (1.1) і 0,01 моль метилового естеру 2-хлороцтової кислоти, кип'яють до нейтрального середовища протягом 5 годин, фільтрують, розчинник випаровують. Вихід продукту реакції – 75 %.

Метод Б. Суміш 0,01 моль 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.1-2.4) у 40 мл відповідного спирту (метилловий, етиловий, і-пропіловий, н-пропіловий та н-бутиловий) і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'яють 14 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрію гідрокарбонату, відфільтровують і висушують.

Речовини 3.1–3.11 є кристалічними речовинами білого кольору, практично нерозчинні у воді, розчинах карбонатів лужних металів і лугах, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу естери 2-((5-(адамантан-1-

іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.2, 3.4, 3.6, 3.8), очищені перекристалізацією з і-пропанолу, речовини (3.5, 3.11) перекристалізовані з метанолу. Синтезовані сполуки 3.1, 3.9 перекристалізовані із суміші метанол:вода (1:5), естер 3.3 – із суміші н-пропанол:вода (1:2), а речовина 3.10 – із суміші і-пропанол:вода (3:1).

Структура сполук, що одержали, в усіх випадках доведена сучасними інструментальними методами аналізу (¹H ЯМР-спектроскопія, ІЧ-спектрофотометрія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).

Під час хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлені індивідуальні піки синтезованих речовин, а теоретичні розрахунки атомних мас відповідають отриманим даним.

В ІЧ-спектрах синтезованого естеру 3.1 наявні смуги поглинання, С–S-групи при 674 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного радикала при 1450 см⁻¹, а також смуги в при 1727 см⁻¹, що можуть вказувати на наявність СО-груп. Крім того, ІЧ-спектр характеризується смугою поглинання С–О–С-груп при 1235 см⁻¹ (рис. 2) [1].

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи естерів 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1-3.11)

| Сполука | R | R ₁ | Т пл. | Брутто формула | Вихід, % | Знайдено, % | | | | Вираховано, % | | | |
|---------|-------------------------------|----------------------------------|-------|---|----------|-------------|------|-------|-------|---------------|------|-------|-------|
| | | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| 3.1 | H | CH ₃ | 28–30 | C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S | 71 | 58,55 | 6,87 | 13,65 | 10,41 | 58,61 | 6,89 | 13,67 | 10,43 |
| 3.2 | H | C ₃ H ₇ -i | 89–91 | C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 56 | 60,99 | 7,53 | 12,59 | 9,54 | 60,87 | 7,51 | 12,53 | 9,56 |
| 3.3 | H | C ₃ H ₇ -н | 87–89 | C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 61 | 60,80 | 7,53 | 12,55 | 9,58 | 60,87 | 7,51 | 12,53 | 9,56 |
| 3.4 | CH ₃ | CH ₃ | 31–33 | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ S | 57 | 59,86 | 7,24 | 13,12 | 10,05 | 59,78 | 7,21 | 13,07 | 9,98 |
| 3.5 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 94–96 | C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 55 | 60,97 | 7,53 | 12,56 | 9,58 | 60,87 | 7,51 | 12,53 | 9,56 |
| 3.6 | CH ₃ | C ₃ H ₇ -н | 70–72 | C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂ S | 41 | 61,69 | 7,78 | 12,05 | 9,21 | 61,86 | 7,79 | 12,02 | 9,18 |
| 3.7 | CH ₃ | C ₃ H ₇ -i | 45–47 | C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂ S | 54 | 61,99 | 7,76 | 12,05 | 9,16 | 61,86 | 7,79 | 12,02 | 9,17 |
| 3.8 | CH ₃ | C ₄ H ₉ -н | 81–83 | C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ S | 45 | 62,61 | 8,05 | 11,57 | 8,84 | 62,78 | 8,04 | 11,56 | 8,82 |
| 3.9 | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 67–69 | C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 90 | 60,94 | 7,53 | 12,55 | 9,58 | 60,87 | 7,51 | 12,53 | 9,56 |
| 3.10 | C ₂ H ₅ | C ₃ H ₇ -i | 92–94 | C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ S | 81 | 62,84 | 8,03 | 11,55 | 8,80 | 62,78 | 8,04 | 11,56 | 8,82 |
| 3.11 | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 69–71 | C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₂ S | 72 | 65,62 | 6,56 | 10,94 | 8,35 | 65,77 | 6,57 | 10,96 | 8,36 |

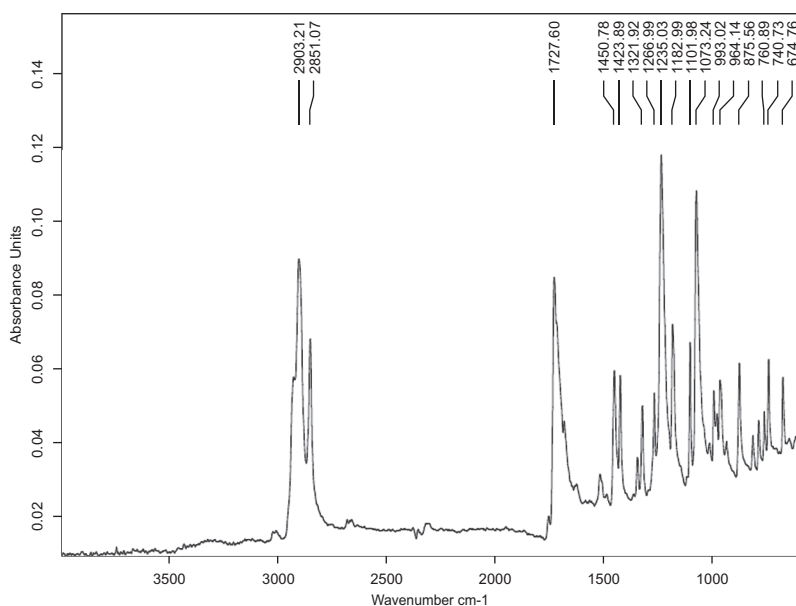


Рис. 2. ІЧ-спектр поглинання метилового естеру 2-((5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (3.1).

¹H ЯМР-спектри речовин, що отримали, свідчать про відповідність синтезованих сполук вказаним формулам (табл. 1). Так, спектр етилового естеру 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (3.5) характеризується хімічними зсувами протонів метильної групи в залишку естеру, який проявляється як трипротонний триплет при 1,41 ppm, а протони –CH₃ групи 1,2,4-тріазолового ядра резонують у більш слабкому полі при 3,43 ppm. Протони двох метиленових груп дещо екрановані та наявні у вигляді поширеного мультиплету при 4,46 ppm. Протони залишку адамантану рееструються у вигляді поширеного мультиплету при 2,10 ppm. У спектрі відсутні сигнали в межах 12–10 ppm, що можуть свідчити про наявність протона

карбоксильної групи в синтезованій сполуці [6].

Висновки

1. У результаті дослідження синтезовано 11 нових сполук, естерів 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

2. Структура синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (1H ЯМР-спектроскопія, ІЧ-спектрофотометрія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).

Перспективи подальших досліджень. Синтезовані речовини надалі можуть бути використані в біологічних дослідженнях.

Список літератури

- [1] Казицьна Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицьна. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
- [2] Каплаушенко А.Г. Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – №2. – С. 115–121.
- [3] Каплаушенко Т.М. Синтез та встановлення фізикохімічних констант 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх естерів / Т.М. Каплаушенко, О.І. Панасенко, Ю.Г. Самелюк // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №2. – С. 53–59.
- [4] Парченко В.В. Нові *S*-похідні 1,2,4-тріазолу як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 43–48.
- [5] Пругло Є.С. Актопротекторна активність 5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону та його *S*-похідних / Є.С. Пругло // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №1. – С. 67–70.
- [6] Сайдов Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдов, О.В. Свердлов. – Санкт-Петербург: Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.
- [7] Сафонов А.А. Актопротекторна активність 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А.А. Сафонов // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – №2. – С. 32–34.
- [8] Щербина Р.О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №4. – С. 145–150.
- [9] Щербина Р.О. Вивчення антиоксидантної активності солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Р.О. Щербина, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – №1. – С. 37–40.
- [10] Ebtehal Suliman Al Abdullah. Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives: Submitted in Patrial Fulfillment of the Requirements for the Ph. D. Degree in Pharmaceutical Sciences «Pharmaceutical Chemistry» in the College of Pharmacy, King Saud University / Ebtehal Suliman Al Abdullah. – Riyadh, Saudi Arabia, 2007. – 147 p.

- [11] Shcherbyna R.O. The synthesis and prediction of biological activity in silico for new alkyl derivatives of 4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолес / R.O. Shcherbyna // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – №3. – С. 34-38.
- References**
- [1] Kazicyna, L. A. (1979) *Primeneniye UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and MASS spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta. [in Russian].
- [2] Kaplaushenko, A. H. (2013) Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryginalnogo vitchyznianoho likarskoho zasobu na osnovi 1,2,4-тріазолу [Research on creation of new original domestic drugs on the basis of 1,2,4-triazole]. *Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy*, 2, 115–121. [in Ukrainian].
- [3] Kaplaushenko, T. M., Panasenko, O. I. & Samelyuk, Y. G. (2016) Syntez ta vstanovlennia fizyko-khimichnykh constant 2-(5-(khinolin-2-il, 2-hidroksykhinolin-4-il)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо) atsetatnykh kyslot ta yikh esteriv [Synthesis and establishment of physico-chemical constants 2-(5-(chinoline-2-il, 2-hydroxyquinoline-4-il)-4-r-1,2,4-triazole-3-iltio) acetate acids and their ester]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 53–59. [in Ukrainian].
- [4] Parchenko, V. V. (2012) Novi S-pokhidni 1,2,4-тріазолу yak potentsiini oryginalni vitchyznizni veterynarni likarski zasoby [New s-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals] *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 43–48. [in Ukrainian].
- [5] Pruglo, Ye. S. (2016) Aktoprotekorna aktyvnist 5-(2-bromfenil)-4-amino-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону ta yoho S-pokhidnykh [Actoprotective activity of 5-(2-bromophenyl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione and its S-derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 67–70. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.61438.
- [6] Sajdov, T. V., & Sverdlova, O. V. (1995) *Prakticheskoe rukovodstvo po molekuliarnoy spektroskopii [A practical guide to Molecular Spectroscopy]*. Saint Petersburg: Izd-vo SPU. [in Russian].
- [7] Safonov, A. A. (2016) Aktoprotekorna aktyvnist 4-((*R*-іліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів [Actoprotective activity 4-((*r*-eden)amino)-5-(thiophene-2-yl-methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 32–34. [in Ukrainian].
- [8] Shcherbyna, R. O. (2014) Analiz farmakolohichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-тріазолу [Analysis of pharmacological activity of 1,2,4-triazole derivatives]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 145–150. [in Ukrainian].
- [9] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I. & Knysh, Ye. H. (2016) Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti solei 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)атсетатныkh kyslot [The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-*r*-3-(morpholinomethylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 37–40. [in Ukrainian].
- [10] Ebtehal Suliman Al Abdullah. (2007) Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives: Submitted in Patrial Fulfillment of the Requirements for the Ph. D. Degree in Pharmaceutical Sciences «Pharmaceutical Chemistry» in the College of Pharmacy, King Saud University. Riyadh, Saudi Arabia.
- [11] Shcherbyna, R. O. (2016) The synthesis and prediction of biological activity in silico for new alkyl derivatives of 4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолес. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 34–38. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Одинцова В. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Сведения об авторе:

Одинцова В. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Information about author:

Odynsova V. M., Ph.D., Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: odinvera@yandex.ru.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 04.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 25.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2016



UDC: 547.857.4.05/04.057

DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93430

E. K. Mikhalchenko, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, D. M. Sinchenko

Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Introduction. Heterocyclic compounds play an important role in the metabolic processes of human organism. Structures of vitamins, nucleotides, chromoproteins are based on Nitrogen-containing heterocycles (purine, pyrimidine, thiazole etc). Thus, it was obvious to use these organic substances as basic molecules for synthetic research of biologically active compounds which could be used for treatment of different pathological processes. In their research, some scientist pay special attention to xanthine derivatives that are well-known low toxic natural compounds with wide spectrum of pronounced pharmacological properties (antioxidant, diuretic, antibacterial, anti-inflammatory etc). Insertion of carboxyl group in the structure of xanthine molecule is a prospective ability of its synthetic potential increasing.

Aim of our research was the development of method of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives synthesis and studying their physical-chemical properties.

Materials and methods. Melting points were determined using capillary method on DMP (M). ¹H NMR-spectra were recorded by Varian Mercury VX-200 device (company «Varian», USA) solvent – (DMSO-*d*6), internal standard – TMS. Elemental analysis of obtained compounds was produced on device Elementar Vario L cube.

Results and discussion. We selected 3-benzyl-8-propyl xanthine as initial compound for our study. By its interaction with chloroacetic acid, chloroacetamide or propyl chloroacetate in DMF in the presence of calculated amount of NaHCO₃ we synthesized 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid its ester and amide. At the same time we found that obtaining of xanthinyl-7-acetic acid by hydrolysis of its ester produced with higher yield. On the next stage of our research we synthesized a number of water-soluble salts of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid by reaction of acid with different primary and secondary amines. The structures of all obtained compounds were proved by the elemental analysis and ¹H NMR-spectroscopy.

Conclusions. Obtained results of our work can be used for further search of biologically active compounds among xanthine derivatives with carboxyl residue.

Key words: xanthines, organic synthesis, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 14–19

Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти та її похідних

Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч, Д. М. Сінченко

Гетероциклічні сполуки відіграють важливу роль у метаболічних процесах організму людини. В основі структур вітамінів, нуклеотидів, хромопротеїнів – нітрогеновмісні гетероцикли (пурин, піримідин, тiazол тощо). Виходячи з вищесказаного, очевидним є використання цих речовин як базових молекул для синтетичних досліджень із пошуку біологічно активних речовин, що можуть застосовуватися для лікування різноманітних патологічних станів. Багато науковців у своїх дослідженнях особливу увагу приділяють похідним ксантину, що є відомими природними сполуками з низькою токсичністю та широким спектром вираженої фармакологічної дії (антиоксидантної, діуретичної, протимікробної тощо). Введення до структури ксантинової молекули карбоксильної групи може значно підвищити її синтетичний потенціал.

Мета роботи – розробити препаративний метод синтезу похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти та вивчити їхні фізико-хімічні властивості.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали за допомогою капілярного методу на ПТП (М). ¹H-ЯМР-спектри реєстрували за допомогою Varian Mercury VX-200 – розчинник (ДМСО-*d*6), внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз сполук, що одержали, здійснили на пристрої Elementar Vario L Cube.

Результати. Як вихідну сполуку для дослідження обрали 3-бензил-8-пропілксантин. Далі одержали 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатну кислоту, її естер та амід взаємодією 3-бензил-8-пропілксантину з хлорацетатною кислотою, пропілхлорацетатом і хлороацетамідом у ДМФА у присутності розрахованої кількості NaHCO₃. Встановили, що ксантиніл-7-ацетатну кислоту з більшим виходом можна одержати гідролізом естеру. Наступною стадією нашої роботи було одержання ряду водорозчинних солей 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти взаємодією кислоти з різноманітними первинними та вторинними амінами. Структури всіх сполук, що одержали, доведені методами елементного аналізу та ¹H-ЯМР-спектроскопії.

Висновки. Результати, що одержали, можуть бути використані для пошуку біологічно активних сполук серед карбоксильних ксантинів.

Ключові слова: ксантини, органічний синтез, ЯМР-спектроскопія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 14–19

Синтез и физико-химические свойства 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты и её производных

Е. К. Михальченко, Е. В. Александрова, С. В. Левіч, Д. Н. Сінченко

Гетероциклические соединения играют важную роль в метаболических процессах организма человека. В основе структур витаминов, нуклеотидов, хромопротеинов – азотосодержащие гетероциклы (пурин, пириимидин, тiazол и т. д.). Исходя из вышесказанного, очевидным становится использование данных веществ в качестве базовых молекул для синтетических ис-

следований по поиску биологически активных веществ, которые могут применяться для лечения различных патологических состояний. Многие учёные в своих исследованиях особое внимание уделяют производным ксантина, которые, как известно, являются природными соединениями с низкой токсичностью и широким спектром выраженного фармакологического действия (антиоксидантного, диуретического, противомикробного и т. д.). Введение в структуру ксантиновой молекулы карбоксильной группы может значительно повысить её синтетический потенциал.

Цель работы – разработка препаративного метода синтеза производных 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты и изучение её физико-химических свойств.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли с помощью капиллярного метода на ПТП (М). ^1H -ЯМР-спектры регистрировали с помощью Varian Mercury VX-200 – растворитель (ДМСО-*d*6), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ соединений был проведён на приборе Elementar Vario L Cube.

Результаты. В качестве исходного соединения для исследований нами были выбраны 3-бензил-8-пропилксантины. Далее были получены 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатная кислота, её эфир и амид взаимодействием 3-бензил-8-пропилксантина с хлорацетатной кислотой, пропилхлорацетатом и хлорацетамидом в ДМФА в присутствии рассчитанного количества NaHCO_3 . Установлено, что ксантинил-7-ацетатную кислоту с большим выходом можно получить гидролизом эфира. Следующей стадией нашей работы было получение ряда водорастворимых солей 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты взаимодействием кислоты с различными первичными и вторичными аминами. Структуры всех полученных соединений были доказаны методами элементного анализа и ^1H -ЯМР-спектроскопии.

Выводы. Полученные в ходе нашей работы результаты могут быть использованы для дальнейшего поиска биологически активных соединений среди карбоксилсодержащих ксантинов.

Ключевые слова: ксантины, органический синтез, ЯМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 14–19

Heterocyclic compounds play an important role in the metabolic processes of human organism. Structures of vitamins, nucleotides, chromoproteins are based on Nitrogen-containing heterocycles (purine, pyrimidine, thiazole etc) [1].

Thus, it was obvious to use these organic substances as basic molecules for synthetic research of biologically active compounds that could be used for treatment of different pathological processes [2,3]. In their research, some scientist paid special attention to xanthine derivatives that are well-known low toxic natural compounds with wide spectrum of pronounced pharmacological properties (antioxidant, diuretic, antibacterial, anti-inflammatory etc). It should be noted, that xanthines have also high variability of chemical modification [4–8], that make them good objects for pharmaceutical research.

Carboxyl group is one of the most chemically active functional group. It easily interacts with reagents in reactions of nucleophilic substitution. At the same time this functional group shows acidic properties that could be used for obtaining water-soluble derivatives of insoluble acids. Thus, insertion of carboxyl group in the structure of xanthine molecule is a prospective ability of its synthetic potential increasing [9].

Aim of the work

The aim of work is the development of method of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives synthesis and studying their physical-chemical properties.

Materials and methods

Melting points were determined using capillary method on DMP (M). ^1H NMR-spectra were recorded by Varian Mercury VX-200 device (company «Varian», USA) solvent – (DMSO-*d*6), internal standard – TMS. Elemental analysis of obtained compounds was produced on device Elementar

Vario L cube.

3-Benzyl-8-propylxanthine (**1**) was synthesized by method that we had described earlier [10].

3-Benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid (**2**). Method A. To 2.84 g (0,01 mole) of 3-benzyl-8-propylxanthine **1** 15 ml DMF and 1.84 g (0.022 mole) NaHCO_3 were added and mixture was heated for 15 min. After this 1.04 g (0.011 mole) of chloroacetic acid was added and mixture was refluxed for 2 h. Then solution was filtered. Filtrate was cooled, diluted with 50 ml of water. Precipitate, which appeared after 0.1 M sulfuric acid addition (up to pH 2), was filtered out, washed by water, dried at 80–85 °C and finally crystallized from ethanol.

Method B. 3.84 g (0.01 mole) of ester **3** or 3.41 g (0.01 mole) of amide **4** was dissolved in 90 ml of 0.5 M solution of NaOH. Mixture was stirred and refluxed for 2 h. Then solution was filtered. Filtrate was cooled, diluted with 50 ml of water and neutralized by 0.1 M sulfuric acid (up to pH 2). Precipitate was filtered out, washed by water, dried at 80–85 °C and finally crystallized from ethanol.

Yield 92 %. M.p. 242–244 °C. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Found, %: C, 59.78; H, 5.32; N, 16.43. Calculated, %: C, 59.64; H, 5.30; N, 16.37. ^1H NMR-spectrum (δ -scale, ppm., solvent DMSO-*d*6): 12.61 (1H, s, OH), 11.12 (1H, s, N^1H), 7.32–7.11 (5H, m, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 5.02 (2H, s, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 4.97 (2H, s, $\text{N}^7\text{-CH}_2$), 2.59 (2H, t, $\text{C}^8\text{-CH}_2$), 1.62 (2H, m, $\text{C}^8\text{-C-CH}_2$), 0.88 (3H, t, CH_3).

Propyl 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetate (**3**). Method A. To 2.84 g (0.01 mole) of 3-benzyl-8-propylxanthine **1** 15 ml DMF and 0.92 g (0,011 mole) NaHCO_3 were added and mixture was heated for 15 min. After this 0.011 mole of propyl chloroacetate was added and mixture was refluxed for 2 h. Then solution was filtered. Filtrate was cooled, diluted with 50 ml of water. Precipitate was filtered out, washed by water, dried at 80–85 °C and finally crystallized from propanol.

Method B. To the mixture of 3.42 g (0,01 mole) of xanthinyl-7-acetic acid **2**, 80 ml of propanol and 6 ml of concentrated sulfuric acid 1,4-dioxane was added for full

dissolution of acid **2**. Solution, that was formed, was refluxed for 5 h, cooled and diluted by 300 ml of water. Precipitate was filtered out, washed by water, dried at 80–85 °C and finally crystallized from propanol.

Yield 71 %. M.p. 165–169 °C. $C_{20}H_{24}N_4O_4$. Found, %: C, 62.09; H, 6.26; N, 14.45. Calculated, %: C, 62.49; H, 6.29; N, 14.57. 1H NMR-spectrum (δ -scale, ppm., solvent $DMSO-d_6$): 11.02 (1H, s, N^1H), 7.36–7.11 (5H, m, CH_{apom}), 5.14 (2H, s, N^7-CH_2), 5.02 (2H, s, N^3-CH_2), 4.01 (2H, t, $O-CH_2$), 2.54 (2H, t, C^8-CH_2), 1.67 (2H, m, $O-C-CH_2$), 1.53 (2H, m, C^8-C-CH_2), 0.89 (3H, t, CH_3), 0.67 (3H, t, $O-C-C-CH_3$).

Amide of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid was obtained by method A. 1.02 g (0.011 mole) of chloroacetamide was used as reagent for alkylation.

Yield 77 %. M.p. 289–292 °C. $C_{17}H_{19}N_5O_3$. Found, %: C, 59.94; H, 5.59; N, 20.57. Calculated, %: C, 59.81; H, 5.61; N, 20.52. 1H NMR-spectrum (δ -scale, ppm., solvent $DMSO-d_6$): 11.11 (1H, s, N^1H), 7.63 (1H, s, NH), 7.37–7.18 (5H, m, CH_{apom}), 7.11 (1H, s, NH), 5.02 (2H, s, N^3-CH_2), 4.82 (2H, s, N^7-CH_2), 2.53 (2H, t, C^8-CH_2), 1.62 (2H, m, C^8-C-CH_2), 0.87 (3H, t, CH_3).

Ammonium salts of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid (5-15). Method A. To 0.5 g (0.0015 mole) of acid **2** 10 ml of water and 0.0015 mole of appropriate amine were added. Mixture was heated up to full dissolution of acid. Solution was filtered, filtrate was cooled and acetone was added. Precipitate was filtered out and washed by acetone, diethyl ether and dried at 80–85 °C.

Method B. Mixture of 1.71 g (0.005 mole) acid **2**, 0.005

mole of appropriate amine, 5 ml of water and 20 ml of propanol was heated up to dissolution and filtered. Filtrate was cooled up to 0 °C and left for 24 h. Precipitate was filtered out and washed by acetone, diethyl ether and dried at 80–85 °C.

Results and their discussion

As initial compound for synthesis of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid **2** we used 3-benzyl-8-propylxanthine **1**, which had been obtained by the method described by us earlier [10].

3-Benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid, its amide and propyl ester were synthesized using xanthine alkylation method [11]. Reaction was carried out in DMF in the presence of calculated amount of $NaHCO_3$ and addition chloroacetic acid, chloroacetamide or propyl chloroacetate as reagents (Fig. 1).

It should be noted, that xanthinyl-7-acetic acid **2** was obtained with higher yield as result of hydrolysis of ester **3** and amide **4**. Ester **3** was also synthesized by interaction of acid **2** and propanol in the presence of dioxane and catalytic amount of concentrated sulfuric acid. Samples of compounds, that were obtained by different methods, didn't show depression of melting points and their 1H NMR-spectra were identical.

3-Benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid **2** is pale yellow crystal compound, that is soluble in propanol, dioxane, DMF, DMSO, and aqueous solution of NaOH. Acid **2** also interact with $NaHCO_3$ with CO_2 gassing that proved presence of carboxyl group in the structure of compound **2**.

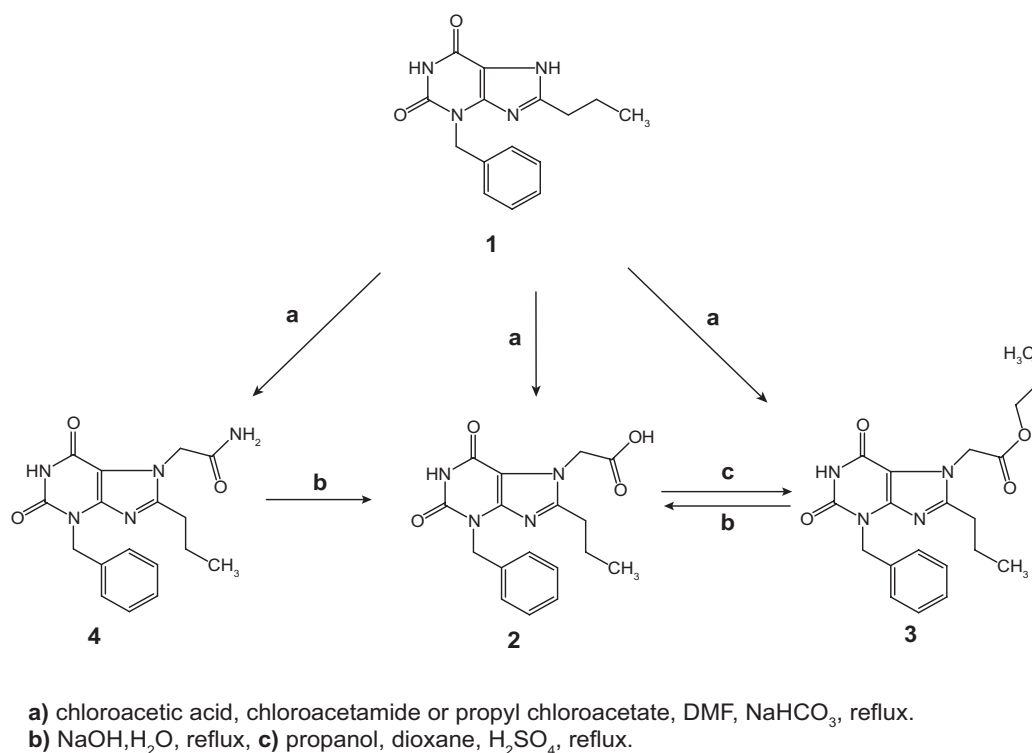


Fig. 1. Scheme of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid, its ester and amide synthesis.

In ^1H NMR-spectrum of acid **2** (Table 1) we registered signal of carboxyl group proton as low intensive singlet at weak field at 12,61 ppm, and intensive singlet of CH_2 -group at 4,97 ppm, that confirmed acetate residue presence. Other signals corresponded to the protons of NH-group of xanthine heterocycle and methyl, methylene and aromatic groups of side-chain residues.

Propyl 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetate **3** is a white amorphous compound, soluble in ethanol, propanol, dioxane, DMF, DMSO and insoluble in water.

In ^1H NMR-spectrum of ester **3** were absent signals of NH-group of imidazole fragment or hydroxyl group of carboxyl, that were present in spectra of initial 8-propylxanthine **1** [10] or acid **2**. Instead of this we registered: intensive singlets of two methylene groups protons (2H), that associated with Nitrogen atoms at position 3 and 7 of xanthine molecule at 5.02 ppm and 5.14 ppm; protons of methyl and methylene

groups of ester fragment resonated as two triplets at 4.01 ppm (2H) and at 0.67 ppm (6H) and one multiplet at 1.67 ppm (2H) respectively.

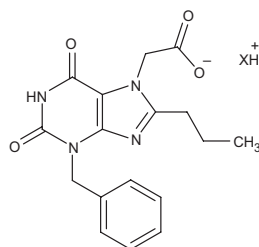
In ^1H NMR-spectrum of amide **4** the presence of acetamide residue was confirmed by the next signals: singlets of amide protons at 7.63 ppm (1H) and 7.11 ppm (1H) and intensive singlet of methylene group at 4.82 ppm.

The next stage of our synthetic research was obtaining water-soluble salts of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid **5-15** by heating of acid **2** with different primary, secondary aliphatic amines in water or aqueous propanol (Fig. 2).

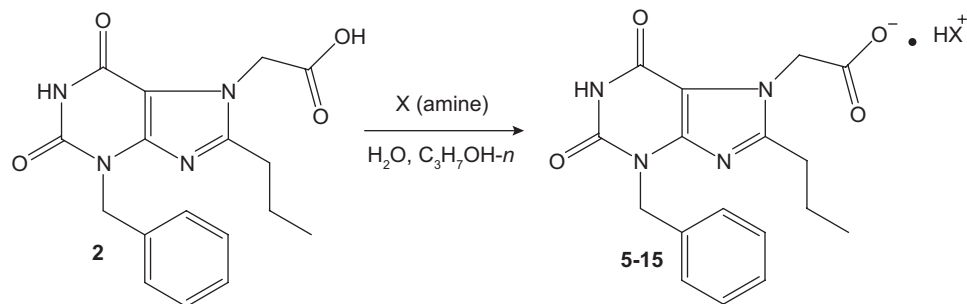
Synthesized ammonium salts were white or pale yellow crystal compounds, soluble in water and insoluble in diethyl ester and acetone.

Physical-chemical properties of synthesized compounds **5-15** are represented in the Table 1.

Table 1. Physical-chemical properties of synthesized compounds 5-15



| Compound | X | m.p. | Found, % | | | Formula | Calculated, % | | | Yield, % |
|----------|--|--------|----------|------|-------|---|---------------|------|-------|----------|
| | | | C | H | N | | C | H | N | |
| 5 | NH_3 | 165-7 | 56.63 | 5.85 | 19.43 | $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ | 56.82 | 5.89 | 19.49 | 87 |
| 6 | $\text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ | 224-6 | 58.63 | 6.47 | 18.04 | $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ | 58.90 | 6.50 | 18.08 | 82 |
| 7 | | 224-7 | 59.77 | 6.80 | 17.46 | $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ | 59.84 | 6.78 | 17.44 | 89 |
| 8 | $\text{NH}_2\text{C}_4\text{H}_9\text{-n}$ | 185-9 | 60.81 | 7.01 | 16.82 | $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ | 60.71 | 7.04 | 16.86 | 74 |
| 9 | $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 220-4 | 56.38 | 5.93 | 17.89 | $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$ | 56.57 | 6.25 | 17.36 | 83 |
| 10 | | 186-9 | 58.52 | 6.33 | 16.27 | $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ | 58.73 | 6.34 | 16.31 | 83 |
| 11 | | 154-6 | 56.88 | 6.33 | 18.84 | $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5$ | 56.75 | 6.35 | 18.91 | 77 |
| 12 | | 167-70 | 63.96 | 6.03 | 15.49 | $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ | 64.13 | 6.05 | 15.58 | 79 |
| 13 | | 188-94 | 61.53 | 5.58 | 14.93 | $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$ | 61.66 | 5.61 | 14.98 | 69 |
| 14 | | 165-7 | 64.59 | 6.32 | 15.03 | $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ | 64.78 | 6.31 | 15.11 | 68 |
| 15 | | 167-70 | 59.51 | 5.61 | 15.73 | $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$ | 60.13 | 5.73 | 15.94 | 78 |



X = ammonium, ethylamine, isopropylamine, butylamine, monoethanolamine, morpholine, N-aminomorpholine, benzylamine, 4-fluorobenzylamine, phenylethylamine, furfurylamine

Fig 2. Scheme of water-soluble 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetates synthesis.

Conclusions

1. We have developed the method of synthesis of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid, its propyl ester and amide by alkylation of 3-benzyl-8-propylxanthine.
2. We have found that obtaining of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid by hydrolysis of its ester is produced

with the higher yield.

3. A number of water-soluble salts of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid have been obtained by reaction of acid with different primary and secondary amines.
4. The structures of all obtained compounds have been proved by the elemental analysis and ¹H NMR-spectroscopy.

References

- [1] Lieberman, M., Marks, A., & Smith, C. (2007) Marks' Essential Medical Biochemistry. Lippincott Williams & Wilkins.
- [2] Joule, J. A., & Mills, K. (2012) Heterocycles in Nature. *Heterocyclic Chemistry at a Glance (2nd ed)*. (P. 158–166). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
- [3] Joule, J. A., & Mills K. (2012) Heterocycles in Medicine. *Heterocyclic Chemistry at a Glance (2nd ed)*. (P. 167–179). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
- [4] Müller, C. E., Sandoval-Ramirez, J., Schobert, U., Geis, U., Frobenius, W., & Klotz, K. N. (1998) 8-(Sulfostyryl) xanthines: water-soluble A_{2A}-selective adenosine receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 707–719. doi: 10.1016/S0968-0896(98)00025-X.
- [5] Mohamed, T., Osman, W., Tin, G., & Rao, P. N. (2013) Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 4336–4341. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.05.092.
- [6] Mak, G., & Hanania, N. A. (2012) New bronchodilators. *Curr. Op. Pharmacol*, 12, 238–245.
- [7] Song, B., Xiao, T., Qi, X., Li, L. N., Qin, K., Nian, S., et al. (2012) Design and synthesis of 8-substituted benzamido-phenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 1739–1742. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.12.094.
- [8] Yadav, R., Bansal, R., Rojilla, S., Kachler, S., & Klotz, K. N. (2016) Synthesis and pharmacological characterization of novel xanthine carboxylate amides as A_{2A} adenosine receptor ligands exhibiting bronchospasmolytic activity. *Bioorganic Chemistry*, 65, 26–37. doi: 10.1016/j.bioorg.2016.01.003.
- [9] Lupascu, F. G., Dash, M., Samal, S. K., Dubruel, P., Lupusoru, C. E., Lupusoru, R. V., et al. (2015) Development, optimization and biological evaluation of chitosan scaffold formulations of new xanthine derivatives for treatment of type-2 diabetes mellitus. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 122–134. doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.008.
- [10] Mikhal'chenko, Ye. K., Aleksandrova, K. V., & Levich, S. V. (2016) Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli 3-benzyl-8-propylksantynu ta yoho vodorozchynnykh solei [Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthine and its water-soluble salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 26–30. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.62005. [in Ukrainian].
- [11] Aleksandrova, E. V., Levich, S. V., Romanenko, N. I., Shkoda, A. S., & Mikhalchenko, E. K. (2014) Synthesis, transformations, and physicochemical properties of 3-(4'-methylphenyl)-8-methylxanthine derivatives. *Chem. Nat. Comp.*, 49(6), 1105–1109. doi: 10.1007/s10600-014-0830-2.

Information about authors:

Mikhalchenko E. K., Senior Assistant, the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Aleksandrova K. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Levich S. V., Ph.D., Teaching Assistant, the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Sinchenko D. M., Ph.D., Teaching Assistant, the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Михальченко Є. К., старший лаборант каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Левіч С. В., канд. фарм. наук, асистент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Сінченко Д. М., канд. фарм. наук, асистент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Михальченко Е. К., старший лаборант каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Левич С. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Синченко Д. Н., канд. фарм. наук, ассистент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

E-mail: rshlevas@gmail.com

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 22.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 01.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017

УДК: 547.792-327.03/04.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93432

О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів

Запорізький державний медичний університет, Україна

Аналіз наукової літератури за останні десятиріччя показав, що великі синтетичні можливості в напрямі створення нових ефективних лікарських субстанцій надають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу. Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів. Особливу зацікавленість викликають іліденгідрозиди 2-(5-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот як потенційні біологічно активні сполуки, серед яких можуть бути знайдені високоефективні лікарські засоби.

Мета роботи – синтез іліденгідрозидів 2-(5-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей сучасними методами аналізу: елементного, ІЧ, ¹H-ЯМР-спектроскопії, а їхньої індивідуальності – методом ВЕРХ-МС.

Матеріали та методи. Синтезовані похідні 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів і вивчені їхні фізико-хімічні властивості сучасними методами аналізу: елементного, ІЧ, ¹H-ЯМР-спектроскопії, а їхня індивідуальність – методом ВЕРХ-МС. *N*'-*R*₁-іден-2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди отримали шляхом додавання ароматичного (2-BrC₆H₄, 2,3-(OCH₃)₂C₆H₃, 3,5-(OCH₃)₂C₆H₃, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 3,4-F₂C₆H₃, 2-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-ОНС₆H₄, 2-ОНС₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Cl-6-FC₆H₃) або гетероциклічного (2-SC₄H₃, 5-NO₂-2-C₄H₂O) альдегіду до еквівалентної кількості відповідного 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду в середовищі ацетатної кислоти. Дослідження фізико-хімічних властивостей сполук, що одержали, виконали згідно з методами, які наведені у ДФУ. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Висновки. Результати свідчать про можливість надалі вивчати біологічну дію синтезованих сполук. Під час досліджень синтезовано *N*'-*R*₁-іден-2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів і вивчено їхні фізико-хімічні властивості.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, гідрозиди, іліденгідрозиди, синтез.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 20–25

Синтез, физико-химические свойства производных 2-((4-*R*-5 (тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил) тио) ацетогидразидов

О. А. Сугак, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Анализ научной литературы за последние десятилетия показал, что большие синтетические возможности в направлении создания новых эффективных лекарственных субстанций предоставляют гетероциклические соединения, в частности производные 1,2,4-триазола. Ядро 1,2,4-триазола является структурным фрагментом многих синтетических лекарственных средств. Особую заинтересованность вызывают иліденгидразиды 2-(5-*R*-1,2,4-триазол-3-илтіо)ацетатных кислот как потенциальные биологически активные соединения, среди которых могут быть найдены высокоэффективные лекарственные средства.

Цель работы – синтез производных 2-((4-*R*-5 (тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тіо)ацетогидразидов и изучение их физико-химических свойств современными методами анализа: элементного, ИК, ¹H-ЯМР-спектроскопии, а их индивидуальности – методом ВЭЖХ-МС.

Материалы и методы. *N*'-*R*₁-іден-2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди получили путём добавления ароматического (2-BrC₆H₄, 2,3-(OCH₃)₂C₆H₃, 3,5-(OCH₃)₂C₆H₃, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 3,4-F₂C₆H₃, 2-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-ОНС₆H₄, 2-ОНС₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Cl-6-FC₆H₃) или гетероциклического (2-SC₄H₃, 5-NO₂-2-C₄H₂O) альдегида к эквивалентному количеству соответствующего 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди в среде ацетатной кислоты. Исследование физико-химических свойств полученных соединений выполняли согласно методам, которые приведены в ГФУ. Хромато-масс-спектральные исследования проводили на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120 (ионизация в электроспрее (ESI)).

Выводы. Результаты свидетельствуют о возможности в дальнейшем изучать биологическое действие синтезированных соединений. В ходе исследований синтезированы *N*'-*R*₁-іден-2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидов и изучены их физико-химические свойства.

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, гідрозиди, іліденгідрозиди, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 20–25

Synthesis, physical-chemical properties of 2-((4-*R*-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides

O. A. Suhak, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Aim. Analysis of the scientific literature over the past decade has shown that large synthetic possibilities towards creating new and effective drug substances have heterocyclic compounds, in particular the derivatives of 1,2,4-triazole. 1,2,4-triazole is a structural fragment of many synthetic drugs. The special interest cause ylidene hydrazides of 2-(5-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids as potential biologically active compounds, among which highly effective medicines can be found. With the aim of finding new biologically active

compounds the derivatives of 2-((4-*R*-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)aceticohydrazides have been synthesized, their physical-chemical properties have been studied with the use of modern methods, namely elemental analysis, IR, ¹H-NMR spectroscopy, and their individuality by HPLC-MS.

Materials and methods. N¹-R₁-eden-2-((4-*R*-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)aceticohydrazides were received by adding aromatic (2-BrC₆H₄, 2,3-(OCH₃)₂C₆H₃, 3,5-(OCH₃)₂C₆H₃, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 3,4-F₂C₆H₃, 2-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-OHC₆H₄, 2-OHC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Cl-6-FC₆H₃) or heterocyclic (2-SC₄H₃, 5-NO₂-2-C₄H₂O) aldehyde to an equivalent amount of the appropriate 2-((4-*R*-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)aceticohydrazide in the acetic acid medium. The study of physical-chemical properties of obtained compounds was carried out according to the methods outlined in SPU. Chromato-mass-spectral studies were performed on hazardous chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with mass spectrometer Agilent 6120 with ionization in electro-spray (ESI).

Conclusion. This suggests the possibility for further study of biological action of the synthesized compounds. As a result of studies the N¹-R₁-eden-2-((4-*R*-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)aceticohydrazides have been synthesized and their physical-chemical properties have been studied.

Key words: 1,2,4-triazoles, hydrazides, ylidene hydrazides, synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 20–25

В останнє десятиліття завдяки розвитку високопродуктивного скринінгу та аналізу наукової літератури щодо виявлення синтетичних можливостей ядра 1,2,4-тріазолу, створені речовини, котрі широко застосовуються в найрізноманітніших сферах життєдіяльності суспільства. Зокрема, сучасна медицина містить численну кількість препаратів – похідних 1,2,4-тріазолу з найрізноманітнішим спектром біологічної дії [2,3]. У зв'язку з цим усе більшого значення набувають синтетичні методи, що дають можливість одержувати чималу кількість різноманітних малотоксичних сполук. Особливу увагу привертають іліденгідрозиди 2-(5-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот як потенційні біологічно активні сполуки, серед них можуть бути знайдені високоефективні лікарські засоби. Також застосовуються в сільському господарстві такі іліденгідрозиди карбонових кислот, як гербіциди, фунгіциди та регулятори росту рослин [4].

Мета роботи

Синтез іліденгідрозидів 2-(5-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей сучасними методами аналізу: елементного, ІЧ, ¹H-ЯМР-спектроскопії, а їхньої індивідуальності – методом ВЕРХ-МС.

Матеріали і методи дослідження

Як вихідні речовини для синтезу використовували одержані раніше 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіоли (де *R* – CH₃, C₂H₅, C₆H₅) [5].

Ізопропіл 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (Ia-Ic, табл. 1) синтезований взаємодією 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з і-пропіловим естером монохлорацетатної кислоти в лужному середовищі і-пропілового спирту (рис. 1).

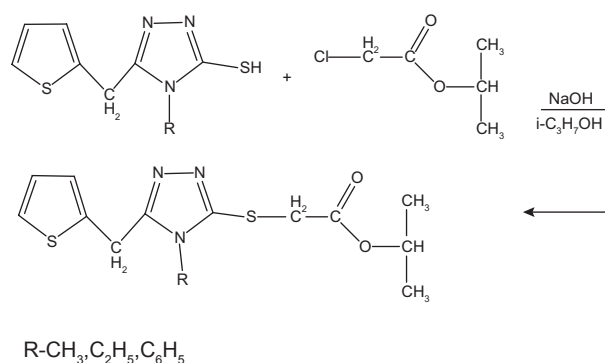
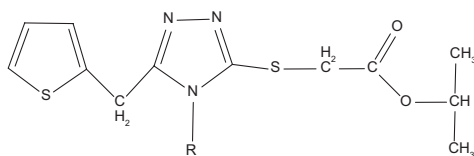


Рис. 1. Схема синтезу ізопропіл-2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів.

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи

Ізопропіл 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів



| № | R | Брутто формула | Т.пл., °C | Вихід, % | Знайдено, % | | | | Вирахувано, % | | | |
|----|-------------------------------|--|-----------|----------|-------------|------|-------|-------|---------------|------|-------|-------|
| | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| Ia | CH ₃ | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ | 133–135 | 45 | 50,02 | 5,48 | 13,45 | 20,53 | 50,14 | 5,50 | 13,49 | 20,59 |
| Ib | C ₂ H ₅ | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ | 55–57 | 55 | 51,36 | 5,88 | 12,76 | 19,66 | 51,67 | 5,88 | 12,91 | 19,71 |
| Ic | C ₆ H ₅ | C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ | 60–62 | 40 | 57,65 | 5,10 | 11,13 | 17,13 | 57,88 | 5,13 | 11,25 | 17,17 |

Додаванням гідрозин гідрату в середовищі і-пропілового спирту до ізопропіл 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів (рис. 2) отримані 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди (IIa–IIc, табл. 2).

N'-R-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди (IIIa–IIIh, табл. 3) синтезували шляхом додавання ароматичного (2-бром-бензальдегіду, 2,3-диметоксibenзальдегіду, 3,5-диметоксibenзальдегіду, 4-диметиламінобензальдегіду, 3,4-дифторбензальдегіду, 2-нітробензальдегіду, 4-нітробензальдегіду, 4-гідроксibenзальдегіду, 2-гідроксibenзальдегіду, 4-фторбензальдегіду, 2-хлор-6-фторбензальдегіду) або гетероциклічного (тіофен-2-карбальдегіду, 5-нітро-2-фуральдегіду) альдегіду до еквівалентної кількості відповідного 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду (IIa–IIc) у середовищі ацетатної кислоти (рис. 3).

Одержані таким чином сполуки (IIIa–IIIh) світло-жовтого (IIIb, IIIc, IIIf, IIIm, IIIp), жовтого (IIIa, IIId, IIIh), світло-коричневого (IIIi, IIIl), коричневого (IIIe, IIIg, IIIj, IIIk, IIIn, IIIo, IIIq, IIIr) та білого (IIIs) кольорів. Осади перекристалізують із н-бутанолу.

Ізопропіл-2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетати (Ia–Ic).

До 0,01 моль 4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, або 4-етил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, або 4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу додають 0,01 моль гідроксиду натрію та 50 мл і-пропілового спирту. Розчиняють під час нагрівання та додають 0,01 моль і-пропілового естера ацетатної кислоти, кип'яють до встановлення нейтрального середовища. Утворюються маслянисті речовини.

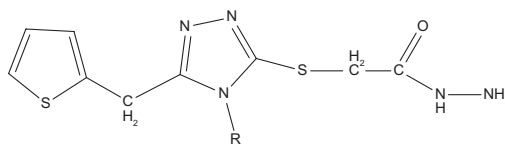
2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів (IIa–IIc).

0,01 моль ізопропіл-2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (Ia–Ic) розчиняють в 50 мл і-пропілового спирту. Додають 0,15 моль гідрозин гідрату та кип'яють 5 годин. Розчинник випаровують. Утворюються кристалічні речовини.

N'-R-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди (IIIa–IIIh).

До розчину 0,01 моль 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів (IIa–IIc) в 30 мл концентрованої ацетатної кислоти додавали 0,01 моль відповідного альдегіду (2-бромбензальдегід (IIIr),

Таблиця 2. Фізико-хімічні константи 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів



| № | R | Брутто формула | Т.пл., °C | Вихід, % | Знайдено, % | | | | Вирахувано, % | | | |
|-----|-------------------------------|--|-----------|----------|-------------|------|-------|-------|---------------|------|-------|-------|
| | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| IIa | CH ₃ | C ₁₀ H ₁₃ N ₃ OS ₂ | 124–126 | 40 | 42,16 | 4,61 | 24,65 | 22,61 | 42,38 | 4,62 | 24,71 | 22,63 |
| IIb | C ₂ H ₅ | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ | 118–120 | 35 | 44,21 | 5,07 | 23,23 | 21,51 | 44,42 | 5,08 | 23,55 | 21,56 |
| IIc | C ₆ H ₅ | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ | 80–82 | 24 | 52,02 | 4,41 | 20,13 | 18,54 | 52,15 | 4,38 | 20,27 | 18,56 |

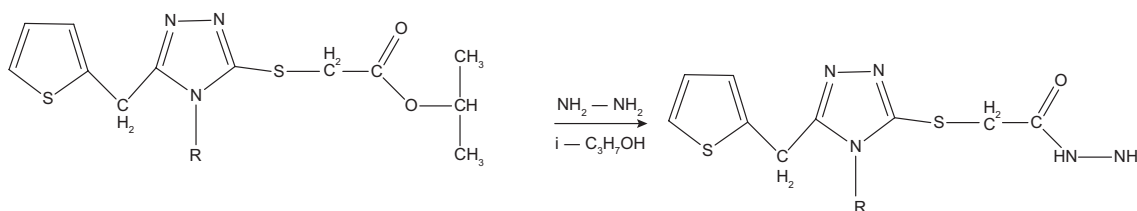


Рис. 2. Схема синтезу 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів.

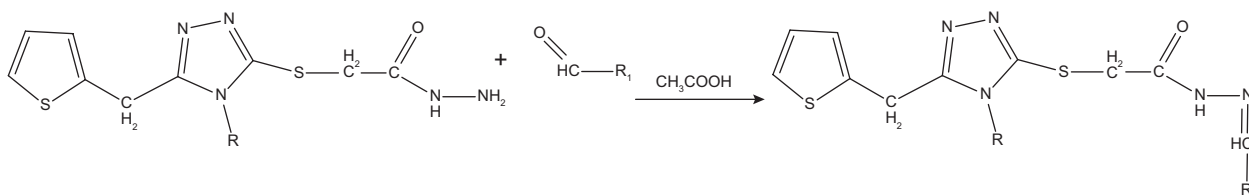
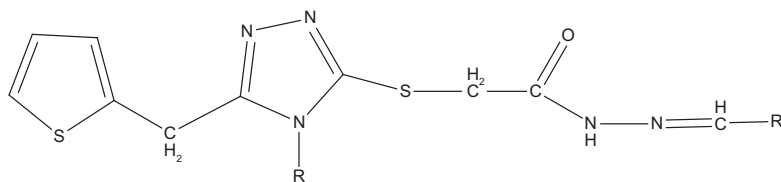


Рис. 3. Схема синтезу N'-R-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів.

Таблиця 3. Фізико-хімічні константи

N'-*R*-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів

| № | R | R ₁ | Т.пл., °С | Брутто формула | Вихід, % | Знайдено, % | | | | Вирахувано, % | | | |
|-------|-------------------------------|--|-----------|---|----------|-------------|------|-------|-------|---------------|------|-------|-------|
| | | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| IIIa | CH ₃ | 5-NO ₂ -2-C ₆ H ₄ O | 225–227 | C ₁₅ H ₁₄ N ₆ O ₄ S ₂ | 40,35 | 44,23 | 3,45 | 20,65 | 15,80 | 44,33 | 3,47 | 20,68 | 15,78 |
| IIIb | CH ₃ | 2-Cl-6-FC ₆ H ₃ | 255–257 | C ₁₇ H ₁₅ ClFN ₅ OS ₂ | 30,00 | 47,59 | 3,54 | 16,49 | 15,03 | 48,17 | 3,57 | 16,52 | 15,13 |
| IIIc | CH ₃ | 3,4-F ₂ C ₆ H ₃ | 120–122 | C ₁₇ H ₁₅ F ₂ N ₅ OS ₂ | 22,81 | 49,88 | 3,73 | 17,03 | 15,15 | 50,11 | 3,71 | 17,19 | 15,74 |
| III d | CH ₃ | 4-OHC ₆ H ₄ | 239–241 | C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ S ₂ | 50,00 | 51,96 | 4,39 | 18,12 | 16,42 | 52,69 | 4,42 | 18,07 | 16,55 |
| III e | CH ₃ | 2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃ | 242–244 | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂ | 16,43 | 52,56 | 4,88 | 16,19 | 14,77 | 52,88 | 4,91 | 16,23 | 14,86 |
| III f | CH ₃ | 3,5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃ | 145–147 | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂ | 30,00 | 52,68 | 4,89 | 16,32 | 14,83 | 52,88 | 4,91 | 16,23 | 14,86 |
| III g | CH ₃ | 4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄ | 196–198 | C ₁₉ H ₂₂ N ₆ OS ₂ | 18,95 | 54,77 | 5,33 | 20,22 | 15,42 | 55,05 | 5,35 | 20,27 | 15,47 |
| III h | C ₂ H ₅ | 2-Cl-6-FC ₆ H ₃ | 274–276 | C ₁₈ H ₁₇ ClFN ₅ OS ₂ | 14,28 | 48,98 | 3,89 | 16,03 | 14,65 | 49,37 | 3,91 | 15,99 | 14,64 |
| III i | C ₂ H ₅ | 2-NO ₂ C ₆ H ₄ | 156–158 | C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₃ S ₂ | 21,43 | 50,06 | 4,22 | 19,49 | 14,77 | 50,22 | 4,21 | 19,52 | 14,90 |
| III j | C ₂ H ₅ | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 234–236 | C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₃ S ₂ | 28,57 | 49,86 | 4,19 | 19,48 | 14,74 | 50,22 | 4,21 | 19,52 | 14,90 |
| III k | C ₂ H ₅ | 4-OHC ₆ H ₄ | 240–242 | C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ S ₂ | 8,3 | 53,68 | 4,75 | 17,32 | 15,85 | 53,85 | 4,77 | 17,44 | 15,97 |
| III l | C ₂ H ₅ | 2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃ | 236–238 | C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₃ S ₂ | 64,29 | 53,82 | 5,19 | 15,74 | 14,23 | 53,91 | 5,20 | 15,72 | 14,39 |
| III m | C ₂ H ₅ | 4-(NCH ₃) ₂ C ₆ H ₄ | 192–194 | C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃ S ₂ | 28,57 | 55,93 | 5,65 | 19,66 | 14,93 | 56,05 | 5,64 | 19,61 | 14,96 |
| III n | C ₆ H ₅ | 5-NO ₂ -2-C ₆ H ₄ O | 206–208 | C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂ | 20,77 | 51,03 | 3,43 | 17,76 | 13,65 | 51,27 | 3,44 | 17,94 | 13,69 |
| III o | C ₆ H ₅ | 2-SC ₄ H ₉ | 200–202 | C ₂₀ H ₁₇ N ₅ OS ₂ | 60,00 | 54,13 | 3,88 | 15,73 | 21,85 | 54,65 | 3,90 | 15,93 | 21,88 |
| III p | C ₆ H ₅ | 3,4-F ₂ C ₆ H ₃ | 251–253 | C ₂₂ H ₁₇ F ₂ N ₅ OS ₂ | 23,07 | 56,17 | 3,66 | 14,65 | 13,69 | 56,28 | 3,65 | 14,92 | 13,66 |
| III q | C ₆ H ₅ | 4-FC ₆ H ₄ | 166–168 | C ₂₂ H ₁₈ FN ₅ OS ₂ | 23,08 | 58,64 | 4,04 | 15,45 | 14,18 | 58,52 | 4,02 | 15,51 | 14,20 |
| III r | C ₆ H ₅ | 2-BrC ₆ H ₄ | 244–246 | C ₂₂ H ₁₈ BrN ₅ OS ₂ | 33,33 | 51,43 | 3,55 | 13,49 | 12,47 | 51,56 | 3,54 | 13,67 | 12,51 |
| III s | C ₆ H ₅ | 2-OHC ₆ H ₄ | 198–200 | C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂ | 40,00 | 58,72 | 4,25 | 15,55 | 14,23 | 58,78 | 4,26 | 15,58 | 14,27 |

Таблиця 4. Хромато-мас-спектри 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів

| № сполуки | Точна маса | Пік псевдомолекулярного іона [M ⁺] m/z |
|-----------|------------|--|
| IIa | 283 | 284 |
| IIb | 297 | 298 |
| IIc | 345 | 346 |

2,3-диметоксибензальдегід (IIIe, III), 3,5-диметоксибензальдегід (III f), 4-диметиламінобензальдегід (III g, III m), 3,4-дифторбензальдегід (III c, III p), 2-нітробензальдегід (III i), 5-нітро-2-фуральдегід (III a, III n), 4-нітробензальдегід (III j), 4-оксибензальдегід (III d, III k), 4-гідроксибензальдегід (III s), тіофен-2-карбальдегід (III o), 4-фторбензальдегід (III q), 2-хлор-6-фторбензальдегід (III b, III h), суміш залишали на 12 год при кімнатній температурі, осади сполук відфільтровували, промивали ефіром і висушували. Перекристалізували з *n*-бутанолу.

Результати та їх обговорення

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хіміч-

Таблиця 5. Хромато-мас-спектри N'-*R*-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів

| № сполуки | Точна маса | Пік псевдомолекулярного іона [M ⁺] m/z |
|-----------|------------|--|
| IIIa | 406 | 407 |
| IIIb | 423 | 424 |
| IIIc | 407 | 408 |
| III d | 387 | 388 |
| III e | 431 | 432 |
| III f | 431 | 432 |
| III g | 414 | 415 |
| III h | 437 | 438 |
| III i | 430 | 431 |
| III j | 430 | 431 |
| III k | 401 | 402 |
| III l | 445 | 446 |
| III m | 428 | 429 |
| III n | 468 | 469 |
| III o | 439 | 438 |
| III p | 469 | 470 |
| III q | 451 | 452 |
| III r | 512 | 513 |
| III s | 449 | 450 |

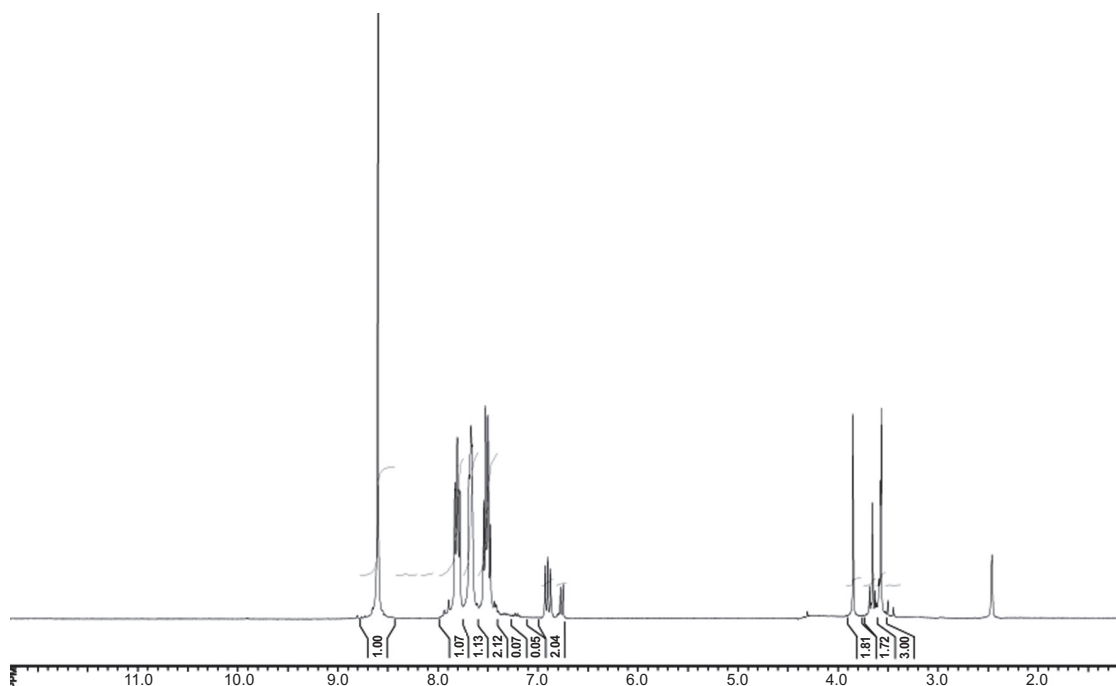


Рис. 4. ^1H -ЯМР-спектр N' -(3,4-дифторбензиліден)-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (сполука III с).

них методів аналізу: елементного, ІЧ-спектроскопії, ^1H -ЯМР-спектроскопії (рис. 4), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС [1].

В ^1H ЯМР спектрі 3,4-дифторбензиліден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (рис. 4) наявні сигнали протонів метинової групи, які реєструються у спектрі у вигляді синглету при 8,60 м. ч. (1H), протонів ароматичного кільця фіксуються у вигляді мультиплетів при 7,81 м. ч. (1H), 7,67 (1H), 7,51 м. ч. (1H), протонів тіофенового кільця, які реєструються у вигляді мультиплету 7,51 м. ч. (1H), триплету 6,90 м. ч. (1H) та дублету при 7,78 м. ч. (1H), протони метиленових груп реєструються у вигляді синглетів при 3,95 м. ч.

(2H), 3,66 м. ч. (2H), сигнали протонів метильної групи у вигляді синглету при 3,47 м. ч. (3H).

Висновки

1. Синтезований ряд нових сполук N' -R-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів.

2. Будову сполук встановили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу елементного, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

3. Дослідили фізико-хімічні властивості речовин, котрі синтезовані.

Список літератури

- [1] Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во. Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
- [2] Пругло Є.С. Жарознижувальна дія нових гідразидів 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-г-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів / Є.С. Пругло, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов // Фармацевтичний часопис. – 2013. – №3. – С. 45–49.
- [3] Сафонов А.А. Протимікробна та протигрибкова дія 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А.А. Сафонов, Т.В. Панасенко, Є.Г. Книш, Н.М. Поліщук // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №2. – С. 96–99.
- [4] Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей / В.О. Саліонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – №5–6. – С. 114–117.

- [5] Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів / О.А. Сугак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №2. – С. 21–24.

References

- [1] Kazicyna, L. A., & Kupletskaya, N. B. (1971) *Primenenie UF-, IK-, i YaMR-spektroskopii v organicheskoy khimii* [Application of UV, IR, and NMR spectroscopy in organic chemistry]. Moscow. [in Russian].
- [2] Pruhlo, Ye. S., Odyntsova, V. M., & Safonov, A. A. (2013) Zhazoznyzhuvalna diia novykh hidrazydiv 2-(5-(adamantan-1-yl)-4-r-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetativ [Antipyretic effect of new hydrazide 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-r-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 3, 45–49. [in Ukrainian].
- [3] Safonov, A. A., Panasenko, T. V., Knysh, Ye. H., & Polishchuk, N. M. (2015) Protymikrobnna ta protyhyrbkova diia 4-((R-iden)amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-tryazol-3-tioliv [Antimicrobial and antifungal properties of 4-((R-iden)

- amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4N-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 96–99. [in Ukrainian].
- [4] Salionov, V. A., Panasenko, A. I., & Knysh, E. G. (2012) Syntez, fizyko-khimichni vlastyivosti 2-(4-R-5-(tiofen-2-il)-4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot ta yikh solei [Synthesis and physicochemical properties of 2-(4-R-5-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acids and their salts]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 5–6, 114–117. [in Ukrainian].
- [5] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2015) *Syntez ta fizyko-khimichni vlastyivosti 3-(alkiltio)-4-R-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazoliv* [Synthesis and physical-chemical properties of 3-(alkylthio)-4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 21–24 [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45130>.

Відомості про авторів:

Сугак О. А., здобувач, інспектор II фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сугак О. А., соискатель, инспектор II фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Suhak O. A., Researcher, Inspector of II Faculty of Pharmacy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O.I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye.G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: osughak@mail.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 16.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 14.12. 2016

Прийнято до друку / Accepted: 19.01.2017

УДК: 615.332.1.0/2.1.002.63
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93433

Г. А. Галстян

Озонолітичний синтез α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенону в рідкій фазі

Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, Інститут хімічних технологій,
м. Рубіжне, Україна

Дослідження останніх років показали, що чинні проблеми щодо синтезу левоміцетину можуть бути вирішені залученням озону, технологічно зручного безбаластного окисника. За умов промислового синтезу левоміцетину 50 % проміжного продукту d,l-трео-1-(4-нітрофеніл)-2-аміно-1,3-пропандіолу (I), тобто l-(+)-трео-1-(4-нітрофеніл)-2-аміно-1,3-пропандіолу (II) є відходом, що не використовується. Тому актуальні пропозиції щодо повернення проміжного продукту II до синтезу левоміцетину, згідно з якими спочатку окиснюють вторинну спиртову групу до карбонільної групи, а потім кетон, що одержали окисненням, піддають рацемізації та відновленню з далішим використанням у синтезі.

Мета роботи – дослідження процесу окиснення l-(+)-трео-1-(4-нітрофеніл)-2-аміно-1,3-пропандіолу озono-повітряною сумішшю з метою одержання α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенону.

Матеріали та методи. Як вихідну сполуку використовували l-(+)-трео-1-(4-нітрофеніл)-2-аміно-1,3-пропандіол (далі спирт), з якого окисненням озono-повітряною сумішшю в ацетатній кислоті за присутності мінеральних кислот при 20 °C отримали α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенон (далі кетон). Ідентифікацію синтезованої сполуки здійснили методом ІЧ-спектроскопії. Визначення вмісту кетону III та 4-нітробензойної кислоти відтворювали на фотоелектроколориметрі. Озон генерували в лабораторному озонаторі в тихому розряді високого напруження з очищеного сухого повітря. Визначення концентрації озону в озono-повітряній суміші здійснювали спектрофотометричним методом.

Результати. Дослідили фізико-хімічні властивості синтезованої сполуки, її будову підтверджено ІЧ-спектрометрією. У роботі застосували кінетичні методи досліджень. Дослідження показали, що озон реагує зі спиртом II по декількох напрямках: α - та α' -СН-зв'язках, аміногрупі та бензеновому кільцю. Вихідний спирт в оцтовій кислоті при температурі 20 °C окиснюється озonom невідбирково. Основними продуктами є кетон (35 %) і 4-нітробензойна кислота (34,9 %). Селективність за кетонem підвищується вдвічі (71,5 %) при окисненні у присутності еквімолекулярної кількості мінеральної кислоти (краще хлоридної). Вміст 4-нітробензойної кислоти у продуктах реакції при цьому знижується до 2,5 %.

Висновки. Досліджена реакція окиснення спирту II озono-повітряною сумішшю в середовищі ацетатної кислоти при температурі 20 °C. Виявили, що селективність окиснення за α -СН-зв'язком підвищується у присутності мінеральних кислот.

Ключові слова: левоміцетин, l-(+)-трео-1-(4-нітрофеніл)-2-аміно-1,3-пропандіол, α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенон, окиснення, озон, рідка фаза.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 26–31

Озонолітический синтез α -амино- α' -гидроксиметил-4-нитроацетофенона в жидкой фазе

Г. А. Галстян

Исследования последних лет показали, что существующие проблемы по синтезу левомецетина могут быть решены привлечением озона, технологически удобного безбалластного окислителя. В условиях промышленного синтеза левомецетина 50 % промежуточного продукта d, l-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола (I), то есть l-(+)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола (II) является отходом, не используется. Поэтому актуальны предложения по возвращению промежуточного продукта II в синтез левомецетина, согласно которым сначала окисляют вторичную спиртовую группу к карбонильной группе, а затем полученные окислением кетоны подвергают рацемизации и восстановлению с последующим использованием в синтезе.

Цель работы – исследование процесса окисления l-(+)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола озono-воздушной смесью с целью получения α -амино- α' -гидроксиметил-4-нитроацетофенона.

Материалы и методы. В качестве исходного вещества использовали l-(+)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол (далее спирт), при окислении которого озono-воздушной смесью в уксусной кислоте в присутствии минеральных кислот и температуре 20 °C получили α -амино- α' -гидроксиметил-4-нитроацетофенон (далее «кетон»). Идентификацию синтезированных соединений проводили методом ИК-спектроскопии. Определение содержания кетонов III и 4-нитробензойной кислоты воспроизводили на фотоелектроколориметре. Озон генерировали в лабораторном озонаторе в тихом разряде высокого напряжения из очищенного сухого воздуха. Определение концентрации озона в озono-воздушной смеси осуществляли спектрофотометрическим методом.

Результаты. Исследованы физико-химические свойства полученного вещества, его строение подтверждено ИК-спектроскопией. В работе использованы кинетические методы исследований. Исследования показали, что озон реагирует со спиртом II по нескольким направлениям: α - и α' -СН-связям, аминогруппе и бензольному кольцу. Исходный спирт в уксусной кислоте при температуре 20 °C окисляется озonom неизбирательно. Основными продуктами окисления являются кетон (35 %) и 4-нитробензойная кислота (34,9 %). Селективность окисления увеличивается вдвое (71,5 %) при окислении в присутствии эквивалентного количества минеральной кислоты (лучше соляной кислоты). Содержание 4-нитробензойной кислоты в продуктах реакции при этом снижается до 2,5 %.

Выводы. Исследованы реакции окисления спирта II озono-воздушной смесью в среде ацетатной кислоты при температуре 20 °C. Выявлено, что селективность окисления с α -СН-связи повышается в присутствии минеральных кислот.

Ключевые слова: левомецетин, l-(+)-трео-1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол, α -амино- α' -гидроксиметил-4-нитроацетофенон, окисление, озон, жидкая фаза.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 26–31

Ozonolysis of α -amino- α' -hydroxymethyl-4-nitroacetophenone in the liquid phase

G. A. Galstyan

Recent studies have shown that the existing problems on levomycetin synthesis can be solved involving ozone as technologically undiluted oxidant. It is known that during the industrial synthesis of levomycetin, 50% of intermediate 1-threo-1-(4-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol (I), namely 1-(+)-threo-1-(4-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol (II) is a waste which is not used. Therefore, the current proposals are to return intermediate II in the synthesis of levomycetin. On the first stage of such method secondary alcohol group is oxidized to carbonyl one. Then ketones are succumbed to racemization and recovery with further use in synthesis.

The purpose of this work is the study of 1-(+)-threo-1-(4-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol oxidation with the use of ozone-air mixture to produce α -amino- α' -hydroxymethyl-4-nitroacetophenone.

Materials and methods. As starting substances 1-(+)-threo-1-(4-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol (hereafter «alcohol») were used. Its oxidation with the help of ozone-air mixture in acetic acid and in the presence of mineral acids at 20 °C lead to α -amino- α' -hydroxymethyl-4-nitroacetophenone (hereafter «ketone») creation. The identification of the synthesized compounds was performed by IR spectroscopy. The determination of ketone III and 4-nitrobenzoic acid was reproduced on photoelectrocolorimetre. Ozone was generated in laboratory in a quiet ozonizer discharge of high voltage from the purified dry air. The determination of the concentration of ozone in the ozone-air mixture was carried out by spectrophotometry.

Results. The physical-chemical properties of the substance and its structure were confirmed by IR spectroscopy. We used the kinetic research methods. Studies have shown that the starting alcohol in acetic acid at 20 °C is oxidized with ozone indiscriminately, the main pro-oxidation products are ketone (35 %) and 4-nitrobenzoic acid (34.9 %). The selectivity of the oxidation is doubled (71.5 %) by oxidation in the presence of equimolar amounts of mineral acid (preferably hydrochloric acid). The content of 4-nitrobenzoic acid thus reduced to 2.5 %.

Conclusions. The reactions of the alcohol II oxidation with the help of ozone mixture in acetic acid medium at 20 °C have been researched. It has been revealed that the oxidation selectivity by α -CH bond increases in the presence of mineral acids.

Key words: chloramphenicol, 1-(+)-threo-1-(4-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol, α -amino- α' -hydroxymethyl-4-nitroacetophenone, oxidation, ozone, liquid phase.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 26–31

За умов промислового синтезу левоміцетину 50 % проміжного продукту d,l-трео-1-(4-нітрофеніл)-2-аміно-1,3-пропандіолу (I), тобто l-(+)-трео-1-(4-нітрофеніл)-2-аміно-1,3-пропандіолу (II), є відходом, що не використовується. З цього приводу є декілька пропозицій повернення II до синтезу левоміцетину, за якими спочатку окиснюють вторинну спиртову групу до карбонільної групи, а потім кетон, що одержали шляхом окиснення, піддають рацемізації та відновленню з дальшим використанням у синтезі [2,3]. Але низькі виходи по стадії окиснення, використання дорогого окисника (KMnO_4), утворення високотоксичних стічних вод, котрі важко утилізувати у випадку окиснення $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, не сприяють впровадженню у виробництво цих методів.

Дослідження останніх років показали, що наявні проблеми можуть бути вирішені залученням озону, технологічно зручного безбаластного окисника [4].

Мета роботи

Вивчити реакцію спирту II з озоном при температурі 20 °C у розчині льодяної ацетатної кислоти з метою одержання α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенону (III).

Матеріали і методи дослідження

Отримання кетону III. У скляну колонку з пористим дном для диспергування газу завантажували розчин 0,158 моль спирту II в льодяній ацетатній кислоті. За присутності еквімолекулярної кількості хлоридної кислоти та температурі 20 °C пропускали озono-повітряну суміш зі швидкістю 30 л . год⁻¹. У процесі окиснення реакційну

масу аналізували на вміст кетону III фотоколориметричним методом. Після завершення окиснення розчинник відганявся при температурі 40 °C і залишковому тиску 30 мм. рт. ст. Залишок обробляли 10 мл охолодженої до 2 °C води, осад кетону фільтрували, сушили в повітрі та визначали температуру плавлення (т. пл. 137–138 °C).

Ідентифікація кетону III. Ідентифікацію здійснювали методом ІЧ-спектроскопії (рис. 1). У спектрі спостерігаються характерні для нітрогрупи в ароматичному кільці смуги поглинання в області 1348, 1527 cm^{-1} ; смуга поглинання в області 3355 cm^{-1} належить до валентних коливань групи $-\text{NH}$, а в області 1690 cm^{-1} визначається смуга поглинання, що характерна для групи $-\text{C}=\text{O}$, котра пов'язана з ароматичним кільцем.

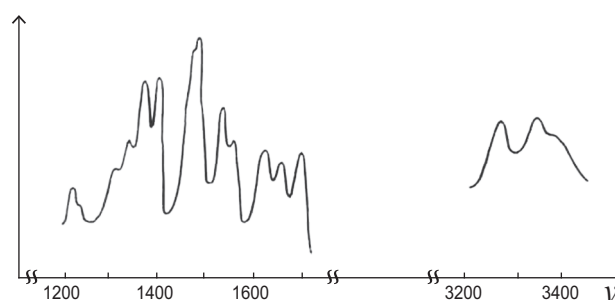


Рис. 1. ІЧ-спектр α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенону.

Визначення вмісту кетону III. Аналіз відтворювали на фотоелектроколориметрі. Пробу розчину кетону III, що аналізували, переносили в мірну колбу, об'єм довели до позначки спиртовим розчином луку. Оптичну густина вимірювали з появою сталого забарвлення та

за калібрувальним графіком розраховували вміст кетону III в реакційній масі.

Визначення вмісту 4-нітробензойної кислоти в кетоні III. Наважку сухого кетону III розчиняли в етиловому спирті, розчин, що одержали, титрували 0,1 Н розчином натрій гідроксиду до появи бурого забарвлення розчину.

Генерація озону. Озон генерували в лабораторному озонаторі в тихому розряді високого напруження з очищеного сухого повітря. Продуктивність по озону – $(1,5 \div 3) \cdot 10^{-3}$ моль \cdot л $^{-1}$ [1].

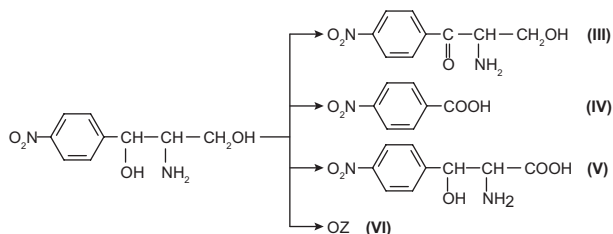
Визначення концентрації озону в озono-повітряній суміші здійснювали спектрофотометричним методом [1]. Для аналізу використовували електрофотометр із вмонтованою поточною кюветою з тефлону довжиною 0,1 м із вікнами з CaF₂. Зміну оптичної густини контролювали при $\lambda=254$ нм. Чутливість пристрою – $2 \cdot 10^{-7}$ моль \cdot л $^{-1}$. Концентрацію озону визначали за формулою

$$[O_3] = \frac{D}{\varepsilon \cdot L}, \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1},$$

де $[O_3]$ – концентрація озону, моль \cdot л $^{-1}$; D – оптична густина; ε – коефіцієнт екстинкції $\varepsilon=3030$ моль $^{-1}$ см $^{-1}$; L – довжина кювети, м.

Результати та їх обговорення

Дослідження показали, що озон реагує зі спиртом II у декількох напрямках: α - та α' -СН-зв'язках, аміногрупі та бензеновому кільцю:



де OZ – озоніди – продукти руйнування бензенового кільця.

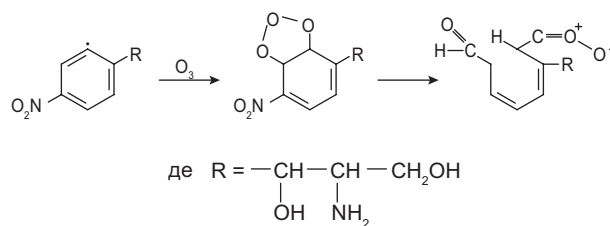
Окиснення за наведеними напрямками відбувається доволі невибірково: серед продуктів реакції ідентифіковано 35 % α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенону (III), 42,7 % 4-нітробензойної кислоти (IV), 14,2 % продуктів руйнування бензенового кільця (VI) та 8,1 % неідентифікованих продуктів кислотного характеру (наприклад, (V)).

Озоніди, а потім і продукти руйнування бензенового кільця утворюються за схемою Криге (схема 1) [5].

За науковими літературними даними [1,5], кетон III та 4-нітробензойна кислота можуть виникати за схемою 2.

У роботі [1] показано, що на першому етапі взаємодії озону зі спиртами утвориться гідротриоксид (VII) за умов гібридного переносу від субстрату до озону з наступним перегрупуванням іонної пари та утворенням гідротриоксиду внаслідок утворення ненапруженого шестичленного циклу (схема 3).

Схема 1



Гідротриоксид (VII) далі розкладається з утворенням кетону (III), який за умов дослідів перебуває у стані кето-енольної рівноваги (III \rightleftharpoons VIII). Енольна форма кетону є стабілізованою за наявності нітрогрупи у бензеновому кільці та внаслідок утворення внутрішньомолекулярного гідрогенного зв'язку між аміно- та гідроксильною групами (IX).

Стабілізована енольна форма реагує з озonom за подвійним зв'язком бічного ланцюга з утворенням 4-нітробензойної кислоти (IV).

Про наявність кето-енольної рівноваги в системі свідчать характерні смуги поглинання в електронному спектрі кетону (III): 1618; 3268 та 1690 см $^{-1}$. Перша належить до коливань подвійного зв'язку групи $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}-$, друга – до коливань HO-групи, що утворює внутрішньомолекулярний зв'язок з аміногрупою, третя характеризує поглинання групи C=O, що пов'язана з бензеновим кільцем.

Спирт II має у своїй структурі аміногрупу, котра, зазвичай, виявляє високу реакційну здатність у реакціях з озonom [5]. Аміногрупа окиснюється з утворенням N-оксидів або нітросполук [5]. Але відсутність у продуктах реакції речовин, що утворені при окисненні спирту (II) за аміногрупою, свідчить про її низьку активність в умовах реакції. Це стає зрозумілим, якщо відзначити, що першою стадією реакції вільної аміногрупи з озonom є:



швидкість якої залежить від здатності одного з електронів атома нітрогену змішуватися в бік озону [5]. Втім, за умов, коли аміногрупа утворює гідрогенний зв'язок із гідроксильною групою, природно, така здатність повинна суттєво зменшуватися.

Селективність окиснення спирту (II) до кетону (III) значно підвищується у присутності мінеральних кислот. Основним продуктом реакції за цих умов є кетон (III), а вміст 4-нітробензойної кислоти суттєво знижується (табл. 1). Оптимальною концентрацією хлоридної кислоти є 0,158 моль \cdot л $^{-1}$ (еквімолекулярне співвідношення спирт-кислота), за цих умов утворюється кетон (III) з виходом 71,2 %, вміст 4-нітробензойної кислоти – 2,5 %. Аналогічні результати одержані й у присутності інших мінеральних кислот (табл. 1).

Відзначене вище супроводжується змінами в ІЧ-спектрі кетону (III). За присутності хлоридної кислоти сильно зменшується інтенсивність поглинання валентних

Таблиця 1. Вплив природи мінеральної кислоти на процес накопичення α -аміно- α' -гідроксиметил-4-нітроацетофенону
 $[ArH]_0 = 0,158$; $[O_3]_0 = 0,5 \cdot 10^{-3}$ моль·л $^{-1}$; $V_r = 30$ л·год $^{-1}$; $t = 20$ °C

| Мінеральні кислоти | $[HX]_0$, моль·л $^{-1}$ | r_0 кетону, моль(л·с) $^{-1} \cdot 10^5$ | Вихід кетону, % |
|--------------------------------|---------------------------|--|-----------------|
| – | – | 1,75 | 35,0 |
| HCl | 0,158 | 4,42 | 71,2 |
| HNO ₃ | 0,158 | 2,20 | 68,0 |
| H ₂ SO ₄ | 0,098 | 4,18 | 70,0 |
| H ₂ SO ₄ | 0,158 | 3,41 | 64,0 |
| H ₃ PO ₄ | 0,158 | 1,18 | 45,0 |
| H ₃ PO ₄ | 0,415 | 2,97 | 65,0 |

Схема 2

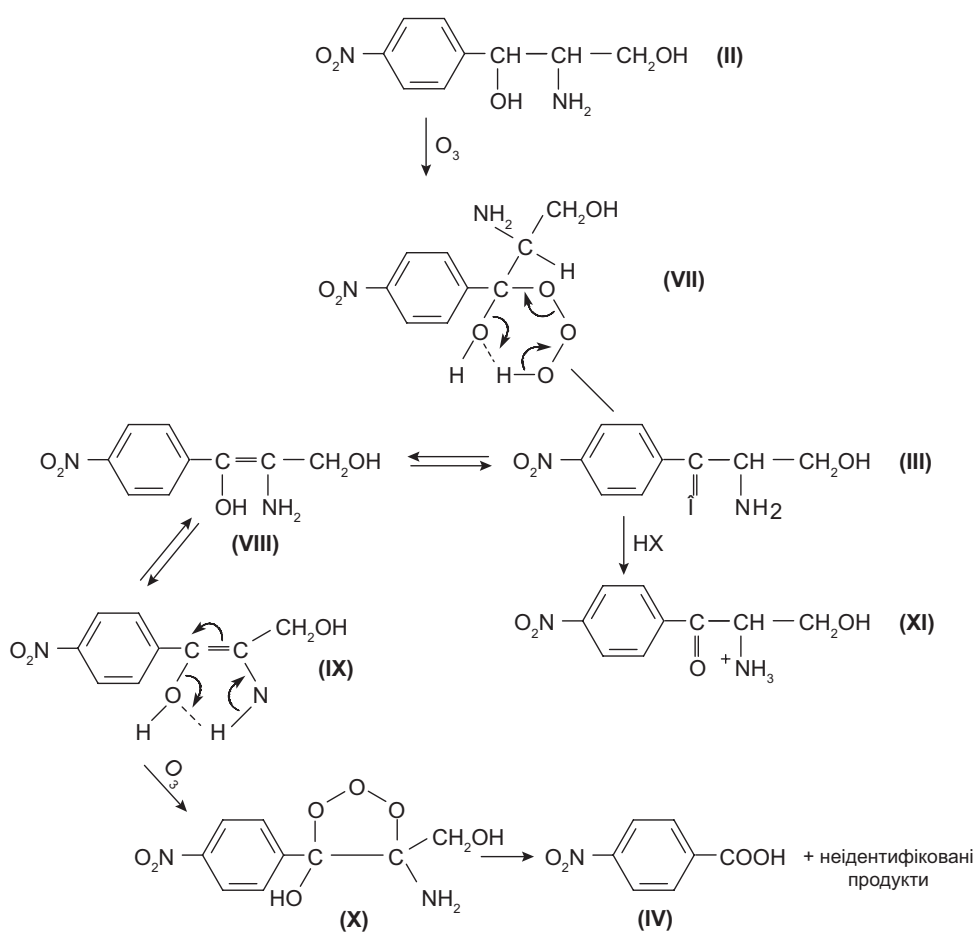
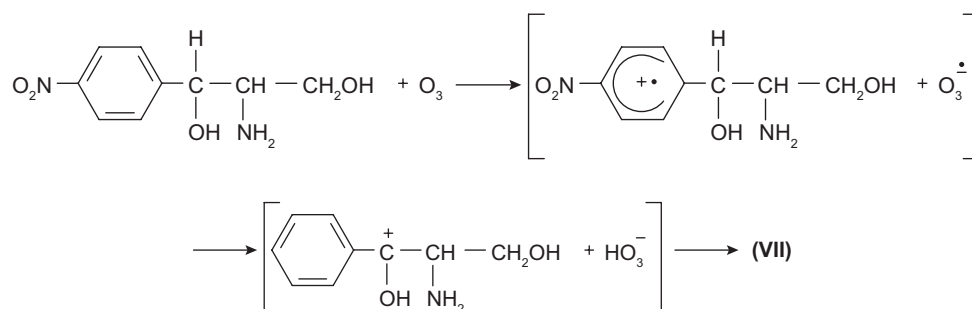


Схема 3



коливань —C=C— в області 1618 см^{-1} , а також зникає смуга поглинання в області 3268 см^{-1} , котра характерна для групи —OH , що утворює внутрішньомолекулярний гідрогенний зв'язок з аміногрупою.

Звідси випливає, що за присутності мінеральної кислоти енольна форма кетону (VIII) дестабілізується внаслідок протонування аміногрупи (XI). Поява позитивного заряду на атомі нітрогену запобігає утворенню внутрішньомолекулярного зв'язку між гідроксильною та аміногрупами, який стабілізує енольну форму кетону. Зміщення рівноваги у бік утворення кетоформи блокує дальше окиснення кетону через енол.

Механізм реакції змінюється у присутності надлишку мінеральної кислоти. При концентрації мінеральної кислоти вище за еквімолекулярний вміст кетону III в продуктах реакції зменшується, а 4-нітробензойної кислоти – підвищується (рис. 2).

Ці спостереження пояснюються протонуванням озону в середовищі сильних кислот, що супроводжується підсиленням його електрофільних властивостей [5], тобто його окиснювальної здатності. За цих умов кетоформа кетону (III) може окиснюватись за схемою 4.

Отже, при окисненні спирту II у присутності мінеральної кислоти спостерігаються дві концентраційні області: доеквімолекулярна та післяеквімолекулярна: в першій аміногрупа протонується, що призводить до зміщення кето-енольної рівноваги в бік утворення кетоформи, вихід кетону III сягає 71,5%, а вміст 4-нітробензойної кислоти в продуктах реакції не перевищує 2,5%; у другій концентраційній області поряд із протонуванням NH_2 -групи підсилюється електрофільний характер озону внаслідок його протонування, у продуктах реакції підвищується вміст 4-нітробензойної кислоти.

Висновки

1. Досліджено реакцію окиснення спирту II озоноповітряною сумішшю в середовищі ацетатної кислоти при температурі $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Показано, що за цих умов озон невибірково окиснює спирт II за α - та α' -СН-зв'язками, аміногрупі та бензеновому кільцю. Вихід кетону III не перевищує 35%, при цьому утворюється 4-нітробензойна кислота з виходом 34,9%.

2. Виявлено, що селективність окиснення за α -СН-зв'язком підвищується в присутності мінеральних кислот: наявність еквімолекулярної кількості хлоридної кислоти забезпечує вихід кетону III 71,5%, при цьому вміст 4-нітробензойної кислоти у продуктах реакції знижується до 2,5%.

Перспективи подальших досліджень. Результати, що одержані при озонуванні спирту II, є економічно привабливішими порівняно з відомими методами окиснення, а екологічна чистота озону створює передумови щодо розробки маловідходної технології повернення у виробництво спирту II.

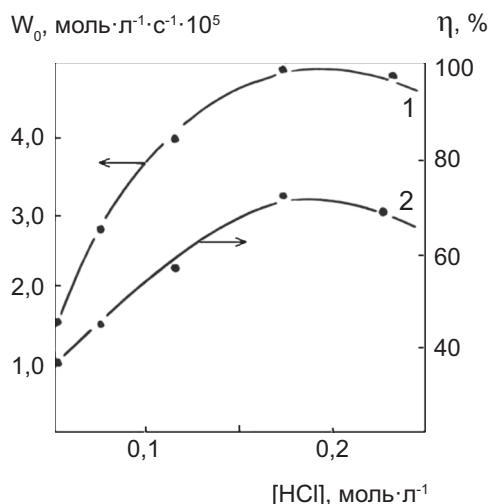
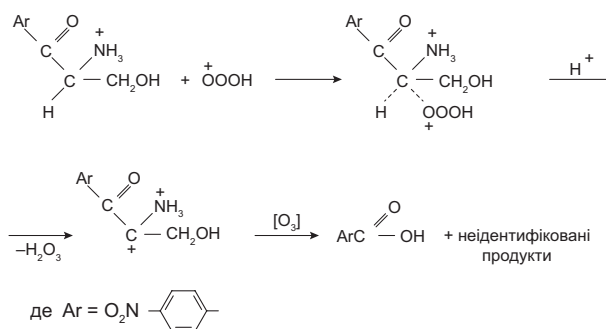


Рис. 2. Вплив хлоридної кислоти на швидкість накопичення (1) і вихід (2) кетону III

[спирт II]₀ = 0,158; [O₃]₀ = 0,5·10⁻³·л⁻¹; швидкість подачі газової суміші – 30 л·год⁻¹; t = 20 °С.

Схема 4



Список літератури

- [1] Разумовський С.Д. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками / С.Д. Разумовський, Г.А. Галстян, М.Ф. Тюпало. – Луганськ : Видавництво СУДУ, 2000. – 318 с.
- [2] Шемякин М.М. Исследования по химии хлорамидетина. Рацемизация /-трео-1-(п-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиола / М.М. Шемякин // ДАН СССР. – 1954. – Т. 94. – №2. – С. 257–259.
- [3] Alberti C.C. Racemizzazione degli α -acetilamino-p-introssipropiofenoni scstituiti / C.C. Alberti // Gazz. Chim. Ital. – 1954. – Т. 84. – №5–6. – P. 512–518.
- [4] Галстян Г.А. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озном / Г.А. Галстян, Н.Ф. Тюпало, А.Г. Галстян – Луганск : Издательство ВНУ, 2009. – 415 с.
- [5] Галстян Г.А. Озон и его реакции с ароматическими соединениями в жидкой фазе / Г.А. Галстян, Н.Ф. Тюпало, С.Д. Разумовский – Луганск : Издательство ВНУ, 2004. – 272 с.

References

- [1] Razumovskyi, S. D., Halstian, H. A., & Tiupalo, M. F. (2000) *Ozon ta yoho reaktsii z alifatychnymy spolukamy [Ozone and its reactions with aliphatic compounds]*. Luhansk. [in Ukrainian].

- [2] Shemyakin, M. M. (1954) Issledovaniya po khimii khloram-icetina. Ratsemizaciya l-treo-1-(p-nitrofenil)-2-dikhloracetil-amino-1,3-propandiola [Studies in Chemistry hloramytsetyna. Ratsemyzatsyya l-threo-1-(p-nytrofenyl)-2-dyhloratsetyl-amyno-1,3-propandyola]. *DAN SSSR*, 94(2), 257–259. [in Russian].
- [3] Alberti, C. C. (1954) Racamissazione degli α -acetilamino-p-introssipropiofenoni scstituiti. *Gazz. Chim. Ital.*, 84(5–6), 512–518.
- [4] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Galstyan, A. G. (2009) *Zhidkofaznoe kataliticheskoe okislenie aromaticeskikh soedinenij ozonom [Liquid-phase catalytic oxidation of aromatic compounds with ozone]*. Lugansk. [in Ukrainian].
- [5] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Razumovskij, S. D. (2004) *Ozon i ego reakcii s aromaticeskimi soedineniyami v zhidkoj faze [Ozone & its reaction with aromatic compounds in liquid-phase]*. Lugansk. [in Ukrainian].
-

Відомості про автора:

Галстян Г. А., д-р хім. наук, професор, зав. каф. хімічних і фармацевтичних технологій, Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, Інститут хімічних технологій, м. Рубіжне, Україна.

Сведения об авторе:

Галстян Г. А., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. химических и фармацевтических технологий, Восточноукраинский национальный университет имени Владимира Даля, Институт химических технологий, г. Рубежное, Украина.

Information about author:

Galstyan G. A., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Chemical and Pharmaceutical technologies, Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, Institute of chemical technologies, Rubizhne, Ukraine.

E-mail: tov@iht.lg.ua

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 10.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 24.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2017



УДК 615.453.62:615.071:615.072
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93434

К. С. Бурдак¹, Т. Г. Ярних², М. І. Борщевська¹

Розробка технології одержання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату

¹ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна, ²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Під час розробки лікарського засобу потрібно враховувати низку ключових моментів. Адже метою фармацевтичної розробки є не тільки створення ефективного та безпечного препарату, а й організація відповідних умов виробничого процесу, що забезпечували б його відтворюваність. Вибір оптимального складу лікарського засобу та розробка технології дає можливість встановити інтервал допустимих значень параметрів процесу та складових рецептури, дотримання яких гарантує відповідність кінцевого продукту вимогам специфікації [7].

Мета роботи – розробити технологію отримання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату, котрі вкриті плівковою оболонкою, що відповідає заданій специфікації.

Матеріали та методи. Під час розробки технології отримання таблеток використали способи вологої, структурної та сухої грануляції. У приготованих сумішах визначали насипну густину, плинність і кут відхилення. Готовий препарат аналізували за всіма показниками згідно зі специфікацією, в тому числі досліджували такі параметри, як розпадання, розчинення, стираність і стійкість до роздавлювання.

Результати. Розроблена технологія та підібрані оптимальні умови одержання препарату на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату. Визначені критерії оптимізації: сипучість, насипна густина маси для таблетування, а також стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання готових таблеток. Критичним показником є вологість субстанції, котра впливає на якість продукції, потребує відповідних умов виробництва.

Висновки. На основі вивчення впливу відносної вологості та зусилля пресування на вказані вище показники встановили, що найраціональнішим методом одержання таблеток є таблетування з попереднім гранулюванням (брикетуванням) маси. Фізико-хімічними (сипучість, насипна густина, кут відхилення) та технологічними (стійкість до роздавлювання, стираність, розчинення та розпадання) методами досліджень доведено, що ця технологія дає змогу одержати таблетки, які повністю відповідають вимогам специфікації на таблетки, що покриті кишковорозчинною оболонкою.

Ключові слова: адеметіонін 1,4-бутандисульфонат, пряме пресування, грануляція, вологість.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 32–36

Разработка технологии получения таблеток на основе адеметионин 1,4-бутандисульфоната

Е. С. Бурдак, Т. Г. Ярных, М. И. Борщевская

При разработке лекарственного средства нужно учитывать ряд ключевых моментов. Целью фармацевтической разработки является не только создание эффективного и безопасного препарата, но и организация соответствующих условий производственного процесса, обеспечивающих его воспроизводимость. Выбор оптимального состава лекарственного средства и разработка технологии позволяет установить интервал допустимых значений параметров процесса и составляющих рецептуры, соблюдение которых гарантирует соответствие конечного продукта требованиям спецификации [7].

Цель работы – разработать технологию получения таблеток на основе адеметионин 1,4-бутандисульфоната, покрытых плёночной оболочкой, которая соответствует заданной спецификации.

Материалы и методы. При разработке были использованы способы влажной, структурной и сухой грануляции. В приготовленных смесях определяли насыпную плотность, текучесть и угол откоса. Готовый препарат анализировали по всем показателям согласно спецификации, в том числе исследовались такие параметры, как распадаемость, растворение, истираемость и устойчивость к раздавливанию.

Результаты. Была разработана технология и подобраны оптимальные условия получения препарата на основе субстанции адеметионин 1,4-бутандисульфоната. Определены критерии оптимизации: сыпучесть, насыпная плотность массы для таблетирования, а также устойчивость к раздавливанию, истираемость и распадаемость готовых таблеток. Критическим показателем является влажность субстанции, которая влияет на качество продукции и требует соответствующих условий производства.

Выводы. На основе изучения влияния относительной влажности и силы прессования на указанные выше показатели установлено, что наиболее рациональным методом получения таблеток является таблетирование с предшествующим гранулированием (брикетирование) массы. Физико-химическими (сыпучесть, насыпная плотность, угол откоса) и технологическими (устойчивость к раздавливанию, истираемость, растворение и распадаемость) методами исследований доказано, что данная технология позволяет получить таблетки, которые полностью соответствуют требованиям спецификации на таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Ключевые слова: адеметионин 1,4-бутандисульфонат, прямое прессование, грануляция, влажность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 32–36

Development of the technology of tablets on the basis of ademetonine 1,4-butanedisulfonate

K. S. Burdak, T. G. Yarnyh, M. I. Borshchevska

During medicinal product development a lot of key points should be taken into consideration. The purpose of pharmaceutical development is not only the creation of effective and safe preparation but also the organization of appropriate conditions for the process of production that could provide its recovery rate.

The choice of optimized composition for medicinal product and the development of technology help to define the interval of allowed parameters' values of the process and subcomponents of the recipe, following of which guarantees correspondence of the final product to the specification limit [7].

Objective. To develop technology for the production of film-coated tablets based on 1,4-ademetionine butanedisulfonate, which corresponds to the given specification.

Materials and methods. Wet and dry granulation structure was used in the development of methods. Bulk density, flow ability and the angle of deflection were determined in the prepared mixtures. Formulation was analyzed in all parameters according to the specifications, including the examination of options such as decay, dissolution, abrasion and crush resistance.

Results. The technology and definitive conditions for preparation on the basis of the ademetionine 1,4-butanedisulfonate substance were created and selected. Next criteria of optimization have been defined: flow ability, bulk density for performing and also crush resistance, friability and disintegration of ready pills. Critical value is humidity of the substance that influences the quality of the production and requires appropriate production conditions.

Conclusions. On the basis of studying of the influence of relative degree of humidity and pressing efforts on the factors that were mentioned above it was established that the most rational method of getting the pills is performing with previous granulation of a mass. By means of physical-chemical (flow ability, bulk density, angle of deviation) and technological (resistance to crushing, abrasion, dissolution and disintegration) research methods, it was proved that this technology allows to obtain tablets that are fully compliant with specifications for the tablets covered with an enteric coating.

Key words: 1,4-ademetionine butanedisulfonate, direct compression, granulation, humidity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 32–36

Серед амінокислот, що використовуються як гепатопротектори, найчастіше застосовують амінокислоту метіонін та її активну форму адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін). Експериментальні та клінічні дослідження застосування адеметіоніну свідчать про його безсумнівну ефективність не лише в лікуванні захворювань печінки, а і як антидепресанту. Зазвичай терапія гепатопротекторами – процес довготривалий, тому форма приймання препарату повинна бути не тільки ефективною, а й простою та зручною у використанні, не потребувати умов стерильності. Забезпечити це може використання таблетованих лікарських засобів, технологія котрих постійно розвивається, вдосконалюється [1].

Невіддільною частиною розроблення препарату є вибір оптимального складу лікарського засобу та розробка технології його одержання. Найраціональніший та економічно вигідний спосіб отримання таблеток – спосіб прямого пресування, оскільки з технологічного процесу виключається чимала кількість додаткових стадій [3].

Через те, що діюча речовина препарату – адеметіонін 1,4-бутандисульфат – являє собою дрібнодисперсний гігроскопічний порошок, що володіє низькою сипучістю та поганою здатністю до пресування, а його кількість у препараті становить майже 90% від маси ядра, то одержання якісного продукту на основі цієї субстанції – складний багатоетапний процес, який залежить від шляху отримання маси для таблетування [1]. Маса для таблетування повинна мати певний фракційний склад, задовільну насипну густину, хорошу плинність, достатню здатність до пресування та необхідну вологість. Раніше, в результаті лабораторних напрацювань, встановили оптимальний склад таблетки-ядра на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату та плівкового покриття [5].

Розробка оптимальної технології одержання таблеток, які б повністю задовольняли поставлені вимоги, містить підбір не лише раціонального способу отримання, а й належних умов виробництва. Експериментально встанов-

лено, що оптимальними умовами одержання таблеток є вологість, не вища за 20%, і температура 20 °C [1].

Мета роботи

Розробити технологію отримання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату, що вкриті плівковою оболонкою, котра відповідає заданій специфікації.

Матеріали і методи дослідження

Під час розробки використали способи вологої, структурної та сухої грануляції. Волога грануляція включала такі етапи: змішування компонентів, приготування розчину зволожувача, гранулювання, сушка та обпудрювання, таблетування й покриття. Гранулювання здійснювали за допомогою змішувача-гранулятора Glatt TMG 1. Щодо структурної грануляції, то стадії цього методу є аналогічними вказаним вище, єдина відмінність у тому, що сам процес гранулювання здійснили в сушці псевдозрідженого шару Mini-Glatt.

Ще одним способом укрупнення дрібнодисперсного порошку для покращення його здатності до пресування є суха грануляція. Цей метод включає такі стадії: змішування компонентів, гранулювання, подрібнення, просіювання та обпудрювання [4]. Процес грануляції здійснювався двома способами: брикетування та компактування. Компактування виконали за допомогою компактера-гранулятора Powtec RCC 100 x 20 (Pharma) за таких умов: тиск 110–200 бар, частота обертання зворушувача – 30,0 об./хв, частота обертання роликів пресу – 8,0 об./хв, діаметр отворів сита – 1,25 мм, частота обертання ротора 40–50 об./хв. Брикетування здійснили на таблетковому пресі Korsch XL 100 прес-інструмент з довжиною пуансонів $22,7 \pm 0,1$, шириною – $11 \pm 0,1$, копір наповнення № 14, зусилля пресування – 15–20 кН. Таблетки подрібнювали через фрикційне роторне сито з діаметром отворів 2,0 мм, гранули, що одержали, просіювали через сито з діаметром 1,20 мм.

У приготованих сумішах визначали насипну густина (ДФУ 2.9.15.), плинність і кут відхилення (ДФУ 2.9.16.). Дослідження проводили за допомогою тестера для визначення насипного об'єму та щільності – Erweka SVM 202; визначення сипучості порошків – Erweka GT. Готовий препарат аналізували за всіма показниками згідно зі специфікацією, зокрема досліджували такі параметри, як розпадання (ДФУ 2.9.1.) та розчинення (ДФУ 2.9.3. (метод В) [2].

Таблетування обох зразків виконували на лабораторному таблетковому пресі Korsch XL 100, прес-інструмент із довжиною пуансонів $18,7 \pm 0,1$, шириною $8,6 \pm 0,1$, копір наповнення № 14, зусилля пресування – 15–25 кН.

Таблетки-ядра, що одержали, досліджували за показниками: розпадання (ДФУ 2.9.1.) за допомогою приладу ERWEKA ZT 72, стираність (ДФУ 2.9.7.) – за допомогою приладу ERWEKA PAR 220, стійкість до роздавлювання (ДФУ 2.9.8.) – за допомогою приладу ERWEKA TBH 525 WTD.

Оскільки у складі препарату наявна вологочутлива субстанція, наступним етапом було нанесення плівкової оболонки для захисту активного фармацевтичного інгредієнта та забезпечення кишковорозчинного ефекту. Покриття здійснювали на лабораторній установці GPMC I mini (Glatt), параметри процесу були ідентичними для обох зразків.

У таблетках, що вкриті плівковою оболонкою, визначали тривалість «розпадання» та «розчинення» за допомогою приладу ERWEKA DT1614.

Результати та їх обговорення

Спостереження під час вологої та структурної грануляції показали, що при контакт з розчином зволожувача або зі звичайною водою маса для таблетування комкувалась, утворювала грудки та налипала, що, своєю чергою, унеможливило ані далі пресування цього грануляту, ані визначення його фармако-технологічних показників. Такі технології не підходять для цієї субстанції, тому нижче представлені результати, котрі одержані під час вивчення властивостей грануляту (табл. 1), що отриманий шляхом компактування (зразок № 1) і брикетування (зразок № 2), а також таблеток на їхній основі (табл. 2, 3).

Таблиця 1. Фізичні характеристики маси для таблетування

| Показник якості | Зразок № 1 (компактування) | Зразок № 2 (брикетування) |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|
| Сипучість, г/с | $0,198 \pm 4,81\%$ | $0,2 \pm 3,0\%$ |
| Кут відхилення, ° | $37,6 \pm 0,55\%$ | $35,0 \pm 0,40\%$ |
| Насипна густина, г/мл | 0,63 | 0,75 |

Таблиця 2. Фармако-технологічні показники таблетки-ядра

| Показник якості | Вимоги | Зразок № 1 (компактування) | Зразок № 2 (брикетування) |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Розпадання, хв | Не більше ніж 15 хв | 9 хв | 7 хв |
| Стираність, % | Не більше ніж 1,0 % | 0,01 % (спостерігалися сколи) | 0% |
| Стійкість до роздавлювання, Н | 182–332 | 223–277 | 225–293 |

Як видно із *таблиці 1*, сипучість, кут відхилення та насипна густина зразків № 1 і 2 майже однакові. Це свідчить про те, що суха грануляція дає змогу отримати масу для таблетування з задовільними фармако-технологічними показниками.

На наступному етапі роботи необхідно було з обох гранулятів одержати таблетки та порівняти властивості як отриманих ядер, так і готового продукту.

Механічна міцність таблетки визначає її збереження (цілісність) під час внутрішньоцехових перевезень, фасування, транспортних перевезень, зберігання тощо. Методи визначення стійкості до роздавлювання таблеток різноманітні й можуть бути розділені на групи: 1) визначення механічної міцності на стискання при горизонтальному або вертикальному положенні таблетки; 2) визначення механічної міцності за стиранням таблеток [6].

У *таблиці 2* представлені результати визначення фармако-технологічних показників таблеток-ядер. Як бачимо, таблетки, що одержані з грануляту № 1, розпадаються довше на 2 хв, хоча стійкість до роздавлювання як один із параметрів, що може вплинути на розпадання, в обох зразках однакова. Крім того, у процесі визначення стираності на досліджуваних зразках № 1 спостерігались механічні пошкодження.

Розпадання таблеток, зазвичай, визначається за швидкістю їхнього механічного руйнування або розчинення у воді, розчині кислоти хлористоводневої або штучному (а іноді й натуральному) шлунковому або кишковому соку.

Для кишковорозчинних таблеток передбачені тести розпадання та розчинення у середовищах кислоти хлористоводневої та фосфатного буфера.

За ДФУ розпадання таблеток, що не покриті оболонками, визначається у воді при температурі 37 ± 2 °С і має не перевищувати 15 хв. Таблетки, що вкриті кишковорозчинною оболонкою, не повинні розпадатися протягом 2 годин в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та розпадатися в фосфатному буферному розчині рН 6,8 Р не довше ніж за 30 хвилин.

У *таблиці 3* представлені результати, котрі одержані під час вивчення розпадання та розчинення. Як бачимо, таблетки, що отримані із маси зразка № 1, не задовольняють вимоги розпадання у фосфатному буфері.

Таблиця 3. Фармако-технологічні показники таблетки на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату, що вкрита плівковою оболонкою

| Показник якості | Вимоги ДФУ 2.9.1. та ДФУ 2.9.3. (метод В) | Зразок № 1 (компактування) | Зразок № 2 (брикетування) |
|--|---|----------------------------|---------------------------|
| Розпадання, хв | | | |
| У 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої | Відсутність дії протягом 2 год | Витримує | Витримує |
| У фосфатному буферному розчині рН 6,8 | Не більше ніж 30 хв | 40 хв | 20 хв |
| Розчинення | | | |
| У 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої | ≤10 % діючої речовини | 0,2 % | 0,1 % |
| У фосфатному буферному розчині рН 6,8 | ≥75 % діючої речовини | 94 % | 94 % |

З наведених вище результатів видно, що маса для таблетування, котра одержана методом брикетування, дає можливість отримати таблетки, які задовольняють встановлені критерії тестів «розпадання» та «розчинення».

Дослідження свідчать, що найоптимальнішим методом одержання таблеток на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату є таблетування з попереднім брикетуванням маси та покриття таблеток-ядер кишковорозчинною оболонкою. Це дасть змогу одержати якісний препарат із задовільними фармако-технологічними показниками для дальшого вивчення стабільності цього лікарського засобу.

Висновки

1. Встановили, що найоптимальнішим методом одержання таблеток-ядер на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату є таблетування з попереднім гранулюванням (брикетуванням) маси.

2. Фізико-хімічними (сипучість, насипна густина, кут відхилення) та технологічними (стійкість до роздавлювання, стираність, розчинення та розпадання) методами досліджень доведено, що така технологія дає можливість одержати таблетки, які повністю відповідають вимогам специфікації на таблетки, що покриті кишковорозчинною оболонкою.

Список літератури

- [1] Бурдак К.С. Теоретичне вивчення підходів до створення твердих лікарських засобів на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату / К.С. Бурдак, Т.Г. Ярних, М.І. Борщевська // Ліки України плюс. – 2015. – №1. – С. 6–8.
- [2] Державна фармакопея України. – Харків : PIPEG, 2001. – Вид. 1. – 532 с.
- [3] Тодорашко А. Технологические аспекты фармацевтической разработки лекарственных средств [Электронный ресурс] / А. Тодорашко // Аптека. – 2013. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.apteka.ua/article/253606>.
- [4] Allen L. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems / L. Allen, H. Ansel. – Philadelphia-Baltimore-NY, 2014. – 794 p. – (Wolters Kluwer).
- [5] Burdak K. Development of the composition of enteric coated tablets based on ademetionine 1,4-butanedisulfonate / K. Burdak, T. Yarnyh, M. Borshchevska, I. Yanchuk // Вісник фармації. – 2016. – №2. – P. 28–31.
- [6] Podczek F. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets – from empiricism to science / F. Podczek // International journal of pharmaceutics. – 2012. – №436. – P. 214–232.
- [7] Osakwe O. Pharmaceutical Formulation and Manufacturing Development: Strategies and Issues / O. Osakwe // Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization. – 2016. – (Academic press). – P. 169–187.

References

- [1] Burdak, K., Yarnyh, T., & Borschevska, M. (2015) Teoretychne vuvchennia pidkhodiv do stvorennia tverdikh likarskykh zasobiv na osnovi substansii ademetionin 1,4-butandisulfonatu [Theoretical Study Approach to Creating Hard Drugs on the Basis of the Substance Ademetionine 1,4-Butanedisulfonate]. *Liky Ukrainy plus*, 1, 6–8. [in Ukrainian].
- [2] (2001). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vyd. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] Todorashko, O. (2013) Tekhnologicheskie aspekty farmacevtycheskoj razrabotki lekarstvennykh sredstv [Technological aspects of pharmaceutical drug development]. *Apteka*. Retrieved from: <http://www.apteka.ua/article/253606>. [in Ukrainian].
- [4] Allen, L. (2014) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia-Baltimore-NY: Wolters Kluwer.
- [5] Burdak, K., Yarnyh, T., Borshchevska, M., & Yanchuk, I. (2016) Development of the composition of enteric coated tablets based on ademetionine 1,4-butanedisulfonate. *Visnyk farmacii*, 2, 28–31. [in Ukrainian].
- [6] Podczek, F. (2012) Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets – from empiricism to science. *International journal of pharmaceutics*, 436(1–2), 214–232. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.059.
- [7] Osakwe, O. (2016) *Pharmaceutical Formulation and Manufacturing Development: Strategies and Issues. Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization*. *Academic press*, 169–187. doi: 10.1016/B978-0-12-802220-7.00008-9.

Відомості про авторів:

Бурдак К. С., аспірант без відриву від виробництва Національного фармацевтичного університету, м. Харків, фахівець департаменту з біотехнології, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Ярних Т. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Борщевська М. І., д-р фарм. наук, професор, керівник департаменту з біотехнології, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Бурдак Е. С., аспирант без отрыва от производства Национального фармацевтического университета, г. Харьков, специалист департамента по биотехнологии, ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Ярных Т. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Борщевская М. И., д-р фарм. наук, профессор, руководитель департамента по биотехнологии, ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Information about the authors:

Burdak K. S., Aspirant, National University of Pharmacy, Kharkiv, specialist of the Department of Biotechnology JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine.

Yarnyh T. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Borshchevska M. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biotechnology JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine.

E-mail: katya_ka@ukr.net

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 22.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 30.01.2017



УДК: 615.071: 615.465.1: 616-006.04.
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93448

О. В. Стадніченко¹, Ю. М. Краснопольський², Т. Г. Ярних¹

Вплив концентрації ліпідів на ступінь інкапсуляції та розмір часток при розробці ліпосомальної форми іринотекану

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна,

²Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Україна

Мета роботи – дослідження впливу концентрації ліпідів на розмір часток і ступінь інкапсуляції при створенні ліпосом з іринотеканом.

Матеріали та методи. У роботі використовували створення ліпосом методом «хімічного градієнта» у різновиді «градієнта рН» із внутрішнім буфером на основі цитрату амонію із рН 2,5. Отримана ліпідна плівка з дальшою гомогенізацією емульсії методом високого тиску на гомогенізаторі Microfluidics Microfluidizer M-110P. Градієнт створювали методом ультрафільтрації на установці «Minim 2» фірми PALL. Використовували ультрафільтраційні касети із верхньою межею відсікання 30 кДа. Вимірювали ступінь інкапсуляції за допомогою розробленої ВЕРХ методики у варіанті гель-хроматографії на приладі Shimadzu LC-20. Розмір часток вимірювали методом лазерної дифракції на приладі Malvern Instruments «Zetasizer Nano ZS».

Результати. Для приготування ліпосом використовували постійне співвідношення при варіації загальної концентрації ліпідів. Співвідношення ліпідів під час експерименту становило: фосфатидилхолін/холестерин 80/20 % масових. Досліджені загальні концентрації від 10 мг/мл до 30 мг/мл. Кількість циклів екструзії становила від 3 циклів при 1500 атм для концентрації 10 мг/мл, до 17 циклів при 1500 атм для концентрації 30 мг/мл. При цьому показано, що при концентрації ліпідів, починаючи з 25 мг/мл, в емульсії наявні частки більше ніж 5000 нм, від яких неможливо позбавитися методом гомогенізації.

Висновки. Доведено, що найоптимальнішою з точки зору технології та кінцевих характеристик ліпосом є концентрація ліпідів 20 мг/мл. Ступінь інкапсуляції при цьому становив $82 \pm 0,98$ %, розмір ліпосом – 106 нм, частки більше ніж 5000 нм відсутні.

Ключові слова: ліпосоми, іринотекан, ліпідний бішар, фосфатидилхолін, холестерин, гомогенізація методом високого тиску.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 37–41

Влияние концентрации липидов на инкапсуляцию и размер частиц при разработке липосомальной формы иринотекана

А. В. Стадниченко, Ю. М. Краснопольский, Т. Г. Ярных

Цель работы – исследование влияния концентрации липидов на размер частиц и степень инкапсуляции при создании липосом с иринотеканом.

Материалы и методы. В работе использовали получение липосом методом «химического градиента» в разновидности «градієнта рН» с внутренним буфером на основе цитрата аммония с рН 2,5. Получена липидная плёнка с дальнейшей гомогенизацией эмульсии методом высокого давления на гомогенизаторе Microfluidics Microfluidizer M-110P. Градиент создавали методом ультрафильтрации на установке «Minim 2» фирмы PALL. Использовали ультрафильтрационные кассеты с верхним пределом отсечения 30 кДа. Измеряли степень инкапсуляции с помощью разработанной ВЭЖХ методики в варианте гель-хроматографии на приборе Shimadzu LC-20. Размер частиц измеряли методом лазерной дифракции на приборе Malvern Instruments «Zetasizer Nano ZS».

Результаты. Для приготовления липосом использовали постоянное соотношение при варьировании общей концентрации липидов. Соотношение липидов во время эксперимента составило фосфатидилхолин/холестерин 80/20 % массовых. Были исследованы общие концентрации от 10 мг/мл до 30 мг/мл. Количество циклов экструзии составило от 3 циклов при 1500 атм для концентрации 10 мг/мл до 17 циклов при 1500 атм для концентрации 30 мг/мл. При этом показано, что при концентрации липидов, начиная с 25 мг/мл, в эмульсии имеются частицы более 5000 нм, от которых невозможно избавиться методом гомогенизации.

Выводы. Доказано, что оптимальной с точки зрения технологии и конечных характеристик липосом является концентрация липидов 20 мг/мл. Степень инкапсуляции составила $82 \pm 0,98$ %. Размер липосом при этом составил 106 нм, частицы более 5000 нм отсутствовали.

Ключевые слова: липосомы, иринотекан, липидный бислой, фосфатидилхолин, холестерин, гомогенизация методом высокого давления.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 37–41

Influence of lipid concentration on encapsulation and particle size in the development of liposomal irinotecan

A. V. Stadnichenko, Yu. M. Krasnopolsky, T. G. Yarnykh

Purpose. The influence of lipid concentration on encapsulation of the active substance and nanoparticle size was necessary to investigate for the creation of liposomal irinotecan form.

Materials and methods. We used “chemical gradient” method for liposomes formulation, in the variety of “pH gradient”. Ammonium citrate at pH 2.5 was used as internal buffer. Lipid film was obtained by evaporation technics with further high pressure homogenization with Microfluidics Microfluidizer M-110P apparatus. “Chemical gradient” was created by ultrafiltration, with “Minim 2” apparatus. Ultrafiltration cartridge with an upper cut-off 30 kDa was used. Encapsulation was measured using HPLC methods developed in variant

of gel chromatography, with Shimadzu LC-20 instrument. The particle size was measured by laser diffraction method with the "Zetasizer Nano ZS" instrument.

Results. Constant lipid ratio with varying of total lipid concentration was applied for the preparation of liposomes. The ratio of lipids in the experiment was a phosphatidylcholine / cholesterol 80/20 % by weight. A total concentration was investigated in range from 10 mg/ml to 30 mg/ml. The number of extrusion cycles consisted from 3 cycles at 1500 bar, in case of 10 mg/ml concentration, to 17 cycles at 1500 bar, in case of 30 mg/ml concentration.

Conclusions. It was shown that the lipid concentration from 25 mg/ml led to particles formation with size more than 5000 nm, and it was not possible to reduce them by high pressure homogenization method. It was proven that the most optimal, in terms of technology and the final characteristics of liposomes, were lipids in concentration 20 mg/ml. The degree of encapsulation in this case was 82 ± 0.98 %. The size of the liposomes was 106 nm, 5000 nm particles were absent.

Key words: liposomes, irinotecan, lipid bilayers, phosphatidylcholine, cholesterol, high pressure homogenization.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 37–41

У сучасній фармацевтичній індустрії велика увага приділяється створенню нових, високотехнологічних лікарських засобів. Це втілюється в розробці нових лікарських речовин та створенні нових, досконаліших лікарських форм для застосування у практиці. Одні з таких об'єктів – ліпосоми, що є сферичними везикулами та складаються з ліпідного бішару, який оточує внутрішню порожнину з водним середовищем. Ліпосоми для медичного призначення є нанооб'єктами, їхній розмір коливається від 30 до 150 нм і залежить від методу отримання та складу. Унікальність ліпосом полягає в можливості застосовувати як гідрофільні, так і гідрофобні, водонерозчинні речовини [1,2]. Також відоме застосування ліпосом при створенні діагностичних препаратів [3]. Під час інкапсуляції водорозчинних компонентів вони перебувають у внутрішньому водному просторі ліпосом, при інкапсуляції водонерозчинних речовин розподіляються в гідрофобній частині ліпідного бішару, що сформований залишками жирних кислот.

Ліпосоми широко використовують під час створення лікарських форм речовин, котрі мають високі токсичні ефекти та подразнюють судини під час введення парентеральним методом [4]. Особливо це стосується речовин-цитостатиків, для яких ліпосомальна форма – один із найпоширеніших засобів понизити токсичний вплив на організм пацієнта при терапевтичному застосуванні [5,6]. Ліпосоми мають властивість зменшувати токсичні прояви цитостатиків як завдяки фосфоліпідам, що регенерують пошкоджені мембрани клітин, так і EPR ефекту (enhanced permeability effect). EPR ефект пояснюється швидким ростом пухлин. При запаленні та гіпоксії – явищах, котрі спостерігаються у пухлинних тканинах, ендотеліальна устїлка судин не встигає повноцінно розвиватися і має дефекти: розмір між клітинами, що дає змогу часткам розміром від 10 до 500 нм проходити через епітелій. При цьому наночастинки, що «навантажені» цитостатиками, накопичуються в міжклітинному просторі пухлини та вивільняють там лікарську речовину [7]. Це призводить до вибіркової дії препаратів і зменшує токсичні прояви для організму пацієнта.

Сучасним об'єктом для створення ліпосом є лікарська речовина іринотекан, що являє собою напівсинтетичну похідну камптотечину – алкалоїду природного походження, котрий видобувається з деревини *Camptotheca*

acuminata [8]. Структура іринотекану наведена на рисунку 1.

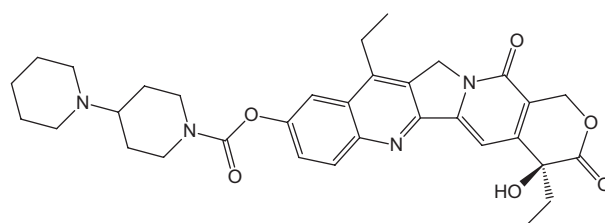


Рис. 1. Структурна формула іринотекану.

Молекула іринотекану під час введення в організм взаємодіє з комплексом ДНК–топоізомераза І і перешкоджає процесу синтезу ДНК. Це призводить до неможливості реплікації ДНК і, як наслідок, – до загибелі клітини [9]. Під час застосування іринотекану спостерігаються токсичні ефекти. Інкапсулювання в ліпосоми дає можливість зменшити побічні явища та поліпшити якість лікування [10].

Під час фармацевтичної розробки ліпосомальних форм одним із найважливіших питань залишається склад і концентрація ліпідів у мембрані. Дослідили вплив складу мембрани на показники інкапсуляції та розміру ліпосом. Завдання цієї роботи – проаналізувати вплив концентрації ліпідів мембрани на розмір ліпосом, ступінь інкапсуляції та оптимізувати цей показник для дальшої фармрозробки ліпосомальної форми іринотекану.

Мета роботи

Дослідження впливу концентрації ліпідів на розмір часток і ступінь інкапсуляції під час створення ліпосом з іринотеканом.

Матеріали і методи дослідження

Для експерименту використовували: яєчний фосфатидилхолін (Lipoid, ФРН); холестерин (Sigma-Aldrich, США). Ліпосоми зі складом ліпідного бішару фосфатидилхолін яєчний/холестерин 80/20 % масових одержували методом «хімічного градієнта». Ліпідну плівку отримували на ротаційному випарнику Buchi Rotovar R-210 із вакуум-контролером при остаточному тиску 15 мм рт. ст. Для гомогенізації використовували УЗ баню

«Сапфір» об'ємом 2,8 л, робочою частотою 35 кГц, потужністю генератора 130 Вт, екструдер Microfluidics Microfluidizer M-110P. Розмір ліпосом визначали методом лазерної дифракції на приладі Malvern Instruments «Zetasizer Nano ZS». Ультрафільтрацію здійснювали на установці «Minim 2» фірми PALL. Використовували ультрафільтраційні касети із верхньою межею відсікання 30 кДа. Визначення ступеня інкапсуляції проводили методом ВЕРХ на приладі Shimadzu LC-20 відповідно до раніше розробленої методики.

Результати та їх обговорення

Для створення ліпосом використали один із різновидів методу «хімічного градієнта» – «градієнт рН». При цьому методі при рН навколишнього буферного розчину в діапазоні 4,5–6 наявна рівновага:



При цьому частина молекул іринотекану перебуває в буферному розчині в молекулярному стані. Оскільки через бішар фосfolіпідів можуть проходити тільки незаряджені молекули, частина іринотекану в депротонованій (молекулярній) формі при абсорбції на поверхні дифундує всередину ліпосом. Внутрішній буферний розчин ліпосом із рН 2,5 містить іони цитрату. Після проходження через ліпідний бішар молекула іринотекану протонується, набуває позитивного заряду та втрачає можливість проходити через ліпідний бішар. Отже, відбувається накопичення іринотекану всередині ліпосом. Кількість накопичуваної всередині ліпосом речовини залежатиме від ємності навколишнього та внутрішнього буфера, тобто від показника градієнта, різниці рН між внутрішнім і зовнішнім буферними розчинами. Також важливим фактором є склад ліпідної мембрани. Раніше нами досліджено, що мембрана зі складом фосфатидилхолін/холестерин 80/20 % по масі має найкращі показники інкапсуляції. Цей склад використовували під час проведення експерименту.

Загальна концентрація іринотекану становила 2 мг/мл. Під час приготування ліпосом використовували концентрації ліпідів: 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл. Екструзію здійснили до досягнення ліпосомами

розміру 100–120 нм при тиску 1500 атм. Після приготування 5 зразків вимірювали розмір ліпосом і ступінь інкапсуляції іринотекану. Результати вимірів наведені у таблиці 1.

Із таблиці 1 видно, що експерименти 1–3 показали зростання рівня інкапсуляції під час зростання концентрації ліпідів. Найбільший ступінь інкапсуляції визначено в експерименті № 3, він становив $82 \pm 0,98$ %. Експерименти № 4–5 показали ускладнення під час технологічного процесу. При концентрації ліпідів 25 мг/мл екструзія здійснюється важко, із нагрівом емульсії до 50 °С, при цьому на стадії ультрафільтрації при концентруванні розчину збільшується в'язкість емульсії та відбувається налипання ліпідів на ультрафільтраційні мембрани, що призводить до збільшення тиску та автоматичного відімкнення ультрафільтраційної установки. Під час концентрації ліпідів 30 мг/мл спостерігали ускладнення при екструзії: нерівномірний вихід емульсії після екструзії, забивання екструзійних камер приладу. Експерименти № 4 та 5 показали технологічні ускладнення при концентрації ліпідів 25 мг/мл та 30 мг/мл і неможливість позбавитися часток більше ніж 5000 нм. Вирішили не продовжувати екструзію при виконанні дослідів № 4 та 5 більше ніж 14 і 17 циклів відповідно для уникнення виходу з ладу гомогенізатора.

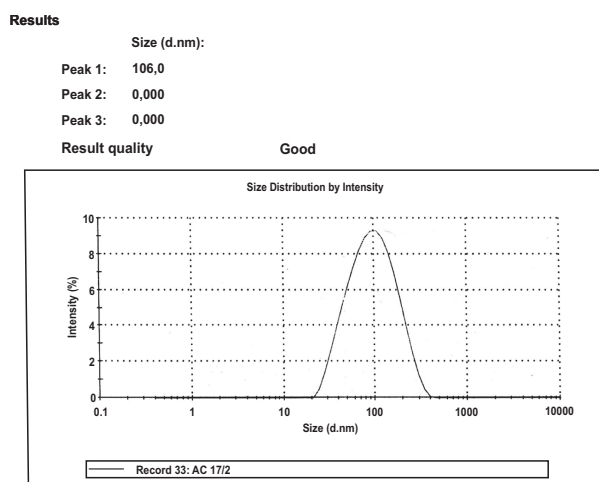


Рис. 2. Приклад вимірювань розміру ліпосом зі співвідношенням ліпідів фосфатидилхолін/холестерин 80/20 % масових і концентрацією 20 мг/мл.

Таблиця 1. Результати досліджень ліпосом з іринотеканом із різною концентрацією ліпідів

| № | Концентрація фосfolіпідів, мг/мл | Кількість циклів екструзії | Розмір ліпосом, нм | Ступінь інкапсуляції, % $p = 0,05, n = 5$ | Примітка |
|---|----------------------------------|----------------------------|--------------------|--|---|
| 1 | 10 | 3 | 109 | $55 \pm 0,65$ | Частки більше ніж 220 нм відсутні |
| 2 | 15 | 6 | 114 | $78 \pm 0,93$ | Частки більше ніж 220 нм відсутні |
| 3 | 20 | 7 | 105 | $82 \pm 0,98$ | Частки більше ніж 220 нм відсутні |
| 4 | 25 | 14 | 151 | Не проводили | Наявні частки більше ніж 5000 нм. При екструзії та ультрафільтрації – в'язкий розчин. |
| 5 | 30 | 17 | Більше ніж 200 | Не проводили | Наявні частки більше ніж 5000 нм. Ускладнення при екструзії |

З експериментів 1–3, що показали задовільні результати, найперспективнішим є експеримент із концентрацією ліпідів 20 мг/мл – як за відсутністю технологічних перешкод, так і за показниками інкапсуляції та відсутності частин більше ніж 5000 нм після екструзії.

На *рисунку 2* наведений приклад вимірювань розміру ліпосом із співвідношенням ліпідів фосфатидилхолін/холестерин 80/20 % масових та концентрацією 20 мг/мл. Розмір ліпосом дорівнює 106 нм, пік розподілу часток по розмірах гомогенний, частки більше ніж 5000 нм – відсутні.

Концентрація ліпідів 20 мг/мл обрана для подальшої фармацевтичної розробки ліпосомальної форми ірино-текану.

Висновки

1. Досліджено 5 концентрацій ліпідної мембрани при співвідношенні ліпідів фосфатидилхолін/холестерин 80/20 % масових 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл і 30 мг/мл.

2. Для кожного дослідження визначено показники розміру часток і ступеня інкапсуляції. Досліджено, що концентрації ліпідів 25 мг/мл і 30 мг/мл призводять до технологічних ускладнень при роботі на обладнанні під час створення ліпосом.

3. Найбільший ступінь інкапсуляції визначений для ліпосомального зразка з концентрацією ліпідів 20 мг/мл. Ступінь інкапсуляції становив $82 \pm 0,98$ %. Розмір ліпосом при цьому становив 106 нм, частки більше ніж 5000 нм відсутні.

Список літератури

- [1] Frenzel M. Impact of quercetin and fish oil encapsulation on bilayer membrane and oxidation stability of liposomes / M. Frenzel, A. Steffen-Heins // *Food Chemistry*. – 2015. – Vol. 185. – P. 48–57.
- [2] A lipid based multi-compartmental system: Liposomes-in-double emulsion for oral vaccine delivery / J.J. Liao, S. Hook, C.A. Prestidge et. al. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2015. – Vol. 97. – P. 15–21.
- [3] The release of Doxorubicin from liposomes monitored by MRI and triggered by a combination of US stimuli led to a complete tumor regression in a breast cancer mouse model / S. Rizzitelli, P. Giustetto, D. Faletto et. al. // *Journal of Controlled Release*. – 2016. – Vol. 230. – P. 57–63.
- [4] Reduced cytotoxicity and enhanced bioactivity of cationic antimicrobial peptides liposomes in cell cultures and 3D epidermis model against HSV / S. Ron-Doitch, B. Sawodny, R. Kühbacher et. al. // *J Control Release*. – 2016. – Vol. 10. – №229. – P. 163–171.
- [5] Kulkarni P.R. Liposomes: a novel drug delivery system / P.R. Kulkarni, J.D. Yadav, K.A. Vaidya // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. – 2011. – Vol. 3. – №2. – P. 32–41.
- [6] Enhanced retention and anti-tumor efficacy of liposomes by changing their cellular uptake and pharmacokinetics behavior / Li Yan, Liu Ruiyuan, Yang Jun, Shi, Y., Ma, G., Zhang, Z., & Zhang, X. // *Biomaterials*. – 2015. – Vol. 41. – P. 1–14.
- [7] Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect / V. Torchilin // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2011. – Vol. 63. – P. 131–135.
- [8] Стадніченко О.В. Технологія получения ліпосомальних форм іринотекану (обзор) / А.В. Стадніченко, Ю.М. Краснопольський, В.И. Швець // *Біофармацевтичний журнал*. – 2014. – Т. 6. – №6. – С. 3–9.
- [9] West-Ward Pharmaceuticals Corp / Irinotecan prescribing information. [Electronic resource]. – 2016. – Retrieved from: <https://www.drugs.com/pro/irinotecan.html>.
- [10] Paulik A. Predictors of Irinotecan toxicity and efficacy in treatment of metastatic colorectal cancer / A. Paulik, J. Grim, S. Filip // *Acta Medica*. – 2012. – Vol. 55. – №4. – P. 153–159.

References

- [1] Frenzel, M., & Steffen-Heins, A. (2015) Impact of quercetin

and fish oil encapsulation on bilayer membrane and oxidation stability of liposomes. *Food Chemistry*, 185, 48–57. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.03.121.

- [2] Liao, J. J., Hook, S., Prestidge, C. A., & Barnes, T. J. (2015) A lipid based multi-compartmental system: Liposomes-in-double emulsion for oral vaccine delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 15–21. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.09.018.
- [3] Rizzitelli, S., Giustetto, P., Faletto, D., Delli Castelli, D., Aime, S., & Terreno, E. (2016) The release of Doxorubicin from liposomes monitored by MRI and triggered by a combination of US stimuli led to a complete tumor regression in a breast cancer mouse model. *Journal of Controlled Release*, 230, 57–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.03.040.
- [4] Ron-Doitch, S., Sawodny, B., Kühbacher, A., David, M. M., Samanta, A., Phopase, J., et al. (2016) Reduced cytotoxicity and enhanced bioactivity of cationic antimicrobial peptides liposomes in cell cultures and 3D epidermis model against HSV. *Journal of Controlled Release*, 10(229), 163–171. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.03.025.
- [5] Kulkarni, P. R., Yadav, J. D., & Vaidya, K. A. (2011) Liposomes: a novel drug delivery system. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(2), 32–41.
- [6] Li, Y., Liu, R., Yang, J., Shi, Y., Ma, G., Zhang, Z., & Zhang, X. (2015) Enhanced retention and anti-tumor efficacy of liposomes by changing their cellular uptake and pharmacokinetics behavior. *Biomaterials*, 41, 1–14. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.11.010.
- [7] Torchilin, V. (2011) Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, 131–135. doi: 10.1016/j.addr.2010.03.011.
- [8] Stadnichenko, A. V., Krasnopoljskij, Y. M., & Shvets, V. I. (2014) *Tekhnologiya polucheniya liposomal'nykh form irinotekana (obzor)*. [Technology for production of liposomal irinotecan (a review)]. *Biofarmaceuticheskij zhurnal*, 6(6), 3–9. [in Russian].
- [9] West-Ward Pharmaceuticals Corp. (2016) Irinotecan prescribing information. Retrieved from: <https://www.drugs.com/pro/irinotecan.html>.
- [10] Paulik, A., Grim, J., & Filip, S. (2012) Predictors of Irinotecan toxicity and efficacy in treatment of metastatic colorectal cancer. *Acta Medica*, 55(4), 153–159. doi: 10.14712/18059694.2015.39.

Відомості про авторів:

Стадніченко О. В., канд. фарм. наук, каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Краснопольський Ю. М., д-р фарм. наук, професор, каф. «Біотехнологія, біофізика та аналітична хімія», Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Україна.

Ярних Т. Г., д-р фарм. наук, професор, каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, заслужений діяч науки і техніки України.

Сведения об авторах:

Стадніченко А. В., канд. фарм. наук, каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Краснопольский Ю. М., д-р фарм. наук, профессор каф. «Биотехнология, биофизика и аналитическая химия», Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Украина.

Ярных Т. Г., д-р фарм. наук, профессор, каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Information about the authors:

Stadnichenko A. V., Ph.D., Department of drug technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Krasnopol'sky Yu. M., Dr.hab., Professor, Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Ukraine.

Yarnykh T. G., Dr.hab., Professor, Honored person of Science and Technology of Ukraine, Department of drug technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: alstn@mail.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 30.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 01.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 08.02.2017

УДК: 615.322:582.998.16] – 047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93436Т. І. Баланчук¹, О. В. Мазулін², Т. В. Опрошанська³, Г. В. Мазулін²

Дослідження накопичення неорганічних елементів у рослинній сировині *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L.

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна,²Запорізький державний медичний університет, Україна,³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Мета роботи – дослідження методом АЕС(AES) якісного складу та кількісного вмісту неорганічних елементів під час цвітіння в суцвіттях і листях перспективних видів *Carduus nutans* L. і *Carduus acanthoides* L.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – суцвіття та листя будяка пониклого (*Carduus nutans* L.) та б. акантовидного (*Carduus acanthoides* L.), що заготовлені в різних регіонах України під час цвітіння (травень–серпень 2013–2015 рр.), відповідно до загальних вимог ДФУ I (дод. 1.2). Сушіння здійснили в сушильній шафі «Termolab СНОЛ 24/350» (Україна), (t = 40 °С) протягом 15 год. Аналіз проведено на атомно-емісійному спектрометрі ДФС-8 з атомізатором ІВС-28. Для ідентифікації та кількісного визначення використані відповідні смуги поглинання за стандартними зразками (нм): 196,0 (Se); 213,9 (Zn); 223,1 (Bi); 228,8 (Cd); 232,0 (Ni); 240,7 (Co); 248,3 (Fe); 249,7 (B); 257,0 (Hg); 279,5 (Mn); 283,3 (Pb); 285,2 (Mg); 286,3 (Sn); 309,3 (Al); 313,3 (Mo); 318,4 (V); 324,7 (Cu); 328,1 (Ag); 357,9 (P); 357,9 (Cr); 365,0 (As); 422,6 (Ca); 460,0 (Sr); 589,0 (Na); 706,5 (K). Як основу (РСЗ) обрано суміш оксидів і солей металів, що була ідентичною складу різнограв'я. Для приготування 200,0 використані наважки речовин (г): Na₂SO₄ – 50; KH₂PO₄ – 50; K₂SO₄ – 40; CaCO₃ – 40; SiO₂ – 36; KCL – 14; MgO – 10. Речовини ретельно змішували, прокалювали у кварцових тиглях у муфельній печі (t = 500 °С) протягом 5 год. Використовували такий інтервал вмісту (мас. %), до озоління: Sr (1×10⁻²–1,0); V, Mo, Co, Cr (2×10⁻⁴–1×10⁻²); Mn (2×10⁻⁴–1,0); Ni, Pb, Ca, Ag, Sn (5×10⁻⁴–1×10⁻²); Cu (1×10⁻⁴–5×10⁻²); Cd (5×10⁻³–1×10⁻²); Ti (5×10⁻⁴–1,0); Zn від (1×10⁻²–2,0). Температура вимірювання (t = 23–25 °С). Атомізацію проб здійснили на графітових електродах пристрою ІВС-28 у розряді дуги змінного струму (I = 16 А, U = 220 в, t = 60 с). Інтенсивність ліній у спектрах фіксували мікрофотометром МФ-4 (λ = 196–706,5 нм). Паралельно виконали дослід порівняння з аналогічними реактивами. Результати опрацювали методом математичної статистики з застосуванням ліцензійної програми «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214 FANS).

Результати. Методом АЕС (AES) у суцвіттях і листях *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L. встановили наявність 15 неорганічних елементів, з котрих 10 (Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Zn, Co, P, Mo) є есенціальними. У переважних концентраціях неорганічні елементи накопичувались у листі *Carduus nutans* L. (мг/100 г), макроелементи: Ca (1000,00 ± 95,20), K (305,0 ± 36,60), Mg (310,00 ± 79,30), P (110,0 ± 14,30), Si (100,00 ± 12,20), Na (61,00 ± 7,32); а також мікроелементи: Fe (61,00 ± 7,93), Zn (11,00 ± 1,32), Al (5,50 ± 0,51). Для листя *Carduus acanthoides* L. спостерігали аналогічну тенденцію. Переважно накопичувались макроелементи (мг/100 г): Ca (1000,00 ± 99,50), K (255,00 ± 28,15), Mg (255,00 ± 30,60), P (99,00 ± 8,63), Si (95,00 ± 8,60), Na (41,00 ± 5,33); а також мікроелементи: Fe (35,00 ± 4,55), Zn (10,20 ± 1,22), Al (5,30 ± 0,50). Вміст неорганічних елементів у суцвіттях рослин, що досліджували, був меншим за листя. У суцвіттях *Carduus nutans* L. (мг/100 г) були присутні макроелементи: Ca (540,00 ± 64,80), K (180,00 ± 21,60), Mg (180,00 ± 23,41), Si (90,00 ± 11,70), P (60,00 ± 7,80), Na (30,00 ± 3,60); а також мікроелементи: Fe (36,00 ± 4,35), Zn (6,00 ± 0,75), Al (2,00 ± 0,18). У дещо менших концентраціях спостерігали накопичення в суцвіттях *Carduus acanthoides* L. макроелементів (мг/100 г): K (96,00 ± 9,80), Ca (480,00 ± 57,60), Mg (145,00 ± 18,85), Si (48,00 ± 5,76), P (57,00 ± 6,84), Na (24,00 ± 3,12); а також мікроелементів: Fe (12,00 ± 1,56), Al (4,40 ± 0,39), Zn (3,80 ± 0,44). Накопичення токсичних неорганічних елементів (Cd, Co, Hg, Pb, As,) не було характерним для досліджуваної рослинної сировини та становило (<0,01–0,03 мг/100 г) або в межах ГПК (Sr) (0,50 ± 0,06 – 3,70 ± 0,44 мг/100 г). Зольність для досліджуваних зразків практично не відрізняється між видами. Вона вища в листі (до 12,14 ± 1,19%), ніж у суцвіттях (5,97 ± 0,56%).

Висновки. Експерименти свідчили про доцільність контролю рослинної сировини перспективних видів *Carduus nutans* L. і *Carduus acanthoides* L. на вміст загальної золи й макро- та мікроелементів. Уперше встановлено присутність і кількісний вміст 15 основних неорганічних елементів, із них 10 є есенціальними. Великий вміст есенціальних неорганічних елементів у листях і суцвіттях дає можливість рекомендувати рослини як перспективне джерело для одержання комплексних фітопрепаратів із гепатозахисною та антиоксидантною дією.

Ключові слова: атомно-емісійна спектроскопія, суцвіття, листя, будяк пониклий, будяк акантовидний, неорганічні елементи.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 42–48

Изучение накопления неорганических элементов в растительном сырье *Carduus nutans* L. и *Carduus acanthoides* L.

Т. И. Баланчук, А. В. Мазулин, Т. В. Опрошанская, Г. В. Мазулин

Цель работы – изучение методом АЭС (AES) качественного состава и количественного содержания неорганических элементов в период цветения в соцветиях и листьях перспективных видов *Carduus nutans* L. и *Carduus acanthoides* L.

Материалы и методы. Объектом исследования были соцветия и листья чертополоха поникшего (*Carduus nutans* L.) и ч. акантовидного (*Carduus acanthoides* L.), заготовленные в различных регионах Украины в период цветения (май–сентябрь 2013–2015 гг.), в соответствии с требованиями ГФУ I (доп. 1.2.). Сушка проведена в сушильном шкафу «Termolab СНОЛ 24/350» (Украина), (t = 40 °С) в течение 15 час. Анализ проведён на атомно-эмиссионном спектрометре ДФС-8 с атомізатором ІВС-28. Для ідентифікації та кількісного визначення використані відповідні смуги поглинання стандартних образцов (нм): 196,0 (Se); 213,9 (Zn); 223,1 (Bi); 228,8 (Cd); 232,0 (Ni); 240,7 (Co); 248,3 (Fe); 249,7 (B); 257,0 (Hg); 279,5 (Mn); 283,3 (Pb); 285,2 (Mg); 286,3 (Sn); 309,3 (Al); 313,3 (Mo); 318,4 (V); 324,7 (Cu); 328,1 (Ag); 357,9 (P); 357,9 (Cr); 365,0 (As); 422,6 (Ca); 460,0 (Sr); 589,0 (Na);

706,5 (К). В качестве основы (РСЗ) предложена смесь оксидов и солей металлов, идентичная составу разнотравья. Для приготовления 200,0 использованы навески веществ (г): Na_2SO_4 – 50; KH_2PO_4 – 50; K_2SO_4 – 40; CaCO_3 – 40; SiO_2 – 36; KCl – 14; MgO – 10. Вещества тщательно перемешивали, прокаливали в кварцевых тиглях в муфельной печи ($t = 500^\circ\text{C}$) в течение 5 час. Используются соответствующий интервал содержания (мас. %), до озоления: Sr (1×10^{-2} –1,0); V, Mo, Co, Cr (2×10^{-4} – 1×10^{-2}); Mn (2×10^{-4} –1,0); Ni, Pb, Ca, Ag, Sn (5×10^{-4} – 1×10^{-2}); Cu (1×10^{-4} – 5×10^{-2}); Cd (5×10^{-3} – 1×10^{-2}); Ti (5×10^{-4} –1,0); Zn (1×10^{-2} –2,0). Температура измерения ($t = 23$ – 25°C). Атомизацию проб проводили на графитовых электродах атомизатора ИВС-28 в разряде дуги переменного тока ($I = 16\text{ A}$, $U = 220\text{ V}$, $t = 60\text{ сек}$). Интенсивность линий в спектрах фиксировали микрофотометром МФ-4 ($\lambda = 196$ – $706,5\text{ нм}$). Параллельно проводили контрольные измерения с аналогичными реактивами. Полученные данные были обработаны методом математической статистики с использованием лицензионной программы «Statistica 6.0 for Windows» (Stat. Soft. Inc., № АХХХ 712 D833214 FANS).

Результаты. Методом АЭС (AES) в соцветиях и листьях *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L. установлено присутствие 15 неорганических элементов, из которых 10 (Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Zn, Co, P, Mo) являются эссенциальными. В преобладающих концентрациях неорганические элементы накапливались в листьях *Carduus nutans* L. (мг/100 г), макроэлементы: Ca ($1000,00 \pm 95,20$), K ($305,0 \pm 36,60$), Mg ($310,00 \pm 79,30$), P ($110,0 \pm 14,30$), Si ($100,00 \pm 12,20$), Na ($61,00 \pm 7,32$); а также микроэлементы: Fe ($61,00 \pm 7,93$), Zn ($11,00 \pm 1,32$), Al ($5,50 \pm 0,51$). Для листьев *Carduus acanthoides* L. наблюдали аналогичную тенденцию. В большей степени накапливались макроэлементы (мг/100 г): Ca ($1000,00 \pm 99,50$), K ($255,00 \pm 28,15$), Mg ($255,00 \pm 30,60$), P ($99,00 \pm 8,63$), Si ($95,00 \pm 8,60$), Na ($41,00 \pm 5,33$); а также микроэлементы: Fe ($35,00 \pm 4,55$), Zn ($10,20 \pm 1,22$), Al ($5,30 \pm 0,50$). Содержание неорганических элементов в соцветиях исследуемых растений было меньшим, чем в листьях. В соцветиях *Carduus nutans* L. (мг/100 г) присутствовали макроэлементы: Ca ($540,00 \pm 64,80$), K ($180,00 \pm 21,60$), Mg ($180,00 \pm 23,41$), Si ($90,00 \pm 11,70$), P ($60,00 \pm 7,80$), Na ($30,00 \pm 3,60$); а также микроэлементы: Fe ($36,00 \pm 4,35$), Zn ($6,00 \pm 0,75$), Al ($2,00 \pm 0,18$). В несколько меньших концентрациях наблюдали накопление в соцветиях *Carduus acanthoides* L. макроэлементов (мг/100 г): K ($96,00 \pm 9,80$), Ca ($480,00 \pm 57,60$), Mg ($145,00 \pm 18,85$), Si ($48,00 \pm 5,76$), P ($57,00 \pm 6,84$), Na ($24,00 \pm 3,12$); а также микроэлементов: Fe ($12,00 \pm 1,56$), Al ($4,40 \pm 0,39$), Zn ($3,80 \pm 0,44$). Накопление токсичных неорганических элементов (Cd, Co, Hg, Pb, As) не было характерным для исследуемого растительного сырья и составляло ($<0,01$ – $0,03\text{ мг/100 г}$) или в пределах ПДК (Sr) ($0,50 \pm 0,06$ – $3,70 \pm 0,44\text{ мг/100 г}$). Зольность для исследуемых образцов практически не отличалась между видами. Она была выше в листьях (до $12,14 \pm 1,19\%$), чем в соцветиях ($5,97 \pm 0,56\%$).

Выводы. Проведенные эксперименты свидетельствуют о необходимости контроля растительного сырья перспективных видов *Carduus nutans* L. и *Carduus acanthoides* L. на содержание общей золы, макро- и микроэлементов. Впервые установлено накопление и количественное содержание 15 основных неорганических элементов, из которых 10 являются эссенциальными. Значительное содержание эссенциальных неорганических элементов в листьях и соцветиях позволяет рекомендовать растения как перспективные источники для получения комплексных фитопрепаратов с гепатозащитной и антиоксидантной активностью.

Ключевые слова: атомно-эмиссионная спектроскопия, соцветия, листья, чертополох поникший, чертополох акантовидный, неорганические элементы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 42–48

The investigation of inorganic elements composition in *Carduus nutans* L. and *Carduus acanthoides* L. flores and leaves

T. I. Balanchuk, A. V. Mazulin, T. V. Oproshanska, G. V. Mazulin

Aim. The flowers and plant leaves of *Carduus nutans* L. and *Carduus acanthoides* L. during flowering are perspective for identification, investigation and quantitative assay of biologically active inorganic elements by atomic emission spectroscopy (AES) methods.

Methods and materials. Accumulation of inorganic macro- and microelements in flowers and leaves of genus *Carduus* L. of Ukraine flora: *Carduus nutans* L. and *Carduus acanthoides* L. has been studied. Drying was conducted on setting "Termolab SNOL 24/350" (Україна), ($t = 40^\circ\text{C}$) 15 hours. The atomic emission spectroscopy (AES) method by DFS-4 with IBC-28, has been used for research.

Results. The content of 15 macro- and microelements has been determined in flowers and leaves of *Carduus nutans* L. and *Carduus acanthoides* L. Sufficiently high content of macro- and microelements (K, Ca, Mg, Fe) has been noted. Flowers and leaves of *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L. contain the inorganic element (Sr) in chronic values; the inorganic elements (Pb, Co, Cd, As, Hg) in insignificant concentrations.

Conclusions. The flowers and plant leaves of *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L. are perspective for inorganic elements (K, Ca, Mg, Fe) determinations by atomic emission spectroscopy (AES) methods. The inorganic chemical elements are required for normal human life and the hepatoprotective and antioxidant effects of herbal extracts. The accumulation of inorganic elements (Sr, Ni, Pb, Co, Cd, As, Hg) does not exceed the permissible levels of toxic. The parts of *Carduus* L. genus: *Carduus nutans* L. and *Carduus acanthoides* L. are important medicinal plants for identification and quantitative assay of toxically inorganic elements.

Key words: atomic emission spectroscopy, flowers, plant leaves, *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L., inorganic chemicals.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 42–48

У сучасному світі суттєво збільшилась кількість населення з різноманітними ураженнями та патологіями печінки. Кількість хворих цієї групи постійно зростає та перевищує поширення серцево-судинних порушень і ВІЛ-інфекції. Передусім це пов'язано з постійним погіршенням екологічного стану довкілля, незбалансованими і неякісними харчуваннями, потраплянням до організму людини різноманітних небезпечних гепатотоксичних речовин [8].

У профілактиці та лікуванні захворювань печінки вагомому біологічну роль мають неорганічні елементи та мінеральні речовини на їхній основі. Для нормального функціонування організму людини потрібно, щоб з їжею та питною водою постійно надходило до 70 макро- та мікронеорганічних елементів, із них 43 є есенціальними [3,12]. Вони беруть участь у всіх біохімічних процесах організму, м'язових скороченнях, визначають стан

системи згортання крові та є необхідним компонентом органів і тканин.

Потрібно постійно підтримувати в організмі необхідний рівень незамінних макро- та мікроелементів, що містяться у складі харчових продуктів, мінеральних або мінерально-вітамінних комплексів, лікарських рослин, засобів на їхній основі.

Печінка бере безпосередню участь в обміні мінеральних речовин, виробляє складні білкові, жирові та вуглеводневі комплекси цих речовин із неорганічними елементами, що забезпечують транспортування деяких гормонів, згортання крові та інші функції [8,9].

Лікарська рослинна сировина (ЛРС), фітопрепарати, мінеральні або мінерально-вітамінні комплекси природного походження містять різноманітні неорганічні елементи, котрі відрізняються своєю фізіологічною та біологічною дією на організм людини та високою активністю в окислювально-відновних реакціях.

Неорганічні елементи, котрі входять до складу ЛРС, найчастіше присутні у формі складних комплексів із різноманітними БАР органічної природи (ферменти, гормони, вітаміни) та постійно впливають на їхній біосинтез. Похідні неорганічних елементів – мінеральні речовини в організмі людини беруть участь у багатьох хімічних реакціях: каталітичних, регуляторних, окислювальних, відновних. Це – складова частина тканин і клітин, які забезпечують протікання пластичних процесів, активування ферментної системи, потенціювання біологічної дії вітамінів, синтез найважливіших сполук. Вони необхідні для лікування й профілактики багатьох захворювань печінки, що виникають під час порушення макро- та мікроелементного балансу організму людини, підвищення її захисних функцій [3,9,12].

За сучасними науковими дослідженнями, до 15 макро- та мікронеорганічних елементів для людини є есенціальними (життєво необхідними). Це насамперед кальцій (Ca), купрум (Cu), ферум (Fe), калій (K), магній (Mg), манган (Mn), цинк (Zn), кобальт (Co), фосфор (P), селен (Se), хром (Cr), молібден (Mo) тощо, які суттєво впливають на нормальну життєдіяльність організму. ЛРС має здатність накопичувати ці важливі неорганічні елементи та може використовуватися для лікування, профілактики захворювань печінки, що пов'язані з порушенням балансу макро- та мікроелементів [3,9].

Слід відзначити, що деякі токсичні неорганічні елементи, що накопичуються рослинами, у високих концентраціях небезпечні та можуть негативно впливати на стан печінки, здоров'я людини в цілому [2,10,14].

Широко відомий у світі та народній медицині України рід *Carduus* L. родини *Asteraceae* (айстрові) нараховує до 120 видів, котрі поширені у країнах Європи, Азії, Північної Африки, Туреччині, США, Канаді, Китаї, Аргентині, Австралії, Новій Зеландії тощо [11,13, 17–19].

В умовах України росте до 30 основних представників роду, але найпоширенішими по всій території країни є будяк акантовидний (*Carduus acanthoides* L.) і б. пониклий (*Carduus nutans* L.). Рослини постійно зустрічаються

в різних регіонах обабіч доріг, полів, на сухих пагорбах, пустирях, пасовищах, засмічених місцях [11].

Встановлено, що суцвіття та листя рослин містить у своєму складі флавоноїди, гідроксикоричні, органічні та амінокислоти, кумарини, неорганічні елементи, ефірну олію із сесквітерпеновими лактонами в її складі [7,15,16].

У сучасній народній медицині настій із трави видів роду *Carduus* L. (1:10) широко застосовують як гепатозахисний, протизапальний, протипухлинний засіб. Відвар коренів (1:10) виявляє заспокійливу, протипухлинну дію, його призначають при епілепсії [7,16].

Практично необмежений біологічний сировинний запас *Carduus acanthoides* L., *Carduus nutans* L. є перспективним для заготівлі, одержання та медичного застосування сучасних лікарських засобів, у тому числі у формі фітопрепаратів.

Накопичення неорганічних елементів у рослинній сировині видів роду *Carduus* L. до нашого часу практично не досліджене й з цього питання немає відповідних наукових даних у доступній літературі. Встановлення їхнього вмісту під час цвітіння має суттєве значення для заготівлі високоякісної рослинної сировини та отримання фітопрепаратів на її основі. До того ж необхідно постійно контролювати цей показник у зв'язку з не завжди сприятливими умовами заготівлі досліджуваних видів.

Зважаючи на широкий спектр біологічної дії неорганічних елементів, його важливість для терапевтичної дії досліджуваної рослинної сировини *Carduus acanthoides* L., *Carduus nutans* L., здійснено визначення якісного складу та кількісного вмісту цих речовин за методикою атомно-емісійної спектроскопії (АЕС) на приладі ДФС-8 (атомізатор ІВС-28). Метод заснований на вибірковому визначенні електромагнітного випромінювання атомів хімічного елемента, що перебувають у газовому або пароподібному стані [1,14]; дає змогу за відносно нетривалий термін здійснювати швидке, високоінформативне, одночасне визначення 40–50 неорганічних елементів із доволі високою межею ідентифікації (5×10^{-3} – 8×10^{-5} %). Відрізняється високою чутливістю, швидкістю та вибірковістю [1,4,10,14].

Мета роботи

Дослідження методом АЕС (AES) якісного складу та кількісного вмісту неорганічних елементів під час цвітіння в суцвіттях і листях перспективних видів: *Carduus nutans* L. і *Carduus acanthoides* L.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – суцвіття та листя будяка пониклого та б. акантовидного, що заготовлені в різних регіонах України під час цвітіння (травень–серпень 2013–2015 рр.), відповідно до загальних вимог ДФУ (дод. 1.2) [6]. Сушіння здійснили в сушильній шафі «Termolab СНОЛ 24/350» (Україна) ($t = 40$ °C) протягом 15 год.

Для аналізу застосовували атомно-емісійний спектрометр ДФС-8 з атомізатором ІВС-28. Для ідентифі-

кації та кількісного визначення елементного складу досліджуваної рослинної сировини використовували відповідні смуги поглинання за стандартними зразками (нм): 196,0 (Se); 213,9 (Zn); 223,1 (Bi); 228,8 (Cd); 232,0 (Ni); 240,7 (Co); 248,3 (Fe); 249,7 (B); 257,0 (Hg); 279,5 (Mn); 283,3 (Pb); 285,2 (Mg); 286,3 (Sn); 309,3 (Al); 313,3 (Mo); 318,4 (V); 324,7 (Cu); 328,1 (Ag); 357,9 (P); 357,9 (Cr); 365,0 (As); 422,6 (Ca); 460,0 (Sr); 589,0 (Na); 706,5 (K).

Як основу для приготування робочих стандартних зразків (РСЗ) використали суміш оксидів і солей металів, що була ідентичною складу різнотрав'я. Для приготування 200,0 використовували такі наважки речовин (г): Na_2SO_4 – 50; KH_2PO_4 – 50; K_2SO_4 – 40; CaCO_3 – 40; SiO_2 – 36; KCl – 14; MgO – 10. Усі речовини ретельно змішували, прокалювали у кварцових тиглях у муфельній печі ($t = 500^\circ\text{C}$) протягом 5 год.

Використовували такий інтервал вмісту (мас. %) до озоління: Sr від (1×10^{-2} –1,0); V, Mo, Co, Cr (2×10^{-4} – 1×10^{-2}); Mn (2×10^{-4} –1,0); Ni, Pb, Ca, Ag, Sn (5×10^{-4} – 1×10^{-2}); Cu (1×10^{-4} – 5×10^{-2}); Cd (5×10^{-3} – 1×10^{-2}); Ti від 5×10^{-4} –1; Zn від (1×10^{-2} –2,0). Температура вимірювання ($t = 23$ – 25°C).

Пробопідготовка: майже 0,3 г висушеної рослинної сировини (точна наважка) подрібнювали до порошкоподібного стану. Вносили у кварцовий тигель, додавали 10 мл 5 % розчину кислоти сульфатної, висушували ($t = 105^\circ\text{C}$) до постійної маси. Тиглі вносили до муфельної печі на 5 год ($t = 500^\circ\text{C}$), охолоджували, зважували. Розчиняли в кислоті сульфатній розведеної, вносили у кювети до електротермічного атомізатора приладу.

Атомізацію проб здійснили на графітових електродах пристрою ІВС-28 у розряді дуги змінного струму ($I = 16$ А,

$U = 220$ в, $t = 60$ с). Спектри реєстрували за допомогою спектрографа ДФС-8 (дифракційна решітка 600 шт/мм при тринізній системі освітлювання щілини). Інтенсивність ліній у спектрах фіксували мікрофотометром МФ-4 ($\lambda = 196$ – $706,5$ нм).

Паралельно виконали дослід порівняння з аналогічними реактивами. Перед наступним аналізом прилад ретельно промивали розчином порівняння та реєстрували початкове значення приладу.

Для досліджуваних хімічних елементів за результатами аналізів розраховували різницю в затемненні ліній емісії та фону. За допомогою калібрувального графіка визначали кількісний вміст хімічного елемента (%) до основи. Результати опрацювали методом математичної статистики з застосуванням ліцензійної програми «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FANS). Вірогідність відмінностей величин концентрацій оцінювали за t -критерієм Стьюдента ($p > 95\%$) [5]. Результати досліджень наведені в таблицях 1, 2.

Результати та їх обговорення

Методом АЕС (AES) у суцвіттях і листях *Carduus nutans* L., *Carduus acanthoides* L., що зібрані під час цвітіння (травень–серпень 2015 р.) в умовах України, встановили присутність 15 неорганічних елементів, із яких 10 (Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Zn, Co, P, Mo) є есенціальними. Результати досліджень наведені в таблицях 1, 2.

У переважних концентраціях неорганічні елементи накопичувались у листі *Carduus nutans* L. (мг/100 г), макроелементи: Ca ($1000,00 \pm 95,20$), K ($305,0 \pm 36,60$), Mg ($310,00 \pm 79,30$), P ($110,0 \pm 14,30$), Si ($100,00 \pm 12,20$), Na ($61,00 \pm 7,32$); а також мікроелементи: Fe ($61,00 \pm 7,93$), Zn ($11,00 \pm 1,32$), Al ($5,50 \pm 0,51$).

Таблиця 1. Вміст неорганічних елементів у рослинній сировині *Carduus nutans* L., що заготовлена в м. Токмак Запорізької області (травень–серпень 2015 р.), мг на 100 г ($x \pm \Delta \bar{x}$), $\mu = 6$

| № п/п | Назва елемента | (λ , нм) | Суцвіття | Листя |
|--------------|----------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| 1 | Цинк (Zn) | 213,9 | $6,00 \pm 0,75$ | $11,00 \pm 1,32$ |
| 2 | Кадмій (Cd) | 228,8 | < 0,01 | < 0,01 |
| 3 | Нікель (Ni) | 232,0 | $0,15 \pm 0,02$ | $0,12 \pm 0,02$ |
| 4 | Кобальт (Co) | 240,7 | < 0,03 | < 0,03 |
| 5 | Ферум (Fe) | 248,3 | $36,00 \pm 4,35$ | $61,00 \pm 7,93$ |
| 6 | Силіцій (Si) | 251,6 | $90,00 \pm 11,70$ | $100,00 \pm 12,20$ |
| 7 | Меркурій (Hg) | 257,0 | < 0,01 | < 0,01 |
| 8 | Манган (Mn) | 279,5 | $0,70 \pm 0,08$ | $0,99 \pm 0,09$ |
| 9 | Магній (Mg) | 285,2 | $180,00 \pm 23,41$ | $310,00 \pm 79,30$ |
| 10 | Плюмбум (Pb) | 283,3 | < 0,03 | < 0,03 |
| 11 | Алюміній (Al) | 309,3 | $2,00 \pm 0,18$ | $5,50 \pm 0,51$ |
| 12 | Молибден (Mo) | 313,3 | $0,06 \pm 0,01$ | $0,12 \pm 0,02$ |
| 13 | Купрум (Cu) | 324,7 | $1,80 \pm 0,22$ | $1,50 \pm 0,18$ |
| 14 | Фосфор (P) | 357,9 | $60,00 \pm 7,80$ | $110,00 \pm 14,30$ |
| 15 | Арсен (As) | 365,0 | < 0,01 | < 0,01 |
| 16 | Кальцій (Ca) | 422,6 | $540,00 \pm 64,80$ | $1000,00 \pm 95,20$ |
| 17 | Стронцій (Sr) | 460,0 | $1,80 \pm 0,22$ | $3,70 \pm 0,44$ |
| 18 | Натрій (Na) | 589,0 | $30,00 \pm 3,60$ | $61,00 \pm 7,32$ |
| 19 | Калій (K) | 706,5 | $180,00 \pm 21,60$ | $305,00 \pm 36,60$ |
| Маса золи(%) | | | $5,97 \pm 0,56$ | $12,14 \pm 1,19$ |

Таблиця 2. Вміст неорганічних елементів у рослинній сировині *Carduus acanthoides* L., що заготовлена в м. Токмак Запорізької області (червень–липень 2015 р.), мг на 100 г ($\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$), $\mu = 6$

| № п/п | Назва елемента | (λ , нм) | Суцвіття | Лист |
|---------------|----------------|-------------------|----------------|-----------------|
| 1 | Цинк (Zn) | 213,8 | 3,80 ± 0,44 | 10,20 ± 1,22 |
| 2 | Кадмій (Cd) | 227,8 | <0,01 | <0,03 |
| 3 | Нікель (Ni) | 231,0 | 0,05 ± 0,01 | 0,10 ± 0,01 |
| 4 | Кобальт (Co) | 240,6 | <0,01 | <0,01 |
| 5 | Ферум (Fe) | 248,1 | 12,00 ± 1,56 | 35,00 ± 4,55 |
| 6 | Силіцій (Si) | 251,6 | 48,00 ± 5,76 | 95,00 ± 8,60 |
| 7 | Меркурій (Hg) | 257,0 | <0,01 | <0,01 |
| 8 | Манган (Mn) | 278,4 | 0,40 ± 0,03 | 0,98 ± 0,08 |
| 9 | Магній (Mg) | 283,1 | 145,00 ± 18,85 | 255,00 ± 30,60 |
| 10 | Плюмбум (Pb) | 284,4 | <0,03 | <0,03 |
| 11 | Алюміній (Al) | 308,2 | 4,40 ± 0,39 | 5,30 ± 0,50 |
| 12 | Молібден (Mo) | 312,4 | 0,05 ± 0,01 | 0,10 ± 0,01 |
| 13 | Купрум (Cu) | 323,6 | 1,00 ± 0,13 | 0,80 ± 0,10 |
| 14 | Фосфор (P) | 357,9 | 57,00 ± 6,84 | 99,00 ± 8,63 |
| 15 | Арсен (As) | 365,0 | <0,01 | <0,01 |
| 16 | Кальцій (Ca) | 421,6 | 480,00 ± 57,60 | 1000,00 ± 99,50 |
| 17 | Стронцій (Sr) | 460,0 | 0,50 ± 0,06 | 1,50 ± 0,20 |
| 18 | Натрій (Na) | 589,0 | 24,00 ± 3,12 | 41,00 ± 5,33 |
| 19 | Калій (K) | 706,5 | 96,00 ± 9,80 | 255,00 ± 28,15 |
| Маса золи (%) | | | 4,85 ± 0,58 | 10,18 ± 1,32 |

Для листя *Carduus acanthoides* L. спостерігали аналогічну тенденцію. Переважно накопичувались макроелементи (мг/100 г): Ca (1000,00 ± 99,50), K (255,00 ± 28,15), Mg (255,00 ± 30,60), P (99,00 ± 8,63), Si (95,00 ± 8,60), Na (41,00 ± 5,33); а також мікроелементи: Fe (35,00 ± 4,55), Zn (10,20 ± 1,22), Al (5,30 ± 0,50).

Вміст неорганічних елементів у суцвіттях рослин, що досліджували, був меншим за листя, але тенденція щодо накопичення окремих із них повністю зберігалась. У суцвіттях *Carduus nutans* L. (мг/100 г) присутні макроелементи: Ca (540,00 ± 64,80), K (180,00 ± 21,60), Mg (180,00 ± 23,41), Si (90,00 ± 11,70), P (60,00 ± 7,80), Na (30,00 ± 3,60); а також мікроелементи: Fe (36,00 ± 4,35), Zn (6,00 ± 0,75), Al (2,00 ± 0,18).

У дещо менших концентраціях спостерігали накопичення в суцвіттях *Carduus acanthoides* L. мікроелементів (мг/100 г): K (96,00 ± 9,80), Ca (480,00 ± 57,60), Mg (145,00 ± 18,85), Si (48,00 ± 5,76), P (57,00 ± 6,84), Na (24,00 ± 3,12); а також мікроелементів: Fe (12,00 ± 1,56), Al (4,40 ± 0,39), Zn (3,80 ± 0,44).

Накопичення токсичних неорганічних елементів (Cd, Co, Hg, Pb, As) не було характерним для досліджуваної рослинної сировини та становило (<0,01–0,03 мг/100 г) або в межах гранично допустимих концентрацій ГПК (Sr) (0,50 ± 0,06–3,70 ± 0,44 мг/100 г), що рекомендовані органами санітарно-епідеміологічної служби для харчо-

вих продуктів і питної води [9,10].

Зольність для зразків, що досліджували, практично не відрізняється між видами. Вона була вищою в листі (до 12,14 ± 1,19%), ніж у суцвіттях (5,97 ± 0,56%).

Здійснені експерименти свідчили про доцільність контролю рослинної сировини перспективних видів *Carduus nutans* L. і *Carduus acanthoides* L. на вміст загальної золи та макро- й мікроелементів.

Склад і вміст неорганічних елементів свідчить про їхній вплив на біологічну активність лікарських засобів із трави досліджуваних видів за прояву гепатозахисної та антиоксидантної дії.

Висновки

1. Дослідили якісний склад і кількісний вміст неорганічних елементів у суцвіттях і листі *Carduus nutans* L. і *Carduus acanthoides* L. під час цвітіння.

2. Уперше встановили присутність і кількісний вміст 15 основних неорганічних елементів, із них 10 є есенціальними.

3. Значний вміст есенціальних неорганічних елементів у листях і суцвіттях *Carduus nutans* L. і *Carduus acanthoides* L. дає можливість рекомендувати рослини як перспективне джерело для одержання комплексних фітопрепаратів із гепатозахисною та антиоксидантною дією.

Список літератури

- [1] Алемасова А.С. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия / А.С. Алемасова, А.Н. Рокун, И.А. Шевчук. – Севастополь : Вебер, 2003. – 327 с.
- [2] Біохімія рослин : навчальний посібник / М.М. Сирий, М.М. Кулешов, Н.М. Гаджиева та ін. ; Харк. нац. аграр.

ун-т ім. В.В. Докучаєва. – Х. : ПБВ ХНАУ ім. В.В. Докучаєва, 2006. – 175 с.

- [3] Дереча Л.М. Макро- та мікроелементи: сучасні уявлення про їх функціональне значення в теплокровному організмі / Л.М. Дереча, В.В. М'ясоєдов // Експериментальна та клінічна медицина. – 2007. – №4. – С. 21–25.

- [4] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPEГ, 2004. – 556 с.
- [5] Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPEГ, 2004. – 520 с.
- [6] Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPEГ, 2004. – 617 с.
- [7] Кьосев П.А. Лекарственные растения: самый полный справочник / П.А. Кьосев. – М. : Эксмо-Пресс, 2011. – 939 с.
- [8] Литвинова Е.В. Гепатопротекторы растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Е.В. Литвинова // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – №3. – С. 75–80.
- [9] Минеральные вещества – основа снижения антропогенного воздействия окружающей среды на организм человека / А.А. Ефремов, Л.Г. Макаров, Н.В. Шагалова, Г.Г. Первышина // Химия растительного сырья. – 2002. – №3. – С. 65–68.
- [10] Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье / И.В. Гравель, Н.В. Петров, И.А. Самылина и др. // Фармация. – 2008. – №7. – С. 3–5.
- [11] Определитель высших растений Украины / Д.Н. Доброчаева, Ю.Н. Прокудин, М. И. Котов и др. – К. : Наук.думка, 1987. – 548 с.
- [12] Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М. : ОНИКС 21 век : Мир, 2004. – 216 с.
- [13] Цвелев Н.Н. Определитель сосудистых растений Северо-Западной России / Н.Н. Цвелев. – СПб. : Изд-во СПУВА, 2000. – 781 с.
- [14] Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation / S. Arpadjan, G. Çelik, S. Taşkesen, Ş. Güçer // Food and Chemical Toxicology. – 2008. – Vol. 46. – №8. – P. 2871–2875.
- [15] Dimitrova-Dyalgerova I. Phenolic profile and *in vitro* antioxidant activity of endemic Bulgarian *Carduus* species / I. Dimitrova-Dyalgerova, I. Zheley, D. Mihaylova // Pharmacognosy Magazine. – 2015. – Vol. 11. – №4. – P. 575–579.
- [16] Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injuri / G. Aktay, D. Deliorman, E. Ergun et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – Vol. 73. – №1–2. – P. 121–129.
- [17] Rauschert E.S.J. Coexistence patterns of two invasive species, *Carduus nutans* and *C. acanthoides*, at three spatial scales / E.S.J. Rauschert, K. Shea, O.N. Bjornstad // Biol Invasions. – 2012. – Vol. 14. – №1. – P. 151–164.
- [18] Remote Distinction of a Noxious Weed (Musk Thistle: *Carduus nutans*) Using Airborne Hyperspectral Imagery and the Support Vector Machine Classifier / M. Mirik, R.J. Ansley, K. Steddom et al. // Remote Sensing. – 2013. – Vol. 5. – №2. – P. 612–630.
- [19] Verloone F. *Carduus acanthoides* (Asteraceae), a locally invasive alien species in Belgium / F. Verloone // Dumortiera. – 2014. – Vol. 105. – P. 23–28.
- znachennia v teplokrovnomu orhanizmi [Macro- and microelements: current understanding of their functional significance in the body of warm-blooded]. *Eksperymentalna ta klinichna medytsyna*, 4, 21–25. [in Ukrainian].
- [4] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopeia of Ukraine]*. Harkiv [in Ukrainian].
- [5] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy Dopovnennia 1 [The state pharmacopeia of Ukraine, Vol. 1]*. Harkiv [in Ukrainian].
- [6] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2004) (2004). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy Dopovnennia 2 [The state pharmacopeia of Ukraine, Vol. 2]*. Harkiv [in Ukrainian].
- [7] K'osev, P. A. (2011). *Lekarstvennyye rasteniya: samyy polnyy spravochnyk [The medical plants. The most complete encyclopedia]*. Moscow: Eksmo-Press. [in Russian].
- [8] Litvinova, E. V. (2007). *Gepatoprotektory rastitel'nogo proiskhozhdeniya v lechenii zabojevanij pecheni [The hepatoprotective herbal drugs in treatment of liver diseases]. Fitoterapia. Chasopy*, 3, 75–80. [in Ukrainian].
- [9] Ephremov, A. A., Makarov, L. G., Shatalina, N. V., & Pervyshina, G. G. (2002). *Mineral'nye veshchestva – osnova snizheniya antropogennoho vozdejstviya okruzhayushej srede na organism cheloveka [Mineral substances are basis of decline of the anthropogenic effects to organism of man]. Himiya rastitel'nogo syr'ya*, 3, 65–68. [in Russian].
- [10] Gravel', I. V., Petrov, N. V., Samylyna, I. A., Rudakova, I. P., Yakovlev, G. P. & Stulovskij, S. S. (2008). *Opreделение soderzhaniya tyazhelysh metallov v lekarstvennom rastitel'nom syr'e [Determination of mineral substances content in medicinal herbs]. Farmaciya*, 7, 3–5 [in Russian].
- [11] Dobrochaeva, D. N., Kotov, M. I., Prokudin, J. N., et al. (1987). *Opredelitel' visshikh rastenij Ukrainy [Manual of higher plants of Ukraine]*. Kyiv: Naukova dumka. [in Ukrainian].
- [12] Scal'nyj, A. V. (2004). *Khimicheskie e'lementy v fiziologii i e'kologii cheloveka [The Chemical elements in physiology and ecology of man]*. Moscow: ONIKS 21 vek : Mir [in Russian].
- [13] Cvelev, N. N. (2000). *Opredelitel' sosudistyh rastenij Severo-Zapadnoj Rossii [Manual of the vascular plants of North-West Russia]*. Saint-Petersburg: iz-vo SPUVA. [in Russian].
- [14] Arpadjan, S., Çelik, G., Taşkesen, S., & Güçer Ş. (2008) Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation. *Food and Chemical Toxicology*, 46(8), 2871–2875. doi: 10.1016/j.fct.2008.05.027.
- [15] Dimitrova-Dyalgerova, I., Zheley, I., & Mihaylova, D. (2015) Phenolic profile and *in vitro* antioxidant activity of endemic Bulgarian *Carduus* species. *Pharmacognosy Magazine*, 11(4), 575–579. doi: 10.4103/0973-1296.172964.
- [16] Aktay, G., Deliorman, D., Ergun, E., Ergun, F., Yeşilada, E., & Cevik, C. (2000) Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injuri. *Journal of Ethnopharmacology*, 73(1–2), 121–129. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00286-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00286-5).
- [17] Rauschert, E. S. J., Shea, K., & Bjornstad, O. N. (2012) Coexistence patterns of two invasive species, *Carduus nutans* and *C. acanthoides*, at three spatial scales. *Biol Invasions*, 14(1), 151–164. doi:10.1007/s10530-011-9992-z.
- [18] Mirik, M., Ansley, R. J., Steddom, K., David, C. J., Charles, M. R., et al. (2013) Remote Distinction of a Noxious Weed (Musk Thistle: *Carduus nutans*) Using Airborne Hyperspectral Imagery and the Support Vector Machine Classifier. *Remote Sensing*, 5(2), 612–630. doi: 10.3390/rs5020612.
- [19] Verloone, F. (2014) *Carduus acanthoides* (Asteraceae), a locally invasive alien species in Belgium. *Dumortiera*, 105, 23–28.

References

- [1] Alemasova, A. S. (2003). *Analiticheskaya atomno-absorbcionnaya spektroskopija [The analytical atomic absorption spectroscopy]*. Sevastopol' : Veber. [in Ukrainian].
- [2] Syryj, M. M., Kulieshov, M. M., Hadzhiieva, N. M., et al. (2006). *Biokhimiia roslyn [The biochemistry of plants]*. Harkiv: Hark. nac. agrar. un-t im. V. V. Dokuchaieva. [in Ukrainian].
- [3] Derecha, L. M., & Miasoiedov, V. V. (2007) Makro- ta mikroelementy: suchasni uiavlennia pro yikh funktsionalne

Відомості про авторів:

Баланчук Т. І., асистент каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Мазулін О. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Опрошанська Т. В., канд. фарм. наук, асистент каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Мазулін Г. В., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Баланчук Т. И., ассистент каф. фармации, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Мазулин А. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Опрошанская Т. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. ботаники, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Мазулин Г. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Balanchuk T. I., Teaching Assistant, Department of Pharmacy, Vinnytsia State Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

Mazulin A. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Oproshanska T. V., Ph.D., Teaching Assistant, Department of Botany, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Mazulin G. V., Ph.D., Teaching Assistant, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: balti-ka@yandex.ua, mazulalev@rambler.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 15.09.2016

Після доопрацювання / Revised: 25.10.2016

Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2016



УДК: 582.998.16:547.587.51/.52:543.42:543.544
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93438

А. І. Федосов¹, О. О. Добровольний², А. С. Шаламай², О. М. Новосел¹, В. С. Кисличенко¹

Порівняльний аналіз гідроксикоричних кислот артишоку, що вирощений в Україні та Франції

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна,
²ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ, Україна

Мета роботи – порівняльний аналіз гідроксикоричних кислот артишоку суцвіть (*Cynarae flos*), що заготовлені в Україні та Франції.

Матеріали та методи. Ідентифікацію гідроксикоричних кислот здійснювали методом тонкошарової хроматографії етанольного екстракту артишоку суцвіть. Дослідження здійснювали на ТШХ пластинці із шаром силікагелю 5–40 мкм. Як рухому фазу використовували 15 % кислоту оцтову. Для виявлення гідроксикоричних кислот хроматограму обробляли 10 % розчином калію гідроксиду та кислотою сульфаниловою діазотованою з наступним нагріванням хроматограми в сушильній шафі протягом 3–5 хв і візуальним аналізом у денному світлі. Кількісний вміст гідроксикоричних кислот визначали двома методиками. Визначення здійснювали за допомогою спектрофотометричного методу в перерахунку на хлорогенову кислоту та абсолютно суху сировину. За першою методикою вимірювання оптичної густини водної витяжки сировини, що досліджували, виконували при довжині хвилі 327 нм. За другою методикою оптичну густину спиртової витяжки артишоку суцвіть вимірювали при довжині хвилі 525 нм після реакції утворення комплексу гідроксикоричних кислот із розчинами натрію нітриту та натрію молибдату.

Результати. Методом тонкошарової хроматографії порівнянням величин R_f , флуоресценції в УФ-світлі до та після обробки парами аміаку та забарвлення плям після обробки хроматограм розчином феруму (III) хлориду, 10 % розчином калію гідроксиду та кислотою сульфаниловою діазотованою в обох зразках артишоку суцвіть ідентифіковані *n*-кумарова, хлорогенова, неохлорогенова кислоти. У артишоку суцвіттях, що заготовлені в Україні та Франції, спектрофотометричним методом визначили кількісний вміст гідроксикоричних кислот. Уміст гідроксикоричних кислот, що був визначений за методикою 1, становив 1,64 % і 1,93 %, за методикою 2 – 1,66 % та 1,95 % відповідно.

Висновки. У артишоку суцвіттях, що заготовлені в Україні та Франції, визначали якісний склад і кількісний вміст гідроксикоричних кислот. Результати досліджень дають змогу рекомендувати артишоку суцвіття вітчизняного та закордонного походження як рослинне джерело для одержання гідроксикоричних кислот.

Ключові слова: артишок, гідроксикоричні кислоти, кофейні кислоти, неохлорогенова кислота, ферулова кислота, хроматографія, спектрофотометрія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 49–53

Сравнительный анализ гидроксикоричных кислот артишока, выращенного в Украине и Франции

А. И. Федосов, А. А. Добровольный, А. С. Шаламай, Е. Н. Новосел, В. С. Кисличенко

Цель работы – сравнительный анализ гидроксикоричных кислот артишока соцветий (*Cynarae flos*), заготовленных в Украине и Франции.

Материалы и методы. Идентификацию гидроксикоричных кислот осуществляли методом тонкослойной хроматографии этанольного экстракта артишока соцветий. Исследования проводили на ТСХ пластинках со слоем силикагеля 540 мкм. В качестве подвижной фазы использовали 15 % кислоту уксусную. Для обнаружения гидроксикоричных кислот хроматограмму обрабатывали 10 % раствором калия гидроксида и кислотой сульфаниловой диазотированной с последующим нагреванием хроматограммы в сушильном шкафу в течение 3–5 мин и визуальным анализом в дневном свете. Количественное содержание гидроксикоричных кислот определяли двумя методиками. Определение проводили с помощью спектрофотометрического метода в пересчёте на хлорогеновую кислоту и абсолютно сухое сырьё. По первой методике измерение оптической плотности водной вытяжки исследуемого сырья проводили при длине волны 327 нм. По второй методике оптическую плотность спиртовой вытяжки артишока соцветий измеряли при длине волны 525 нм после проведения реакции образования комплекса гидроксикоричных кислот с растворами натрия нитрита и натрия молибдата.

Результаты. Методом тонкослойной хроматографии сравнением величин R_f , флуоресценции в УФ-свете до и после обработки парами аммиака и окраски пятен после обработки хроматограмм раствором железа (III) хлорида, 10 % раствором калия гидроксида и кислотой сульфаниловой диазотированной в обоих образцах артишока соцветиях были идентифицированы *n*-кумаровая, хлорогеновая и неохлорогеновая кислоты. В артишока соцветиях, заготовленных в Украине и Франции, спектрофотометрическим методом определено количественное содержание гидроксикоричных кислот. Содержание гидроксикоричных кислот, определённое по методике 1, составило 1,64 % и 1,93 %, по методике 2 – 1,66 % и 1,95 % соответственно.

Выводы. В артишока соцветиях, заготовленных в Украине и Франции, определили качественный состав и количественное содержание гидроксикоричных кислот. Результаты проведённых исследований позволяют рекомендовать артишока соцветия как отечественного, так и импортного происхождения в качестве растительного источника для получения гидроксикоричных кислот.

Ключевые слова: артишок, гидроксикоричные кислоты, кофейные кислоты, неохлорогеновая кислота, феруловая кислота, хроматография, спектрофотометрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 49–53

Comparative analysis of hydroxycinnamic acids of Artichoke cultivated in Ukraine and in France

A. I. Fedosov, O. O. Dobrovolnyi, A. S. Shalamay, O. M. Novosel, V. S. Kyslychenko

Purpose – comparative analysis of hydroxycinnamic acids present in the inflorescences of Artichoke (*Cynara flos*) cultivated in Ukraine and in France.

Materials and methods. Identification of hydroxycinnamic acids was performed by thin layer chromatography of the ethanol extract of artichoke inflorescence. The research was carried out on TLC plates with a layer of silica gel of 5–40 μm. As the mobile phase 15% acetic acid was used. For the detection of the hydroxycinnamic acid, the chromatogram was handled with 10% solution of potassium hydroxide and diazotized sulfanilic acid, followed by heating the chromatograms in an oven for 3–5 minutes and visual analysis in the daylight. The quantitative content of hydroxycinnamic acids was determined by two methods. Determination was carried out using a spectrophotometric method calculated on the chlorogenic acid and absolutely dry raw material. According to the first method, the absorbance of water extract of the plant material was measured at a wavelength of 327 nm. As for the second procedure, the optical density of alcohol extract of artichoke inflorescence was measured at a wavelength of 525 nm after the reaction of complex formation of hydroxycinnamic acids with solutions of sodium molybdate and sodium nitrite.

Results. p-Coumaric, chlorogenic and neochlorogenic acids were identified in both samples of artichoke inflorescence using TLC method by comparison of Rf values, fluorescence under the UV-light before and after the ammonia vapors handle and by color of the spots after handle of chromatograms with ferric (III) chloride solution, 10% potassium hydroxide solution and diazitized sulfanilic acid. The content of hydroxycinnamic acids in artichoke inflorescence harvested in Ukraine and France was determined using the spectrophotometric method. Hydroxycinnamic acid content, determined by the method 1, was 1.64% and 1.93%, using method 2–1.66% and 1.95% respectively.

Conclusions. The qualitative composition and quantitative content of hydroxycinnamic acids was determined in the artichoke inflorescence harvested in Ukraine and France. The results of the experiment allow to recommend the artichoke inflorescence of both domestic and foreign origin as the source of hydroxycinnamic acids.

Key words: *Cynara scolymus*, hydroxycinnamic acids, caffeic acids, neochlorogenic acid, ferulic acid, chromatography, spectrophotometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 49–53

Незважаючи на бурхливий розвиток хімії та зростання кількості нових, дедалі ефективніших синтетичних лікарських препаратів, лікарські рослини посідають значуще місце в арсеналі лікувальних засобів. Одні з найпоширеніших і численних класів природних сполук – фенольні сполуки, до яких належать і гідроксикоричні кислоти.

Типовими представниками цього класу сполук є кофейна, хлорогенова, *n*-кумарова, ферулова кислоти.

Кофейна кислота (3,4-дигідроксикорична кислота) міститься в усіх рослинах, тому що є проміжним продуктом у біосинтезі лігніну. Як показують дослідження, вона гальмує канцерогенез, хоча, за іншими даними, навпаки проявляє канцерогенні ефекти. Крім того, кофейна кислота виявляє імуномодулюючу та протизапальну активність [5].

Хлорогенова кислота – складний естер кофейної кислоти з одним зі стереоізомерів хінної кислоти. Вона виявляє сильну антиоксидантну дію. За антиоксидантною активністю у 27 разів переважає флавоноїд нарингенін, але поступається феруловій і кофейній кислотам. Хлорогенова кислота інгібує біосинтез лейкотрієнів, блокуючи ліпоксигенази, що окиснюють арахідонову кислоту, знижує рівень малонового діальдегіду у плазмі крові та у складі ліпопротеїнів низької щільності. Знижуючи чутливість ліпопротеїнів низької щільності до окиснення, хлорогенова кислота може зменшувати ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Її ферментативно окиснені форми виявляють антивірусну активність щодо збудників герпесу. Екстракти, що багаті на хлорогенову кислоту, інгібують експресію зворотної транскриптази ВІЛ. Вона активна проти штамів кишкової палички та золотистого стафілокока. Відзначено також гіпоглікемічну, гіпохолестеринемічну,

гепатопротекторну, протипухлинну дію хлорогенової кислоти [5].

n-Кумаринова кислота також має антиоксидантні властивості, котрі призводять до зниження ризику розвитку раку шлунка внаслідок зменшення утворення канцерогенних нітрозамінів. Крім того, в дослідях *in vitro* вона виявляла виражену протизапальну активність [5].

Ферулова кислота (3-метокси-4-гідроксикорична кислота) виявляє широкий спектр фармакологічних властивостей, зокрема протизапальну, антиалергійну, антиагрегантну, протипухлинну, антиоксидантну, гепатопротекторну, кардіопротекторну, антибактеріальну, протівірусну та інші види активності, що зумовлено здебільшого антиоксидантною дією – гальмуванням перекисного окиснення ліпідів та інгібуванням вільнорадикальних стадій синтезу простагландинів. Як антиоксидантний компонент входить до складу різних дієтичних добавок, а також косметичних засобів [5]. Оскільки гідроксикоричні кислоти проявляють різносторонню фармакологічну активність, актуальним є розширення асортименту лікарської рослинної сировини, що є джерелом їх одержання.

Артишок посівний (*Cynara scolymus* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини Айстрові (*Asteraceae*). Нині ця рослина поширена практично в усьому світі, особливо у країнах Південної Європи, Північній і Південній Америці. Вирощують артишок як овочеву, лікарську, кормову, олійну, декоративну рослину в південних областях України у відкритому ґрунті. Для лікарських цілей використовують квіткові кошики, молоде листя та іноді корені артишоку [4]. Основними діючими речовинами артишоку листя є фенолкарбонові кислоти: кофейна, хлорогенова, неохлорогенова, 4-О-кофеїл-D-хінна, 1-О-кофеїл-D-хінна, цинарин

(1,4-ди-О-кофеїл-D-хінна кислота); флавоноїди: глікозид лютеоліну; дубильні речовини. Кошики містять білок, вуглеводи (інулін), вітаміни С, В₁, В₂, каротин, сесквітерпенові лактони (цинаропікрин та гросехейлін), фенолкарбонові кислоти [4]. Відомо, що біологічна активність артишоку зумовлена наявністю фенольних сполук, зокрема гідроксикоричних кислот. Артишок посівний має жовчогінні, гепатопротекторні, сечогінні, антисклеротичні, протизапальні, знеболювальні, гіпоглікемічні властивості, нормалізує травлення, поліпшує апетит, перистальтику кишківника, сприяє зменшенню вмісту холестерину у крові, нормалізує обмінні процеси в організмі, поліпшує регенерацію клітин печінки, активізує діяльність центральної нервової системи, очищує організм від токсинів під час хронічних інтоксикацій алкалоїдами, солями важких металів, нітросполуками. На фармацевтичному ринку України є велика кількість лікарських препаратів на основі біологічно активних речовин артишоку [4]. Отже, дослідження гідроксикоричних кислот артишоку суцвіть – актуальне завдання сучасної фармацевтичної науки.

Мета роботи

Порівняльний аналіз гідроксикоричних кислот артишоку суцвіть, що вирощений в Україні та Франції.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкти дослідження обрали артишоку суцвіття, котрі вирощені в південних районах України та на південному сході Франції.

Ідентифікацію гідроксикоричних кислот здійснили методом тонкошарової хроматографії етанольного екстракту артишоку суцвіть. Дослідження проводили на ТШХ пластинці із шаром силікагелю 5–40 мкм. Як рухоми фазу використовували 15% кислоту оцтову. Для виявлення гідроксикоричних кислот хроматограму обробляли 10% розчином калію гідроксиду та кислотою сульфаніловою діазотованою з наступним нагріванням хроматограми в сушильній шафі протягом 3–5 хв і візуальним аналізом у денному світлі [6].

Визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот виконували за двома методиками.

Методика 1. Вихідний розчин. 2,0 г (точна наважка) подрібненої сировини вміщували в колбу місткістю 200 мл і додавали 70 мл води очищеної Р. Колбу приєднували до зворотного холодильника та нагрівали на киплячому водяному огрівнику протягом 15 хв. Екстракцію повторювали ще двічі. Витяжки охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь паперовий фільтр на воронці Бюхнера, кількісно переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили об'єм розчину водою до позначки. **Випробовуваний розчин.** У мірну колбу місткістю 50 мл вносили 3 мл вихідного розчину та доводили об'єм розчину етанолом (20%, об/об) до позначки. Оптичну густину розчину, що одержали, вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 327 нм. **Компенсаційний розчин.** Як

компенсаційний розчин використовували етанол (20%, об/об). Вміст суми гідроксикоричних кислот (X, %) у перерахунку на хлорогенову кислоту та абсолютно суху сировину обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \times 200 \times 50 \times 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times m \times 3 \times (100 - W)}$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину; m – наважка сировини, г; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання хлорогенової кислоти, котрий дорівнює 531; W – втрата в масі при висушуванні, % [3,7,8].

Методика 2. Вихідний розчин. 1,5 г (точна наважка) здрібненої на порошок сировини (350) вміщували у колбу місткістю 200 мл, додавали 90 мл етанолу (50%, об/об) Р, нагрівали зі зворотним холодильником на киплячому водяному огрівнику протягом 30 хв, охолоджували до кімнатної температури та фільтрували у мірну колбу місткістю 100 мл крізь тампон із вати. Тампон промивали 10 мл етанолу (50%, об/об) Р і промивну рідину фільтрували в ту саму мірну колбу. Доводили об'єм розчину етанолом (50%, об/об) Р до позначки, перемішували. Одержаний розчин фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 15 мл фільтрату. **Випробовуваний розчин.** 1,0 мл вихідного розчину вміщували в мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додавали, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0,5 М розчину кислоти хлористоводневої, 2 мл свіже приготованого розчину 10 г натрію нітриту Р і 10 г натрію молібдату Р у 100 мл води Р, 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного Р, доводили об'єм розчину водою Р до позначки та перемішували. **Компенсаційний розчин.** 1,0 мл вихідного розчину вміщували в мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додавали, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0,5 М розчину кислоти хлористоводневої та 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного Р, доводили об'єм розчину водою Р до позначки та перемішували. Відразу вимірювали оптичну густину випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм у кюветі із товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин. Вміст суми гідроксикоричних кислот (X), у перерахунку на хлорогенову кислоту у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \times 1000}{188 \times m}$$

де А – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм; m – маса наважки випробовуваної сировини у грамах.

Використовували питомий показник поглинання хлорогенової кислоти, що дорівнює 188 [2].

Статистичне опрацювання результатів здійснили згідно з монографією Державної Фармакопеї України 2.0 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [1] за допомогою програми Microsoft Excel 2010 для ОС Windows.

Таблиця 1. Результати хроматографічного дослідження гідроксикоричних кислот артишоку суцвіть

| Назва гідроксикоричних кислот | Величина Rf (15% кислота оцтова) | Флуоресценція в УФ-світлі | | Забарвлення з реактивами | |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------|--------------------------|----------------------------------|
| | | без обробки | в парах аміаку | FeCl ₃ | кислота сульфанилова діазотована |
| п-Кумарова кислота | 0,48 | блакитна | фіолетова | жовте | яскраво-червоне |
| Кофейна кислота | 0,32 | блакитна | яскраво-блакитна | коричнево-зелене | коричневе |
| Хлорогенова кислота | 0,66 | блакитна | зелено-блакитна | коричнево-зелене | коричневе |
| Неохлорогенова кислота | 0,70 | блакитна | зелено-блакитна | коричнево-зелене | коричневе |

Таблиця 2. Результати визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот в артишоку суцвіттях

| Об'єкт дослідження | Кількісний вміст, % | |
|---|---------------------|------------|
| | методика 1 | методика 2 |
| Артишоку суцвіття, що заготовлені в Україні | 1,64±0,23 | 1,66±0,24 |
| Артишоку суцвіття, що заготовлені у Франції | 1,93±0,09 | 1,95±0,09 |

Результати та їх обговорення

Результати хроматографічного дослідження гідроксикоричних кислот в артишоку суцвіттях наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, методом тонкошарової хроматографії порівнянням величин Rf, флуоресценції в УФ-світлі до та після обробки парами аміаку та забарвлення плям після обробки хроматограм розчином ферум (III) хлориду, 10% розчином калію гідроксиду та кислотою сульфаниловою діазотованою в обох зразках артишоку суцвіття ідентифіковані п-кумарова, хлорогенова та неохлорогенова кислоти.

У артишоку суцвіттях, що заготовлені в Україні та Франції, спектрофотометричним методом визначений кількісний вміст гідроксикоричних кислот. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, кількісний вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху сировину, що визначений за різними методиками, відрізняється незначно. Вміст гідроксикоричних кислот в артишоку суцвіттях, котрі вирощені в Україні, визначений за методикою 1, становив 1,64%, а за методикою 2 – 1,66%. Вміст гідроксикоричних кислот в артишоку суцвіттях,

що вирощені у Франції, – 1,93% та 1,95% відповідно. Слід відзначити, що артишоку суцвіття, що вирощені у Франції, мають більший вміст гідроксикоричних кислот, ніж артишоку суцвіття, котрі вирощені в Україні.

Висновки

1. Методом тонкошарової хроматографії виявили гідроксикоричні кислоти в артишоку суцвіттях, що вирощені в Україні та Франції. У результаті дослідження в обох зразках сировини ідентифіковані п-кумарова, кофейна, хлорогенова, неохлорогенова кислоти.

2. В артишоку суцвіттях, що заготовлені в Україні та Франції, спектрофотометричним методом визначений кількісний вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху сировину. Встановили, що артишоку суцвіття, котрі заготовлені у Франції, містять більше гідроксикоричних кислот, ніж артишоку суцвіття, що заготовлені в Україні.

3. Результати досліджень дають можливість рекомендувати артишоку суцвіття вітчизняного і закордонного походження як рослинне джерело для одержання гідроксикоричних кислот.

Список літератури

- [1] Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Харків : Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- [2] Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Харків : Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.
- [3] Кацуба І.К. Дослідження фенольних сполук листя мати-й-мачухи / І.К. Кацуба, В.С. Кисличенко, О.М. Новосел // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14. – №6. – С. 92–94.
- [4] Кьосев П.А. Лекарственные растения : самый полный справочник / П.А. Кьосев. – М. : Эксмо-Пресс, 2011. – 939 с.
- [5] Меньщикова Е.Б. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Строение, свойства, механизмы действия / Е.Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н.В. Кандалинцева. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. – 488 с.
- [6] Определение содержания гидроксикоричных кислот в листьях подорожника большого (Plantago major L.) и среднего (Plantago media L.) / Т.В. Хортецкая, Г.П. Самойловская, А.В. Мазулин, Г.В. Мазулин // Химия растительного сырья. – 2014. – №2. – С. 177–180.
- [7] Тимофеева С.В. Визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот у сировині канни садової (Canna x hybrid Hort.) / С.В. Тимофеева, І.О. Журавель // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2016. – Кн. 26. – С. 413–417.
- [8] Determination of phenolcarboxylic acids in Verbascum songaricum raw materials / В. Makhatova, U. Datkhaev, N. Burda, et al. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7(3). – P. 1787–1789.

References

- [1] (2015) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].

- [2] (2014) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 3). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] Katsuba, I. K., Kyslychenko, V. S., & Novosel, O. M. (2011) Doslidzhennia fenolnykh spolkuk lystia maty-i-machukhy [The study of phenolic compounds from the coltsfoot leaf]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 14(6), 92–94. [in Ukrainian].
- [4] K'osev, P. A. (2011) *Lekarstvennye rasteniya: samyj polnyj spravochnik [Medicinal plants: the most complete directory]*. Moscow: E'ksmo-Press. [in Russian].
- [5] Men'schikova, E. B., Lankin, V. Z., & Kandalinceva, N. V. (2012) *Fenol'nye antioksidanty v biologii i medicine. Stroenie, svoystva, mekhanizmy dejstviya [Phenolic antioxidants in biology and medicine. Structure, properties, mechanisms of action]*. LAP LAMBERT Academic Publishing. [in Russian].
- [6] Horteckaya, T. V., Samojlovskaya, G. P., Mazulin, A. V., & Mazulin, G. V. (2014) Opredeleniye sodержaniya gidroksikorichnykh kislot v list'yakh podorozhnika bol'shogo (Plantago major L.) i srednego (Plantago media L.) [Determination of hydroxycinnamic acids in leaves of Common plantain (Plantago major L.) and Hoary plantain (Plantago media L.)]. *Himiya rastitel'nogo syr'ya*, 2, 177–180. [in Russian].
- [7] Tymofeieva, S. V., & Zhuravel, I. O. (2016) Vyznachennia kilkisnogo vmistu hidroksykorychnykh kislot u syrovyni kanny sadovoi (Canna x hybrid Hort.) [Determination of quantitative content of hydroxycinnamic acids in raw cannas garden (Canna x hybrid Hort.)]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 26, 413–417. [in Ukrainian].
- [8] Makhatova, B., Datkhaev, U., Burda, N., Kislichenko, V., & Makhatova, A. (2015) Determination of phenolcarboxylic acids in Verbascum songaricum raw materials. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(3), 1787–1789.

Відомості про авторів:

Федосов А. І., канд. фарм. наук, доцент, каф. медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Добровольний О. О., канд. фарм. наук, зав. фітохімічної лабораторії, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна.

Шаламай А. С., старший науковий співробітник, канд. хім. наук, заст. генерального директора з науки, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна.

Новосел О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Федосов А. И., канд. фарм. наук, доцент каф. медицинской химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Добровольный А. А., канд. фарм. наук, зав. фитохимической лабораторией, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев, Украина.

Шаламай А. С., старший научный сотрудник, канд. хим. наук, зам. генерального директора по науке, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев, Украина.

Новосел Е. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Fedosov A. I., Ph.D., Assistant Professor, Department of Medical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Dobrovolnyi O. O., Ph.D., Head of Phytochemical laboratory PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP", Kyiv, Ukraine.

Shalamay A. S., Senior Researcher, Ph.D., Science Deputy Director PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP", Kyiv, Ukraine.

Novosel O. M., Ph.D., Assistant Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kyslychenko V. S., Dr.hab., Professor, Head of Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: fedosov.a@ukr.net

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 21.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 12.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 25.01.2017

УДК: 615.322:582.933].074:543.456
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93439

Т. В. Хортецька, Г. П. Смойловська

Мікроскопічні дослідження подорожника великого та подорожника середнього при ідентифікації лікарської рослинної сировини

Запорізький державний медичний університет, Україна

Рослинну сировину видів роду *Plantago* L. широко використовують у медицині багатьох країн світу як протизапальний, ранозагоювальний і противиразковий засоби. Фармакологічна активність рослини зумовлена вмістом полісахаридів, аукубіну, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, вітаміну К₁, амінокислот тощо. В Україні росте майже 18 видів родини *Plantaginaceae* Juss., з них фармакопейними є подорожник великий і подорожник ланцетний. Філогенетично близький до подорожника великого подорожник середній має велику рослинну базу, подібний склад і вміст біологічно активних речовин, але не застосовується в Україні. Тому актуальним є здійснення порівняльного мікроскопічного дослідження двох видів подорожника, виявлення їхніх діагностичних ознак для дальшого впровадження подорожника середнього до практики сучасної медицини.

Мета роботи – визначення загальних і відмінних діагностичних мікроскопічних ознак рослинної сировини подорожника великого та п. середнього при ідентифікації рослинної сировини.

Матеріали та методи. Для здійснення мікроскопічного дослідження використовували листя рослин *Plantago media* L., *P. major* L., що зібране в період цвітіння рослин на території України. Свіжу рослинну сировину фіксували в суміші: гліцерин, етиловий спирт 96 % і вода очищена (1:1:1). Дослідження проведено з використанням розчину хлоралгідрату згідно з методикою Державної Фармакопеї України.

Результати. Під час мікроскопічних досліджень лікарської рослинної сировини, звертали увагу на структуру жилок і клітин епідермісу, присутність, кількість, тип продихів, характеристику волосків і залозок, тип листової пластинки.

Висновки. Загальними діагностичними мікроскопічними ознаками подорожника великого та подорожника середнього є листові пластинки ізолатерального типу будови. Жилки обох видів оточені крохмаленосною ендодермою у вигляді великих овальних клітин. Для рослин характерний близький тип будови клітин нижньої епідерми листя, наявність простих і залозистих волосків. Виконуючи мікроскопію, виявили відмінності в анатомічній будові жилок і продихів досліджених видів *Plantaginaceae* Juss. Також під час мікроскопічного дослідження подорожника середнього спостерігали наявність простих сосочкоподібних волосків. Мікроскопічні ознаки, що одержали під час дослідження, дають можливість надійно ідентифікувати рослинну сировину морфологічно близьких видів роду подорожник *Plantago major* L. і *Plantago media* L.

Ключові слова: подорожник великий, подорожник середній, мікроскопія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 54–59

Мікроскопические исследования подорожника большого и подорожника среднего при идентификации лекарственного растительного сырья

Т. В. Хортецкая, Г. П. Смойловская

Растительное сырье видов рода *Plantago* L. широко используют в медицине многих стран мира в качестве противовоспалительных, ранозаживляющих и противоязвенных средств. Фармакологическая активность растения обусловлена содержанием полисахаридов, аукубина, флавоноидов, гидроксикоричных кислот, витамина К₁, аминокислот и другого. В Украине произрастает около 18 видов семейства *Plantaginaceae* Juss., из которых фармакопейными являются подорожник большой и подорожник ланцетный. Филогенетически близкий к подорожнику большому подорожник средний имеет большую растительную базу, схожий состав и содержание биологически активных веществ, но не применяется в Украине. Поэтому актуальным является проведение сравнительного микроскопического исследования двух видов подорожника, выявление их диагностических признаков для дальнейшего внедрения п. среднего в практику современной медицины.

Цель работы – определение общих и отличительных диагностических микроскопических признаков растительного сырья подорожника большого и п. среднего при идентификации растительного сырья.

Материалы и методы. Для проведения микроскопического исследования использовали листья растений *Plantago media* L., *P. major* L., собранные в период цветения растений на территории Украины. Свежее растительное сырье фиксировали в смеси: глицерин, этиловый спирт 96 %, вода очищенная (1:1:1). Исследование было проведено с использованием раствора хлоралгидрата согласно методике Государственной Фармакопеи Украины.

Результаты. При проведении микроскопических исследований лекарственного растительного сырья обращали внимание на структуру жилок и клеток эпидермиса, присутствие, количество и тип устьиц, характеристику волосков и железок, тип листової пластинки.

Выводы. Общими микроскопическими диагностическими признаками подорожника большого и подорожника среднего является листовая пластинка изолатерального типа строения. Жилки обоих видов окружены эндодермой, которая представлена овальными крупными клетками, имеющими крахмальные включения. Для растений характерен близкий тип строения клеток нижней эпидермы листьев, наличие простых и железистых волосков. При микроскопии определены отличия в анатомическом строении жилок и устьиц исследуемых видов *Plantaginaceae* Juss. Также при микроскопическом исследовании подорожника среднего наблюдали наличие простых сосочковидных волосков. Полученные при исследовании микроскопические признаки позволяют надёжно идентифицировать растительное сырье морфологически близких видов рода подорожник *Plantago major* L. и *Plantago media* L.

Ключевые слова: подорожник большой, подорожник средний, микроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 54–59

Microscopic research on *Plantago major* L. and *Plantago media* L. in identification of medicinal plant-based raw material

T. V. Khortetska, G. P. Smoilovska

Plant-based raw materials of generic species *Plantago* L. are widely used in world medicine as anti-inflammatory, vulnerary and anti-ulcerous agents. Pharmacologic efficiency is accounted by polysaccharides, aucubin, flavonoids, hydrocinnamic acids, vitamin A, amino-acids, etc. which are presented in the plant. Approximately 18 species of family *Plantaginaceae* Juss are grown up in Ukraine. But only *Plantago major* and *Plantago lanceolata* are officially recognized. *Plantago media* is near phylogenically to *Plantago major*, it has large plant base, similar composition and biologically active substances, but it isn't used in Ukraine. Thus, comparative microscopic researches for two species of *Plantago*, revealing their diagnostic capacities for further practical using *Plantago media* in medicine are actual and topical.

The aim of our research was to determine general and specific diagnostic microscopic signs in plant-based raw material of *Plantago major* L. and *Plantago media* L.

Material and methods. Within microscopic study we have used leaves of *Plantago major* L. and *Plantago media* L. plants, picked during flowering in Ukraine. Fresh plant raw material has been fixed in mixture: glycerin, ethyl alcohol 96 %, purified water (1:1:1). The research has been done with using chloral hydrate according to methods recommended by State Pharmacopeia of Ukraine.

Results and discussion. While carrying out microscopic studies of plant raw material we turned our attention on structure of veins and cells in epidermis, availability, number and type of stoma, features for filaments and glandules, type of leaf lamina.

Conclusions. Isolateral type in structure of leaf lamina is the common microscopic diagnostic feature for both *Plantago major* L. and *Plantago media* L. The veins of both types are encircled by gross oval cells with starch inclusions. Related structure in lower epidermis of leaves, simple and glandulous filament are specific for both plants. Distinctions in anatomic structure of veins and stoma of studied species of *Plantaginaceae* Juss have been defined within microscopy. Presence of simple papilliform filament in *Plantago media* L. has been observed within microscopic study as well. Microscopic features obtained within our research allow to identify accurately plant raw material from morphologically related generic species *Plantago major* L. and *Plantago media* L.

Key words: *Plantago major* L., *Plantago media* L., microscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 54–59

Природна сировина залишається одним з основних джерел отримання лікарських препаратів, які широко використовуються в медичній практиці для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей і дорослих. Великий інтерес викликають види роду подорожник (*Plantago* L.) родини подорожникові (*Plantaginaceae* Juss.), які поширені в багатьох країнах світу. Рослинна сировина видів роду *Plantago* L. і фітопрепарати на їхній основі застосовуються в медицині як протизапальний, ранозагоювальний і противиразковий засоби. Фармакологічна активність лікарської рослинної сировини зумовлена вмістом полісахаридів, аукубіну, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, вітаміну К₁, амінокислот, дубильних речовин тощо [1–3].

В Україні росте майже 18 видів родини *Plantaginaceae* Juss., з них офіційними є подорожник великий і подорожник ланцетний [4–6]. Подорожник середній (філогенетично близький до подорожника великого) має велику рослинну базу, подібний склад і вміст біологічно активних речовин, але не застосовується в Україні, що пов'язано передусім із тим, що не розроблені етапи стандартизації та монографія на цей вид подорожника [2]. Важливим етапом фармакогностичної експертизи є мікроскопічний аналіз. При виявленні хемотаксономічних відмінностей створюються передумови для подальшої розробки оптимальних методик якісного та кількісного аналізів лікарської рослинної сировини. Отже, актуальним є порівняльне мікроскопічне дослідження двох видів подорожника, виявлення їхніх діагностичних ознак для дальшого впровадження п. середнього до практики сучасної медицини [6,7].

Мета роботи

Визначення загальних і відмінних діагностичних мі-

кроскопічних ознак рослинної сировини подорожника великого та п. середнього при ідентифікації рослинної сировини.

Матеріали і методи дослідження

Для мікроскопічного дослідження використовували листя рослин *Plantago media* L., *P. major* L. довжиною до 20 см, що зібране в період цвітіння рослин в Україні. Свіжу рослинну сировину фіксували в суміші: гліцерин, етиловий спирт 96 %, вода очищена (1:1:1). Освітлення мікроскопічних препаратів виконали нагріванням зразків у водному розчині 5 % натрію гідроксиду з подальшим застосуванням методики ДФУ з використанням розчину хлоралгідрату [4,6]. Для мікрохімічних досліджень на вміст крохмалю використовували розчин Люголя. Для фіксування результатів досліджень використовували мікроскопи «Біолам» із фотонасадкою ФН-6 для роботи у прямому й відбитому світлі та Micromed XS-3320 (окулярі x10, x16, об'єктиви x10, x40) із цифровою камерою 5 mpix.

Результати та їх обговорення

Під час мікроскопічного дослідження лікарської рослинної сировини звертали увагу на структуру жилок і клітин епідермісу, присутність, кількість, тип продихів, характеристику волосків і залозок, тип листової пластинки.

Анатомічна будова листової пластинки *Plantago media* L. ізолатеральна, з однорідним пухким мезофілом. Вивчаючи особливості мікроскопічної будови верхньої епідерми листка (рис. 1) встановили: епідермальні клітини паренхімні, злегка звивисті, потовщені. Поверхня

біля продихових клітин та розеткових клітин волосків – із поздовжніми складками кутикули. Продихи трапляються рідко, за типом вони аномо- або анізоцитні, складаються з овальних замикаючих клітин, тонкої щілини, оточені 3–5 епідермальними потовщеними клітинами. В обрисі овально-кулясті. Деякі безхлорофільні клітини поверхні накопичують кальцію оксалат у формі друз. Іноді попадаються прості конусоподібні живі волоски, що складаються з 1–3 клітин і мають розширену округлу потовщену базисну клітину, котра оточена 6–8-клітинною розеткою.

Клітини нижньої епідерми листя *Plantago media* L. (рис. 2) паренхімні, овальні із тонкими більш звивистими стінками, дрібні.

На нижній епідермі траплялися як прості, так і залозисті волоски. Прості за структурою подібні до тих, що на верхній поверхні (рис. 3.1). Залозисті волоски складаються з одноклітинної циліндричної секретуючої ніжки та дво- або чотиріклітинної овальної голівки з темним секретом. Клітини, що оточують ніжку, вкриті поздовжньо-складчастою кутикулою (рис. 3.2).

Над жилками клітини як нижньої, так і верхньої поверхні прямостінні, видовжені, знизу – з поздовжніми складками кутикули. Іноді попадалися прості сосочкоподібні волоски. Жилки однопучкові (рис. 4), значно видаються з нижнього боку листової пластинки. Під товстостінною епідермою один, рідше два шари коленхіми. Хлоренхіма з маленькими міжклітинниками, під пучком, нараховує 12–14 шарів однорідних великих округлих клітин. Жилки оточені крохмаленосною ендодермою, що представлена овальними великими клітинами з дещо потовщеними оболонками. Склеренхіма під ксилемою – півмісячною ділянкою, дрібноклітинна. Тонкостінна флоема укріплена зверху та знизу кількома шарами склеренхіми.

Ксилема віялоподібна, промені кільчастих і спіральних судин відділені вузькими серцевинними променями.

Листкова пластинка *Plantago major* L. за типом анатомічної будови – ізолатеральна. Найширша центральна частина черешка видається з абаксiального боку, має більший за інші головний провідний пучок (рис. 5). З кожного боку від центрального пучка відходять по 4–5 менших за розмірами пучків. Усі пучки оточені великоклітинною крохмаленосною ендодермою. Субепідермальна коленхіма 2–4-шарова, пластинчаста та пластинчато-кутова. Серед основної пухкої паренхіми рівномірно розподілені слизоносні клітини, що вирізняються трохи більшим роз-

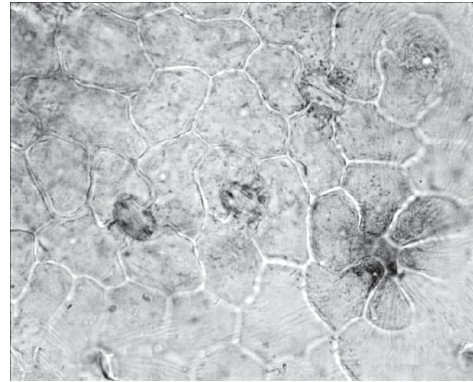


Рис. 1. Верхня епідерма листка *Plantago media* L. 3б. x10.

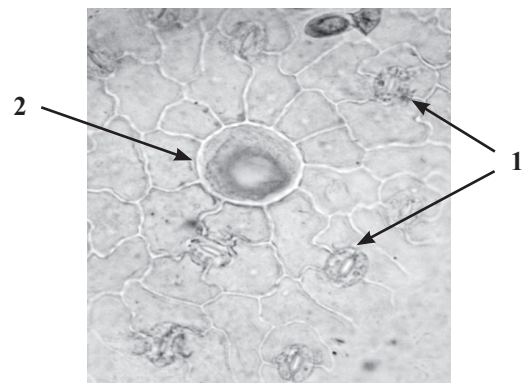


Рис. 2. Нижня епідерма листка *Plantago media* L. 3б. x10. 1: продихи; 2: розеткові клітини волосків.

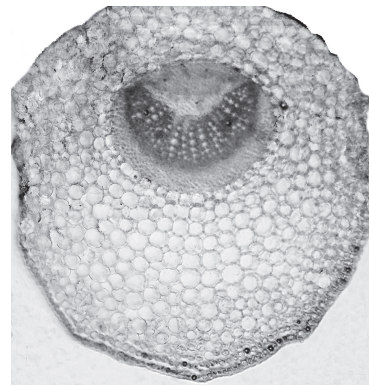
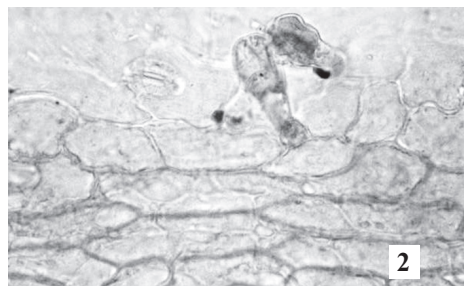


Рис. 4. Поперечний зріз жилки листка *Plantago media* L. 3б. x10.



1: простий кінцевий волосок. 3б. x40;
2: залозисті волоски. 3б. x10.

Рис. 3. Фрагменти епідерми нижнього боку листової пластинки *Plantago media* L.

міром і блискучим вмістом. Інколи в паренхімі залягають великі склереїди зі здрев'янілою жовтою оболонкою.

Клітини верхньої епідерми (рис. 6) листя між жиллок паренхімні, злегка звивистостінні, з чітко вираженими поздовжніми складочками кутикули. Продихи трапляються рідко, аномоцитного типу, в обрисі вузькоеліптичні, замикаючі клітини вузькі, ніби спалі, продихова щілина вузька. Трихоми розміщені як між жиллок, так і по жилках рівномірно, однак менш часто, ніж у нижній епідермі.

Нижня епідерма листя *Plantago major* L. (рис. 7) представлена паренхімними овально-лопатовими клітинами з тонкими звивистими бічними стінками. Зовнішня оболонка епідермальних клітин потовщена та вкрита шаром кутикули, яка найчастіше має складчасту поверхню у клітинах, що оточують продихи та волоски. Продихи аномоцитного типу, складаються із дрібних і вузьких замикаючих клітин, тонкої щілини та оточені зазвичай 3–4 епідермальними клітинами з радіально-складчастою кутикулою. Продихи маленькі, найчастіше виступають над поверхнею або на одному рівні з епідермальними клітинами. Зрідка трапляються анізоцитні продихи.

Над жилками клітини епідерми вузькі та видовжені, з більш потовщеними, прямими стінками та поздовжніми складками кутикули (рис. 8). Від базисних клітин вирізняються клітини, що накопичують полісахариди.

Попадаються прості та головчасті волоски. Прості волоски (рис. 9) – гостро-конусоподібні, з більшим чи меншим ступенем виразності зчленування 3–4 клітинні тіла, з розширеною округлою чи широкоовальною базисною клітиною, котра оточена багатоклітинною розеткою. Клітинні оболонки помірно потовщені, кутикула штрихувата чи бородавчаста. У проекції волоска після обламування тіла виділяється чітко окреслений валик базисної клітини волоска та радіальна розетка. Залозисті волоски мають одноклітинну коротку ніжку та двоклітинну овальну голівку з буруватим вмістом. При своїй основі вони найчастіше мають 5–7-клітинну

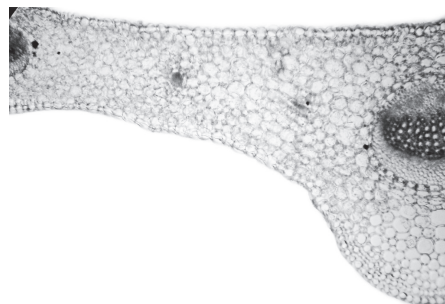


Рис. 5. Поперечний зріз листка *Plantago major* L. 36. x10.

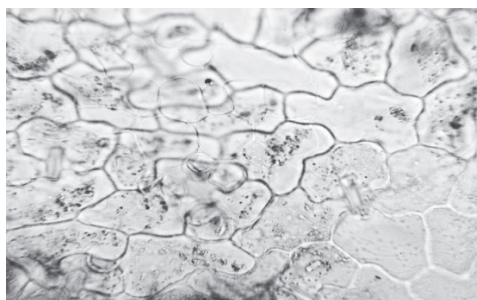


Рис. 6. Фрагменти верхньої епідерми листка *Plantago major* L. 36. x10.

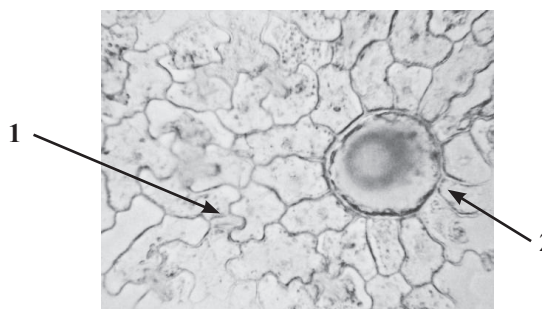


Рис. 7. Фрагмент нижньої епідерми листка *Plantago major* L. між жиллок.
1: продих; 2: основа простого волоска. 36. x10.

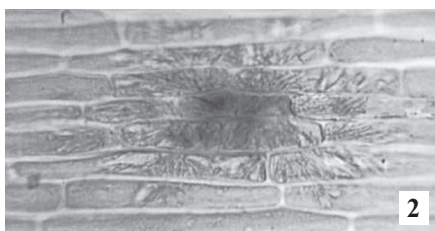


Рис. 8. Фрагмент нижньої епідерми листка *Plantago major* L. над жилками.
1: основа простого волоска;
2: сферичні кристали полісахаридів, що утворюються після обробки спиртом. 36. x10.

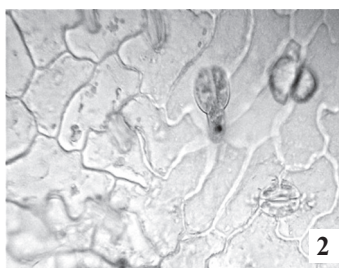


Рис. 9. Фрагменти епідерми нижнього боку листової пластинки *Plantago major* L.
1: простий конічний волосок. 36. x40;
2: залозистий волосок. 36. x10.

розетки з радіально складчастою кутикулою.

Висновки

1. Загальними діагностичними мікроскопічними ознаками подорожника великого та подорожника середнього є листова пластинка ізолатерального типу будови з паренхімною епідермою. Жилки обох видів оточені крохмаленосною ендодермою у вигляді великих овальних клітин. Для рослин характерний близький тип будови клітин нижньої епідерми листя, наявність простих і залозистих волосків.

2. Під час дослідження виявлені відмінності в анатомічній будові розглянутих видів *Plantaginaceae* Juss. Для подорожника середнього характерна наявність од-

нопучкової жилки. У подорожника великого жилка має головний провідний пучок та по 4–5 менших за розмірами пучків із кожного боку від центрального пучка. Під час мікроскопічного дослідження подорожника середнього спостерігали наявність простих сосочкоподібних волосків. Також є невеликі відмінності в будові продихів. Продихи подорожника середнього мають овально-кулясту форму, подорожника великого – вузькоеліптичні з вузькими, ніби спаленими, замикаючими клітинами та вузькою продиховою щілиною.

Мікроскопічні ознаки, що одержали під час дослідження, дають змогу надійно ідентифікувати рослинну сировину морфологічно близьких видів роду подорожник *Plantago major* L. і *Plantago media* L.

Список літератури

- [1] Карпук В.В. Фармакогнозія : учебное пособие / В.В. Карпук. - Минск : БГУ, 2011. - 340 с.
- [2] Дослідження оптимальних умов сушіння листя подорожника середнього / Т.В. Хортецька, О.В. Мазулін, Г.П. Смойловська та ін. // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №2. – С. 101–103.
- [3] Вплив нових фітопрепаратів на основі соку подорожника на секрецію шлункового соку та стан слизової оболонки шлунка щурів за умов норми та патології / Л.В. Яковлева О.П. Мацічук, Є.О. Ковальова, Н.С. Чорна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №5. – С. 88–92.
- [4] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- [5] Питання введення до ДФУ національної монографії «Подорожника великого листя» / Е.Е. Котова, А.Г. Котов, О.Г. Вовк, Я.А. Груненко // Фармаком. – 2010. – №2. – С. 5–13.
- [6] Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини : навчальний посібник / В.М. Ковальов, С.М. Марчишин, О.П. Хворост та ін. ; за ред. В.М. Ковальова, С.М. Марчишин. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – 264 с.
- [7] Изучение микроскопических особенностей листьев подорожника большого, собранного в городе Воронеже и его окрестностях / Н.А. Великанова, А.И. Сливкин, С.П. Гапонов и др. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация. – 2013. - №2. – С. 173–177.
- [2] Khortetska, T. V., Mazulin, O. V., Smoilovska, H. P., Mazulin, H. V., & Lohvin, P.A. (2013). Doslidzhennia optymalnykh umov sushinnia lystia podorozhnyka serednoho [Study of the optimal conditions of medium plantain leaves drying]. Zaporozhye medical journal, 2, 101–103 [in Ukrainian].
- [3] Yakovleva, L. V., Maciychuk, A. P., Kovalova, I. A., & Chorna, N. S. (2012). Vplyv novykh fitopreparativ na osnovi soku podorozhnyka na sekretsii shlunkovoho soku ta stan slyzovoi obolonky shlunka shchuriv za umov normy ta patolohii [The impact of new phytopreparations based on plantain juice on gastric juice secretion and the state of the gastric mucosa of rats in normal and pathological conditions]. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia, 5, 88–92 [in Ukrainian].
- [4] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine], (Vol. 1). Kharkov [in Ukrainian].
- [5] Kotova, E. E., Kotov, A. H., Vovk, O. H., & Hrunenko, Ya. A. (2010). Pytannia vvedennia do DFU natsionalnoi monohrafii «Podorozhnyka velykoho lystia» [The question of the introduction of national SPU monograph «Plantain leaves»]. Farmakom, 2, 5–13 [in Ukrainian].
- [6] Kovalov, V. M., Marchyshyn, S. M., Khvorost, O. P. et al. (2014). Praktykum z identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny [Workshop on identify cation of medicinal plants]. V. M. Kovalov (Ed). Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [7] Velikanova, N. A., Slivkin, A. I., Gaponov, S. P., Podvigina, N. V., & Karlov, P. M. (2013). Izuchenie mikroskopicheskikh osobennostey list'ev podorozhnik bol'shogo, sobrannogo v gorode Voronezhe i ego okrestnost'yakh [Study Features microscopic lysteves plantain more, sobrannoho in the city of Voronezh and ego okrestnostyakh]. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: khimiya, biologiya, farmaciya, 2, 173–177 [in Russian].

References

Відомості про авторів:

Хортецька Т. В., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Смойловська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Хортецкая Т. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорозький государственный медицинский университет, Украина.

Смойловская Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорозький государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Khortetska T. V., PhD, Teaching Assistant, the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Smoilovska G. P., PhD, Associate Professor, the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: smoilovskaj@ukr.net.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 26.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 14.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2017



УДК: 616.12-008.64-02:616.127-005.4-085
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93440

А. А. Кремзер

Циркулирующие биомаркеры в прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – создание шкалы оценки кардиоваскулярного риска, которая основана на анализе уровня циркулирующих биологических маркеров ХСН.

Материалы и методы. Проспективным методом изучена частота встречаемости фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, а также частота наступления смертельного исхода от любых причин в когорте 194 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Измерены циркулирующие уровни мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-MНУП), галектина-3, высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-СРП), остеопротегерина, эндотелиальные апоптотические микрочастицы (ЭАМ) и эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК).

Результаты. Медиана периода наблюдения за пациентами, включёнными в исследование, составила 2,76 года (размах = 1,8–3,4 года). В течение этого периода зарегистрировано 285 кардиоваскулярных событий, в том числе 43 смертельных случая и 242 повторных госпитализации. Независимыми предикторами возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН являются NT-pro-MНУП, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie²⁺ ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК. Индекс величины кардиоваскулярного риска рассчитывался путём математического суммирования рангов всех независимых предикторов, которые встречались у пациентов, включённых в исследование. Полученные данные показали, что средняя величина индекса кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН составляет 3,17 ед. (95 % ДИ = 1,65–5,10 ед.). Анализ Каплана–Мейера показал, что пациенты с ХСН и величиной риска менее 4 ед. имеют преимущества в выживании по сравнению с больными, для которых получены более высокие значения рангов шкалы кардиоваскулярного риска.

Выводы. Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MНУП, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК), позволяет достаточно достоверно прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биологические маркеры, кардиоваскулярный риск, прогноз.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 60–65

Циркулюючі біомаркери при прогнозуванні несприятливих наслідків у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

О. О. Кремзер

Мета роботи – створення шкали оцінювання кардіоваскулярного ризику, що заснована на аналізі рівня циркулюючих біологічних маркерів ХСН.

Матеріали та методи. Проспективним методом вивчена частота фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, а також частота настання смерті пацієнтів від будь-яких причин у когорті 194 пацієнтів із ХСН протягом 3 років спостереження. Виміряні циркулюючі рівні мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-MНУП), галектину-3, високочутливого С-реактивного протеїну (hs-СРП), остеопротегерину, ендотеліальні апоптотичні микрочастини (ЕАМ) та ендотеліальні прогеніторні клітини (ЕПК).

Результати. Медиана періоду спостереження за пацієнтами, які включені в дослідження, становила 2,76 року (розмах = 1,8–3,4 року). Протягом цього періоду зареєстровано 285 кардіоваскулярних подій, у тому числі 43 смертельні випадки та 242 повторні госпіталізації. Незалежними предикторами виникнення несприятливих клінічних наслідків у хворих на ХСН є NT-pro-MНУП, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, рівень циркулюючих ЕПК CD14⁺CD309⁺Tie-2⁺ ЕАМ і співвідношення ЕАМ/CD14⁺CD309⁺ ЕПК. Индекс величини кардіоваскулярного ризику розраховували шляхом математичного підсумовування рангів усіх незалежних предикторів, що виявлялись у пацієнтів, які включені в дослідження. Отримані дані показали, що середня величина індексу кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ХСН становить 3,17 од. (95 % ДІ = 1,65–5,10 од.). Аналіз Каплана–Мейера показав, що пацієнти з ХСН і величиною ризику менше ніж 4 од. мають переваги у виживанні порівняно з хворими, для яких отримані вищі значення рангів шкали кардіоваскулярного ризику.

Висновки. Шкала оцінювання ризику виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, що побудована на основі вимірювання циркулюючих біомаркерів (NT-pro-MНУП, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, ЕАМ і співвідношення ЕАМ/CD14⁺CD309⁺ ЕПК), дає змогу доволі вірогідно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів із ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, біологічні маркери, кардіоваскулярний ризик, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 60–65

Circulating biological markers in prediction of clinical outcomes in patients with chronic heart failure

A. A. Kremzer

The aim of this study was the creation of an evaluation cardiovascular risk score, based on an analysis of circulating biomarkers of CHF.

Methods: It was studied prospectively the incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events, as well as the frequency of occurrence of death from any cause in a cohort of 194 patients with chronic heart failure during 3 years of observation. Circulating levels of NT-pro

brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), galectin-3, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), osteoprotegerin, endothelial apoptotic microparticles (EAM) and endothelial progenitor cells (EPC) were measured at baseline.

Results: Median follow-up of patients included in the study was 2.76 years (range = 1.8–3.4 years). There were 285 cardiovascular events determined, including 43 deaths and 242 readmissions. Independent predictors of clinical outcomes in patients with CHF were NT-pro-BNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ EPA, EAM and EAM/CD14⁺CD309⁺EPA ratio. Index of cardiovascular risk was calculated by mathematical summation of all ranks of independent predictors, which occurred in the patients included in the study. The findings showed that the average value of the index of cardiovascular risk in patients with CHF was 3.17 units (95% CI = 1.65–5.10 units.). Kaplan-Meier analysis showed that patients with CHF and the magnitude of the risk of less than 4 units have an advantage in survival when compared with patients for whom obtained higher values of ranks cardiovascular risk score.

Conclusion: Assessment biomarker risk score of fatal and non-fatal cardiovascular events, constructed on measurement of circulating NT-pro-BNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, EAM and the ratio of the EAM / CD14 + CD309 + EPA, allowing ample reliably predict the probability survival of patients with CHF, regardless of age, gender, state of the contractile function of the myocardium of the left ventricle and the number of comorbidities.

Key words: chronic heart failure, biomarkers, cardiovascular risk, prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 60–65

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является основной кардиоваскулярной причиной смертельного исхода в общей популяции [1]. При этом стратификация пациентов в группу риска неблагоприятных клинических исходов рассматривается в качестве определяющего компонента для выбора стратегии терапии [2]. Биологические маркеры, отражающие этапы эволюции и различные стороны патогенеза ХСН, выглядят наиболее привлекательно не только для индивидуализации лечения [3], но и как объективный инструмент в моделировании прогноза [4]. К настоящему времени созданы и используются различные варианты мультимаркерных планшетных систем, основной целью которых является повышение чувствительности суммарного результата теста без потери его специфичности [5]. В то же время поиск оптимальной комбинации биомаркеров, способной отвечать задачам индивидуализированного лечения и сохранять своё значение в структуре диагностического алгоритма ХСН, остаётся очень актуальным.

Цель работы

Создание шкалы оценки кардиоваскулярного риска, которая основана на анализе уровня циркулирующих биологических маркеров ХСН.

Материалы и методы исследования

В исследовании проспективным методом изучена частота встречаемости фатальных и не фатальных кардиоваскулярных событий, включая повторные госпитализации, а также частота наступления смертельного исхода от любых причин в когорте 194 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Диагноз ХСН верифицировался на основании критериев, предложенных действующими клиническими соглашениями по диагностике и лечению ХСН. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Популяция пациентов с ХСН представлена преимущественно мужчинами (53,3 %) среднего возраста со II ФК (37,9 %) и III ФК (21,4 %) ХСН. Среди зарегистрированных факторов кардиоваскулярного риска наибольшее значение имеют дислипидемия (66,0 %), АГ (55,5 %),

ожирение (44,3 %) и сахарный диабет 2 типа (37,6 %). ИМТ составлял 24,1 (95 % ДИ = 21,6–28,7). Приверженность курению отмечалась у 38 (19,6 %), ФВ ЛЖ составляла 42,80 ± 3,76 %. Медиана периода наблюдения за пациентами, включёнными в исследование, составила 2,76 года (размах = 1,8–3,4 года).

Все пациенты получали современную терапию ХСН, основанную на использовании ИАПФ (преимущественно рамиприл 5–10 мг/сут) или АРА (преимущественно валсартан 180–360 мг/сут) в рекомендованных дозах в сочетании с бета-адреноблокаторами (83,5 % пациентов) и/или ивабрадином (35,3 % пациентов), петлевыми диуретиками (80,1 %), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 25–100 мг/сут или эплеренон 25–50 мг/сут) (39,2 % пациентов). Пациенты с АГ дополнительно получали дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (преимущественно амлодипин в суточной дозе 2,5–10 мг).

В качестве критериев исключения использовались Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тяжёлое течение сахарного диабета, тяжёлые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, инфекционные заболевания в течение 3 недель до скринирования, перенесённый мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев; критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии (КА), а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании.

Оценка показателей систолической и диастолической функции осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии.

Расчёт величины риска по Seattle Heart Failure Model и Heart Failure Risk Calculator проводился с помощью on-line калькуляторов <http://depts.washington.edu/shfm/windows.php> и <http://www.heartfailurerisk.org/> соответственно. Дополнительно величина риска смерти от всех причин была измерена с помощью модели Barcelona BioHF <http://www.bcnbiohcalculator.org/web/calculations> [6].

Концентрация галектина-3 измерялись с помощью сэндвич-метода ELISA (Bender Med Systems GmbH, Вена, Австрия). Содержание NT-pro-MНУП было измерено иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы R&D Systems (США). Содержание остеопротегерина было измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов фирмы IBL (Immunochemie und Immunobiologie GmbH, ФРГ). Концентрация высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-СРП), мочевой кислоты в образцах крови измерялась нефелометрическим методом на биохимическом анализаторе «AU640» (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Концентрация общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измерялись ферментативным методом на том же анализаторе.

Фенотипирование популяций проангиогенных CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и эндотелиальных апоптических микрочастиц (ЭАМ) осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител. ЭАМ фенотипировались как CD31⁺/annexin V⁺ микрочастицы. Проангиогенный фенотип циркулирующих ЭПК идентифицировался как экспрессия CD14⁺CD309(VEGFR2)⁺Tie-2⁺ антигенов.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows (версия 22). Все номинальные данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (\pm SD), медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (ДИ) или межквартильный интервал (МКИ). Данные о категориальных переменных представлены как n (%). При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Сравнения категориальных переменных между группами проводили с использованием χ^2 теста и точного критерия Фишера F. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с изменением ЭПК, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем все идентифицированные факторы с уровнем P<0,1 были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. Величина отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов возникновения суммарных кардиоваскулярных событий. Построение кривых Каплана–Мейера выполнялось для пациентов с ХСН, стратифицированных в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий. Сопоставление предикторной ценности различных прогностических моделей со стандартной ABC моделью проводилось с помощью AUC (area under curve – площадь под кривой) ROC (Receive Operation Characteristic curve) и С-статистики. Для каждой из моделей, исключая стандартную, применяли процедуры реклассификации с расчётом индексов IDI (Integrated Discrimination Improvement) и NRI (Net Reclassification Improvement). Результаты считались достоверными при уровне P<0,05.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 приведены основные сведения о больных, принявших участие в исследовании. Содержание циркулирующих маркеров было измерено в начале исследования и представлено в таблице 2.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, отобранных для участия в исследовании

| Показатели | Все пациенты с ХСН (n=194) |
|----------------------------------|----------------------------|
| Возраст, годы | 58,34 \pm 9,60 |
| Мужчины, n (%) | 104 (53,3 %) |
| I ФК ХСН, n (%) | 39 (19,8 %) |
| II ФК ХСН, n (%) | 73 (37,9 %) |
| III ФК ХСН, n (%) | 42 (21,4 %) |
| IV ФК ХСН, n (%) | 40 (20,9 %) |
| АГ, n (%) | 107 (55,5 %) |
| Дислипидемия, n (%) | 128 (66,0 %) |
| СД 2 типа, n (%) | 73 (37,6 %) |
| Ожирение, n (%) | 86 (44,3 %) |
| Приверженность к курению, n (%) | 38 (19,6 %) |
| ИМТ, кг/м ² | 24,1 (95 % ДИ=21,6–28,7) |
| АД сист., мм рт. ст. | 130,90 \pm 8,41 |
| АД диаст., мм рт. ст. | 77,90 \pm 5,12 |
| ЧСС, уд. в 1 мин | 70,52 \pm 3,34 |
| ФВ ЛЖ, % | 42,80 \pm 3,76 |
| СКФ, 1,73 мл/ мин/м ² | 82,3 (95 % ДИ=68,7–102,6) |

ДИ: 95 % доверительный интервал; **СД:** сахарный диабет; **СКФ:** скорость клубочковой фильтрации; **ФВ ЛЖ:** фракция выброса левого желудочка; **ИМТ:** индекс массы тела.

Таблица 2. Содержание циркулирующих биологических маркеров у пациентов с ХСН ишемического генеза, включённых в исследование

| Показатели | Все пациенты с ХСН (n=194) |
|---|--------------------------------|
| Креатинин, мкмоль/л | 72,3 (95 % ДИ=58,7–92,6) |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 5,20 (95 % ДИ=3,3–9,7) |
| HbA1c, % | 6,8 (95 % ДИ=4,1–9,5) |
| Гемоглобин, г/л | 132,4 (95 % ДИ=125,5–140,1) |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,1 (95 % ДИ=3,9–6,1) |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,91 (95 % ДИ=0,89–1,12) |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,23 (95 % ДИ=3,11–4,40) |
| Мочевая кислота, ммоль/л | 31,5 (95 % ДИ=25,3–40,1) |
| NT-pro-MНУП, пг/мл | 1533,6 (95 % ДИ=644,5–2560,6) |
| Галектин-3, нг/мл | 16,58 (95 % ДИ=15,90–18,65) |
| hs-СРП, мг/л | 7,34 (95 % ДИ=6,77–7,95) |
| Остеопротегерин, пг/мл | 5544,3 (95 % ДИ=5306,4–5782,1) |
| ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ $\times 10^{-4}$, % | 29,18 (95 % ДИ=15,00–34,50) |
| ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ $\times 10^{-4}$, % | 0,67 (95 % ДИ=0,21–1,10) |
| CD31 ⁺ /annexin V ⁺ ЭАМ, клеток/мл | 0,48 (95 % ДИ=0,29–0,64) |
| ЭАМ/CD14 ⁺ CD309 ⁺ ЭПК, ед. $\times 10$ | 6,59 (95 % ДИ=4,10–8,96) |

ДИ: 95 % доверительный интервал; **HbA1c:** гликолизированный гемоглобин; **ЛПНП:** липопротеиды низкой плотности; **ЛПВП:** липопротеиды высокой плотности; **МНУП:** мозговой натрийуретический пептид; **ЭПК:** эндотелиальные прогениторные клетки; **ЭАМ:** эндотелиальные апоптические микрочастицы.

За время наблюдения зарегистрировано 43 смертель-

ных случаев. Среди всех смертельных случаев 35 событий (81,4%) были непосредственно связаны с прогрессированием ХСН, а 8 эпизодов (16,6%) рассмотрены как внезапная сердечная смерть, случаи фатального инфаркта миокарда или системной тромбоэмболии.

Путём уни- и мультивариантного регрессионного анализа Кокса было установлено, что независимой предсказывающей ценностью в отношении возникновения неблагоприятных клинических исходов обладали следующие биологические маркеры: уровень NT-про-МНУП, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie²⁺, CD31⁺/annexin V⁺ ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК (табл. 3).

Построение кривых Каплана–Мейера выполнялось для пациентов с ХСН, стратифицированных в две группы в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что накопление клинических конечных точек для двух когорт пациентов с различной величиной кардиоваскулярного риска, оценённого с помощью биологических маркеров, приводило к раннему (приблизительно через 40 недель после начала исследования) расхождению кривых выживаемости, которое к концу периода наблюдения достигало уровня P<0,001.

При сопоставлении надёжности и предсказывающей ценности различных моделей в качестве стандартных моделей были выбраны Seattle Heart Failure Model для показателя общей смерти и National Heart Care Project для показателя повторной госпитализации. Результаты проведённого анализа представлены в таблице 4. Оказалось, новая модель, построенная на основе измерения уровня циркулирующих биомаркеров, демонстрирует более высокий дискриминационный потенциал для пациентов с ХСН при наличии коморбидных состояний, включая сахарный диабет, чем ранее созданные прогностические модели. Исключением является Barcelona Bio-HF (с использованием биомаркеров), которая позволяет

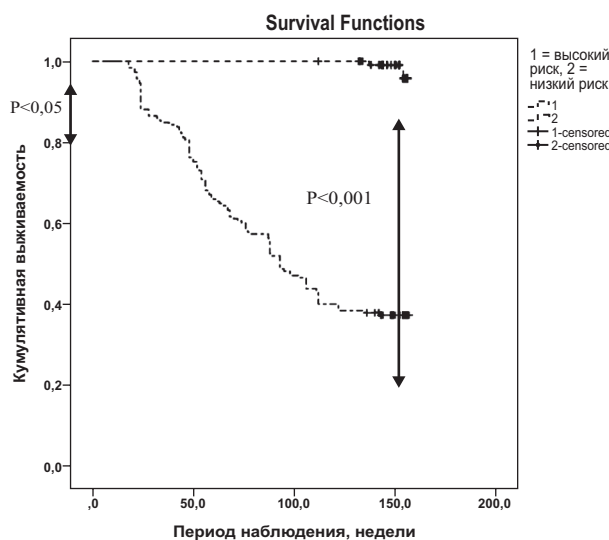


Рис. 1. Результаты анализа выживаемости Каплана–Мейера для пациентов с относительно высоким риском возникновения кардиоваскулярных событий (суммарный ранг более 5) по сравнению с больными низкого риска (суммарный ранг менее 4).

рассчитывать величину одногодичной общей смерти для пациентов с ХСН с близкой предикторной ценностью к новой биомаркерной модели. Вместе с тем для показателя общей смерти в условиях двух- и трёхгодичного наблюдения новая модель оказывается более точной.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что шкала оценки риска возникновения неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН, основанная только на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, способна достаточно точно идентифицировать больных высокого риска [7]. Кроме того, полученные нами данные позволяют надеяться на то, что комбинация мультифункциональных биомаркеров будет сохранять свою высокую предикторную ценность независимо от наличия коморбидных состояний, которые достаточно часто идентифицируются у пациентов с ХСН [8]. Ранее

Таблица 3. Результаты унивариантного и мультивариантного регрессионного анализа Кокса

| Варианты | Унивариантный анализ | | | Мультивариантный анализ | | |
|--|----------------------|-----------|-------|-------------------------|-----------|-------|
| | ОШ | 95% ДИ | P | ОШ | 95% ДИ | P |
| Креатинин, на каждые 30 мкмоль/л | 1,06 | 1,01–1,11 | 0,001 | 1,02 | 0,87–1,06 | 0,001 |
| Мочевая кислота, на каждые 10 ммоль/л | 1,08 | 1,03–1,09 | 0,001 | 1,03 | 0,92–1,08 | 0,001 |
| NT-про-МНУП, на каждые 400 пг/мл | 1,97 | 1,25–3,06 | 0,001 | 1,37 | 1,08–2,10 | 0,001 |
| Галектин-3, на каждые 2,5 нг/мл | 2,16 | 1,78–3,77 | 0,001 | 1,46 | 1,22–1,89 | 0,003 |
| hs-СРП, на каждый 1 мг/л | 1,42 | 1,22–1,87 | 0,001 | 1,12 | 1,03–1,25 | 0,001 |
| Остеопротегерин, на каждые 325 пг/мл | 1,34 | 1,18–1,62 | 0,006 | 1,19 | 1,12–1,33 | 0,001 |
| ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ , на каждые -10 × 10 ⁻⁴ % | 1,12 | 1,05–1,27 | 0,001 | 1,05 | 1,00–1,11 | 0,001 |
| ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie ²⁺ , на каждые -0,2 × 10 ⁻⁴ % | 1,15 | 1,03–1,29 | 0,006 | 1,06 | 1,01–1,09 | 0,001 |
| CD31 ⁺ /annexin V ⁺ ЭАМ, на каждые 0,2 клеток/мл | 1,18 | 1,10–1,27 | 0,001 | 1,07 | 1,02–1,13 | 0,001 |
| ЭАМ/CD14 ⁺ CD309 ⁺ ЭПК, на каждые 2,5 × 10 ед. | 2,14 | 1,18–3,55 | 0,001 | 1,19 | 1,12–1,27 | 0,001 |

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; HbA1c: гликолизированный гемоглобин; МНУП: мозговой натрийуретический пептид; ЭПК: эндотелиальные прогениторные клетки; ЭАМ: эндотелиальные апоптотические микрочастицы.

Таблица 4. Сопоставление надёжности и предсказывающей ценности различных шкал оценки риска общей смерти и повторных госпитализаций

| Модель | AUC ROC | P | IDI, % | P | NRI, % | P |
|---|------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| Прогнозирование риска общей смерти на протяжении трёх лет наблюдения | | | | | | |
| Seattle Heart Failure Model (Standard) | 0,743±0,12 | 0,002 | – | – | – | – |
| Heart Failure Risk Calculator | 0,788±0,14 | 0,001 | 7,2±0,2 % | 0,001 | 12,5±1,09 % | 0,001 |
| Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров | 0,796±0,12 | 0,003 | 7,9±0,5 % | 0,001 | 17,6±1,23 % | 0,002 |
| Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров | 0,805±0,09 | 0,001 | 11,4±1,12 % | 0,003 | 22,1±1,55 % | 0,001 |
| Biomarker risk predictive score* | 0,818±0,14 | 0,001 | 13,9±1,15 % | 0,001 | 28,9±2,3 % | 0,002 |
| Прогнозирование риска повторных госпитализаций на протяжении одного года наблюдения | | | | | | |
| National Heart Care Project (Standard) | 0,762±0,16 | 0,001 | – | – | – | – |
| Biomarker risk predictive score* | 0,844±0,15 | 0,001 | 15,5±1,60 % | 0,002 | 31,7±2,77 % | 0,001 |

AUC (area under curve): площадь под кривой ROC (Receive Operation Characteristic curve); **IDI:** Integrated Discrimination Improvement; **NRI:** Net Reclassification Improvement; **Biomarker risk predictive score:** новая шкала оценки риска неблагоприятных клинических событий.

предпринимались попытки создания новых шкал риска ХСН, основанные на изолированных критериях, таких как клинические или эхокардиографические параметры, а также уровнях тех или иных биомаркеров, преимущественно натрийуретических пептидов и галектина-3 [9]. Однако подобный подход оказался более успешным в популяции пациентов с остро декомпенсированной ХСН, чем у лиц со стабильным течением ХСН [10]. Кроме того, для большинства уже созданных шкал критическим моментом явился возраст и гендерная принадлежность пациентов, состояние почечного клиренса, а также сопутствующие метаболические коморбидные состояния (ожирение, сахарный диабет 2 типа) и анемия. Кроме того, не создано достаточно надёжной модели, позволяющей прогнозировать риск повторной госпитализации стабильного пациента с ХСН после выписки из стационара на протяжении более одного года наблюдения. При этом NT-pro-MHUP и галектин-3 сохранялись в качестве основных биологических маркеров, отражающих напряжённость биомеханического стресса и фенотипический риск ХСН соответственно. Предлагаемая шкала оценки риска негативной эволюции ХСН выглядит оптимистично с точки зрения точности и прогностической ценности в целом при сопоставлении с ранее созданными системами, такими как Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project и Barcelona Bio-HF. При этом Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project недооценивают риск общей смерти и риск повторных госпитализаций пациентов с ХСН независимо от продолжительности наблюдения, тогда как Barcelona

Bio-HF обладает более высокой прогностической ценностью и точностью для одногодичного наблюдения. Вместе с тем оценка двух- и трёхгодичной смерти при помощи Barcelona Bio-HF независимо от дополнительного измерения уровня циркулирующих биомаркеров, включая NT-pro-MHUP, обладает достоверно меньшей прогностической ценностью и точностью, чем использованная нами оригинальная шкала риска.

Выводы

1. Независимыми предикторами возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН являются NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, соотношение sRANKL/остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie²⁺, CD31⁺/annexin V⁺ ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК.

2. Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК), позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния контрактильной функции миокарда левого желудочка и количества коморбидных состояний в анамнезе.

3. Анализ Каплана–Мейера показал, что пациенты с ХСН и величиной риска менее 4 ед. имеют преимущества в выживании по сравнению с больными, для которых получены более высокие значения рангов шкалы кардиоваскулярного риска.

Список литературы

- [1] Roger V.L. The heart failure epidemic / V.L. Roger // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2010. – Vol. 7(4). – P. 1807–1830.
- [2] Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study / M.L. Luttik, T. Jaarsma, P.P. van Geel, et al. // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16(11). – P. 1241–8.
- [3] Wu A.H. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy / A.H. Wu // Curr. Heart Fail. Rep. – 2013. – Vol. 10(4). – P. 434–440.
- [4] Buonocore D. Comprehensive guideline for care of patients with heart failure / D. Buonocore, E. Wallace // AACN Adv Crit Care. – 2014. – Vol. 25(2). – P. 151–62.

- [5] Berezin A. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers / A. Berezin // *Journal of Circulating Biomarkers*. – 2016. – Vol. 5. – P. 01.
- [6] Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator) / J. Lupón, M. de Antonio, J. Vila, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9(1). – e85466.
- [7] Four-variable risk model in men and women with heart failure / J. Chyu, G.C. Fonarow, C.H. Tseng, T.B. Horwich // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7(1). – P. 88–95.
- [8] Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian Survey on cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008) / F. Giallauria, F. Fattiroli, R. Tramarin et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2014. – Vol. 15(2). – P. 155–163.
- [9] The ‘Echo Heart Failure Score’: an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure / E. Carluccio, F.L. Dini, P. Biagioli et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15(8). – P. 868–876.
- [10] The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure / D. Scrutinio, E. Ammirati, P. Guida et al. // *J. Heart Lung Transplant.* – 2014. – Vol. 33(4). – P. 404–411.
- References**
- [1] Roger, V. L. (2010) The heart failure epidemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 7(4), 1807–1830. doi: 10.3390/ijerph7041807.
- [2] Luttik, M. L., Jaarsma, T., van Geel, P. P., Brons, M., Hillege, H. L., Hoes, A. W., et al. (2014) Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail.*, 16(11), 1241–8. doi: 10.1002/ejhf.173.
- [3] Wu, A. H. (2013) Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 10(4), 434–440. doi: 10.1007/s11897-013-0156-6.
- [4] Buonocore, D., & Wallace, E. (2014) Comprehensive guideline for care of patients with heart failure. *AACN Adv Crit Care.*, 25(2), 151–62. doi: 10.1097/NCI.0000000000000018.
- [5] Berezin, A. (2016) Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers. *Journal of Circulating Biomarkers*, 5, 01. doi: 10.5772/62797.
- [6] Lupón, J., de Antonio, M., Vila, J., Peñafiel, J., Galán, A., Zamora, E. I., et al. (2014) Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator). *PLoS ONE*, 9(1), e85466. doi: 10.1371/journal.pone.0085466.
- [7] Chyu, J., Fonarow, G. C., Tseng, C. H., & Horwich, T. B. (2014) Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 7(1), 88–95. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000404.
- [8] Giallauria, F., Fattiroli, F., Tramarin, R., Ambrosetti, M., Griffo, R., Riccio, C., Vigorito, C. (2014) Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian Survey on cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008). *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 15(2), 155–163. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283620533.
- [9] Carluccio, E., Dini, F. L., Biagioli, P., Lauciello, R., Simionuc, A., Zuchi, C., et al. (2013) The ‘Echo Heart Failure Score’: an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.*, 15(8), 868–876. doi: 10.1093/eurjhf/hft038.
- [10] Scrutinio, D., Ammirati, E., Guida, P., Passantino, A., Raimondo, R., Guida, V., et al. (2014) The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 33(4), 404–411. doi: 10.1016/j.healun.2013.12.005.

Сведения об авторе:

Кремзер А. А., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про автора:

Кремзер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about the author:

Kremzer A. A., Dr.hab., Associate Professor, the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Pharmacotherapy with the Course of Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: kremzer@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Поступило в редакцию / Received: 27.01.2017

После доработки / Revised: 03.02.2017

Принято в печать / Accepted: 09.02.2017



УДК: 615.322: 616.14-002: 615.225
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93443

Л. М. Малоштан, Г. С. Каленіченко

Дослідження фармакологічної активності густого екстракту з листя ліщини на моделі експериментального тромбофлебіту периферичних судин у кролів

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Створення доступного вітчизняного препарату для лікування та профілактики тромботичних уражень вен, що здатний коригувати якомога більший спектр порушень із мінімальною побічною дією, – актуальний напрям фармакології.

Мета роботи – вивчення фармакологічної активності екстракту з листя ліщини на експериментальній моделі тромбофлебіту периферичних судин у кролів.

Матеріали та методи. Експериментальний тромбофлебіт відтворювали шляхом накладання лігатури на крайову вену вуха кроля та введення розчину Люголя в порожнину вени. Ця модель дає змогу отримати порушення кровотоку внаслідок стаза та запалення венозної стінки, що характерно для більшості тромботичних станів у людини. Для детальнішого оцінювання інтенсивності патологічного процесу в судинній стінці вени та його корекції препаратами, що досліджували, порівняно з групою контрольної патології здійснили гістологічні дослідження згідно з уніфікованим методом світлової мікроскопії.

Результати. Вивчено, що у тварин, які отримували екстракт із листя ліщини звичайної, вже у першу добу спостереження площа пошкодженої ділянки вуха була на 23 % меншою порівняно з групою контрольної патології. На п'яту добу експерименту екстракт вірогідно зменшував площу запалення на 24 %, а на десяту – на 73 %. За виразністю протекторної дії густий екстракт з листя ліщини звичайної статистично вірогідно переважав препарат порівняння ескувіт протягом експерименту. Дослідження гістологічних зрізів показали, що густий екстракт із листя ліщини сприяв тромболізу, перешкодив руйнуванню судинної стінки, зменшував дегенеративні зміни та запальну реакцію в оточуючих тканинах і проявив більш показовий вплив, ніж препарат порівняння ескувіт.

Висновки. Дані, що одержали, свідчать про протизапальну, тромболітичну та венопротекторну дію екстракту з листя ліщини звичайної, що за виразністю ефекту має переваги перед препаратом порівняння таблетками ескувіт. Отже, результати дослідження дають можливість рекомендувати екстракт із листя ліщини як виражений венопротекторний засіб.

Ключові слова: екстракти рослин, ліщина, тромбофлебіт, фібринолітичні засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1 (23). – С. 66–70

Исследование фармакологической активности густого экстракта из листьев лещины на модели экспериментального тромбофлебита периферических сосудов у кролей

Л. Н. Малоштан, А. С. Калениченко

Создание доступного отечественного препарата для лечения и профилактики тромботических поражений вен, способного корректировать как можно больший спектр нарушений с минимальным побочным действием, является актуальным направлением фармакологии.

Цель работы – изучение фармакологической активности экстракта из листьев лещины на экспериментальной модели тромбофлебита периферических сосудов у кролей.

Материалы и методы. Экспериментальный тромбофлебит воспроизводили путём накладывания лигатуры на краевую вену уха кроля и введения раствора Люголя в полость вены. Данная модель позволяет получить нарушения кровотока вследствие стаза и воспаления венозной стенки, что характерно для большинства тромботических состояний у человека. Для более детальной оценки интенсивности патологического процесса в стенке вены и его коррекции исследуемыми препаратами по сравнению с группой контрольной патологии проводили гистологические исследования согласно унифицированному методу световой микроскопии.

Результаты. Выяснено, что у животных, получавших экстракт из листьев лещины обыкновенной, уже в первые сутки эксперимента площадь повреждённого участка уха была на 23 % меньше по сравнению с группой контрольной патологии. На пятые сутки эксперимента экстракт достоверно уменьшал площадь воспаления на 24 %, а на десятый день – на 73 %. По выраженности протекторного действия густой экстракт из листьев лещины обыкновенной статистически достоверно преобладал над препаратом сравнения эскувит на протяжении всего эксперимента. Исследование гистологических срезов показало, что густой экстракт из листьев лещины способствовал тромболізу, препятствовал разрушению сосудистой стенки, уменьшал дегенеративные изменения и воспалительную реакцию в окружающих тканях и проявил более выраженное влияние по сравнению с препаратом сравнения эскувит.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о противовоспалительном, тромболитическом и венопротекторном действии экстракта из листьев лещины обыкновенной, что по выраженности эффекта имеет преимущества перед препаратом сравнения таблетками эскувит. Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать экстракт из листьев лещины в качестве выраженного венопротекторного средства.

Ключевые слова: экстракты растений, лещина, тромбофлебит, фибринолитические средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 66–70

The study of the pharmacological activity of thick extract from the leaves of *Corylus avellana* on the model of peripheral vascular thrombophlebitis in rabbit ear

L. M. Maloshtan, A. S. Kalenichenko

Creation of accessible domestic drug for the treatment and prevention of thrombotic venous damage, which would be able to adjust maximum range of disorders with minimal side effects, is actual direction of the pharmacology.

The aim of this work is to study the pharmacological activity of the extract from the leaves of *Corylus avellana* on the experimental model of thrombophlebitis in rabbit's ears.

Materials and methods. Experimental thrombophlebitis was reproduced by overlaying the ligature on the rabbit ear border vein and introduction of Lugol solution in the vein cavity. This model allows to impaired blood flow as a result of stasis and inflammation of the vein wall, which is typical for the majority of thrombotic conditions in humans. Histological studies were carried out in accordance with standardized methods of light microscopy for the more detailed assessment of the pathological process intensity in the wall of the vein and its correction study by medication compared with the control group.

Results. It has been established that animals treated with the *Corylus avellana* leaves extract have damaged area of the ear by 23 % less in comparison with the control group on the first day of the experiment. On the 5th day of the experiment, the extract significantly reduced the inflammation area by 24 %, and on the 10th day – by 73 %. According to expression of the protective effect, the extract statistically significantly prevailed over comparison drug eskuvit throughout all experiment. The study of histological samples showed that the extract contributed to thrombolysis, prevented the destruction of the vascular wall, degenerative changes and reduced inflammation in the surrounding tissues and showed more demonstrative impact compared to the reference drug.

Conclusions. The obtained results are an evidence of the anti-inflammatory, vein-protective and thrombolytic action that have the superiority over eskuvit tablets. Thus, the results of this study allow to recommend the extract of *Corylus avellana* leaves as expressed vein-protective remedy.

Key words: plant extractis, Corylus, thrombophlebitis, fibrinolytic agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 66–70

Висока поширеність варикозної хвороби та її ускладнень є надзвичайною проблемою XXI століття, що призводить до підвищення показників інвалідності та вартості лікування. Варикозні вени – сприятливе місце для розвитку тромботичного процесу, оскільки зміни судинної стінки та уповільнення току крові є надзвичайно важливими причинами тромбоутворення [1]. Відомо, що на тлі венозного застою та турбулентного кровотоку в підшкірних венах відбуваються зміни адгезивно-агрегаційних властивостей формених елементів крові та коагуляційної ланки гемостазу, що нерідко супроводжується запаленням м'яких тканин, які оточують вену, призводячи до виникнення тромбофлебітів [2]. Безпечним для життя є висхідний тромбофлебіт великої підшкірної вени, що може бути причиною емболії легеневої артерії, тому основною метою лікування та профілактики тромботичних захворювань є антикоагулянтна терапія.

Однак препарати, що застосовуються в рамках комплексної антитромботичної терапії, не володіють достатньою широтою фармакологічної активності. Лікарські засоби – переважно закордонного виробництва, що мають високу ціну [3]. У зв'язку з цим необхідне створення доступного вітчизняного препарату для лікування та профілактики тромботичних уражень вен, котрий здатний коригувати якомога більший спектр порушень, з мінімальною побічною дією та який був би доступний за ціною. Перспективною сировиною для розробки такого засобу обрали листя з ліщини звичайної (*Corylus avellana*), що росте на території України. У попередніх наших дослідженнях густий екстракт із листя ліщини проявив виражені судинозміцнювальні [4], протизапальні [5], антикоагулянтні та мембраностабілізуючі властивості [6].

Мета роботи

Вивчення фармакологічної активності густого екстракту з листя ліщини звичайної на моделі експериментального тромбофлебіту периферичних судин у кролів.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальний тромбофлебіт відтворювали введенням у крайову вену вуха 0,2 мл розчину Люголя за методикою, що розроблена на кафедрі фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету України (НФаУ) [7]. Ця модель дає змогу отримати порушення кровотоку внаслідок стазу та запалення венозної стінки, що характерно для більшості тромботичних станів у людини.

В експерименті використовували 14 кролів-самців масою тіла 3,0–3,5 кг, яких поділили на 3 групи: 1 – контрольна патологія (4 кролі) – не ліковані тварини з відтвореною патологією; 2 – тварини, які на тлі тромбофлебіту отримували лікування густим екстрактом із листя ліщини в дозі 25 мг/кг (6 кролів); 3 група – тварини, які на тлі тромбофлебіту отримували лікування препаратом порівняння ескувітом у дозі 5 мг/кг за діючою речовиною в таблетці (4 кролі). Як препарат порівняння використовували аналог за фармакологічною дією – таблетки ескувіт (АТ «Галичфарм», Україна). Дози для кролів перераховували з урахуванням маси тіла за допомогою коефіцієнтів перерахунку за методом Риболовлева [8].

Досліджуваний екстракт і препарат порівняння вводили 1 раз на день внутрішньошлунково за 6 днів до моделювання патології та протягом усього експерименту. Виведення тварин з експерименту здійснили на 10 добу після індукції тромбофлебіту шляхом повітряної емболії.

Для детальнішого оцінювання інтенсивності патологічного процесу в судинній стінці вени та його корекції досліджуваними препаратами порівняно з групою контрольної патології здійснювали гістологічні дослідження за консультативною допомогою канд. біол. наук Ю. Б. Лар'яновської згідно з уніфікованими методами світлової мікроскопії [9].

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та I Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Результати опрацювали за програмою Statistica 6.0 на підставі дисперсійного аналізу для даних із повторними вимірюваннями з використанням критеріїв Крускала–Уолліса, Манна–Уїтні та методу Данета, при рівні вірогідності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічні спостереження за розвитком експериментального тромбофлебиту у кролів показали: накладання лігатури та введення розчину Люголя призвело до розвитку тромбозу зовнішньої вени вуха та запального процесу у прилеглих тканинах у тварин групи контрольної патології. Запальний процес супроводжувався яскраво вираженою гіперемією та набряком (табл. 1). Профілактичне введення густого екстракту з листя ліщини звичайної протягом 6 дб сприяло зниженню запалення та гіперемії вже на першу добу спостереження – площа пошкодженої ділянки вуха кролів була на 23 % меншою порівняно з групою контрольної патології. Дещо менш виражену протекторну дію на першу добу виявив ескувіт: площа пошкодженої ділянки вуха була меншою на 10 % порівняно з контрольною патологією. Усі наведені зміни були статистично значущими. На п'яту добу експерименту екстракт із листя ліщини вірогідно зменшував площу запалення на 24 % (табл. 1) порівняно з контрольною патологією, водночас як ескувіт зменшував площу запалення на 8 %. На десяту добу у групи тварин, котрих лікували екстрактом, спостерігали істотне зменшення площі запалення вуха на 73 % порівняно з контрольною патологією, а у групі тварин, яких лікували ескувітом – на 63 %. Протягом експерименту у групі тварин контрольної патології площа гіперемії змінювалась не суттєво і до десятої доби зменшилась на 36 % порівняно з вихідними даними. Слід відзначити, що за виразністю протекторної дії густий екстракт із листя ліщини звичайної статистич-

но вірогідно переважав препарат порівняння ескувіт.

Дані наукової літератури свідчать: засоби на основі флавоноїдів захищають венозні судини від деформації, запобігають взаємодії лейкоцитів з ендотелієм, завдяки чому вдається запобігти реакції запалення, а отже виявляють ангіопротекторну дію [10].

Дослідження гістологічних зрізів показали, що на мікропрепаратах із контрольною патологією просвіт крайової вени вуха виразно розширений. Судина майже повністю заповнена щільним тромбом, який закупорює просвіт вени, спостерігається деструкція стінки судини, дегенеративний набряк колагенових волокон власної шкіри, запальна реакція (рис. 1).

Помічали зміни стану тромбу від розпаду еритроцитів і лейкоцитів, появи сполучнотканинних клітин до повного заміщення волокнистою тканиною та облітерації судини. Також змінювався стан судинної стінки: спостерігали різну виразність склерозу (рис. 2).

На гістологічних препаратах після профілактично-лікувального введення екстракту з листя ліщини морфологічний стан крайової вени та тканин вуха значно покращився: тромб не закупорював просвіт судини, його матеріал був розм'якшений і мав виразні ознаки лізису. Судинна стінка – практично збережена, значно менші або відсутні дегенеративні зміни колагенового матриксу власної шкіри, запальна реакція – відсутня (рис. 3).

Далі по ходу вени тромби у просвіті були відсутні, тік крові в судині вільний, траплялись помірний набряк колагенових волокон у власній шкірі та вогнищеві перивазальні запальні інфільтрати (рис. 4).

Практично не визначався склероз судинної стінки. Ближче до краю вуха стан крайової вени відповідав нормі. Після аналогічного за схемою введення препарату порівняння ескувіту на цій експериментальній моделі патології менш показово впливав на розм'якшення матеріалу тромбу та тромболізису. Під впливом ескувіту зменшувались і запальні прояви у тканинах вуха. Отже, екстракт із листя ліщини при профілактично-лікувальному режимі введення сприяв розм'якшенню матеріалу тромбу і тромболізису та, очевидно, зменшенню розмірів самого тромбу. Унаслідок цього маси розпаду тромбу не закупорювали просвіт судини, а «змивалися» током крові й на дослідженій ділянці вуха, на відміну від контрольної патології, відновлювався тік крові у крайовій вені. Екстракт із листя ліщини перешкодив руйнуванню судинної стінки, зменшував або усував дегенеративні зміни та

Таблиця 1. Вплив густого екстракту з листя ліщини на площу запалення вуха навколо тромбу в умовах гострого тромбофлебиту у кролів

| Групи тварин | День спостереження після моделювання тромбу, площа запалення, мм ² | | |
|--------------------------|---|-----------------|----------------|
| | 1 доба | 5 доба | 10 доба |
| Контрольна патологія | 549,5 ± 11,83 | 413,6 ± 12,91 | 349,4 ± 9,68 |
| Екстракт із листя ліщини | 423,03 ± 12,02*** | 315,8 ± 6,77*** | 93,7 ± 3,76*** |
| Ескувіт | 494,7 ± 9,69* | 380,5 ± 10,76 | 128,5 ± 6,87* |

*: до контрольної патології, Манна–Уїтні, $p > 0,05$; **: до ПП ескувіту, Манна–Уїтні, $p > 0,05$.

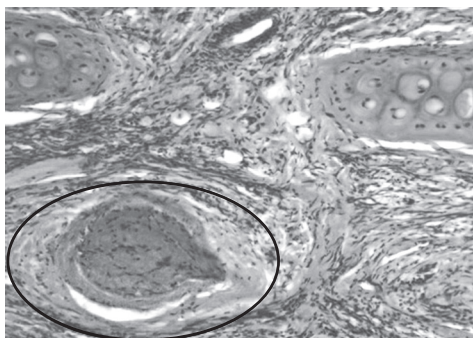


Рис. 1. Ділянка вуха кроля з групи контрольної патології. Червоний тромб закупорює просвіт вени (овал), деструкція стінки судини, дегенеративний набряк колагенових волокон власної шкіри, запальна реакція. Гематоксилін-еозин. x200.

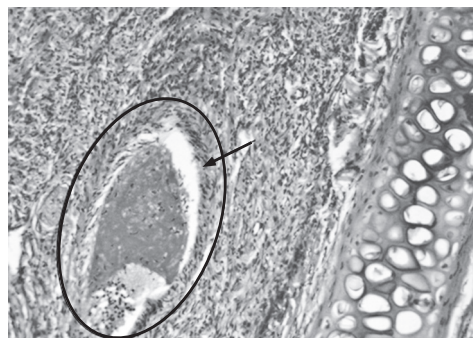


Рис. 2. Ділянка вуха кроля з групи контрольної патології. Розпад еритроцитів і лейкоцитів (овал), поява нечисленних сполучнотканинних клітин, склероз стінки вени (стрілка). Гематоксилін-еозин. x200.

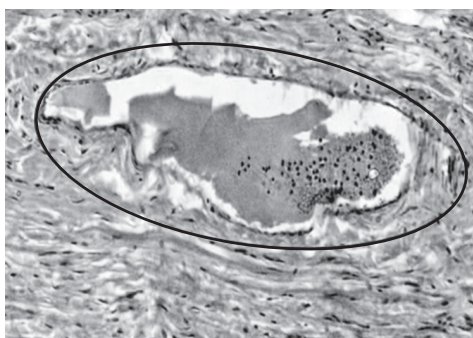


Рис. 3. Ділянка вуха кроля з групи лікування екстрактом із листя ліщини. Розм'якшення, лізис матеріалу тромбу у вені (овал), збереження судинної стінки, відсутність запальної реакції, змін у стані колагенового матриксу власної шкіри. Гематоксилін-еозин. x250.

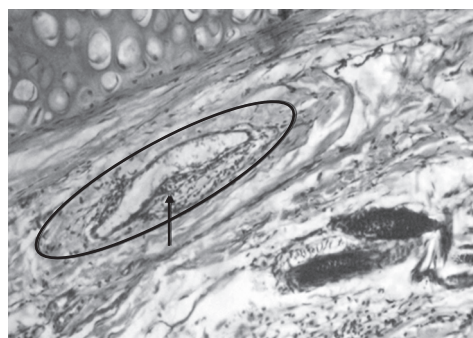


Рис. 4. Ділянка вуха кроля з групи лікування екстрактом із листя ліщини. Відсутність тромбу у просвіті вени (овал), вогнищеві запальні перивазальні інфільтрати (стрілка). Гематоксилін-еозин. x250.

запальну реакцію в оточуючих тканинах і проявив більш показовий вплив порівняно з препаратом порівняння ескувітом.

Висновки

1. Профілактичне введення густого екстракту з листя ліщини в дозі 25 мг/кг чинить протизапальну, тромболітичну та венопротекторну дію в умовах експеримен-

тального тромбофлебіту периферичних судин у кролів.

2. За виразністю дії на прояви експериментального тромбофлебіту екстракт із листя ліщини не поступався препарату порівняння ескувіту, а за виразністю венопротекторної дії дещо переважав останній.

3. Результати досліджень дають можливість рекомендувати екстракт із листя ліщини як виражений венопротекторний засіб.

Список літератури

- [1] Robbins Basic Pathology / ed. by A.K. Abbas, J.C. Aster, V. Kumar. – 9th ed. – Philadelphia, United States: Health Sciences Division, 2012. – 928 p.
- [2] Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику / В.Ю. Богачев, О.В. Голованова, А.Н. Кузнецов // Фарматека. – 2014. – №20(293). – С. 19–26.
- [3] Жадько С.В. Аналіз асортименту та структури споживання венотонізуючих лікарських засобів в Україні / С.В. Жадько, О.В. Сирожкіна // Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку : матеріали III науково-практичної конференції (4 листопада 2014 р.). – Х., 2014. – С. 118–120.
- [4] Maloshtan L.M. The study of the action of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* on the vascular tissue permeability / L.M. Maloshtan, G.S. Kalenichenko, O.V. Dorovsky // 6. Клінічна фармація. – 2015. – №4. – Р. 25–29.
- [5] Дослідження механізму протизапальної дії густого екстракту з листя ліщини звичайної / Г. Каленіченко, Л. Малоштан, О. Шаталова, О. Доровський // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №6(41). – С. 30–33.
- [6] Каленіченко А.С. Скрининговое исследование антикоагулянтной, мембраностабилизирующей и противовоспалительной активности густого экстракта из листьев лещины обыкновенной / А.С. Каленіченко, Л.Н. Малоштан // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – №2(48). – С. 43–48.
- [7] «Спосіб моделювання тромбофлебітів периферичних судин» : інформаційний лист від 20.11.2002 р. №25 / укладачі : Л.М. Малоштан, О.В. Должикова, І.О. Батура. – К. : Укрмедпатентпром, 2002. – 2 с.
- [8] Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247. – №6. – С. 1513–1516.

- [9] Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – М. : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
- [10] The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / P. Gloviczki, A.J. Comerota, M.C. Dalsing et al. // JOURNAL OF VASCULAR SURGERY. – 2011. – Vol. 53. – №16S. – P. 2–48.
- [6] Kalenichenko, A. S., & Maloshtan, L. N. (2016). Skрингове дослідження антикоагулянтної, мембраностабілізуючої і протівовоспалителіної активності густого екстракту із лист'я лещини звичайної [Screening study of anticoagulant, membrane stabilizing and anti-inflammatory activity of the thick extract from the leaves of corylus avellana]. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya*, 2(48), 43–48. [in Ukrainian].
- [7] Maloshtan, L. M., Dolzhikova, O. V., & Batura, I. O. (2002). *Informatsiyni lyst Sposib modelivannia tromboflebitiv periferichnykh sudyn [Information letter: The modeling method of peripheral vascular thrombophlebitis №25]*. Kyiv: Ukrmedpatentprom. [in Ukrainian].
- [8] Rybolovlev, Yu. R., & Rybolovlev, R. S. (1979). Dozirovanie veshchestv dlya mlekoopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti [Dosing for mammals substances constants of biological activity]. *Doklady AN SSSR*, 247(6), 1513–1516. [in Russian].
- [9] Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patologistologicheskoy tekhniki [Course of pathohistological equipment]*. Moscow: Medicina, Leningradskoe otdelenie. [in Russian].
- [10] Gloviczki, P., Comerota, A. J., Dalsing, M. C., Eklof, B. G., Gillespie, D. L., Gloviczki, M. L., et al. (2011). The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of vascular surgery*, 53(16), 2–48. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.

Відомості про авторів:

Малоштан Л. М., д-р біол. наук, професор каф. фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Каленіченко Г. С., аспірант каф. фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Малоштан Л. Н., д-р биол. наук, профессор каф. физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Каленіченко А. С., аспирант каф. физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Maloshtan L. M., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Human Physiology and Anatomy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kalenichenko A. S., Aspirant, the Department of Human Physiology and Anatomy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: anna.geiderikh@list.ru.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 24.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 07.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 27.12.2016



УДК: 616.24-008.444:616.12-008.318
DOI: 10.14739/2409-2932.10.1.93444

О. І. Токаренко, Я. О. Андреева

Інформативність показників варіабельності серцевого ритму у скринінговій діагностиці синдрому обструктивного апное сну

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета роботи – встановити інформативну цінність показників варіабельності серцевого ритму (BCP) при включенні їх до моделі логістичної регресії в поєднанні з клінічними показниками для поліпшення скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное сну (СОАС).

Матеріали та методи. Обстежили 124 особи, які мали позитивний результат тестування за шкалою денної сонливості Epworth. Усім учасникам дослідження здійснювали кардіо-респіраторний моніторинг і добуве моніторування ЕКГ. За результатами кардіо-респіраторного моніторингу виділили 2 групи: основну (77 осіб – індекс апное-гіпноє (ІАГ) > 5) і контрольну (47 осіб – ІАГ < 5). Обидві групи мали подібний гендерний і віковий склад.

Результати. Аналізуючи показники BCP, встановили, що більшість показників BCP у пацієнтів основної групи мають вірогідну різницю з показниками контрольної групи. Спостерігалось патологічне збільшення спектральних показників VLF, LF, LFN як у денний, так і в нічний час. Потужність HF, SDNN і RMSSD в основній групі була вірогідно нижча від показників контрольної групи. Методом поступового включення кожного показника до моделі логістичної регресії відібрали 5 показників, що показали найбільшу інформативність: SDNN_{night}, IMT, стат'я, LF_{night}, RMSSD_{night}. Після включення змінних до кінцевої моделі значення площі під ROC-кривою становило 0,805. Ця модель мала достатню чутливість (84 %) та специфічність (63 %) для ідентифікації СОАС. На підставі кінцевої регресійної моделі розробили оцінювальну модель. За результатами встановили, що наявність у пацієнта 3 та більше балів за нашою шкалою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу для виключення СОАС. Чутливість шкали – 86 %, специфічність – 69 % (AUC 0,841).

Висновки. Найтісніший зв'язок з ІАГ встановили для п'яти показників: SDNN_{night}, IMT, стат'я, LF_{night}, RMSSD_{night}. Побудована оцінювальна система з використанням цих показників мала достатню чутливість (86 %) і специфічність – (69 %) (AUC 0,841). Наявність 3 і більше балів за нашою шкалою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу.

Ключові слова: апное синдроми уві сні, серцевих скорочень частота, діагностика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 71–75

Інформативність показателів варіабельності серцевого ритму в скринінговій діагностиці синдрому обструктивного апное сну

А. І. Токаренко, Я. А. Андреева

Цель работы – установить информативную ценность показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) при включении их в модель логистической регрессии в сочетании с клиническими показателями для улучшения скрининговой диагностики синдрома обструктивного апное сна (СОАС).

Материалы и методы. Обследовано 124 человека, которые имели положительный результат тестирования по шкале дневной сонливости Epworth. Всем участникам исследования проводился кардио-респираторный мониторинг и суточное мониторирование ЭКГ. По результатам кардио-респираторного мониторинга выделено 2 группы: основная (77 человек – индекс апноэ-гипноэ (ИАГ) > 5) и контрольная (47 человек – ІАГ < 5). Обе группы имели подобный гендерный и возрастной состав.

Результаты. При анализе показателей BCP установлено, что большинство показателей BCP у пациентов основной группы имеют достоверную разницу с показателями контрольной группы. Наблюдалось патологическое увеличение спектральных показателей VLF, LF, LFN как в дневное, так и в ночное время. Мощность HF, SDNN и RMSSD в основной группе была достоверно ниже показателей контрольной группы. Методом постепенного включения каждого показателя в модель логистической регрессии были отобраны 5 показателей с наибольшей информативностью: SDNN_{night}, IMT, пол, LF_{night}, RMSSD_{night}. После включения переменных в конечную модель значение площади под ROC-кривой составило 0,805. Эта модель имела достаточную чувствительность (84 %) и специфичность (63 %) для идентификации СОАС. На основе конечной регрессионной модели разработана оценочная модель. По результатам установлено, что наличие у пациента 3 и более баллов по нашей шкале указывает на необходимость кардио-респираторного мониторинга для исключения СОАС. Чувствительность шкалы составила 86 %, специфичность – 69 % (AUC 0,841).

Выводы. Наиболее тесная связь с ІАГ установлена для пяти показателей: SDNN_{night}, IMT, пол, LF_{night}, RMSSD_{night}. Оценочная система, построенная с использованием этих показателей, имела достаточную чувствительность (86 %) и специфичность – (69 %) (AUC 0,841). Наличие 3 и более баллов согласно нашей шкале указывает на необходимость кардио-респираторного мониторинга.

Ключевые слова: апноэ синдромы во сне, сердечных сокращений частота, диагностика.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 71–75

Diagnostic accuracy of heart rate variability in screening of obstructive sleep apnea

O. I. Tokarenko, Ya. O. Andreeva

Aim: to define the informative value of heart rate variability (HRV) when included in the logistic regression model with clinical dates to improve screening for OSA.

Materials and methods. The study involved 124 people, who had positive test on an Epworth's scale of daytime sleepiness. The cardio-respiratory monitoring and ECG monitoring were performed for all participants. 2 Groups were allocated as a result of cardio-respiratory monitoring: primary (77 people – the apnea-hypopnea index (AHI) > 5) and control (47 – AHI < 5). Both groups were similar by gender and age.

Results. It has been found that the majority of HRV in the main group have a significant difference with the control group. There was an abnormal increase in the spectral parameters VLF, LF, LFN, both day and night. Power HF, SDNN, and RMSSD in the study group was significantly lower than the control group. The five variables were selected as the most informative by the method of gradual inclusion of each parameter in the logistic regression model: SDNN_{night}, BMI, gender, LF_{night}, RMSSD_{night} (the value of the area under the ROC – curve was 0.805). This model had sufficient sensitivity (84%) and specificity (63%) for the identification of OSAS. The scoring system was developed on the basis of the final regression model. According to the results, it has been found that the presence of 3 or more points on our scale indicates a need for cardio-respiratory monitoring. The sensitivity of the scoring system was 86%, specificity – 69% (AUC 0.841).

Conclusions. The strongest connection with the AHI has been established for five variables: SDNN_{night}, BMI, gender, LF_{night}, RMSSD_{night}. The scoring system, which was built with the use of these variables, had sufficient sensitivity (86%) and specificity (69%) (AUC 0.841). The presence of 3 or more points according to the scoring system indicates a need for cardio-respiratory monitoring.

Key words: sleep apnea syndrome, heart rate variability, diagnostics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 71–75

Поширеність синдрому обструктивного апное сну (СОАС), за даними різних авторів, коливається в межах 1,7–28,0% у загальній популяції. Вважається, що чоловіки частіше страждають на СОАС, ніж жінки (співвідношення 3–5:1 у загальній популяції) [1]. У більшості випадків СОАС залишається не діагностованим і не лікується. Для діагностики СОАС рекомендовано проведення полісомнографії, але її використання досі залишається обмеженим через високу вартість і складність процедури. На сьогодні розроблено велику кількість різноманітних скринінгових систем, у тому числі опитувальників, але їхня ефективність для відбору претендентів для кардіо-респіраторного моніторингу (КРМ) залишається сумнівною.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) показує стан вегетативної нервової системи при фізіологічних і патологічних станах. Однією з частих скарг при СОАС є відчуття порушень серцевого ритму в нічний час, що є причиною добового моніторингу ЕКГ у цієї категорії хворих. Виділення показників ВСР із найбільшою чутливістю та специфічністю допоможе поліпшити якість відбору претендентів для КРМ та якість діагностики СОАС.

Мета роботи

Встановити інформативну цінність показників ВСР при включенні їх до моделі логістичної регресії в поєднанні з клінічними показниками для поліпшення скринінгової діагностики СОАС.

Матеріали і методи дослідження

У відкритому нерандомізованому дослідженні обстежили 124 пацієнти, які мали позитивний результат тестування за шкалою денної сонливості Epworth (середній бал – 13,45 ± 3,9 бала). Серед них – 83 чоловіки та 41 жінка. Усім учасникам дослідження здійснили загальноклінічне обстеження, кардіо-респіраторний моніторинг і добуве моніторування ЕКГ.

КРМ виконували за допомогою системи SomnoCheck 2 (Weinmann, ФРН) за стандартною методикою. За резуль-

татами моніторингу визначався індекс апное-гіпопное (ІАГ). Згідно з рекомендаціями Американської академії медицини сну [2] СОАС діагностувався за умови ІАГ > 5. Ніхто з осіб, які були включені в дослідження, не приймав β-блокатори чи блокатори кальцієвих каналів. Також із дослідження виключались особи, які мають будь-яку форму фібриляції передсердь та інших гемодинамічно значущих порушень ритму. За результатами кардіо-респіраторного моніторингу всіх пацієнтів поділили на 2 групи. До першої увійшли 77 пацієнтів із встановленим СОАС (ІАГ – 11,4 ± 2,6). Контрольну групу становили 47 пацієнтів із непідтвердженим СОАС (ІАГ – 1,1 ± 0,4). Вірогідної різниці між клінічними показниками у групах не встановили. Середній вік в основній і контрольній групах становив (49,7 ± 7,6) і (47,6 ± 6,9) року відповідно, індекс маси тіла (ІМТ) – (30,4 ± 1,5) та (29,6 ± 2,2) кг/м² відповідно. Для подальшої валідації моделі з основної групи виділено окрему групу з 20 осіб (15 чоловіків, 5 жінок).

Дослідження ВСР здійснили згідно з рекомендаціями, що ухвалені робочою групою Європейського товариства кардіологів із вивчення даних статистичного та спектрального аналізу показників кардіоритмограми, на апараті КардіоСенс (ХАІ-Медика, Україна). Програма автоматично розраховувала середню (ЧСС_{ср}), мінімальну та максимальну частоту серцевих скорочень (ЧСС_{max}, ЧСС_{min}) вдень і вночі, денну та нічну потужність спектрів дуже низьких (VLF), низьких (LF) і високих (HF) частот, що виражені як в абсолютних, так і в нормалізованих одиницях (LFN, HFN), їхнє співвідношення (LF/HF), а також повну потужність спектра (TP), стандартне відхилення сусідніх RR-інтервалів (SDRR), відсоток різниць між сусідніми RR-інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс (NN50) і корінь квадратний із середньої суми квадратів різниць між наступними RR-інтервалами (RMSSD), середню тривалість інтервалів RR (mRR).

Статистичне опрацювання даних включало кілька етапів. На першому етапі здійснили порівняльний аналіз показників у двох групах. Дані, що отримали, опрацювали методами описативної статистики з роз-

рахунком середнього арифметичного (M) і стандартного відхилення середнього арифметичного (m). Вірогідність відмінностей показників між групами оцінювали за допомогою критерію Манна–Уїтні для кількісних показників. На другому етапі для визначення змінних, що вірогідно зв'язані з ІАГ ≥ 5 , і визначення «точок відсічення» (cut-off) побудували багатомірну модель логістичної регресії. Для оцінювання калібрування та дискримінації моделі використовувались Hosmer–Lemeshow тест і визначалась площа під робочою характеристичною кривою (AUC). Третій етап – оцінювання кінцевої оптимізованої моделі методом логістичної регресії з визначенням прогностичної здібності моделі та побудова оцінювальної сис теми. Результати вважались вірогідно значущими при $p < 0,05$. Розрахунки здійснювали за допомогою програмного забезпечення SPSS (SPSS Inc., USA).

Результати та їх обговорення

Середньодобова, максимальна та мінімальна ЧСС в осіб основної групи була вищою, але вірогідної різниці не встановлено. Аналізуючи показники ВСР, визначили: більшість показників ВСР у пацієнтів основної групи мають вірогідну різницю з показниками контрольної групи. Так, SDNN і RMSSD були вірогідно нижчими, ніж відповідні показники в контрольній групі ($p < 0,05$). Значення pNN50 вірогідно не відрізнялось від показників контрольної групи у денний час, але в нічний час при

СОАС цей показник знижувався недостатньо та вірогідно був нижчим на 40 % від контрольного значення ($p < 0,05$). При цьому максимальні значення протягом доби для SDNN та pNN50 в основній групі фіксувались саме вночі. Також при СОАС не фіксували достатнього підйому HF і HFN уночі на відміну від контрольної групи (табл. 1).

Для розробки діагностичної моделі з метою виділення найінформативніших для диференціювання показників побудували моделі логістичної регресії для кожного клінічного показника та показника ВСР, у тому числі окремо для денних і нічних значень. Серед усіх показників відібрали 5, що за статистичною значущістю могли диференціювати наявність чи відсутність СОАС ($p = 0,03–0,001$). Для дальшого включення в діагностичну модель відібрали 5 показників: SDNN_{night}, IMT, стать, LF_{night}, RMSSD_{night} (табл. 2).

Після включення змінних до кінцевої моделі значення площі під ROC-кривою становило 0,805. Ця модель мала достатню чутливість (84 %) і специфічність (63 %) для ідентифікації СОАС. Результати Hosmer–Lemeshow тесту вказували на достатнє калібрування та прийнятну дискримінацію ($p = 0,52$). На підставі кінцевої регресійної моделі розроблена оцінювальна модель. Кожному показнику наданий 1 бал. За результатами встановили, що наявність у пацієнта 3 і більше балів за нашою шкалою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу для виключення СОАС. Чутливість шкали – 86 %, специфічність – 69 % (AUC 0,841).

Таблиця 1. Показники варіабельності серцевого ритму протягом доби в осіб, яких обстежили

| Показник, одиниці вимірювання | Основна група (n=57) | | Контрольна група (n=47) | | Вірогідність | |
|----------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | денний | нічний | денний | нічний | p ₁ | p ₂ |
| ЧСС _{середній} , уд./хв | 86,4±9,9 | 69,2±15,0 | 79,8±13,1 | 56,9±11,5 | >0,05 | >0,01 |
| ЧСС _{макс} , уд./хв | 111,8±10,6 | 76,4±15,5 | 94,4±10,2 | 68,3±6,3 | >0,05 | >0,05 |
| ЧСС _{мін} , уд./хв | 62,4±13,6 | 55,2±11,4 | 58,7±9,2 | 51,4±5,6 | >0,05 | <0,05 |
| mRR (мс) | 957,4±83,6 | 824,3±77,9 | 623,8±77,4 | 611,5±62,6 | <0,05 | >0,05 |
| SDNN (мс) | 34,3±13,7 | 42,07±12,40 | 56,2±14,8 | 44,6±12,4 | <0,05 | <0,01 |
| RMSSD (мс) | 31,8±9,6 | 38,4±15,6 | 44,6±12,5 | 42,7±14,2 | <0,05 | <0,05 |
| pNN50 (%) | 6,4±4,2 | 8,7±5,8 | 9,2±4,9 | 14,6±6,1 | >0,05 | <0,05 |
| VLF (мс ²) | 1989,7±452,7 | 1822,2±366,7,2 | 1704,2±346,4 | 1263,1±367,9 | <0,05 | <0,05 |
| LF (мс ²) | 542,4±58,8 | 489,2±72,4 | 411,1±72,5 | 310,1±62,6 | <0,05 | <0,05 |
| LFN (%) | 72,3±9,4 | 69,2±9,2 | 48,6±8,4 | 36,7±9,9 | <0,05 | <0,01 |
| HF (мс ²) | 84,2±16,1 | 123,2±18,3 | 223,8±43,6 | 301,1±29,6 | <0,05 | <0,05 |
| HFN (%) | 31,4±6,0 | 38,6±10,2 | 24,2±7,3 | 37,6±8,2 | <0,05 | >0,05 |
| LF/HF, ум. од. | 1:5 | 1:4 | 1:2 | 1:1 | – | – |
| TP (мс ²) | 1112,8±134,1 | 2015,3±204,2 | 1421,6±106,5 | 963,8±135,7 | >0,05 | <0,05 |

Таблиця 2. Параметри рівняння логістичної регресії для скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное сну

| Показник, одиниці вимірювання | ВШ | 95 % ДІ | Регресійний коефіцієнт | Вірогідність | Точка відсічення |
|-------------------------------|------|--------------|------------------------|--------------|------------------|
| SDNN _{night} | 8,12 | (2,11–36,70) | -0,612 | 0,003 | 34 |
| IMT | 6,25 | (1,92–15,88) | 1,142 | 0,002 | 28 |
| Чоловіча стать | 4,87 | (1,74–12,81) | 1,377 | 0,002 | – |
| LF _{night} | 3,22 | (1,32–8,55) | 0,852 | 0,01 | 422 |
| RMSSD _{night} (мс) | 1,12 | (1,02–1,21) | -0,845 | 0,01 | 25 |

Отже, за результатами нашого дослідження при СОАС встановлений виразний вегетативний дисбаланс, що передусім проявляється збільшенням активності симпатичної нервової системи як у денний, так і в нічний час і, відповідно, патологічним зменшенням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Дані, що одержали, пояснюються тим, що обструкція верхніх дихальних шляхів під час сну та виникнення внаслідок цього гіпоксії є потужним подразником нервової системи. Результати дослідження збігаються з результатами дослідження Florian Chouchou [3], у якому також підтверджена наявність вираженої симпатикотонії протягом доби, що супроводжується зниженням парасимпатичної активності та порушенням активності адренергічних рецепторів. Наші дані про інформативність показників ВСР збігаються з результатами кількох досліджень [4–6], в яких встановлена наявність тісних кореляційних зв'язків між SDNN, RMSSD та ІАГ, LF/HF та індексом десатурації. Але у цих дослідженнях,

на відміну від нашого, враховані тільки показники ВСР у денний час і не наведені дані щодо нічних показників. Також у нашому дослідженні крім показників ВСР оцінювалися клінічні дані, що збільшує діагностичну спроможність побудованої моделі.

Висновки

Найтісніший зв'язок з ІАГ встановлений для п'яти показників: SDNN_{night}, ІМТ, стать, LF_{night}, RMSSD_{night}. Побудована оцінювальна система з використанням цих показників мала достатню чутливість (86%) і специфічність – (69%) (AUC 0,841). Наявність 3 та більше балів за нашою системою вказує на необхідність кардіо-респіраторного моніторингу.

Перспективи подальших досліджень. Доповнення розробленої моделі іншими клінічними даними та результатами інструментальних досліджень дасть можливість збільшити чутливість і специфічність скринінгових систем діагностики СОАС.

Список літератури

- [1] Jordan A. Adult obstructive sleep apnoea / A. Jordan, D. McSharry, A. Malhotra // *The Lancet*. – 2014. – №383(9918). – P. 736–747.
- [2] Mansukhani M. International Classification of Sleep Disorders 2 and American Academy of Sleep Medicine Practice Parameters for Central Sleep Apnea / M. Mansukhani, B. Kolla, K. Ramar // *Sleep Medicine Clinics*. – 2014. – Vol. 9(1). – P. 1–11.
- [3] Florian Chouchou I. Cardiac Sympathetic Modulation in Response to Apneas/Hypopneas through Heart Rate Variability Analysis [Електронний ресурс] / F. Chouchou, V. Pichot, J. Claude Barthelemy et al. // *PLoS One*. – 2014. – №9(1). – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371/journal.pone.0086434.PDF>.
- [4] Gong X. Correlation Analysis between Polysomnography Diagnostic Indices and Heart Rate Variability Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome / X. Gong, L. Huang, X. Liu // *PLoS One*. – 2016. – №11(6). – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156628>.
- [5] Heart Rate Variability and Sleep-Related Breathing Disorders in the General Population / S. Aeschbacher, M. Bossard, T. Schoen et al. // *Am J Cardiol*. – 2016. – Vol. 118(6). – P. 912–917.
- [6] Alvarez-Estevéz D. Spectral Heart Rate Variability analysis using the heart timing signal for the screening of the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome / D. Alvarez-Estevéz, V. Moret-Bonillo // *Comput. Biol Med*. – 2016. – №71. – P. 14–23.

References

- [1] Jordan, A., McSharry, D., & Malhotra, A. (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, 383(9918), 736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.
- [2] Mansukhani, M., Kolla, B., & Ramar, K. (2014). International Classification of Sleep Disorders 2 and American Academy of Sleep Medicine Practice Parameters for Central Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*, 9(1), 1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.10.006>.
- [3] Chouchou, F., Pichot, V., Barthélémy, J., Bastuji, H., & Roche, F. (2014). Cardiac Sympathetic Modulation in Response to Apneas/Hypopneas through Heart Rate Variability Analysis. *PLoS ONE*, 9(1), e86434. doi: 10.1371/journal.pone.0086434.
- [4] Gong, X., Huang, L., Liu, X., Li, C., Mao, X., Liu, W., et al. (2016). Correlation Analysis between Polysomnography Diagnostic Indices and Heart Rate Variability Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *PLOS ONE*, 11(6), e0156628. doi: 10.1371/journal.pone.0156628.
- [5] Aeschbacher, S., Bossard, M., Schoen, T., Schmidlin, D., Muff, C., Maseli, A., et al. (2016). Heart Rate Variability and Sleep-Related Breathing Disorders in the General Population. *The American Journal of Cardiology*, 118(6), 912–917. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.032.
- [6] Alvarez-Estevéz, D., & Moret-Bonillo, V. (2016). Spectral Heart Rate Variability analysis using the heart timing signal for the screening of the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Computers in Biology and Medicine*, 71, 14–23. doi: 10.1016/j.compbiomed.2016.01.023.

Відомості про авторів:

Токаренко О. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
Андреева Я. О., канд. мед. наук, асистент каф. терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Сведения об авторах:

Токаренко А. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапии, физиотерапии, курортологии и профпатологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».
Андреева Я. А., канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, физиотерапии, курортологии и профпатологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Information about authors:

Tokarenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Chair of Therapy, Physiotherapy, Resort Therapy and Professional Pathology of the SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate education of Health Ministry of Ukraine".

Andreeva Ya. O., Ph.D., Teaching Assistant, Chair of Therapy, Physiotherapy, Resort Therapy and Professional Pathology of the SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate education of Health Ministry of Ukraine".

Correspondence to: andryana08@gmail.com.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 06.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2016

Прийнято до друку / Accepted: 17.01.2017



УДК: 615.31'792.057:616:15-092.9-074
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93446

Д. М. Данільченко¹, Т. В. Звенигородська², В. В. Парченко¹

Натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, синтез, дослідження біохімічних показників сироватки крові корів при його використанні

¹Запорізький державний медичний університет, Україна,

²Полтавська державна аграрна академія, Україна

Не викликає жодних сумнівів і набуває з кожним роком популярності серед учених багатьох країн світу зацікавленість гетероциклічною системою 1,2,4-тріазолу. Найбільшу увагу на сьогодні привертають сполуки, що утворені внаслідок поєднання 1,2,4-тріазолу та різних структурних залишків аліфатичного, ароматичного, гетероциклічного характеру. Публікації останніх років щодо дослідження фізико-хімічних, біологічних властивостей заміщених 1,2,4-тріазолу доводять безперечно актуальність пошуку потенційних фармакологічно активних молекул саме серед водорозчинних похідних 1,2,4-тріазолу. Слід відзначити, що похідні 1,2,4-тріазолу з успіхом використовуються у ветеринарній практиці як оригінальні лікарські засоби.

Мета роботи – синтезувати натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, для якого ми вважали доцільним на першому етапі скринінгових досліджень здійснити порівняльне визначення деяких біохімічних показників сироватки крові корів і з'ясування можливості його дальшого впровадження.

Матеріали та методи. Як вихідну сполуку для синтезу використовували 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатну кислоту. Сполука, що отримана, являє собою індивідуальну кристалічну речовину білого кольору, яка розчинна у воді, але нерозчинна в органічних розчинниках.

Результати. На першу добу введення натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетату у тварин реєстрували вірогідне підвищення вмісту загального білка сироватки крові, γ -глобулінів, зниження активності ферментів лактатдегідрогенази та лужної фосфатази.

На третю добу у тварин відзначали підвищення загального білка, γ -глобулінів і зниження активності ЛДГ і ЛФ. На сьому добу в дослідних тварин реєстрували підвищення загального білка та γ -глобулінів. Активність ЛДГ і ЛФ знизилась.

Висновки. Уперше нами синтезовано натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, будова якого підтверджена комплексними фізико-хімічними методами аналізу. За результатами експерименту встановлено, що внутрішньом'язове введення 1 % водного розчину натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату коровам сприяє підвищенню вмісту загального білка, γ -глобулінів, зниженню активності ЛДГ і ЛФ у сироватці крові корів. Отже, зазначену сіль у перспективі майбутнього впровадження можна рекомендувати як сполуку, котра володіє антиоксидантною, гепатопротекторною, імуномодулюючою активністю внаслідок підвищення основних біохімічних показників.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, синтез, біохімічні показники.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 76–80

Натрий 2-(4-амино-(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат, синтез, исследование биохимических показателей сыворотки крови коров при его использовании

Д. М. Данильченко, Т. В. Звенигородская, В. В. Парченко

Заинтересованность гетероциклической системой 1,2,4-триазола не вызывает никаких сомнений, с каждым годом её популярность среди учёных многих стран мира возрастает. Наибольшее внимание сегодня уделяется соединениям, образованным за счёт сочетания 1,2,4-триазола и различных структурных остатков алифатического, ароматического, гетероциклического характера. Публикации последних лет по исследованию физико-химических, биологических свойств замещённых 1,2,4-триазола доказывают несомненную актуальность поиска потенциальных фармакологически активных молекул именно среди водорастворимых производных 1,2,4-триазола. Следует отметить, что производные 1,2,4-триазола с успехом применяются в ветеринарной практике в качестве оригинальных лекарственных средств.

Цель работы – синтезировать натрий 2-(4-амино-(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат, для которого мы считали целесообразным на первом этапе скрининговых исследований провести сравнительное определение некоторых биохимических показателей сыворотки крови коров и выяснения возможности его дальнейшего внедрения.

Материалы и методы. В качестве исходного соединения для синтеза мы использовали 2-(4-амино-(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатную кислоту. Полученное соединение представляет собой индивидуальное кристаллическое вещество белого цвета, которое растворимо в воде, но нерастворимо в органических растворителях.

Результаты. В первые сутки введения натрий 2-(4-амино-(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тио)ацетата у животных регистрировали достоверное повышение содержания общего белка сыворотки крови, γ -глобулинов, снижение активности ферментов лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы.

На третьи сутки у животных отмечали повышение общего белка, γ -глобулинов и снижение активности ЛДГ и ЛФ. На седьмые сутки у опытных животных регистрировали повышение общего белка и γ -глобулинов. Снизилась активность ЛДГ и ЛФК.

Выводы. Впервые нами синтезирован натрий 2-(4-амино-(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат, строение которого подтверждено комплексными физико-химическими методами анализа. По результатам эксперимента установлено, что внутримышечное введение 1 % водного раствора натрия 2-(4-амино-(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата коровам способствует



повышению содержания общего белка, γ -глобулинов, снижению активности ЛДГ и ЛФК в сыворотке крови коров. Таким образом, указанную соль в перспективе будущего внедрения можно рекомендовать как соединение, которое обладает антиоксидантной, гепатопротекторной, иммуномодулирующей активностью за счёт повышения основных биохимических показателей.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, синтез, биохимические показатели.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 76–80

Sodium 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate, synthesis, the study of its biochemical indicators of blood serum in cows

D. M. Danilchenko, T. V. Zvenigorodska, V. V. Parchenko

Introduction. Heterocyclic system of 1,2,4-triazole is an interesting object and the popularity of it among scientists around the world raises from year to year. Huge attention today is attracted to the compounds formed by combination of 1,2,4-triazole with various structural residues of aliphatic, aromatic, heterocyclic nature. Recent publications on the study of physical, chemical and biological properties of 1,2,4-triazole substituted prove the obvious relevance of the search for potential pharmacologically active molecules among the water-soluble derivatives of 1,2,4-triazole. It should be noted that 1,2,4-triazole derivatives are successfully used in veterinary practice as original domestic drugs.

The aim of our work was to synthesize the sodium 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate, to provide comparative screening studies on determination of some biochemical parameters of cows blood serum and determine the possibility of its further implementation.

Materials and methods of research. As the starting compound for the synthesis we used 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid. The obtained compound is an individual white crystalline substance, which is soluble in water but insoluble in organic solvents.

Results and discussion. At the first day of administration of sodium 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate in experimental animals we recorded significant increase in total protein content of the serum, γ -globulin, reduction of enzyme activity of lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase.

On the third day we recorded increase in total protein, γ -globulin, and decrease of activity of LDH and LF. On the seventh day in the experimental animals we recorded increase of total protein and γ -globulins, decreased activity of LDH and exercise therapy.

Conclusions. First we synthesized sodium 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate which structure has been confirmed by complex physical and chemical methods of analysis. According to the results of the experiment the intramuscular administration of 1 % aqueous solution of sodium 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate to cows enhances total protein, γ -globulin, reduce LDH activity in cow blood serum and LF. Thus, this salt is a perspective in future implementation and can be recommended as a compound which has antioxidant, hepatoprotective, immunomodulating activity by increasing the basic biochemical indicators.

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, synthesis, biochemical indicators.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 76–80

Не викликає жодних сумнівів і набуває з кожним роком популярності серед учених багатьох країн світу зацікавленість гетероциклічною системою 1,2,4-триазолу [1,2]. Найбільшу увагу на сьогодні привертають сполуки, що утворені внаслідок поєднання 1,2,4-триазолу та різних структурних залишків аліфатичного, ароматичного, гетероциклічного характеру [3,4]. Публікації останніх років щодо дослідження фізико-хімічних, біологічних властивостей заміщених 1,2,4-триазолу доводять безперечно актуальність пошуку потенційних фармакологічно активних молекул саме серед водорозчинних похідних 1,2,4-триазолу [5]. Слід відзначити, що похідні 1,2,4-триазолу з успіхом використовуються у ветеринарній практиці як оригінальні лікарські засоби [6].

Відомо, що багато водорозчинних похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу виявляють різні види біологічної дії [7,8]. Гордістю вечних Запорізького державного медичного університету є впровадження у ветеринарну та сільськогосподарську практику нових ефективних субстанцій, які за хімічною будовою є водорозчинними похідними 1,2,4-триазолу [4]. Особливої уваги заслуговують натрієві солі 1,2,4-триазол-вмісних карбонових кислот. Саме серед них знайдені сполуки з кардіопротективними [9], актопротекторними

[3,10], аналгетичними [3] властивостями, регулятори росту рослин [11] тощо. Отже, незважаючи на наявність доволі об'ємного матеріалу щодо властивостей солей, надалі пошук нових вискоєфективних речовин на основі натрієвих солей 1,2,4-триазол-вмісних карбонових кислот у комбінації з фрагментами фурану є, без сумніву, актуальним завданням сучасної фармацевтичної хімії.

Мета роботи

Синтезувати натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, для якого ми вважали доцільним на першому етапі скринінгових досліджень здійснити порівняльне визначення деяких біохімічних показників сироватки крові корів і з'ясування можливості його подальшого впровадження.

Матеріали і методи дослідження

Як вихідну сполуку для синтезу використовували 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатну кислоту (1, *рис. 1*), яку отримано за аналогічних умов методики, що описана у докторській дисертації [4]. Натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (2, *рис. 1*) синтезовано за схемою на *рисунок 1*.

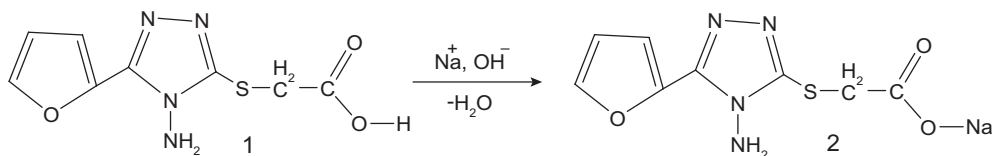


Рис. 1. Схема синтезу натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату.

Таблиця 1. Динаміка окремих біохімічних показників сироватки крові корів після введення натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, $M \pm m$, $n = 10$

| Показники | До введення сполуки 2 | Після введення натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (2) | | |
|------------------------|-----------------------|--|-------------|-------------|
| | | Перша доба | Третя доба | Сьома доба |
| Загальний білок, г/л | 76,2±0,5 | 80,4±1,9** | 82,3±1,5** | 85,6±2,3** |
| γ-глобуліни, % | 22,4±0,5 | 25,3±0,9* | 27,3±1,2** | 27,2±0,9* |
| α-глобуліни, % | 20,3±0,6 | 21,5±0,5 | 22,4±2,3 | 21,1±1,3 |
| ЛДГ, од/л | 531±22,3 | 402,6±14,1** | 312±12,3*** | 300±15,6*** |
| Лужна фосфатаза, од./л | 74,2±8,4 | 59,3±7,3** | 60,1±10,2* | 55,7±11,2* |

*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$ порівняно з показниками до введення натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (2).

Сполука, котру отримали (2, рис. 1), – це індивідуальна кристалічна речовина білого кольору, розчинна у воді, нерозчинна в органічних розчинниках. Для аналізу натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетат перекристалізований із метанолу. Вихід продукту реакції натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетату (2, рис. 1) становить 64 %. Т. пл. = 222–224 °С. Знайдено, %: С 36,51; Н 2,71; N 21,31; S 12,25. $C_8H_7N_4NaO_3S_2$ Вирахувано, %: С 36,64; Н 2,69; N 21,37; S 12,23.

Попередній комп'ютерний прогноз свідчить, що натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетат є малотоксичною сполукою, яка потенційно може володіти імуномодельною, антиоксидантною, гепатопротекторною активністю внаслідок активації різних біохімічних процесів. У зв'язку з цим зазначену сіль піддано випробуванням. Для експерименту відібрали десять корів віком 3–4 роки на базі ТОВ «Петрівське», яким ін'єктували 1 % розчин натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетату в дозі 33 мл внутрішньом'язово. На першу, третю та сьому добу досліду відбирали сироватку крові для дослідження на біохімічному аналізаторі SAPHIRE-400. Результати досліджень опрацьовані статистично з використанням пакета програм Microsoft Excel 2003 (for Windows XP), вірогідність даних, що одержали, оцінювали за критерієм Стьюдента. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Результати та їх обговорення

Підтвердження будови натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату здійснено за допомогою 1H ЯМР-спектроскопії. У 1H ЯМР спектрі натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату наявні сигнали протона метиленової групи, які фіксуються у вигляді синглету при 4,14 м. ч. (2H), сигнали протонів аміногрупи реєструються у вигляді синглету при 5,76 (2H), сигнали фуранового кільця, які реєструються в

спектрі у вигляді триплету (1H, 6,68 м. ч.) і двох дублетів при 8,15 м. ч. (1H) та 7,21 м. ч. (1H).

У першу добу введення натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетату у тварин реєстрували вірогідне підвищення вмісту загального білка сироватки крові з 76,2±0,5 до 80,4±1,9 г/л ($P < 0,01$), γ-глобулінів із 22,4±0,5 до 25,3±0,9 % ($P < 0,05$), зниження активності ферментів лактатдегідрогенази з 531±22,3 до 402,6±14,1 од./л ($P < 0,01$) та лужної фосфатази з 74,2±8,4 до 59,3±7,3 од./л.

На третю добу у тварин відзначали підвищення загального білка до 82,3±1,5 г/л ($P < 0,01$), γ-глобулінів до 27,3±1,2 % ($P < 0,01$) та зниження активності ЛДГ до 312±12,3 од./л ($P < 0,001$) та ЛФ до 60,1±10,2 ($P < 0,05$). На сьому добу у дослідних тварин реєстрували підвищення загального білка до 85,6±2,3 г/л ($P < 0,01$) та γ-глобулінів до 27,2±0,9 % ($P < 0,05$). Активність ЛДГ знизилась до 300±15,6 од./л ($P < 0,001$), ЛФ – до 55,7±11,2 од./л ($P < 0,05$).

Висновки

1. Вперше нами синтезовано натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, будова якого підтверджена комплексними фізико-хімічними методами аналізу.

2. За результатами експерименту встановлено, що внутрішньом'язове введення 1 % водного розчину натрій 2-(4-аміно-(5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату коровам в дозі 33 мл сприяє підвищенню вмісту загального білка ($P < 0,01$), γ-глобулінів ($P < 0,05$), зниженню активності ЛДГ ($P < 0,05$) та ЛФ ($P < 0,05$) у сироватці крові корів.

3. Отже, зазначену сіль у перспективі майбутнього впровадження можна рекомендувати як сполуку, котра володіє антиоксидантною, гепатопротекторною, імуномодулюючою активністю внаслідок підвищення основних біохімічних показників.

Список літератури

- [1] Sorption Recovery of Noble Metal Ions with a Copolymer of 1-Vinyl-1,2,4-triazole with Acrylonitrile / X.G. Ermakova, L.P. Shaulina, N.P. Kuznetsova et al. // *Rus. J. of Applied Chem.* – 2012. – Vol. 85. – №8. – P. 1289–1295.
- [2] Efficient synthesis and insecticidal activity of novel pyridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles / Q. Qian, Y. Zhu, M. Zhang et al. // *Monatsh Chem.* – 2013. – Vol. 144. – Issue 2. – P. 231–236.
- [3] Сафонов А.А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-R-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / А.А. Сафонов. – Запоріжжя, 2014. – 195 с.
- [4] Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
- [5] Противірусна активність солей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, С. Г. Книш та ін. // *Фармацевтичний журнал.* – 2008. – №6. – С. 79–85.
- [6] Киричко Б.П. Вплив препаратів антиоксидантної дії на клініко-біохімічний прояв гострого асептичного запалення / Б.П. Киричко // *Вісник Полтавської державної аграрної академії.* – 2005. – №2. – С. 52–53.
- [7] Фармакобіохімічні характеристики піперидинії 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетату / В.В. Парченко, Л.І. Пархоменко, В.Й. Издепський та ін. // *Запорожский медицинский журнал.* – 2013. – №1(76). – С. 39–41.
- [8] Нейропротективна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина, В.В. Парченко, С.В. Павлов та ін. // *Запорожский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 13. – №1. – С. 94–97.
- [9] Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
- [10] Саліонов В.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-тієніл-4-(алкіл-, арил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / В.О. Саліонов. – Запоріжжя, 2016. – 312 с.
- [11] Книш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. на соискание ученой степени д.фарм.н. / Е.Г. Книш. – Х., 1987. – 350 с.
- [1] Ermakova, T. G., Shaulina, L. P., Kuznetsova, N. P., Ratovskii, G. V., Soboleva, I. N., Pozdnyakov, A. S., & Prozorova, G. F. (2012) Sorption recovery of noble metal ions with a copolymer of 1-vinyl-1, 2, 4-triazole with acrylonitrile. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 85(8), 1289–1295. doi: 10.1134/S1070427212080253.
- [2] Qian, Q., Zhu, Y., Zhang, M., Lu, D., Cao, W., Song, L., & Huang, Q. (2013) Efficient synthesis and insecticidal activity of novel pyridin-3-yl-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazoles. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 144(2), 231–236. doi: 10.1007/s00706-012-0798-1.
- [3] Safonov, A. A. (2014) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti pokhidnykh 5-heteryl-4-R-amino-1,2,4-triazol-3-tioli* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physico-chemical and biological properties of the 5-heteryl-4-R-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [4] Parchenko, V. V. (2014) *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti v riadi 5-furyl zamishchennykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [5] Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., Dzubylyk, I. V., Trokhymenko, O. P., & Panasenko, T. V. (2008) Protyvirusna aktyvnist solei 2-[5-(furan-2-il)-4-R-1,2,4-triazol-3-iltio] atsetatnykh kyslot [Antiviral activity of the 2-[5-(furan-2-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio] acetic acid salts]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 79–85. [in Ukrainian].
- [6] Kyrychko, B. P. (2005) Vplyv preparativ antyoksydantnoi dii na kliniko-biokhimichni proiav hostroho aseptychnoho zapalennia [Influence of the antioxidant drugs on the clinical-biochemical manifestation of acute aseptic inflammation]. *Visnyk Poltavskoi derzhavnoi ahrarnoi akademii*, 2, 52–53. [in Ukrainian].
- [7] Parchenko, V. V., Parhomenko, L. I., Izdepsky, V. Y., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2013) Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperidynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioatsetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-iltioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, 1(76), 39–41. doi: http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453. [in Ukrainian].
- [8] Shcherbyna, R. O., Parchenko, V. V., Pavlov, S. V., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Belenichev, I. F. (2011) Neiroprotektivna aktyvnist S-pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Neuroprotective activity of 1,2,4-triazole S-derivatives]. *Zaporozhye medical journal*, 1(13), 94–97. [in Ukrainian].
- [9] Panasenko, O. I. (2005) *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physical-chemical and biological properties of the amino- and thioderivatives of 1,2,4-triazole Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Salionov, V. O. (2016) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti pokhidnykh 5-tienil-4-(alkil-, aryl)-1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical-chemical and biological properties of the 5-tienil-4-(alkil-, aryl)-1,2,4-triazole-3-thions Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [11] Knysh, E. G. (1987) *SinteZ, fizyko-khimicheskie i biologicheskie svoystva N- i S-zameshchennykh 1,2,4-triazola* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, physical-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole N- and S-derivatives Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Данільченко Д. М., очний аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Звенігородська Т. В., канд. вет. наук., старший викладач каф. хірургії та акушерства, Полтавська державна аграрна академія, Україна.
 Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Данильченко Д. М., очный аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Звенігородська Т. В., канд. вет. наук, старший преподаватель каф. хирургии и акушерства, Полтавская государственная аграрная академия, Украина.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about the authors:

Danilchenko D. M., Aspirant, The Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zvenigorodska T. V., Ph.D., Senior Lecturer, The Department of Surgery and Obstetrics, Poltava State Agricultural University, Ukraine.

Parchenko V. V., Dr.hab., Associate Professor, the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 19.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.02.2017



УДК: 547. 792: 615. 31'28] – 047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93447

Т. В. Кравченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Обговорення протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Запорізький державний медичний університет, Україна

Вивчення нових біологічно активних речовин з кожним днем набуває все більшої актуальності. Найвний асортимент на фармацевтичному ринку вимагає постійного оновлення вітчизняних препаратів. Основними вимогами для нових лікарських препаратів є висока ефективність, мала токсичність.

Сучасна фармацевтична наука відокремлює похідні 1,2,4-тріазолу як перспективний клас для створення нових біологічно активних сполук.

Мета роботи – пошук нових сполук похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу, дослідження їхніх протимікробних і протигрибкових властивостей.

Об'єктами дослідження є похідні 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу, що представляють собою кристалічні речовини.

Матеріали та методи. Чутливість мікроорганізмів до нових синтезованих сполук визначали методом серійних розведень відповідно до методичних вказівок на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету. Під час досліджень із вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллера–Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробірку по 0,1 мл мікробної суспензії (10^6 мікробних клітин/мл). Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовували еталонні тест-культури грампозитивних, грамотрицателів бактерій та грибів, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Усі тест-штами отримані з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України». Як контроль протимікробної активності сполук щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували 0,05 % розчин хлоргексидину «Фаргомед» (Україна). Додатково здійснювали контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Результати. Наведені підрахунки щодо протигрибкової та протимікробної активності. Результати показали, що сполукою-лідером виступив 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол, який проявляв протигрибкову активність проти *Candida albicans*: МПК – 7,8–62,5 мкг/мл, МБцК – 15,6–250 мкг/мл. Водночас відновлення цієї сполуки, а саме перехід до 4-((4-бромбензил)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу не призводить до появи протигрибкової дії, але зберігає протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus*.

Висновки. Під час дослідження встановили деяку залежність «структура–дія», а також виявили сполуки, в яких протигрибкова активність перевищувала показники еталонного препарату хлоргексидину.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, протимікробна дія, протигрибкова дія, антибактеріальні засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 81–85

Обсуждение противомикробной и противогрибковой активности производных 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола

Т. В. Кравченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Изучение новых биологически активных веществ с каждым днём приобретает всё большую актуальность. Существующий асортимент на фармацевтическом рынке требует постоянного обновления отечественных препаратов. Основными требованиями для новых лекарственных препаратов является высокая эффективность и малая токсичность.

Современная фармацевтическая наука выделяет производные 1,2,4-триазола как перспективный класс для создания новых биологически активных соединений.

Цель работы – поиск новых соединений производных 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола, исследование их противомикробных и противогрибковых свойств. Объектами исследования выступают производные 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола.

Материалы и методы. Чувствительность микроорганизмов к новым синтезированным соединениям определяли методом серийных разведений в соответствии с методическими указаниями на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Запорожского государственного медицинского университета. Во время исследований с исходной концентрации препарата 1 мг/мл готовили ряд двукратных серийных разведений препарата в бульоне Мюллера–Хинтона в объёме 1 мл, после чего добавляли в каждую пробирку по 0,1 мл микробной взвеси (10^6 микробных клеток/мл). Для первичного скринингового исследования синтезированных веществ применяли эталонные тест-культуры грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов, принадлежащих к разным по морфологическим свойствам клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний. В качестве набора стандартных тест-штаммов взяты *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Все тест-штаммы получены из бактериологической лаборатории ГУ «Запорожский областной лабораторный центр МЗ Украины». В качестве контроля противомикробной активности соединений относительно исследуемых штаммов микроорганизмов применяли 0,05 % раствор хлоргексидина «Фаргомед» (Украина). Дополнительно проводили контроль питательных сред и растворителя с помощью общепринятых методик.

Результати. Приведені підрахунки по противогрибковій та противомікробній активності. Результати показали, що соединением-лидером виступив 4-((4-бромбензиліден)-аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляв противогрибкову та противомікробну активність проти *Candida albicans*: МИК – 7,8–62,5 мкг/мл, МБЦК – 15,6–250 мкг/мл. В той же час відновлене сполучення, а саме перехід до 4-((4-бромбензил)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу не має активності проти грибка, але зберігає противомікробну активність в відношенні *Staphylococcus aureus*.

Висновки. Завдяки проведеному дослідженню встановили певну залежність «структура–діяльність», а також виявили сполучення, в яких противогрибкова активність перевищала показники еталонного препарату хлоргексидина.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, противомікробна діяльність, противогрибкова діяльність, антибактеріальні засоби.

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 81–85

Discussion of antimicrobial and antifungal activity of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol

T. V. Kravchenko, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Studying new biologically active substances nowadays become increasingly important. The current range of the pharmaceutical market requires constant updating of domestic products. The main requirements for new medications are high efficiency and low toxicity.

Aim. Modern pharmaceutical science separates 1,2,4-triazole derivatives as a significant class to create new biologically active compounds. Our purpose is to find novel derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, to study their antimicrobial and antifungal activity. Objects of research are derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol.

Methods and results. The sensitivity of the microorganisms to the new synthesized compounds was determined by serial dilutions method in accordance with the “methodological guidelines” at the Department of Microbiology, Virology and Immunology (Zaporizhzhia State Medical University). During initial studies with drug concentrations of 1 mg / ml, a series of two-fold serial dilutions of drug in the Mueller-Hinton solution in a volume of 1 ml were prepared, and then a microbial suspension was added to each tube in amount of 0.1 ml (10⁶ microbial cells/ml).

Reference test culture of Gram-positive and Gram-negative bacteria was used for primary screening studies of synthesized substances. As a set of standard test strains we took *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. All test strains have been obtained from the bacteriological laboratory of the State institution “Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine”. As a control of the antimicrobial activity of compounds we used 0.05 % chlorhexidine “Fargomed”.

Total results of antifungal and antimicrobial activity. The results showed that the leader compound is 4-((4-brombenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, which showed antifungal and antimicrobial activity against *Candida albicans* MIC – 7,8–62.5 ug/ml, MBtK – 15.6–250 ug/ml. Recovery of this compound, namely transition to 4-((4-bromobenzyl)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, has no antifungal activity, but demonstrates antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*.

Conclusions. Researches have established some “structure–effect” relationship, and also found the compound, the antifungal activity of which is higher than in the reference chlorhexidine preparation.

Key words: 1,2,4-triazoles, antimicrobial action, antifungal action, antibacterial agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 81–85

Безконтрольне та надмірне вживання антибіотиків у сучасному суспільстві призвело до такої проблеми, як резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних засобів. Це є серйозною загрозою для здоров'я людства та призводить до ускладнення захворювань, що викликані мікроорганізмами та ускладненням процесу лікування. Сучасний фармацевтичний ринок України має доволі широкий асортимент антибактеріальних засобів [2,4,6], але навіть він не може задовольнити потреби сучасного суспільства. Тому перед вченими-синтетиками постає актуальна проблема створення нових ефективних і безпечних лікарських засобів [7,8].

Важливе місце в сучасній медичній практиці посідають похідні 1,2,4-триазолу (флуконазол, тразодон, триазолам, лореклезол, анастрозол), що відомі внаслідок широкого спектра біологічної дії, низької токсичності.

Аналіз наукових літературних даних [3,5,9] підтверджує, що клас похідних 1,2,4-триазолу є перспективним для фармакологічного скринінгу цього ряду сполук. Тому надалі пошук похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу – доцільний та актуальний.

Мета роботи

Вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових сполук похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу.

Матеріали і методи дослідження

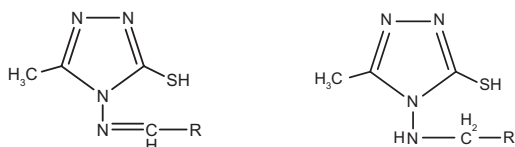
Чутливість мікроорганізмів до нових сполук, котрі синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії під керівництвом професора О. І. Панасенка, визначали методом серійних розведень відповідно до методичних вказівок [1] на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету. Під час досліджень із вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллера–Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожен пробірочку по 0,1 мл мікробної суспензії (10⁶ мікробних клітин/мл).

Мінімальну інгібуючу концентрацію (МИК) визначили за відсутністю видимого росту у пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБЦК/МФЦК) – за відсутністю росту на агарі після висіву в прозорих пробірках.

Як розчинник сполук у дослідженнях використовували ДМСО.

Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовували еталонні тест-культури грампозитивних, грамнегативних бактерій і грибів, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних

Таблиця 1. 4-((R)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіоли



| Сполука | R | Сполука | R |
|---------|---|---------|---|
| I | 3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | XI | 3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ |
| II | 4-BrC ₆ H ₄ | XII | 4-BrC ₆ H ₄ |
| III | 2-тіофен-C ₄ H ₃ | XIII | 2-тіофен-C ₄ H ₃ |
| IV | 4-(OCH ₃)C ₆ H ₄ | XIV | 4-(OCH ₃)C ₆ H ₄ |
| V | 3-FC ₆ H ₄ | XV | 3-FC ₆ H ₄ |
| VI | 3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | XVI | 3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ |
| VII | 3-Br-4F-C ₆ H ₃ | XVII | 3-Br-4F-C ₆ H ₃ |
| VIII | 2,3-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | XVIII | 2,3-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ |
| IX | 2-Cl-6-FC ₆ H ₃ | XIX | 2-Cl-6-FC ₆ H ₃ |
| X | 4-FC ₆ H ₄ | XX | 4-FC ₆ H ₄ |

захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Усі тест-штами отримали з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України». Як контроль протимікробної та протигрибкової активності сполук щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували 0,05 % розчин хлоргексидину «Фаргомед», Україна. Додатково здійснювали контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Результати та їх обговорення

У результаті досліджень наведені підрахунки щодо протигрибкової та протимікробної активності (табл. 2).

Критеріями активності тієї чи іншої сполуки є мінімальна інгібуєча концентрація (МІК) – найменша концентрація препарату, яка пригнічує ріст тест-культури, та мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) – найменша концентрація препарату, що викликає бактерицидний ефект.

Стосовно впливу похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (I-XX, табл. 1) на бактерію *Escherichia coli* МІК дорівнює 125 мкг/мл, а МБЦК перебуває в межах 125–250 мкг/мл. Щодо *Staphylococcus aureus* слід зазначити, що МІК– 31,25–125 мкг/мл, а МБЦК – 62,5–250 мкг/мл.

Таблиця 2. Результати протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук

| Сполука | Результати досліджень | | | | | | | |
|--------------|--------------------------|--------------|------------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------------------|--------------|
| | Протимікробна активність | | | | | | Протигрибкова активність | |
| | <i>E. coli</i> | | <i>S. aureus</i> | | <i>P. aeruginosae</i> | | <i>C. albicans</i> | |
| | МІК, мкг/мл | МБЦК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МБЦК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МБЦК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МБЦК, мкг/мл |
| Хлоргексидин | – | 25,0 | – | 18,8 | – | 200 | – | 10,4 |
| I | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| II | 125 | 250 | 31,25 | 62,5 | 62,5 | 125 | 7,8 | 15,6 |
| III | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| IV | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 250 | 62,5 | 62,5 |
| V | 125 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| VI | 125 | 250 | 31,25 | 62,5 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| VII | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |
| VIII | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |
| IX | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| X | 125 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| XI | 125 | 250 | 31,25 | 62,5 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| XII | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |
| XIII | 125 | 250 | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| XIV | 125 | 250 | 125 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 |
| XV | 125 | 250 | 125 | 125 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |
| XVI | 125 | 250 | 31,25 | 62,5 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |
| XVII | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 125 | 250 | 62,5 | 125 |
| XVIII | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 125 | 250 | 62,5 | 250 |
| XIX | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 125 | 250 | 62,5 | 125 |
| XX | 125 | 250 | 62,5 | 125 | 125 | 250 | 62,5 | 125 |

Розглядаючи показники щодо *Pseudomonas aeruginosa*, можна відзначити, що МІК становить 62,5–125 мкг/мл, а МБЦК – 125–250 мкг/мл. Протигрибкова активність проти *Candida albicans* МІК – 7,8–62,5 мкг/мл, МБЦК – 15,6–250 мкг/мл.

Введення до структури молекули 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу 4-бромбензиліденового замісника (II) за аміногрупою призводить до підвищення протимікробної активності проти *Staphylococcus aureus* і протигрибкової активності щодо *Candida albicans*. Відновлення цієї сполуки (XII) призводить до зниження протигрибкової, але збереження протимікробної активності відносно *Staphylococcus aureus*.

Наявність у структурі 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу 3-бром-4-фторбензилового замісника за аміногрупою (VII) призводить до виникнення протимікробної активності щодо *Staphylococcus aureus*. Водночас заміна на 3-бром-4-фторбензиліденовий замісник (VII) призводить до зниження протимікробної активності.

Відзначимо, що присутність у молекулі 3,4-диметоксибензиліденового замісника (VI) призводить до появи протимікробної активності до *Staphylococcus aureus*. Відновлення цієї сполуки (XVI) зменшує цю активність.

У результаті досліджень виявлена сполука-лідер 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (II), котра пригнічувала ріст штамів *C. Albicans*.

Висновки

1. Вивчена протимікробна та протигрибкова активність нових сполук похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

2. Дослідження показали, що сполука (II) 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол володіє доволі активною протигрибковою дією.

3. Виходячи з результатів дослідження, встановлені деякі закономірності залежності «структура–дія».

Список літератури

- [1] Наказ МОЗ «Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”» від 05.04.2007 р. №167 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uazakon.com/documents/date_6q/pg_gecusk/index.htm.
- [2] Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties / Bao-Lei Wang, Li-Yuan Zhang, Yi-Zhou Zhan, et al. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2016. – Vol. 184. – P. 36–44.
- [3] Gupta D. Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives / D. Gupta, D.K. Jain // *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. – 2015. – Vol. 6(3). – P. 141–146.
- [4] Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1,2,3-triazoles / I. Fichtali, W. Laaboudi, E.M. El Hadrami, et al. // *J. Mater. Environ. Sci.* – 2016. – Vol. 7(5). – P. 1633–1641.
- [5] Jacob H. Antibacterial Activity of Some Selected 1,2,4-Triazole Derivatives Against Standard, Environmental, and Medical Bacterial Strains / H. Jacob, I. Fawzi, A. Yaseen // *Advanced Studies in Biology*. – 2013. – Vol. 5(6). – P. 291–301.
- [6] Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Schiff's base derivatives and investigation of their antimicrobial activities / Kasturi Vasu, Kerru Nagaraju, Nallapaneni Harikrishna, Chunduri Venkata Rao // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol. 5(2). – P. 882–892.
- [7] Rajkumar Agrawal S.S. Pancholi. Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of a series of 1,2,4-triazoles / Pancholi S.S. Rajkumar Agrawal // *Der Pharma Chemica*. – 2011. – Vol. 3(6). – P. 32–40.
- [8] Synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as antifungal agents / H. Tang, C.-H. Zhenga, X.-H. Rena, et al. // *Chinese Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 24. – P. 219–222.
- [9] Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives / Yatin J. Mange, Arun M. Isloor, Shridhar Malladi, et al. // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2013. – Vol. 6. – P. 177–181.
- [1] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok “Vyznachennia chutlyvosti mikro-
- orhanizmiv do antybakteryalnykh preparativ”» vid 5 kvitnia 2007 roku №167 [Order of Ministry of Health of Ukraine №167 dated 5.04.2007 “About approval of guidelines “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs” from April 5, 2007 №167]. Retrieved from: http://www.uazakon.com/documents/date_6q/pg_gecusk/index.htm.
- [2] Bao-Lei, Wang, Li-Yuan, Zhang, Yi-Zhou, Zhan, Yan, Zhang, Xiao, Zhang, Li-Zhong, Wang, & Zheng-Ming, Li. (2016) Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties. *Journal of Fluorine Chemistry*, 184, 36–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.02.004>.
- [3] Gupta, D., & Jain, D. K. (2015) Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 6(3), 141–146. doi: 10.4103/2231-4040.161515.
- [4] Fichtali, I., Laaboudi, W., Hadrami, E. M. El, Aroussi, F. El, Ben-Tama, A., Benlemlih, M., & Stiriba, S. E. (2016) Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1,2,3-triazoles. *J. Mater. Environ. Sci.*, 7(5), 1633–1641.
- [5] Jacob, H., Fawzi, I., & Yaseen, A. (2013) Antibacterial Activity of Some Selected 1,2,4-Triazole Derivatives Against Standard, Environmental, and Medical Bacterial Strains. *Advanced Studies in Biology*, 5(6), 291–301.
- [6] Kasturi, Vasu, Kerru, Nagaraju, Nallapaneni, Harikrishna, & Chunduri, Venkata Rao. (2015) Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Schiff's base derivatives and investigation of their antimicrobial activities. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 5(2), 882–892.
- [7] Rajkumar Agrawal, S. S. Pancholi. (2011) Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of a series of 1,2,4-triazoles. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 32–40.
- [8] Tang, H., Zhenga, C.-H., Rena, X.-H., Liua, J., Liua, Na, Lva, J.-G., et al. (2013) Synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as antifungal agents. *Chinese Chem. Lett.*, 24, 219–222. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2013.01.015>.
- [9] Yatin, J. Mange, Arun, M. Isloor, Shridhar, Malladi, Shrikrishna, Isloor, & Hoong-Kun, Fun. (2013) Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 6, 177–181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.033>.

References

[1] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok “Vyznachennia chutlyvosti mikro-

Відомості про авторів:

Кравченко Т. В., здобувач, старший лаборант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кныш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кравченко Т. В., соискатель, старший лаборант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kravchenko T. V., Aspirant, the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: tatyana.kravchenko21@mail.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 27.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.02.2017



УДК: 618.14- 006.6 – 08(477.64) «2008/2015»
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93449

А. П. Колесник, А. В. Каджоян, А. О. Кабаков

Состояние оказания помощи больным раком эндометрия в Запорожской области с 2008 по 2015 год

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Рак эндометрия (РЭ) является актуальной проблемой как в Украине, так и во всём мире.

Цель работы – анализ заболеваемости и выживаемости больных РЭ в Запорожской области с 2008 по 2015 год, а также изучение состояния оказания помощи данной категории пациентов.

Материалы и методы. В ходе работы выявили, что с 2008 по 2015 год в Запорожской области зарегистрировано 2719 пациенток с РЭ. Общая 5-летняя выживаемость данной категории больных составила 68,8%. Выяснили, что к факторам, которые влияют на общую выживаемость пациенток с РЭ, относятся стадия заболевания, морфологический тип опухоли и возраст. Так, наилучшая выживаемость определяется у женщин с 1 стадией опухолевого процесса (81,0%), также наиболее высокие показатели установлены в возрастной группе от 45 до 65 лет (76,8%) и при аденокарциноме РЭ общая 5-летняя выживаемость – 72,6% ($p < 0,05$).

Результаты. При ранжировке эффективности проведённого лечения можно выстроить такую последовательность: на 1 месте – хирургическое лечение без ЛТ и ПХТ, общая 5-летняя выживаемость пациенток, получивших данный вид лечения, составила 86,9% ($p < 0,05$). Второе место – комбинированное лечение (операция + ЛТ), общая 5-летняя выживаемость для этих женщин составила 85,2% ($p < 0,05$). Третье место – комплексное лечение (операция + ЛТ + ПХТ), общая 5-летняя выживаемость у пациенток в данном случае составила 65,0% ($p < 0,05$). На четвертом – пациентки, получившие комплексное лечение (ЛТ + ПХТ), общая 5-летняя выживаемость – 57,3% ($p < 0,05$). На пятом месте – операция + ПХТ, общая 5-летняя выживаемость – 55,0% ($p < 0,05$). Наихудший результат лечения отмечен у женщин с РЭ, которые получали ЛТ в монорежиме и паллиативную ПХТ: общая 5-летняя выживаемость составила 47,4% ($p < 0,05$) и 42,7% ($p < 0,05$) соответственно. Важно понимать, что одной из причин такой высокой эффективности хирургического лечения в монорежиме является его применение у больных с начальными стадиями РЭ.

Выводы. Данное исследование позволило поставить задачи, выполнение которых обязательно для улучшения оказания помощи пациенткам с раком тела матки в Запорожской области. Так, необходимо наладить чёткое стадирование РЭ, подробное внесение в канцер-регистр информации о стадиях и лечении пациенток с РЭ. Необходимо улучшать качество и контроль за проведением регулярных профосмотров у гинеколога, что позволит диагностировать РЭ на ранних стадиях развития. Лечение пациенток с РЭ должно проводиться в специализированных центрах, что улучшит как непосредственные, так и отдалённые результаты лечения данной патологии.

Ключевые слова: рак эндометрия, заболеваемость, выживаемость.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, №1(23). – С. 86–91

Стан надання допомоги хворим на рак ендометрію в Запорізькій області з 2008 по 2015 рік

О. П. Колесник, А. В. Каджоян, А. О. Кабаков

Рак ендометрію (РЕ) – актуальна проблема як в Україні, так і в усьому світі.

Мета роботи – проаналізувати захворюваність і виживання хворих РЕ в Запорізькій області з 2008 по 2015 рік, а також вивчити стан надання допомоги цій категорії пацієнтів.

Матеріали та методи. Виявили, що з 2008 по 2015 рік у Запорізькій області було зареєстровано 2719 пацієнток із РЕ. Загальна 5-річна виживаність цієї категорії хворих становила 68,8%. З'ясували, що до чинників, котрі впливають на загальну виживаність пацієнток із РЕ, належать стадія захворювання, морфологічний тип пухлини та вік. Так, найкраще виживання визначається в жінок із 1 стадією пухлинного процесу (81,0%), так само найвищі показники встановлені у віковій групі від 45 до 65 років – 76,8% та при аденокарциномі РЕ загальна 5-річна виживаність – 72,6% ($p < 0,05$).

Результати. Під час ранжирування ефективності лікування можна вибудувати таку послідовність: на 1 місці – хірургічне лікування без ПТ і ПХТ, загальне 5-річне виживання пацієнток, які отримали цей вид лікування, становило 86,9% ($p < 0,05$); на другому місці – комбіноване лікування (операція + ПТ), загальне 5-річне виживання для цих жінок становило 85,2% ($p < 0,05$); на третьому місці – комплексне лікування (операція + ПТ + ПХТ), загальне 5-річне виживання в пацієнток – 65,0% ($p < 0,05$); на четвертому – пацієнтки, які одержали комплексне лікування (ПТ + ПХТ), загальне 5-річне виживання – 57,3% ($p < 0,05$), на п'ятому – операція + ПХТ, загальне 5-річне виживання – 55,0% ($p < 0,05$). Найгірший результат лікування – в жінок із РЕ, які одержували ПТ у монорежимі та паліативну ПХТ, загальне 5-річне виживання становило 47,4% ($p < 0,05$) і 42,7% ($p < 0,05$) відповідно. Важливо розуміти, що одна з причин такої високої ефективності хірургічного лікування в монорежимі – це його застосування у хворих із початковими стадіями РЕ.

Висновки. Дослідження дало змогу поставити завдання, виконання яких необхідне для поліпшення надання допомоги пацієнткам із раком тіла матки в Запорізькій області. Так, необхідно налагодити чітке стадіювання РЕ, докладне внесення до канцер-реєстру інформації про стадії в лікуванні пацієнток із РЕ. Потрібно поліпшувати якість і контроль щодо регулярності профоглядів у гинеколога, а це дасть можливість діагностувати РЕ на ранніх стадіях розвитку. Лікування пацієнток із РЕ повинно здійснюватись у спеціалізованих центрах, що поліпшить як безпосередні, так і віддалені результати лікування цієї патології.

Ключові слова: рак ендометрію, захворюваність, виживаність.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). С. 86–91

State of care in patients with endometrial cancer in Zaporizhzhia region since 2008 to 2015 year

O. P. Kolesnik, A. V. Kadzhoian, A.O. Kabakov

Endometrial Cancer (EC) is a relevant problem both in Ukraine and in the world.

Aim. Our goal was to analyze morbidity and survival rate of the EC patients in Zaporizhzhia region from 2008 to 2015 and to study the state of giving help to the mentioned category of patients.

Materials and methods. During the study it was revealed that since 2008 to 2015 in Zaporozhye 2719 patients with EC were registered. Total survival rate of this category of patients made 68.8 % in 5 years period. During the research it was found that we can relate the stage of the disease, morphological type of the tumor and age of the patient to the factors which impact the total survival rate of the patients with EC. Thus, the best survival rate is determined among women with the first stage of neoplastic process, it made 81.0 %, also the highest indexes were determined in age group from 45 to 65, which made 76.8 %. And total survival rate of adenocarcinoma EC made 72.6 % ($p < 0,05$).

Results. During the ranking of the conducted treatment effectiveness the next sequence can be mentioned: 1 place – surgery without radiotherapy and chemotherapy, the overall 5-year survival rate for patients who received this type of treatment was 86.9 % ($p < 0,05$); second place – combined treatment (surgery + radiotherapy), the overall 5-year survival rate for these women was 85.2 % ($p < 0,05$); third place – complex treatment (surgery + radiotherapy + chemotherapy), the overall 5-year survival rate for patients in this case amounted to 65.0 % ($p < 0,05$); fourth place – patients who received integrated treatment (radiotherapy + chemotherapy), the overall 5-year survival rate – 57.3 % ($p < 0,05$); fifth place – surgery + chemotherapy, the overall 5-year survival rate – 55.0 % ($p < 0,05$). The worst outcome of treatment was seen in women with ER who received radiotherapy in mono and palliative chemotherapy: overall 5-year survival rate was 47.4 % ($p < 0,05$) and 42.7 % ($p < 0,05$), respectively. It is important to understand that one of the reasons for such a high efficiency of surgical mono treatment is its use in patients with initial stages of OM.

Conclusion. The given research allowed us to set goals, completing which is necessary for improving aid for patients with EC in Zaporizhzhia. Thus, we have to establish the clear surgical staging of EC, the detailed staging and treatment data entry into cancer-register. We need to improve the quality and control of regular medical examination by gynecologist, which will allow to diagnose EC on the early stages. Treatment of EC patients must be performed in specialized medical centers, which will improve both immediate and further results of this pathology treatment.

Key words: endometrial cancer, morbidity, survival.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 86–91

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенной формой среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы как в Украине, так и в большинстве стран мира. По прогнозам, в 2020 году в мире будет зарегистрировано до 188000 новых случаев РЭ и 64000 (34,0 %) пациентов умрут от этого злокачественного новообразования [1]. Согласно мировым статистическим данным, в 2012 году зарегистрировано 527600 новых случаев РЭ, смертность от этого злокачественного новообразования в мире составила 124000 (23,5 %) женщин [2]. В США в 2012 году зарегистрировано 47130 случаев РЭ, из которых 8010 (16,9 %) – смертельные [3]. В то же время в Украине в 2012 году выявлено 7708 новых случаев РЭ и 2097 (27,2 %) случаев гибели от данной патологии [4].

Цель работы

Анализ заболеваемости и выживаемости больных раком эндометрия в Запорожской области с 2008 по 2015 год, а также изучение состояния оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ обследования, стадирования, лечения и выживаемости 2719 пациенток РЭ 0–4 стадий, которые зарегистрированы в Запорожской области с 2008 по 2015 год. Из 2719 выявленных случаев заболеваемости РЭ умерло 748 женщин (27,5 %).

Наиболее часто РЭ (рис. 1) диагностировали у женщин в возрасте 61–75 лет ($n = 1245$, 45,7 %), а наименьшее

количество больных РЭ выявляли в возрасте до 44 лет ($n = 79$, 2,9 %).

Наиболее часто у женщин с РЭ диагностировали железистый тип опухоли – 84,1 % ($n = 2285$) случаев. В то же время плоскоклеточная форма РЭ диагностирована у 11,1 % ($n = 303$) пациенток, а смешанные формы – 4,8 % ($n = 131$). На момент установления диагноза 0 стадия РЭ выявлена у 135 женщин (4,9 %), 1 стадия – у 1910 (70,2 %), 2 стадия – у 295 пациенток (10,8 %), 3 стадия диагностирована у 272 (10,0 %), 4 стадия – у 107 женщин (3,9 %).

Специальное лечение, которое получали женщины с установленным диагнозом РЭ, включало в себя: оперативное вмешательство (гистерэктомии разных типов), полихимиотерапию (ПХТ), лучевую терапию (ЛТ), гормонотерапию (ГТ), а также комплексное лечение (операция ± ЛТ ± ПХТ ± ГТ). Специальное лечение получила 2341 пациентка (86,0 %), не получали специальное лечение 378 женщин (13,9 %).

Статистическую обработку материала проводили в программе IBM SPSS Statistics 22. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости осуществили с помощью логрангового критерия ($p < 0,05$). Уровень достоверности – 95,0 % и выше.

Результаты и их обсуждение

Анализ заболеваемости женщин РЭ в Запорожской области показал, что наиболее часто выявляется 1 стадия опухолевого процесса – 70,2 % ($n = 1910$). Отмечено, что

в последние годы (2014–2015) наблюдается снижение заболеваемости женщин с РЭ. Важным является усовершенствование диагностики (проведение профосмотров, морфологической верификации РЭ). РЭ при прохождении профосмотра в Запорожской области выявлен всего в 38,8% случаев (у 1055 женщин), если женщины обращались сами – у 1625 (59,7%) и если диагноз был выставлен посмертно – у 39 (1,4%). Анализ морфологической верификации РЭ в Запорожской области с 2008 по 2015 год показал увеличение случаев РЭ, верифицированных морфологически, с 89% в 2008 до 97% в 2015 году.

Нами проанализировано лечение, которое получали женщины с установленным диагнозом РЭ в Запорожской области (табл. 1).

С учётом данных (табл. 1) можно отметить довольно высокий процент пациенток с РЭ, не получающих специального лечения, наибольшее количество таких пациенток зарегистрировано в 2012 году – 19,1%.

Хирургическое лечение остаётся «золотым стандартом» в лечении начальных стадий и местно распространённого РЭ. В 2010 году выполнено наибольшее количество (n=229) пангистерэктомий (рис. 2). В 2012 году зарегистрировано наибольшее количество

Таблица 1. Количество больных с разными методами лечения в период с 2008 по 2015 год

| Год | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | Всего |
|---------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| N | 344 100% | 334 100% | 342 100% | 342 100% | 308 100% | 366 100% | 313 100% | 279 100% | 2638 100% |
| Не получали лечение | 49 14,2% | 48 14,3% | 36 10,5% | 43 12,5% | 59 19,1% | 43 11,7% | 50 15,9% | 50 17,9% | 378 14,3% |
| Только операция | 70 20,3% | 86 25,7% | 81 23,6% | 96 28,0% | 76 24,6% | 98 26,7% | 70 22,3% | 70 25,0% | 647 24,5% |
| Операция с ПХТ | 6 1,7% | 8 2,3% | 13 3,8% | 8 2,3% | 4 1,2% | 12 3,2% | 12 3,8% | 7 2,5% | 70 2,6% |
| Операция с ЛТ | 109 31,6% | 91 27,2% | 116 33,9% | 113 33,0% | 104 33,7% | 122 33,3% | 106 33,8% | 88 31,5% | 849 32,1% |
| Операция с ПХТ и ЛТ | 23 6,6% | 35 10,4% | 35 10,2% | 30 8,7% | 31 10,0% | 29 7,9% | 31 9,9% | 17 6,0% | 231 8,7% |
| Только ПХТ | 22 6,3% | 17 5,0% | 20 5,8% | 15 4,3% | 13 4,2% | 22 6,0% | 8 2,5% | 10 3,5% | 127 4,8% |
| Только ЛТ | 48 13,9% | 31 9,2% | 26 7,6% | 26 7,6% | 16 5,1% | 20 5,4% | 17 5,4% | 26 9,3% | 210 7,9% |
| ПХТ с ЛТ | 9 2,6% | 5 1,4% | 3 0,8% | 6 1,7% | 1 0,3% | 8 2,1% | 1 0,3% | 1 0,3% | 34 1,6% |
| Только ГТ | 2 0,5% | 1 0,2% | 5 1,4% | 3 0,8% | 3 0,9% | 4 1,0% | 11 3,5% | 7 2,5% | 36 1,3% |
| Только НЛ | 6 1,7% | 12 3,5% | 7 2,0% | 2 0,5% | 1 0,3% | 8 2,1% | 7 2,2% | 3 1,0% | 53 2,0% |

N: количество пациентов; ПХТ: полихимиотерапия; ГТ: гормонотерапия; ЛТ: лучевая терапия; НЛ: неспецифическое лечение.

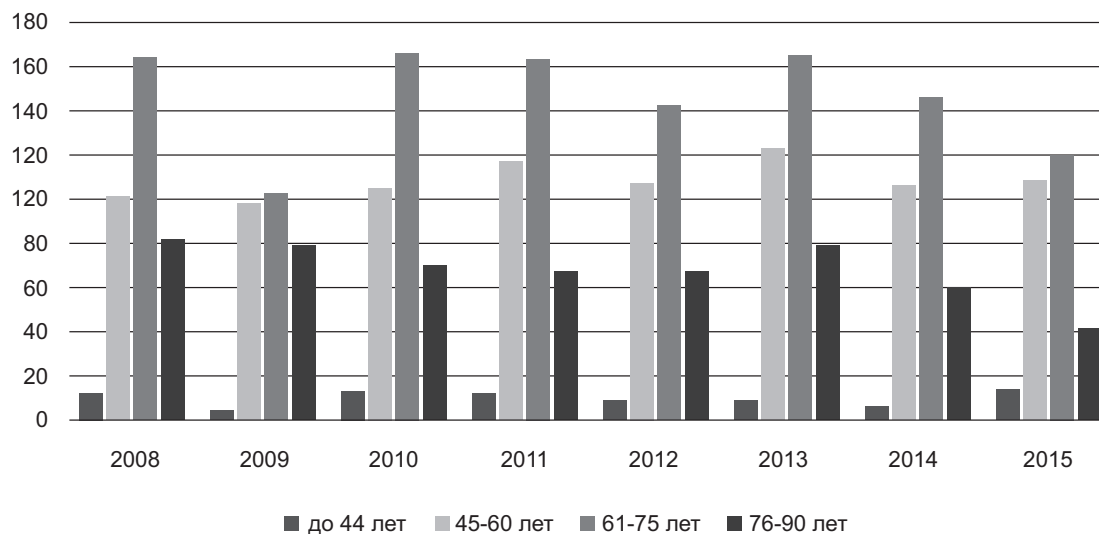


Рис. 1. Количество пациентов разных возрастных групп в период с 2008 по 2015 год.



Рис. 2. Количество пациенток, получивших разные типы операций в период с 2008 по 2015 год.

пациенток с РЭ, которым выполнена гистерэктомия 1 типа (28,7%) в сравнении с аналогичным показателем в другие годы (от 2,3 до 22,4% случаев). В 2012 году зарегистрировано наибольшее количество пациенток с гистерэктомией 2 типа (28,1%) в сравнении с аналогичным показателем в предыдущие годы (от 1,5 до 14,8%). В 2009 году зарегистрировано наибольшее количество пациенток с гистерэктомией 3 типа (27,5%) в сравнении с аналогичным показателем в предыдущие годы (от 3,4 до 20,6%).

При увеличении количества гистерэктомий 1 типа наблюдается снижение количества пангистерэктомий. В связи с этим очень важным является внесение точной, полной и стандартизированной информации в канцер-регистр.

Нами проанализирована выживаемость больных РЭ, взятых на учёт в Запорожской области (2008–2015 гг.). Общая 5-летняя выживаемость пациенток с РЭ в Запорожской области в указанный период составила 68,8%. В то же время в США показатель общей 5-летней выживаемости составил 82,0% [6].

В ходе исследования попытались выяснить, какие факторы могут влиять на общую выживаемость пациенток с РЭ. Наиболее высокие показатели выживаемости пациенток с РЭ в Запорожской области зарегистрированы в группе больных в возрасте от 45 до 60 лет. В то же время отмечено снижение показателей общей 5-летней выживаемости пациенток с РЭ в возрастной группе от 61 до 90 лет. Общая 5-летняя выживаемость для пациенток в возрасте до 44 лет составила 73,1% ($p < 0,05$), для пациенток 45–60 лет – 76,8% ($p < 0,05$), для женщин 61–75 лет – 68,4% ($p < 0,05$) и для пациенток 76–90 лет – 57,7% ($p < 0,05$).

Кроме возраста на выживаемость больных РЭ в значительной степени влияет распространённость опухоли. При увеличении стадии заболевания выживаемость больных РЭ снижается. По данным национального канцер-регистра, 81,0% больных РЭ остаются живы на протяжении 5 лет при диагностировании процесса на 1 стадии заболевания, при 2 стадии общая 5-летняя выживаемость составляет 56,7%, при 3 стадии – 31,1% и при 4 стадии – только 11,0% пациентов переживают 5-летний рубеж ($p < 0,05$).

Анализ влияния гистологического типа опухоли на показатели общей выживаемости показал, что при аденокарциноме РЭ медиана выживаемости не достигнута, общая 5-летняя выживаемость – 72,6% ($p < 0,05$). Для больных с плоскоклеточным РЭ медиана выживаемости составила 61,0 месяца, общая 5-летняя выживаемость – 50,1% ($p < 0,05$). Для пациенток со смешанным типом РЭ показатели медианы – 51,0 месяца, а общая 5-летняя выживаемость равна 47,1% ($p < 0,05$). Таким образом, наиболее низкий показатель выживаемости отмечается у пациенток со смешанным типом РЭ.

При анализе выживаемости нами выявлено, что медиана выживаемости у больных РЭ, которые получили специальное лечение, не достигнута (более 50,0% пациенток пережили 5-летний период наблюдения), общая пятилетняя выживаемость составила 74,2% ($p < 0,05$). В то же время у больных, которые не получали специального лечения, указанные показатели составили 25,0 месяца и 33,6% ($p < 0,05$) соответственно. Обращает на себя внимание, что из 378 женщин, которые не получали специального лечения, 313 человек не получало терапии по причине отказа от лечения (82,8%), 26 (6,9%) пациенткам поставили диагноз посмертно и у 39 (10,3%) пациенток были противопоказания к проведению специального лечения.

Общая 5-летняя выживаемость пациенток, которые лечились в специализированных онкологических медицинских учреждениях, составила 75,6% ($p < 0,05$). Если женщины получали лечение в других, не специализированных клиниках (ЦРБ, роддом), общая 5-летняя выживаемость составила 58,9% ($p < 0,05$).

Анализируя показатели выживаемости у пациенток с РЭ в зависимости от методов консервативного лечения (рис. 3), отметили: у пациенток, которым была проведена комплексная терапия (ЛТ+ПХТ), медиана выживаемости не достигнута, а общая 5-летняя выживаемость составила 57,3% ($p < 0,05$). Медиана выживаемости больных, которые получали только ПХТ или ЛТ в монорежиме, составила 12,1 и 14,9 месяца соответственно. Общая 5-летняя выживаемость у этих больных – 42,7% ($p < 0,05$) и 47,4% ($p < 0,05$) соответственно.

На рисунке 4 представлено сравнение результатов лечения больных РЭ, которым была проведена только операция или комплексное лечение (операция+консервативное лечение).

При ранжировке эффективности проведённого лечения можно выстроить такую последовательность: на 1 месте – хирургическое лечение без ЛТ и ПХТ, общая 5-летняя выживаемость пациенток, получивших данный вид лечения, составила 86,9% ($p < 0,05$). Второе место – комбинированное лечение (операция+ЛТ), общая 5-летняя выживаемость для этих женщин составила 85,2% ($p < 0,05$). Третье место – комплексное лечение (операция+ЛТ+ПХТ), общая 5-летняя выживаемость у пациенток в данном случае составила 65,0% ($p < 0,05$). На четвёртом – пациентки, получившие комплексное лечение (ЛТ+ПХТ), общая 5-летняя выживаемость

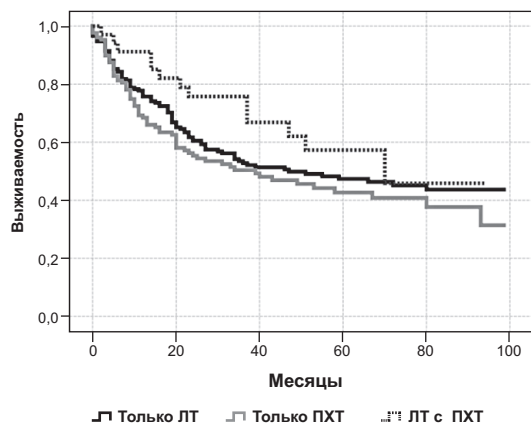


Рис. 3. Выживаемость больных РЭ в Запорожской области с 2008 по 2015 год в зависимости от метода консервативного лечения.

– 57,3 % ($p < 0,05$). На пятом месте – операция +ПХТ, общая 5-летняя выживаемость – 55,0 % ($p < 0,05$). Наихудший результат лечения отмечен у женщин с РЭ, которые получали ЛТ в монорежиме и паллиативную ПХТ: общая 5-летняя выживаемость составила 47,4 % ($p < 0,05$) и 42,7 % ($p < 0,05$) соответственно. Важно понимать, что одной из причин такой высокой эффективности хирургического лечения в монорежиме является его применение у больных с начальными стадиями РЭ.

Выводы

Результаты проведённого исследования позволяют определить ряд актуальных вопросов касательно улучше-

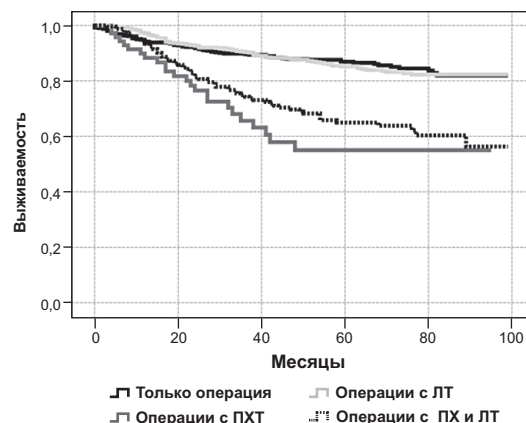


Рис. 4. Выживаемость больных РЭ в Запорожской области с 2008 по 2015 год в зависимости от проведённого лечения.

ния диагностики и лечения женщин с РЭ в Запорожской области:

1. Необходимо наладить чёткое стадирование РЭ.
2. Обязательным является подробное внесение в канцер-регистр информации о стадиях и лечении пациенток с РЭ.
3. Необходимо улучшать качество и контроль за проведением регулярных профосмотров у гинеколога, что позволит диагностировать РЭ на ранних стадиях развития.
4. Лечение пациенток с РЭ должно проводиться в специализированных центрах, что улучшит как непосредственные, так и отдалённые результаты лечения данной патологии.

Список литературы

- [1] Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020 / *Cancer by the Numbers*. – 2015 – P. 5.
- [2] Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel, et al. // *CA Cancer J Clin*. – 2015. – Vol. 65. – P. 87.
- [3] Cancer Facts and Figures is an annual publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia / R. Alteri, T. Bertaut, D. Brooks, et al. – 2012 – Table 1. – P. 4.
- [4] Рак в Україні, 2012–2013 // Бюлетень Національного канцер-реєстру України №15 / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. – К., 2012. – С. 48.
- [5] Нечушкина В.М. Классификация стадий рака тела матки (FIGO, 2009 г.). Преимущества и недостатки / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2011. – №4 – С. 56.
- [6] Cancer Facts and Figures is an annual publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia / R. Alteri, T. Bertaut, D. Brooks, et al. – 2016 – Table 8. – P. 23.
- [2] Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015) Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65, 87. doi: 10.3322/caac.21262.
- [3] Alteri, R., Bertaut, T., Brooks, D., Chambers, W., Chang, E. Chen, M. S. et al. (2012) Cancer Facts and Figures is an annual publication of the American Cancer Society. Atlanta, Georgia. (Table 1), (P. 4).
- [4] Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. I., Gulak, L. O., et al (2012) Rak v Ukraini, 2012–2013 [Cancer in Ukraine, 2012–2013]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 15, 48. [in Ukrainian].
- [5] Nechushkina, V. M., Morkhov, K. Y., & Kuznecov, V. V. (2011) Klassifikaciya stadij raka tela matki (FIGO, 2009 g.): Preimushchestva i nedostatki [Classification of herds uterine cancer embolism (FIGO, 2009.): Advantages and Disadvantages]. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*, 4, 56. [in Russian].
- [6] Alteri, R., Bertaut, T., Brooks, D., Chambers, W., Chang, E., Chen, M. S. et al (2016) Cancer Facts and Figures is an annual publication of the American Cancer Society. Atlanta, Georgia. (Table 8), (P. 23).

References

Сведения об авторах:

Колесник А. П., д-р мед. наук, доцент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, зав. отделением торакальной хирургии, Запорожский областной клинический онкологический диспансер, Украина.
Каджоян А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кабаков А. О., студент 5 курса 1 медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Колесник О. П., д-р мед. наук, доцент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, зав. відділення торакальної хірургії, Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна.

Каджоян А. В., канд. мед. наук, асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кабаков А. О., студент 5 курсу 1 медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kolesnik O. P., Dr.hab., Associate Professor, The Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University. Head of thoracal department, Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Center, Ukraine.

Kadzhoian A. V., Ph.D., Assistant Professor, The Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kabakov A. O., student of the 5-th year, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: kap_kan@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 09.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 01.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 15.12.2016



УДК: 614.2:615.065-047.36](477.64)
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93450

О. В. Крайдашенко, І. Ф. Беленічев, Р. В. Стець, Ю. А. Косогор, Л. М. Каптур

Моніторинг побічних реакцій лікарських засобів – важливе завдання фармаконагляду. Аналіз роботи Запорізького регіонального відділення ДЕЦ МОЗ України

Запорізьке регіональне відділення ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України»

Безпека лікарських засобів постійно перебуває у сфері інтересів суспільства, оскільки стосується широкого кола питань, що пов'язані з фармакотерапією практично всіх захворювань, впливає на життєдіяльність людини та існування соціуму. Аналізуючи отримані повідомлення, можна з'ясувати, після приймання яких препаратів і в яких дозах найчастіше виникають небажані побічні реакції, які комбінації ліків потенціюють розвиток ускладнень фармакотерапії. До Запорізького регіонального відділення ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України» у 2016 році надійшло 714 повідомлень про небажані побічні реакції лікарських засобів. На підставі аналізу спонтанних повідомлень, які має Запорізьке регіональне відділення, лікарські препарати, що викликають небажані побічні реакції, розташовуються в такому порядку: лікарські засоби для лікування та профілактики інфекційних захворювань, серцево-судинні лікарські засоби, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, місцеві анестетики, гормональні лікарські засоби, вітамінні лікарські засоби, лікарські засоби, що впливають на функцію шлунково-кишкового тракту, нейротропні лікарські засоби, антигістамінні лікарські засоби, лікарські засоби, котрі впливають на функцію органів дихання, плазмозаміщувальні та дезінтоксикаційні розчини.

Ключові слова: фармаконагляд, моніторинг, Запоріжжя.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 92–96

Мониторинг побочных реакций лекарственных средств – важная задача фармаконадзора. Анализ работы Запорожского регионального отделения ГЭЦ МЗ Украины

О. В. Крайдашенко, И. Ф. Беленчев, Р. В. Стец, Ю. А. Косогор, Л. М. Каптур

Безопасность лекарственных средств постоянно находится в сфере интересов общества, поскольку касается широкого круга вопросов, связанных с фармакотерапией практически всех заболеваний, влияет на жизнедеятельность человека и существование социума. Анализируя полученные сообщения, можно определить, после приема каких препаратов и в каких дозах наиболее часто возникают нежелательные побочные реакции, какие комбинации лекарственных препаратов потенцируют развитие осложненных фармакотерапии. В Запорожское региональное отделение ГУ «Государственный экспертный центр МЗ Украины» в 2016 г. поступило 714 сообщений о нежелательных побочных реакциях лекарственных средств. На основании анализа спонтанных сообщений, которыми располагает Запорожское региональное отделение, лекарственные препараты, вызывающие нежелательные побочные реакции, располагаются в следующем порядке: лекарственные средства для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистые лекарственные средства, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, местные анестетики, гормональные лекарственные средства, витаминные лекарственные средства, лекарственные средства, влияющие на функцию желудочно-кишечного тракта, нейротропные лекарственные средства, антигистаминные лекарственные средства, лекарственные средства, влияющие на функцию органов дыхания, плазмозаменяющие и дезинтоксикационные растворы.

Ключевые слова: фармаконадзор, мониторинг, Запорожье.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 92–96

Monitoring of adverse drug reactions is an important task of pharmacovigilance. Analysis of the regional department of State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine in Zaporizhzhia region

O. V. Kraydashenko, I. F. Belenichev, R. V. Stets, Yu. A. Kosogor, L. M. Kapтур

Safety of medicines has always been, is and will be in the public interest as it relates to a wide range of issues related to drug treatment of almost all diseases, affects the vital activities of human and society existence. Analyzing the received reports we can determine medications and its doses, after taking which the side reactions occur most commonly, as well as which drugs' combination potentiate the development of pharmacotherapy complications. Zaporizhzhia regional department of State Expert Center MoH of Ukraine received 714 reports of adverse reactions of drugs during 2016. Based on the analysis of spontaneous reports which available in Zaporizhzhia regional department of State Expert Center MoH of Ukraine, drugs that cause unexpected adverse reactions, can be placed in the next order: drugs for the treatment and prevention of infectious diseases, cardiovascular medicines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, local anesthetics, hormone drugs, vitamin medicines, medicines that affect the function of the gastrointestinal tract, neurotropic drugs, antihistamine drugs, medicines that affect the function of the respiratory system, plasma substitutes and detoxification solutions.

Key words: monitoring, pharmacovigilance, Zaporizhzhia.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 92–96

Безпека лікарських засобів постійно перебуває у сфері інтересів суспільства, оскільки стосується широкого кола питань, що пов'язані з фармакотерапією практично всіх захворювань, впливає на життєдіяль-

ність людини та існування соціуму. На жаль, абсолютно безпечних лікарських засобів не було, нема й не буде. Медичне застосування препаратів може супроводжуватися виникненням побічних реакцій, що зумовлені

фармакологічними властивостями лікарських засобів або специфічною реакцією організму на введення медикаменту [1–7]. Небажана побічна реакція (НПР) – це будь-яка ненавмисна та шкідлива для організму людини реакція, котра виникає під час використання лікарського препарату у звичайних дозах із метою профілактики, лікування та діагностики [2,8]. Лікар, призначаючи фармакотерапію, зобов'язаний зіставити користь і можливий ризик розвитку всіляких ускладнень лікування. Незалежно від того, наскільки ретельно підібрані препарати, завжди залишається ризик виникнення НПР. Деякі з цих ускладнень відомі та внесені в усі довідники, інструкції; інші навіть важко розпізнати, бо трапляються вкрай рідко, не відображені в жодних анотаціях і посібниках. НПР нерідко становлять небезпеку для життя хворого і вимагають невідкладних заходів корекції. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), смертність від НПР – на четвертому місці після серцево-судинних захворювань, травматизму і нещасних випадків, а також онкологічних захворювань [3,9]. Велика кількість госпіталізованих хворих у зв'язку з ускладненнями фармакотерапії. Так, у Норвегії вона становить 11,5 % від загальної кількості госпіталізацій, у Франції – 13 %, Великобританії – 16 %, США – до 28,2 % [4,5]. НПР, що розвиваються в стаціонарі, стають причиною смерті 0,1 % терапевтичних та 0,01 % хірургічних хворих [6]. Високі й економічні втрати. Витрати, що пов'язані з лікарсько-зумовленими хворобами та смертністю, у США становлять 76 млрд доларів щороку [7]. До найпоширеніших НПР належать: пригнічення кісткомозкового кровотворення, кровотечі, несприятливі ефекти з боку центральної нервової системи, ураження шкіри та алергічні реакції, порушення метаболізму, серцево-судинні реакції, диспептичні явища, респіраторні ускладнення [8]. НПР зустрічаються у хворих усіх вікових груп, але частіше лікарсько-залежні ускладнення виникають у літніх пацієнтів. Це зумовлено тим, що саме серед цього контингенту поширене зловживання ліками, самолікування, тривала комбінована фармакотерапія. Нещодавно здійснене у Великобританії дослідження підтверджує цей факт: так, приймання ацетилсаліцилової кислоти викликає ускладнення в літніх людей у 18 % випадків [9]. Фармакотерапія в цих пацієнтів повинна контролюватися на всіх етапах лікування. Особливої уваги заслуговує приймання декількох ліків одночасно, що може призвести до небажаних взаємодій і розвитку НПР. Так, при призначенні 4–5 препаратів частота взаємодій становить 4,2 %, зростаючи навіть до 45 % під час призначення більшої кількості лікарських засобів. Серед найчастіших причин виникнення побічних реакцій під час застосування лікарських засобів у результаті медичних помилок слід відзначити такі:

1. ігнорування лікарями даних анамнезу генетичного та анамнезу хвороби;
2. ігнорування лікарями положень, що викладені в

інструкції для медичного застосування препаратів;

3. недостатня ознайомленість лікарів про численні синоніми торгових найменувань генеричних препаратів, що містять однакову діючу речовину;

4. недостатні знання лікарів про механізми виникнення лікарської алергії, зокрема перехресної;

5. недостатні знання лікарів про клініко-фармакологічну характеристику конкретного препарату;

6. недостатні знання лікарів про механізми та особливості клінічних проявів, наслідків взаємодії лікарських засобів під час їхнього одночасного застосування [4]. Важкі та рідкісні НПР виявляються вже після реєстрації лікарського засобу, в так званий постмаркетинговий період. Однак низька кількість спонтанних повідомлень від медичних працівників (стає відомо про 1–10 % від загального числа НПР) ускладнює процес реєстрації подібних випадків. Аналізуючи отримані повідомлення, можна з'ясувати, після приймання яких препаратів і в яких дозах найчастіше виникають НПР, які комбінації ліків потенціюють розвиток ускладнень фармакотерапії.

До Запорізького регіонального відділення ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України» у 2016 році надійшло 714 повідомлень про НПР лікарських засобів (табл. 1). На підставі аналізу спонтанних повідомлень, якими володіє Запорізьке регіональне відділення ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України» (табл. 2), лікарські препарати, що викликають НПР, розташовуються в такому порядку: ЛЗ для лікування та профілактики інфекційних захворювань, серцево-судинні ЛЗ, НПЗЗ, місцеві анестетики, гормональні ЛЗ, вітамінні ЛЗ, ЛЗ, що впливають на функцію шлунково-кишкового тракту, нейротропні ЛЗ, антигістамінні ЛЗ, ЛЗ, що впливають на функцію органів дихання, плазмозаміщувальні та дезінтоксикаційні розчини.

З метою вдосконалення роботи з виявлення НПР і розроблення заходів щодо запобігання лікарських ускладнень активно розвивається новий напрям клінічної фармакології – фармаконагляд (pharmacovigilance). Згідно з визначенням ВООЗ, це – наука та діяльність, що спрямовані на виявлення, оцінювання й запобігання НПР та/або будь-яких інших можливих проблем, котрі пов'язані з лікарськими засобами. На сьогодні у сферу інтересів цієї галузі медицини додатково включений контроль безпеки препаратів крові, біологічно активних добавок, засобів традиційної медицини (включаючи лікарські рослини), вакцин і виробів медичного призначення [3]. Кінцевою метою фармаконагляду є зниження захворюваності та смертності, які зумовлені лікарськими засобами. Досягти цього можна, тільки здійснивши комплекс заходів, найважливіші з них наведені нижче: удосконалення роботи національної служби фармаконагляду, підготовка відповідних фахівців охорони здоров'я, зміна стереотипів у роботі лікарів із метою скорочення кількості нераціональних призначень лікарських препаратів, зміна ставлення хворих до необґрунтованого приймання ліків, особливо під час самолікування.

Таблиця 1. Повідомлення з медичних закладів Запорізької області про НПР лікарських засобів

| Назва лікарського закладу | Кількість повідомлень | Назва лікарського закладу | Кількість повідомлень |
|--|-----------------------|--|-----------------------|
| Азовська лікарська амбулаторія | 2 | Запорізький обласний наркологічний диспансер | 5 |
| Якимівська ЦРЛ | 8 | Запорізький обласний онкологічний диспансер | 1 |
| амбулаторія ЗПСМ м. Орхів | 15 | Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер | 150 |
| амбулаторія ЗПСМ с. Бурчак | 1 | Запорізький обласний репродуктивний центр | 2 |
| амбулаторія ЗПСМ с. Кірове | 3 | Запорізький обласний шкірно-венерологічний диспансер | 9 |
| амбулаторія ЗПСМ с. Новобогданівка | 2 | Запорізький пологовий будинок № 1 | 3 |
| амбулаторія ЗПСМ с. Новоданилівка | 10 | Запорізький пологовий будинок № 3 | 1 |
| Андріївська ЦРЛ | 5 | Запорізький протитуберкульозний диспансер № 1 | 5 |
| Бердянський протитуберкульозний диспансер | 17 | Запорізький протитуберкульозний диспансер № 2 | 1 |
| Бердянський центр ПМСД | 3 | Запорізький протитуберкульозний диспансер № 3 | 5 |
| Василівська ЦРЛ | 4 | Запорізький протитуберкульозний диспансер № 4 | 5 |
| Василівський ЦПМСД | 2 | Запорізький протитуберкульозний клінічний диспансер | 3 |
| Вільнянська ЦРЛ | 25 | Запорізький центр боротьби зі СНІДом | 21 |
| Вільнянський центр ПМСД | 1 | Запорізький ЦПМСД № 10 | 9 |
| Вільнянська ЦРЛ | 6 | Запорізький ЦПМСД № 14 | 1 |
| Гуляйпільська ЦРЛ | 3 | Запорізький ЦПМСД № 2 | 7 |
| Енергодарська СМСЧ № 1 | 3 | Запорізький ЦПМСД № 4 | 7 |
| Запорізьке ТОВ ВітаЦентр | 3 | Запорізький ЦПМСД № 5 | 13 |
| Запорізька багатопрофільна лікарня ТОВ ВітаЦентр | 4 | Запорізький ЦПМСД № 6 | 9 |
| Запорізька дитяча лікарня № 1 | 12 | Запорізький ЦПМСД № 8 | 5 |
| Запорізька дитяча лікарня № 5 | 1 | Запорізький ЦПМСД № 9 | 25 |
| Запорізька медсанчастина ПАТ «МоторСіч» | 4 | Кам'янсько-Дніпровська ЦРЛ | 1 |
| Запорізька міська поліклініка № 1 | 1 | Більмацький центр ПМСД | 1 |
| Запорізька міська поліклініка № 8 | 1 | Мелітопольська КУ ТМО БЛІМЛ та ШМД | 1 |
| Запорізька МКЛ № 1 | 2 | Мелітопольська МКЛ № 2 | 2 |
| Запорізька МКЛ № 2 | 16 | Мелітопольська МП № 1 | 3 |
| Запорізька МКЛ № 3 | 2 | Мелітопольська ЦРЛ | 5 |
| Запорізька МКЛ № 4 | 3 | Мелітопольський онкологічний диспансер | 4 |
| Запорізька МКЛ № 6 | 4 | Мелітопольський психіатричний диспансер | 2 |
| Запорізька МКЛ № 7 | 20 | Мелітопольський центр ПМСД № 1 | 7 |
| Запорізька МКЛ № 8 | 1 | Мелітопольський центр ПМСД № 2 | 3 |
| Запорізька МКЛ № 9 | 6 | Мелітопольський центр профілактики та боротьби зі СНІДом | 3 |
| Запорізька обласна дитяча лікарня | 3 | Михайлівське ТМО | 1 |
| Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня | 6 | Михайлівський центр ПМСД | 1 |
| Запорізька обласна психіатрична лікарня | 5 | невідомий | 2 |
| Запорізька обласна туберкульозна лікарня | 9 | Новомиколаївська ЦРЛ | 1 |
| Запорізька ОКЛ | 35 | Новомиколаївський центр ПМСД | 1 |
| Запорізька поліклініка ім. 8 Березня | 1 | Орхівська амбулаторія ЗПСМ | 2 |
| Запорізька студентська поліклініка | 4 | Орхівська ЦРЛ | 15 |
| Запорізька університетська клініка | 8 | Пологівська ЦРЛ | 12 |
| Запорізька центральна лікарня Вознесенівського району № 10 | 16 | Пологівський центр ПМСД | 3 |
| Запорізька центральна районна поліклініка Хортицького району | 7 | Приазовська ЦРЛ | 12 |
| Запорізька ЦКЛ № 4 Заводського району | 3 | Приморська ЦРЛ | 2 |
| Запорізька ЦРЛ | 14 | Приморський районний центр ПМСД | 1 |
| Запорізький медичний центр КБ «Прогрес» | 2 | Розівська ЦРЛ | 1 |
| Запорізький обласний шпиталь ІВВВ | 7 | Токмацька ЦРЛ | 6 |
| Запорізький обласний ендокринологічний диспансер | 6 | Токмацький протитуберкульозний диспансер | 1 |
| Запорізький обласний кардіологічний диспансер | 5 | Чернігівська ЦРЛ | 1 |
| Запорізький обласний медичний центр серцево-судинних захворювань | 12 | Усього | 714 |

Таблиця 2. Аналіз карт-повідомлень щодо системних уражень

| Системні ураження | Кількість | Системні ураження | Кількість |
|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| Зміни шкіри та її похідних | 88 | Порушення ендокринної системи | 1 |
| Алергія: | 47 | Судинні порушення | 2 |
| анафілаксія/набряк Квінке | 7/6 | Психічні розлади | 1 |
| Порушення ШКТ | 63 | Порушення з боку печінки, ЖВП | 2 |
| Серцево-судинні розлади | 26 | Відсутність ефекту | 2 |
| Порушення центральної та периферичної нервової системи | 27 | Порушення автономної нервової системи | 1 |
| Лихоманка, гіпертермія | 10 | Порушення ритму серця | 2 |
| Порушення органів дихання | 19 | Порушення зору | 1 |
| Загальні порушення | 3 | Гематологічні ураження | 2 |
| Зміни в місці введення | 2 | Порушення в новонароджених і дітей | 1 |

Отже, масштаб проблеми НПР і безпеки ліків визначає необхідність стратегічного її вирішення, що можливе тільки за участю як практикуючих лікарів, так і організаторів охорони здоров'я. Нагадуємо лікарям, що координація фармакологічного нагляду, інформаційна

підтримка, збір та аналіз повідомлень у Запорізькій області здійснюють співробітники регіонального відділення Державного фармакологічного центру, а також співробітниками кафедри клінічної фармакології ЗДМУ. Дякуємо за співпрацю!

Список літератури

- [1] Астахова А.В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств / А.В. Астахова, В.К. Лепакхин. – М., 2004. – 200 с.
- [2] Побічні реакції серцево-судинних засобів : посібник для студентів ВМНЗ України / І.С. Чекман, О.П. Вікторов, Н.О. Горчакова, І.Ф. Беленічев. – К., 2011. – 88 с.
- [3] Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К. : МОРИОН, 2007. – 240 с.
- [4] Справочник по побочным действиям лекарственных средств / состав. : К.Д. Рахимов, Л.К. Пальгова, А.Х. Алёнова и др. – Алматы, 2004 – 224 с.
- [5] Чекман І.С. Фармакологія та клінічна фармакологія. Побічна дія лікарських засобів та фармакологічний нагляд за безпекою застосування ліків в Україні : методичні рекомендації МОЗ України / І.С. Чекман, О.П. Вікторов, І.Ф. Беленічев. – К., 2007. – 77 с.
- [6] Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / под ред. Ю.Б. Белоусова, М.М. Леоновой. – М. : Бионика, 2002.
- [7] Чекман І.С. Осложнения фармакотерапии / И.С. Чекман. – К., 1980. – 236 с.
- [8] Чекман І.С. Основные механизмы взаимодействия лекарственных средств / И.С. Чекман // Рецептурный справочник врача. – К., 2003. – 1194 с.
- [9] Moseley J.N. Risk management: a European regulatory perspective / J.N. Moseley // Drug Saf. – 2014. – Vol. 27. – №8. – P. 499–508.
- [1] Astakhova, A. V., & Lepakhin, V. K. (2004) *Neblagopriyatnye pobochnye reakcii i kontrol' bezopasnosti lekarstv [Adverse side effects and drug safety monitoring]*. Moscow. [in Russian].
- [2] Chekman, I. S., Viktorov, O. P., Horchakova, N. O., & Belenichev, I. F. (2011) *Pobichni reaktzii sertsevo-sudynnykh zasobiv : posibnyk dlia studentiv VMNZ Ukrainy [Side effects of cardiovascular drugs. The manual for medical students in Ukraine]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [3] Viktorov, A. P., Mal'cev, V. I., & Belousov, Yu. B. (Eds.) (2007) *Bezopasnost' lekarstv. Rukovodstvo po farmakonadзору [The safety of medicines. Guidance on Pharmacovigilance]*. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
- [4] Rakhimov, K. D., Pal'gova, L. K., Alenova, A. Kh., Zordinova, K. A., & Kurmanova, B. S. (2004) *Spravochnik po pobochnym dejstiyam lekarstvennykh sredstv [Guide to drugs side effects]*. Almaty. [in Kazakhstan].
- [5] Chekman, I. S., Viktorov, O. P., & Belenichev, I. F. (2007) *Farmakolohiia ta klinichna farmakolohiia. Pobichna diia likarskykh zasobiv ta farmakolohichniy nahliad za bezpekoiu zastosuvannya likiv v Ukraini [Pharmacology and Clinical Pharmacology. Side effects of drugs and pharmacological supervision of the safety of medicines in Ukraine]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Belousov, Yu. B., & Leonova, M. M. (Eds.) (2002) *Osnovy klinicheskoy farmakologii i racional'noj farmakoterapii [Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy]*. Moscow: Bionoka. [in Russian].
- [7] Chekman, I. S. (1980) *Oslozheniya farmakoterapii [Complications of pharmacotherapy]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [8] Chekman, I. S. (2003) *Osnovnye mekhanizmy vzaimodejstviya lekarstvennykh sredstv. [The main mechanisms of drug interactions]*. *Recepturnyj spravochnik vracha*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Moseley, J. N. (2014) Risk management: a European regulatory perspective. *Drug Saf.*, 27(8), 499–508.

Відомості про авторів:

Крайдашенко О. В., зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медичний університет, керівник представників фармаконагляду Запорізького РВ ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України».

Беленічев І. Ф., професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, представник фармаконагляду Запорізького РВ ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України».

Стець Р. В., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ, Запорізький державний медичний університет, представник фармаконагляду Запорізького РВ ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України».

Косогор Ю. А., головний спеціаліст відділу лікувально-профілактичної допомоги управління реформ і розвитку медичної допомоги ДООЗ Запорізької облдержадміністрації, представник фармаконагляду Запорізького РВ ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України».

Каптур Л. М., заст. головного лікаря, КУ «Обласний центр медичної статистики», представник фармаконагляду Запорізького РВ ДЗ «Державний експертний центр МОЗ України».

Сведения об авторах:

Крайдашенко О. В., зав. каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии, Запорожский государственный медицинский университет, руководитель представительей фармаконадзора Запорожского РО ГУ «Государственный экспертный центр МЗ Украины».

Беленічев І. Ф., професор, зав. каф. фармакології та медичинської рецептури, Запорожський державний медичинський університет, представитель фармаконадзора Запорожского РО ГУ «Государственный экспертный центр МЗ Украины».

Стець Р. В., ассистент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ, Запорожский государственный медицинский университет, представитель фармаконадзора Запорожского РО ГУ «Государственный экспертный центр МЗ Украины».

Косогор Ю. А., главный специалист отдела лечебно-профилактической помощи управления реформ и развития медицинской помощи, ДЗ Запорожской облгосадминистрации, представитель фармаконадзора Запорожского РО ГУ «Государственный экспертный центр МЗ Украины».

Каптур Л. М., зам. главного врача, КУ «Областной центр медицинской статистики», представитель фармаконадзора Запорожского РО ГУ «Государственный экспертный центр МЗ Украины».

Information about authors:

Kraydashenko O. V., Head of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Pharmacotherapy with the course of Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical University, Head of the pharmacovigilance's representatives of State Expert Center of the MoH of Ukraine in Zaporizhzhia region.

Belenichev I. F., Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University.

Stets R. V., Teaching Assistant, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, the pharmacovigilance's representative of State Expert Center of the MoH of Ukraine in Zaporizhzhia region.

Kosogor Yu. A., chief specialist of Department of therapeutic and preventive care, management reform and development of health care of regional DoH, the pharmacovigilance's representative of State Expert Center of the MoH of Ukraine in Zaporizhzhia region.

Kaptur L. M., deputy of medical chief of CI "Regional health statistics center", the pharmacovigilance's representative of State Expert Center of the MoH of Ukraine in Zaporizhzhia region.

E-mail: ifb1914@mail.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 08.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 16.01.2017



УДК: 616.314-008.8-053.5/.67-078:616.899.65
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93451

Р. С. Назарян, О. В. Искоростенська, Т. М. Замазій

Мікробіологічний аналіз зубного нальоту в дітей із синдромом Дауна

Харківський національний медичний університет, Україна

Актуальним напрямом сучасної стоматології є підвищення рівня профілактики стоматологічних захворювань у дітей із синдромом Дауна.

Мета роботи – оцінити видовий склад зубного нальоту дітей із синдромом Дауна порівняно з групою умовно-здорових дітей.

Матеріали та методи. У роботі використані результати бактеріологічних досліджень клінічного матеріалу від 10 дітей із синдромом Дауна та 15 умовно-здорових дітей. Мазки з пришийкової ділянки зубів брали за допомогою стерильного одноразового тампона. Мікробіологічне дослідження включало виділення мікроорганізмів, ідентифікацію за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями культур. Дослідження здійснили на клінічних штаммах мікроорганізмів, що виділені із зубного нальоту дітей із синдромом Дауна та умовно-здорових дітей.

Результати. У дослідженому матеріалі від дітей із синдромом Дауна виявлено як грампозитивні мікроорганізми, такі як *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю, *Bacillus spp* і гриби роду *Candida*, так і грамнегативні бактерії: *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria spp*. З мікрофлори зубного нальоту частіше виділялись факультативно-анаеробні мікроорганізми, рідше – аероби.

Висновки. У контрольній та основній групах мікрофлора зубного нальоту частіше представлена асоціаціями бактерій і грибів роду *Candida*. Частота виділення *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю та *Candida albicans* не відрізнялась у групах. Непатогенні представники роду *Neisseria* в основній групі були представлені у 9,1 % штамів, тоді як у контрольній групі – у 35 % штамів. У дітей із синдромом Дауна виявлялись грамнегативні палички (ентеробактерії з щільністю мікробної колонізації *E. aerogenes* Ig (4,66 \pm 0,6) КУО/г, псевдомонади та грампозитивні спороутворювальні палички – Ig (5,0 \pm 0,0) КУО/г, котрі є представниками алохтонної (транзитornoї, непостійної) мікрофлори порожнини рота.

Ключові слова: біоплівка, мікрофлора, діти, синдром Дауна.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 97–101

Мікробіологический анализ зубного налёта у детей с синдромом Дауна

Р. С. Назарян, О. В. Искоростенская, Т. Н. Замазий

Актуальным направлением современной стоматологии является повышение уровня профилактики стоматологических заболеваний у детей с синдромом Дауна.

Цель работы – оценить видовой состав микрофлоры зубного налёта детей с синдромом Дауна по сравнению с группой условно-здоровых детей.

Материалы и методы. В работе использованы результаты бактериологических исследований клинического материала от 10 детей с синдромом Дауна и 15 условно-здоровых детей. Мазки с пришеечной части зубов брали с помощью стерильного одноразового тампона. Микробиологическое исследование включало выделение микроорганизмов, идентификацию по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам культур. Исследование было проведено на клинических штаммах микроорганизмов, выделенных из зубного налёта детей с синдромом Дауна и условно-здоровых детей.

Результаты. В исследованном материале от детей с синдромом Дауна обнаружены как грамположительные микроорганизмы, такие как *Streptococcus spp* с α -гемолитической активностью, *Bacillus spp* и грибы рода *Candida*, так и грамотрицательные бактерии: *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria spp*. В микрофлоре зубного налёта чаще выделялись факультативно-анаэробные микроорганизмы, реже – аэробы.

Выводы. В контрольной и основной группе микрофлора зубного налёта чаще представлена ассоциациями бактерий и грибов рода *Candida*. Частота выделения *Streptococcus spp* с α -гемолитической активностью и *Candida albicans* не отличалась в группах. Непатогенные представители рода *Neisseria* в основной группе были представлены в 9,1 % штаммов, тогда как в контрольной группе – в 35 % штаммов. У детей с синдромом Дауна выявлены грамотрицательные палочки – энтеробактерии, с плотностью микробной колонизации *E. aerogenes* Ig (4,66 \pm 0,6) КОЕ/г, псевдомонады и грамположительные спорообразующие палочки – Ig (5,0 \pm 0,0) КОЕ/г, которые являются представителями алохтонной (транзитornoї, непостоянной) микрофлоры полости рта.

Ключевые слова: биоплёнка, микрофлора, дети с синдромом Дауна.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 97–101

Microbiological analysis of dental plaque in children with Down syndrome

R. S. Nazarian, O. V. Iskorostenska, T. N. Zamaziy

Topical focus of modern dentistry is improving the prevention of dental diseases in children with Down syndrome.

The goal of this work is to assess the species composition of the microflora of dental plaque in children with Down syndrome in comparison with conditionally healthy children.

Materials and methods. In this work we have used the results of bacteriological research of clinical material of 10 children with Down syndrome and 15 conditionally healthy children. Swabs from cervical part of the teeth have been taken with the help of a sterile disposable tampon. Microbiological research has included a discharge of microorganisms, identification by morphological, cultural and biochemical properties of cultures. The research has been conducted on clinical strains of microorganisms discharged from dental plaque in children with Down syndrome and conditionally healthy children.

The results. In the investigated material of children with Down syndrome, we have detected gram-positive microorganisms, such as *Streptococcus spp* with α -hemolytic activity, *Bacillus spp* and *Candida* fungi, as well as gram-negative bacteria: *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria spp*. In the microflora of dental plaque, facultative anaerobic microorganisms have been discharged more often than aerobes.

Conclusions. In control and main group, dental plaque microflora is more often presented by associations of bacteria and *Candida* fungi. The discharge rate of *Streptococcus spp* with α -hemolytic activity and *Candida albicans* is equal in both groups. Nonpathogenic *Neisseria species* have been presented in 9.1 % of strains in the main group, whereas in the control group there have been 35 % of strains. In children with Down syndrome we have detected gram-negative bacilli – enterobacteria with a density of microbial colonization of *E. aerogenes* Ig (4.66 ± 0.6) cfu/g, pseudomonads and gram-positive spore-forming bacilli – Ig (5.0 ± 0.0) cfu/g, which are representatives of the allochthonous (transitory, fickle) microflora of the oral cavity. Their long stay in the oral cavity prevents the effect of nonspecific protective factors, as well as antagonistic activity of autochthonous microflora. In case of some disorders of physiological state, representatives of allochthonous microflora can linger in the oral cavity, multiply and cause pathological processes.

Key words: biofilm, microbiota, children Down syndrome.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 97–101

Карієс зубів – це інфекційний процес, що ініціюється специфічною мікрофлорою зубної біоплівки, що ферментує харчові вуглеводи з утворенням кислот. Для того, щоб ці мікроорганізми проявили свої агресивні властивості у повній мірі, є велика кількість системних і місцевих факторів ризику, котрі створюють умови для розвитку карієсу [1].

Відомо, що стан мікробіоценозу порожнини рота залежить як від природи мікроорганізмів, що її заселяють, так і від їхньої взаємодії в асоціаціях. Саме від характеру мікробних асоціацій залежить патогенність мікроорганізмів, оскільки вони можуть взаємно стимулювати або пригнічувати патогенні властивості. В останні роки через цілу низку досліджень доведено, що різні штами бактерій здатні до організації асоціацій для спільного виживання. При цьому у них з'являються комплексні та несподівані властивості [2].

За даними В. О. Крамаря, аналіз індексу видового різноманіття мікрофлори порожнини рота дав можливість виявити мікробіоценози зі стабільнішою та стійкою мікрофлорою (поверхні язика), тоді як зубний наліт, що має мінімальне значення індексу, належить до біотопів, які найбільш схильні до трансформації та біологічної сукцесії, що робить його об'єктом мікробіологічного моніторингу під час розвитку захворювань порожнини рота [3].

Натепер роботи, що присвячені мікробіоценозу порожнини рота в дітей із синдромом Дауна, нечисленні. Виявлені фактори ризику розвитку стоматологічних захворювань у дітей із синдромом Дауна (обтяжений внутрішньоутробний анамнез, часті респіраторні інфекції та кишкові розлади, ціла низка загальносоматичних захворювань, незадовільний стан гігієни порожнини рота, особливості харчування тощо) спонукали нас до оцінювання складу мікробного пейзажу зубного нальоту в цієї категорії дітей для раннього виявлення карієсогенної ситуації порожнини рота.

Мета роботи

Оцінити видовий склад зубного нальоту дітей із синдромом Дауна порівняно з групою умовно-здорових дітей.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали результати бактеріологічних досліджень клінічного матеріалу від 10 дітей із синдромом Дауна та 15 умовно-здорових дітей. Мазки с пришийкової ділянки зубів брали за допомогою стерильного одноразового тампона.

Мікробіологічне дослідження включало виділення мікроорганізмів, ідентифікацію за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями культур відповідно до наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. Дослідження здійснили на клінічних штаммах мікроорганізмів, що виділені із зубного нальоту дітей із синдромом Дауна та умовно-здорових дітей. Усього виділено та проаналізовано 62 штами мікроорганізмів. Кількість мікроорганізмів визначали шляхом підрахунку колонієутворювальних одиниць у 1 г матеріалу та показували в десяткових логарифмах (lg КУО/г).

Результати та їх обговорення

У дослідженому матеріалі від дітей із синдромом Дауна виявлено як грампозитивні мікроорганізми, такі як *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю, *Bacillus spp* і гриби роду *Candida*, так і грамнегативні бактерії: *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria spp* (табл. 1). З мікрофлори зубного нальоту частіше виділялись факультативно-анаеробні мікроорганізми, рідше – аероби.

Бактеріологічне дослідження клінічного матеріалу від дітей контрольної групи показало: до складу мікрофлори зубного нальоту входять грампозитивні коки: α -гемолітичні стрептококи, *S. aureus*, *S. epidermidis*, гриби роду *Candida* та грамнегативні коки, які представлені непатогенними представниками роду *Neisseria*.

Під час бактеріологічного дослідження зубного нальоту встановлено, що у дітей із синдромом Дауна превалюють представники роду стрептококів з α -гемолітичною активністю. Серед 22 виділених штамів 36,4% припадало на α -гемолітичні стрептококи, 22,7% – на *Candida albicans*, 13,7% – на *E. aerogenes*, 9,1% – на *Neisseria spp*, по 4,5% на *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *Bacillus spp* (табл. 1).

Щільність мікробної колонізації бактерій становила від Ig (4,66 \pm 0,6) КУО/г для *E. aerogenes*, Ig (5,0 \pm 0,0) КУО/г для *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *Bacillus spp* й Ig (6,25 \pm 0,7) КУО/г для *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю. Щільність мікробної колонізації зубного нальоту *Candida albicans* – Ig (3,83 \pm 0,7) КУО/г.

У контрольній групі суттєве місце посідали *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю та непатогенні *Neisseria spp*, на їхню долю припадало по 35%. Наступні за значущістю – дріжджоподібні гриби роду *Candida* (*Candida albicans*), котрі виявлені серед 22,5% штамів. Епідермальний стафілокок висівали лише у 5%, а золотистий стафілокок – 2,5% випадків (табл. 2).

Щільність заселення зубного нальоту *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю в контрольній групі не відрізнялась від основної та становила Ig (6,21 \pm 0,4) КУО/г та Ig (6,25 \pm 0,7) КУО/г відповідно. Не відрізнялась і щільність мікробної колонізації *Neisseria spp* – Ig (5,79 \pm 0,6) КУО/г та Ig (5,5 \pm 0,7) КУО/г. *S. aureus* і *S. epidermidis*, які не виявлялись в основній групі, мали щільність мікробної колонізації Ig (4,0 \pm 0,0) КУО/г та Ig (4,5 \pm 0,7) КУО/г відповідно. Щільність мікробної колонізації зубного нальоту *Candida albicans* у контрольній групі була вищою та становила Ig (4,44 \pm 0,8) КУО/г.

Streptococcus spp з α -гемолітичною активністю виділили у 8 з 10 дітей із синдромом Дауна. Сапрофітні нейсерії, що є представниками автохтонної (резидент-

ної, постійної) мікрофлори слизових оболонок здорової людини, виявлені у 2 дітей. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* (*Candida albicans*) виявлені в 5 обстежених. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів, що не є представниками автохтонної мікрофлори порожнини рота, виділені *E. aerogenes* у 3 дітей, *K. pneumoniae* – у 2 дітей, *P. aeruginosa* – в 1 дитини. Грампозитивні спороутворювальні палички роду *Bacillus* виявлені в 1 дитини.

В осіб контрольної групи найчастіше зустрічалися α -гемолітичні стрептококи і *Neisseria spp*. Як представники автохтонної мікрофлори виявлені у 14 з 15 дітей. У 9 дітей виявлені дріжджоподібні гриби *Candida albicans*. Менше висівали стафілококи *S. epidermidis* і *S. aureus* (у 2 та 1 дитини відповідно).

Отже, порівняно з контрольною групою в дітей із синдромом Дауна мікрофлора зубного нальоту дещо відрізнялась. Непатогенні представники роду *Neisseria* у 9,1% випадків виявляли у групі дітей із синдромом Дауна та у 35% у контрольній групі. В основній групі виділяли грамнегативні палички *E. aerogenes*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* та були відсутні в контрольній групі. Частота виділення *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю та грибів *Candida albicans* не відрізнялась.

Бактеріологічне дослідження складу мікрофлори зубного нальоту дітей із синдромом Дауна показало: мікрофлора представлена як у монокультури, так і в асоціаціях, які здебільшого склалися із 2–3 мікроорганізмів (табл. 3). Переважна більшість асоціацій була представлена бактеріями та грибами роду *Candida* (60%). Крім того, з зубного нальоту виділялися асоціації грамнегативних бактерій, а також грамнегативних і грамнегативних коків. У матеріалі, що досліджували, переважали дво- і трикомпонентні асоціації (40,0% в кожній групі).

Таблиця 1. Питома вага окремих представників мікрофлори зубного нальоту від дітей із синдромом Дауна

| Вид мікроорганізмів | Досліджуваний матеріал | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------------------|--|
| | Абсолютна кількість штамів | Процент від числа виділених штамів | Щільність мікробної колонізації Ig КУО/г (M \pm m) |
| α -гемолітичні стрептококи | 8 | 36,4 | 6,25 \pm 0,7 |
| <i>Candida albicans</i> | 5 | 22,7 | 3,83 \pm 0,7 |
| <i>E. aerogenes</i> | 3 | 13,7 | 4,66 \pm 0,6 |
| <i>Neisseria spp</i> | 2 | 9,1 | 5,5 \pm 0,7 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 4,5 | 5,0 \pm 0,0 |
| <i>Bacillus spp</i> | 1 | 4,5 | 5,0 \pm 0,0 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 4,5 | 5,0 \pm 0,0 |

Таблиця 2. Питома вага окремих представників мікрофлори зубного нальоту від дітей контрольної групи

| Вид мікроорганізмів | Досліджуваний матеріал | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------------------|--|
| | Абсолютна кількість штамів | Процент від числа виділених штамів | Щільність мікробної колонізації Ig КУО/г (M \pm m) |
| α -гемолітичні стрептококи | 14 | 35,0 | 6,21 \pm 0,4 |
| <i>Neisseria spp</i> | 14 | 35,0 | 5,79 \pm 0,6 |
| <i>Candida albicans</i> | 9 | 22,5 | 4,44 \pm 0,8 |
| <i>S. epidermidis</i> | 2 | 5,0 | 4,5 \pm 0,7 |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 2,5 | 4,0 \pm 0,0 |

Таблиця 3. Склад мікрофлори (асоціації) зубного нальоту від дітей із синдромом Дауна

| Мікроорганізми | Частота виділення із досліджуваного матеріалу | |
|---|---|------|
| | Абсолютна кількість | % |
| Монокультура | 2 | 20,0 |
| Асоціації: | 8 | 80,0 |
| Бактерії + гриби роду <i>Candida spp</i> | 6 | 60,0 |
| Грампозитивні бактерії | 1 | 10,0 |
| Грампозитивні бактерії + грамнегативні бактерії | 1 | 10,0 |
| Двокомпонентні | 4 | 40,0 |
| Трикомпонентні | 4 | 40,0 |

Мікрофлора зубного нальоту дітей контрольної групи представлена тільки в асоціаціях з 2–3 мікроорганізмів (табл. 4). Переважна більшість асоціацій представлена грампозитивними, грамнегативними коками та грибами *Candida albicans* (60%). Крім того, із зубного нальоту виділялися асоціації грампозитивних і грамнегативних коків.

Таблиця 4. Склад мікрофлори (асоціації) зубного нальоту від дітей контрольної групи

| Мікроорганізми | Частота виділення із досліджуваного матеріалу | |
|---|---|-------|
| | Абсолютна кількість | % |
| Асоціації: | 15 | 100,0 |
| Бактерії + гриби роду <i>Candida spp</i> | 9 | 60,0 |
| Грампозитивні бактерії + грамнегативні бактерії | 6 | 40,0 |
| Двокомпонентні | 5 | 33,3 |
| Трикомпонентні | 10 | 66,7 |

Отже, виділені штами мікроорганізмів у контрольній групі представлені в асоціаціях у 100% випадків, в основній групі – у 80%. Переважна більшість асоціацій представлена бактеріями та грибами роду *Candida*.

Під час детального вивчення якісного складу асоціацій виявили, що найчастіше в основній групі виявляються асоціації грибів роду *Candida* з бактеріями. До того ж, того, 100% штамів грибів роду *Candida* і 100% штамів *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю, що виділені із зубного нальоту, представлені в асоціаціях (табл. 5, 6), як у двокомпонентних, так і трикомпонентних (табл. 5, 6).

Таблиця 5. Якісний і кількісний склад двокомпонентних асоціацій, котрі виділені із зубного нальоту від дітей із синдромом Дауна

| Вид мікроорганізму | Частота асоціацій, % | | |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| | <i>Candida Albicans</i> | <i>Bacillus spp</i> | <i>Neisseria spp</i> |
| α -гемолітичні стрептококи | 50,0 | 25,0 | 25,0 |

Таблиця 6. Якісний і кількісний склад трикомпонентних асоціацій, котрі виділені із зубного нальоту від дітей із синдромом Дауна

| Види мікроорганізмів | Частота асоціацій, % |
|--|-------------------------|
| | <i>Candida albicans</i> |
| α -гемолітичні стрептококи + <i>E. aerogenes</i> | 50,0 |
| α -гемолітичні стрептококи + <i>K. pneumoniae</i> | 25,0 |
| α -гемолітичні стрептококи + <i>Neisseria spp</i> | 25,0 |

У контрольній групі двокомпонентні асоціації включають α -гемолітичні стрептококи та *Neisseria spp* у 80% випадків, у трикомпонентних асоціаціях превалюють α -гемолітичні стрептококи, *Neisseria spp* і гриби роду *Candida* (80% штамів) (табл. 7, 8).

Таблиця 7. Якісний і кількісний склад двокомпонентних асоціацій, котрі виділені із зубного нальоту від дітей контрольної групи

| Вид мікроорганізму | Частота асоціацій, % | |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| | α -гемолітичні стрептококи | <i>S. epidermidis</i> |
| <i>Neisseria spp</i> | 80,0 | 20,0 |

Таблиця 8. Якісний та кількісний склад трикомпонентних асоціацій, котрі виділені із зубного нальоту від дітей контрольної групи

| Види мікроорганізмів | Частота асоціацій, % |
|-------------------------|--|
| | α -гемолітичні стрептококи + <i>Neisseria spp</i> |
| <i>Candida albicans</i> | 80,0 |
| <i>S. aureus</i> | 10,0 |
| <i>S. epidermidis</i> | 10,0 |

Висновки

1. У контрольній та основній групі мікрофлора зубного нальоту частіше представлена асоціаціями бактерій і грибів роду *Candida*. Частота виділення *Streptococcus spp* з α -гемолітичною активністю та *Candida albicans* не відрізнялась у групах. Непатогенні представники роду *Neisseria* в основній групі представлені у 9,1% штамів, тоді як у контрольній групі – у 35% штамів.

2. У дітей із синдромом Дауна виявлялись грамнегативні палички (ентеробактерії з щільністю мікробної колонізації *E. aerogenes* Ig (4,66 ± 0,6) КУО/г, псевдомонади та грампозитивні спороутворювальні палички – Ig (5,0 ± 0,0) КУО/г, які є представниками алохтонної (транзитornoї, непостійної) мікрофлори порожнини рота, тривале перебування яких у порожнині рота перешкоджає дії неспецифічних захисних чинників, а також антагоністичної активності автохтонної мікрофлори. Під час порушень фізіологічного стану представники алохтонної мікрофлори можуть затримуватися.

ватись в порожнині рота, розмножуватись та викликати патологічні процеси.

3. Дотримання рекомендацій щодо гігієни порожнини рота дитини, корекція її раціону харчування може максимально змінити кількісний і видовий склад мікрофлори порожнини рота до показників, які є середньо-статистичними показниками для населення з нормальною мікрофлорою порожнини рота, що посприяє запобі-

ганню ризику розвитку захворювань порожнини рота в дітей із синдромом Дауна.

Перспективи подальших досліджень. Індивідуальне виявлення мікробного статусу порожнини рота дитини із синдромом Дауна дасть можливість своєчасно визначити належність її до групи ризику та обґрунтувати спрямовані лікувально-профілактичні заходи щодо комплексного впливу на патогенетичні ланки захворювань порожнини рота.

Список літератури

- [1] Мікробна колонізація порожнини рота і рівень секреторного імуноглобуліну А в осіб із різкою інтенсивністю карієсу / В.В. Черета, Т.О. Петрушанко, Г.А. Лобань, Т.В. Мамонтова // Український стоматологічний альманах. – 2012. – №4. – С. 37–41.
- [2] Ковальчук Л.О. Зміни мікробіоценозу ротової порожнини у хворих на хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота в процесі їх корекції / Л.О. Ковальчук // Вісник стоматології. – 2012. – №2. – С. 28–32.
- [3] Пространственная структура и экологическая значимость микрофлоры полости рта и особенности её изменений при кариесе / В.О. Крамарь, Г.Н. Усатова, О.Г. Крамарь, Т.Н. Климова // Фундаментальные исследования. – 2014. – №2. – С. 85–89.

References

- [1] Chereda, V. V., Petruchanko, T. O., Loban, G. A., & Mamont-

tova, T. V. (2012) Mikrobna kolonizatsiia porozhnyny rota i riven sekretornoho imunoglobulinu A v osib iz rizoiu intensyvniosti kariiesu [Microbial colonization of the mouth and the level of secretory immunoglobulin A in patients with varying intensity decay]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, 4, 37–41. [in Ukrainian].

- [2] Kovalchuk, L. O. (2012). Zminy mikrobiotsenozu rotovoi porozhnyny u khvorykh na khronichnyi kandydoz slyzovoi obolonky porozhnyny rota v protsesi yikh korektsii [Changes of microbiocenosis of oral cavity in patients with chronic candidiasis of the oral mucosa in the process of correction]. *Visnyk stomatolohii*, 2, 28–32. [in Ukrainian].

- [3] Kramar, V. O., Usatova, G. N., Kramar, O. G., & Klimova, T. N. (2014). Prostranstvennaya struktura i e'kologicheskaya znachimost' mikroflory polosti rta i osobennosti eyo izmenenij pri kariese [Spatial structure and ecological significance of the oral microflora and its changes in caries]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2, 85–89. [in Russian].

Відомості про авторів:

Назарян Р. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Іскоростенська О. В., асистент каф. стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Замазій Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Назарян Р. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. стоматологии детского возраста, детской челюстно-лицевой хирургии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Искоростенская О. В., ассистент каф. стоматологии детского возраста, детской челюстно-лицевой хирургии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Замазий Т. Н., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Nazarian R. S., Dr.hab., Professor, Head of the Department of pediatric dentistry, pediatric maxillofacial surgery and implantology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Iskorostenska O. V., Teaching Assistant, the Department of pediatric dentistry, pediatric maxillofacial surgery and implantology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Zamaziy T. N., Ph.D., Associate Professor, the Department of microbiology, virology and immunology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

E-mail: iskorostenska@yandex.ua

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 25.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 26.01.2017



УДК: 616.314 – 085 – 053.8 (477.64 – 21)
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93452

Б. М. Мірчук¹, Я. В. Максимов²

Частота дефектів зубних рядів серед дорослих пацієнтів м. Запоріжжя, які звернулися за протетичним лікуванням

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна,
²Запорізький державний медичний університет, Україна

Часткова втрата зубів – одна з найпоширеніших форм ураження зубощелепної системи в дорослому віці. Кількість пацієнтів із дефектами зубних рядів від загальної чисельності населення України становить від 70 до 95 %. Вивчення поширеності, структури дефектів зубних рядів і причин їх виникнення в населення зумовлює необхідність удосконалення розроблення нових ефективних підходів до надання ортопедичної стоматологічної допомоги.

Мета роботи – вивчити частоту дефектів зубних рядів і потребу в їхньому протезуванні серед дорослих пацієнтів, які звернулись за протетичним лікуванням.

Матеріали та методи. Обстежили 526 осіб віком від 20 до 60 років і старших, які звернулись за протетичним лікуванням. Діагноз встановлювали за класифікацією Kennedy. Пацієнтів поділили на 5 вікових груп: I – 149 пацієнтів (100 жінок, 49 чоловіків) віком від 20 до 30 років; II – 93 пацієнти (61 жінка, 32 чоловіки) віком від 31 до 40 років; III – 85 пацієнтів (49 жінок, 36 чоловіків) віком від 41 до 50 років; IV група – 115 пацієнтів (74 жінки, 41 чоловік) віком від 51 до 60 років; V група – 83 пацієнти (55 жінок, 28 чоловіків) віком 61 рік і старші.

Результати. Серед 526 осіб, які звернулись за протетичним лікуванням, 74,4 % мали часткові дефекти зубних рядів. У віці 20–30 років виявлено на 5,5 % більше жінок із дефектами зубних рядів, ніж чоловіків. У віці 31–40 років кількість осіб із частковими дефектами зубних рядів збільшилась у 2,4 раза (з 27,00 % до 64,85 %). Найчастіше виявлялись включені односторонні дефекти зубних рядів (III клас) – від 34,4 % у чоловіків до 50,8 % – у жінок. Зростання кількості пацієнтів із дефектами зубних рядів спостерігається у віці 41–50 років, порівняно з попередньою групою – в 1,4 раза. У пацієнтів 51–60-річного віку та старших не виявлено вірогідного збільшення кількості дефектів зубних рядів порівняно з віковою групою 41–50 років, відповідно 94,6 і 93,7 % осіб.

Висновки. Отже, дослідження свідчать, що 74,4 % осіб, які звернулись за протетичним лікуванням, мають дефекти зубних рядів, і частіше виявляються включені дефекти зубних рядів (III клас за класифікацією Kennedy). У віці від 20 до 60 років найчастіше пацієнтам виготовляли мостоподібні протези, а, починаючи з 40-річного віку, значно збільшилась кількість виготовлених знімних протезів. Найбільше дентальних імплантатів встановлено в осіб віком 51–60 років.

Ключові слова: дефекти зубних рядів, протетичне лікування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 102–106

Частота дефектов зубных рядов среди взрослых пациентов г. Запорожья, обратившихся за протетическим лечением

Б. М. Мирчук, Я. В. Максимов

Частичная потеря зубов – одна самых распространённых форм поражения зубочелюстной системы во взрослом возрасте. Количество пациентов с дефектами зубных рядов от общей численности населения Украины составляет от 70 до 95 %. Изучение распространённости, структуры дефектов зубных рядов и причин их возникновения у населения обуславливает необходимость совершенствования разработки новых эффективных подходов к оказанию ортопедической стоматологической помощи.

Цель работы – изучить частоту дефектов зубных рядов и потребность в их протезировании среди взрослых пациентов, обратившихся за протетическим лечением.

Материалы и методы. Проведено обследование 526 человек в возрасте от 20 до 60 лет и старше, которые обратились за протетическим лечением. Диагноз устанавливался по классификации Kennedy. Пациенты были разделены на 5 возрастных групп: I – 149 пациентов (100 женщин, 49 мужчин) в возрасте от 20 до 30 лет; II – 93 пациента (61 женщина, 32 мужчины) в возрасте от 31 до 40 лет; III – 85 пациентов (49 женщин, 36 мужчин) в возрасте от 41 до 50 лет; IV группа – 115 пациентов (74 женщины, 41 мужчина) в возрасте от 51 до 60 лет, V группа – 83 пациента (55 женщин, 28 мужчин) в возрасте 61 год и старше.

Результаты. Среди 526 человек, которые обратились за протетическим лечением, 74,4 % имели частичные дефекты зубных рядов. В возрасте 20–30 лет выявлено на 5,5 % больше женщин с дефектами зубных рядов, чем мужчин. В возрасте 31–40 лет количество лиц с частичными дефектами зубных рядов увеличилось в 2,4 раза (с 27,00 до 64,85 %). Чаще всего встречались включённые односторонние дефекты зубных рядов (III класса) – от 34,4 % у мужчин до 50,8 % у женщин. Рост количества пациентов с дефектами зубных рядов наблюдается и в возрасте 41–50 лет, по сравнению с предыдущей группой – в 1,4 раза. У пациентов 51–60-летнего возраста и старше не обнаружено достоверного увеличения количества дефектов зубных рядов по сравнению с возрастной группой 41–50 лет, соответственно 94,6 и 93,7 % человек.

Выводы. Таким образом, проведённые исследования показывают, что 74,4 % лиц, обратившихся за протетическим лечением, имеют дефекты зубных рядов и чаще встречаются включённые дефекты зубных рядов (III класс по классификации Kennedy). В возрасте от 20 до 60 лет чаще всего пациентам изготавливали мостовидные протезы, а, начиная с 40-летнего возраста, значительно увеличилось количество изготовленных съёмных протезов. Более всего дентальных имплантатов было установлено в возрасте 51–60 лет.

Ключевые слова: дефекты зубных рядов, протетическое лечение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 102–106

The frequency of dentition defects among adults in Zaporizhzhia, who applied for prosthetic treatment

B. N. Mirchuk, Ya. V. Maksymov

Partial loss of teeth is one of the most common forms of dental system destruction in adulthood. The number of patients with dentition defects of the total population of Ukraine is 70–95 %. The study of the prevalence of structural defects of dentition and their causes in the population makes it necessary to improve the development of new, effective approaches to the provision of prosthetic dental care.

The objective: to study the frequency of dentition defects and the need for prosthetics among adult patients referred for prosthetic treatment.

Materials and methods: The study involved 526 people aged from 20 to 60 and older, who have applied for prosthetic treatment. The diagnosis was established on the Kennedy classification. Patients were divided into 5 age groups: Group I – 149 patients (100 women, 49 men) aged 20 to 30 years; Group II – 93 patients (61 women, 32 men) aged 31 to 40 years old; Group III – 85 patients (49 women, 36 men) aged 41 to 50 years; Group IV patients (74 women, 41 men) aged between 51 and 60 years; Group V – 83 patients (55 women, 28 men) aged 61 years and older.

Results: Among the 526 people who applied for prosthetic treatment, 74.4 % had partial defects of dentition. Between the ages of 20–30 years it showed 5.5 % more women with dentition defects than men. Between the ages of 31–40 years, the number of people with partial defects of dentition increased 2.4 times (from 27.00 % to 64.85 %). The most often were unilateral defects of dentition (Class III) from 34.4 % in men to 50.8 % for women. The increase in the number of patients with dentition defects is also observed in the 41–50 years old group, it is 1.4 times more in comparison to the previous group. Patients 51–60 years of age and older detected a significant increase in the number of defects of dentition compared with the age group 41–50, respectively, 94.6 % and 93.7 % of people.

Conclusion: Thus, the studies have shown that 74.4 % of those who applied for the prosthetic treatment had defects of dentition and the most common ones are unilateral bounded defects of dentition (Kennedy class III). Between the ages of 20–60 years, most patients had bridges made and those 40 years of age and up had a significantly increased number of dentures. Above all, dental implants were most commonly found in 51–60 year olds.

Key words: jaw edentulous partially, prosthetic dentistry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 102–106

Часткова втрата зубів – одна найпоширеніших форм ураження зубощелепної системи в дорослому віці. Кількість пацієнтів із дефектами зубних рядів від загальної чисельності населення України становить 70–95 % [1–6]. У молодому та середньому віці включені дефекти зубних рядів виявляються значно частіше порівняно з дистально необмеженими дефектами, а за локалізацією та структурою переважають включені дефекти в бокових ділянках щелеп за відсутності одного чи обох зубів [7]. Особи до 40 років переважно потребують незнімних конструкцій протезів, віком 40–59 років – комбінованих видів зубних протезів (незнімних і знімних), 60 років і старші – здебільшого знімних (часткових і повних пластинкових) протезів [8]. Отже, вивчення поширеності, структури дефектів зубних рядів і причин їх виникнення в населення зумовлює необхідність удосконалення розробки нових ефективних підходів до надання ортопедичної стоматологічної допомоги.

Мета роботи

Вивчити частоту дефектів зубних рядів і потребу у протезуванні серед дорослих пацієнтів, які звернулись за протетичним лікуванням.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 526 осіб, які звернулись за протетичним лікуванням, віком від 20 до 60 років і старших (444 особи, які звернулись до Запорізької обласної клінічної стоматологічної поліклініки, та 82 пацієнти, які звернулись до Університетської клініки Запорізького державного медичного університету). Діагноз встановлювали за класифікацією Kennedy [9]. Пацієнтів поділили на 5 вікових груп: I – 149 пацієнтів (100 жінок, 49 чоловіків)

віком від 20 до 30 років; II – 93 пацієнти (61 жінка, 32 чоловіки) віком від 31 до 40 років; III – 85 пацієнтів (49 жінок, 36 чоловіків) віком від 41 до 50 років; IV група – 115 пацієнтів (74 жінки, 41 чоловік) віком від 51 до 60 років; V група – 83 пацієнти (55 жінок, 28 чоловіків) віком 61 рік і старші.

Результати та їх обговорення

Під час аналізу результатів дослідження нас передусім цікавила частота часткових дефектів зубних рядів залежно від віку пацієнтів (табл. 1).

Серед 526 осіб, які звернулись за протетичним лікуванням, 74,4 % мали часткові дефекти зубних рядів. Осіб віком 20–30 років виявлено на 5,5 % більше жінок з дефектами зубних рядів, аніж чоловіків. У жінок переважали включені однобічні дефекти зубних рядів (III клас) як на верхній, так і на нижній щелепі, але не було випадків двобічних необмежених дефектів (I клас). Тоді як у чоловіків при меншій кількості дефектів III класу діагностовано необмежені двобічні дефекти (I клас), що можна вважати тяжчою патологією з погляду протезування, і більшу кількість обмежених дефектів у фронтальній ділянці (IV клас).

Кількість осіб із частковими дефектами зубних рядів (31–40 років) збільшилась у 2,4 раза (з 27,00 до 64,85 %). Найчастіше виявлялись включені однобічні дефекти зубних рядів (III клас) – від 34,4 % у чоловіків до 50,8 % у жінок. Привертає увагу зростання кількості як необмежених двобічних, так і необмежених однобічних дефектів.

Зростання кількості пацієнтів із дефектами зубних рядів спостерігається і у віці 41–50 років, порівняно з попередньою групою – в 1,4 раза. Кількість часткових дефектів зубних рядів у чоловіків і жінок практично не відрізняється, відповідно 91,7 і 91,8 %, поряд з тим прак-

тично вирівнялась і кількість осіб обох статей із III класом.

У пацієнтів 51–60-річного віку і старших не виявлене вірогідне збільшення кількості дефектів зубних рядів порівняно з віковою групою 41–50 років, відповідно 94,6 та 93,7% осіб. Варто відзначити, що в цей віковий період значно збільшилась кількість жінок із двобічними невиключеними дефектами зубних рядів як на верхній, так і на нижній щелепах (I клас) під час зіставлення з результатами обстеження чоловіків, а також не діагностовані випадки включених дефектів у фронтальній ділянці (IV клас).

Усім особам, які звернулись за ортопедичною допомогою, встановлений діагноз, складено план лікування та запропоновано виготовлення протезів (табл. 2).

Пацієнтам I вікової групи найбільше виготовлено одиничних коронок, і 75,4% з них – керамічні. Керамічні мостоподібні протези також переважали в цій групі пацієнтів – 82,2% (рис. 1). Зауважимо, що майже 1,5% пацієнтів, які мали необмежені дефекти зубних рядів (I клас), відмовились від протезування знімними протезами.

У пацієнтів II вікової групи переважало протезування мостоподібними протезами, з них 71,2% – керамічні. Крім того, були виготовлені бюгельні протези, та збільшилась кількість осіб із встановленими імплантатами (рис. 1).

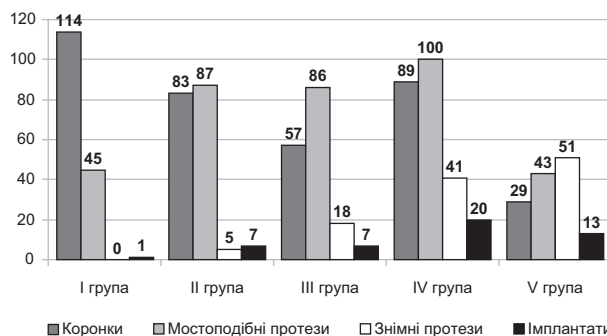


Рис. 1. Кількість виготовлених протезів пацієнтам віком 20–60 років.

Таблиця 1. Частота дефектів зубних рядів у дорослих пацієнтів

| Група | Стать | Кількість осіб із дефектами зубних рядів (%) | Клас за Kennedy | | | | | | | |
|-------|-------|--|-------------------|------|-------|------|------------------|-------|-------|-----|
| | | | Верхня щелепа (%) | | | | Нижня щелепа (%) | | | |
| | | | I | II | III | IV | I | II | III | IV |
| I | Жін. | 29,0 | 0,0 | 0,0 | 16,0 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 16,0 | 1,0 |
| | Чол. | 24,5 | 2,0 | 0,0 | 12,2 | 4,1 | 2,0 | 0,0 | 12,2 | 0,0 |
| | Разом | 27,0 | 1,0 | 0,0 | 14,1 | 2,5 | 1,0 | 0,5 | 14,1 | 0,5 |
| II | Жін. | 67,2 | 1,6 | 6,6 | 44,3 | 0,0 | 1,6 | 9,8 | 50,8 | 1,6 |
| | Чол. | 62,5 | 0,0 | 6,2 | 34,4 | 3,1 | 3,1 | 0,0 | 43,7 | 0,0 |
| | Разом | 64,85 | 0,8 | 6,4 | 39,35 | 1,05 | 2,35 | 4,9 | 47,25 | 0,8 |
| III | Жін. | 91,8 | 4,1 | 6,1 | 65,3 | 0,0 | 8,2 | 18,4 | 57,1 | 0,0 |
| | Чол. | 91,7 | 0,0 | 11,1 | 72,4 | 0,0 | 0,0 | 10,3 | 58,3 | 0,0 |
| | Разом | 91,75 | 2,5 | 8,6 | 68,85 | 0,0 | 4,1 | 14,35 | 57,7 | 0,0 |
| IV | Жін. | 94,7 | 8,0 | 30,7 | 56,0 | 0,0 | 13,3 | 22,7 | 46,7 | 0,0 |
| | Чол. | 92,7 | 5,0 | 17,1 | 56,1 | 0,0 | 7,3 | 31,1 | 43,9 | 5,0 |
| | Разом | 93,7 | 6,5 | 23,9 | 56,05 | 0 | 10,3 | 26,9 | 45,3 | 2,5 |
| V | Жін. | 96,4 | 23,6 | 22,9 | 41,8 | 1,8 | 25,4 | 25,4 | 41,8 | 0,0 |
| | Чол. | 92,8 | 7,1 | 14,3 | 67,8 | 0,0 | 7,1 | 25,0 | 39,3 | 0,0 |
| | Разом | 94,6 | 15,35 | 18,6 | 55,8 | 0,9 | 16,25 | 25,2 | 40,55 | 0,0 |
| Разом | | 74,4 | 5,23 | 11,5 | 46,83 | 0,9 | 6,8 | 14,2 | 40,9 | 0,8 |

Таблиця 2. Кількість виготовлених протезів

| Протези | | Групи пацієнтів | | | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------|----|-----|-----|----|
| | | I | II | III | IV | V |
| Коронки | Штамповані та литі | 28 | 36 | 23 | 29 | 6 |
| | Керамічні | 86 | 47 | 34 | 60 | 23 |
| | Разом | 114 | 83 | 57 | 89 | 29 |
| Мостоподібні протези | Комбіновані | 8 | 25 | 29 | 39 | 19 |
| | Керамічні | 37 | 62 | 57 | 61 | 24 |
| | Разом | 45 | 87 | 86 | 100 | 43 |
| Знімні протези | Пластинкові | 0 | 0 | 8 | 29 | 46 |
| | Бюгельні | 0 | 5 | 10 | 12 | 5 |
| | Разом | 0 | 5 | 18 | 41 | 51 |
| Встановлено імплантатів | | 1 | 7 | 7 | 20 | 13 |

У III віковій групі також частіше для протезування дефектів зубних рядів виготовляли мостоподібні протези (з них 66,2% – керамічні) та у 3,5 раза збільшилась кількість знімних протезів (55,5% – бюгельні) порівняно з попередньою групою осіб (рис. 1).

Найчастіше пацієнтам IV вікової групи виготовляли мостоподібні (з них 61,0% – керамічні) та знімні (з них 29,2% – бюгельні) протези, але майже втричі збільшилась кількість встановлених дентальних імплантатів (рис. 1).

У V віковій групі зменшується кількість виготовлених одиничних коронок і мостоподібних протезів, однак збільшується кількість знімних протезів (з них тільки

9,8% – бюгельні). Також зменшилась кількість встановлених дентальних імплантатів (рис. 1).

Висновки

Дослідження, котрі здійснили, свідчать: 74,4% осіб, які звернулись за протетичним лікуванням, мають дефекти зубних рядів, і частіше виявляються включені дефекти зубних рядів (III клас за класифікацією Kennedy). Пацієнтам віком 20–60 років найчастіше виготовляли мостоподібні протези, а, починаючи з 40-річного віку, значно збільшилась кількість виготовлених знімних протезів. Найбільше дентальних імплантатів встановлено особам віком 51–60 років.

Список літератури

- [1] Стоматологічна допомога в Україні. Довідник МОЗ України та Інституту стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика / В.В. Кабаков, О.В. Аніщенко, О.В. Павленко та ін. – К., 2011. – 86 с.
- [2] Павленко М.О. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування засобів профілактики атрофії альвеолярних відростків при заміщенні дефектів зубних рядів ортопедичними конструкціями : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / М.О. Павленко. – К., 2010. – 20 с.
- [3] Дорубець А.Д. Поширеність дефектів зубних рядів та потреба у відновленні їх безперервності / А.Д. Дорубець, М.Д. Король, Л.С. Коробейніков // Український стоматологічний альманах. – 2007. – №1. – С. 55–57.
- [4] Заблоцький Я.В. Потреба та показання до заміщення включених дефектів зубних рядів незнімними протезами з опорою на імплантати залежно від стану зубів, які їх обмежують / Я.В. Заблоцький // Матеріали II укр. міжнар. конгр. „Стоматологічна імплантологія. Остеоінтеграція”. – К., 2006. – С. 165–167.
- [5] Лабунец В.А. Основы научного планирования и организации ортопедической стоматологической помощи на современном этапе ее развития / В.А. Лабунец. – Одесса, 2006. – 428 с.
- [6] Ожоган З.Р. Особливості клінічної картини дефектів зубних рядів у осіб молодого віку / З.Р. Ожоган, Л.П. Вдовенко // Дентальні технології. – 2006. – №3/6(28/31). – С. 19–21.
- [7] Савчук О.В. Потреба населення м. Києва в незнімному протезуванні / О.В. Савчук, В.І. Радько // Галицький лікарняний вісник. – 2005. – Т. 2. – №1. – Ч. 1. – С. 86–87.
- [8] Малюченко М.М. Потреба населення в незнімному протезуванні / М.М. Малюченко // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми ортопедичної стоматології та ортодонції”. – Полтава, 2000. – С. 70–71.
- [9] Рожко М.М. Ортопедична стоматологія / М.М. Рожко, В.П. Неспрядько. – К. : Книга плюс, 2003. – 552 с.
- [1] Kabakov, V.V., Anischenko, A.V., Pavlenko A.V. et al. (2011) *Stomatologichna dopomoha v Ukraini [Dental care in Ukraine.]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Pavlenko, M. O. (2010) *Kliniko-eksperymentalne obgruntuвання zastosuvannya zasobiv profilaktyky atrofiї alveoliarnykh vidrostkiv pry zamishchenni defektiv zubnykh riadiv ortopedychnyy konstruktivamy (Avtoref. dis...kand. med. nauk)*. [Clinical and experimental substantiation of application of means of preventing atrophy of alveolar process of replacement dentition defect prosthetics]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [3] Dorubets, A. D., Korol, M. D., & Korobeinikov, L. S. (2007) *Poshyrenist defektiv zubnykh riadiv ta potreba u vidnovlenni yikh bezperernosti [The prevalence of defects dentition and the need to restore their continuity]*. *Ukrainskyi stomatologichnyi almanakh*, 1, 55–57. [in Ukrainian].
- [4] Zablotskyi, Ya. V. (2006) *Potreba ta pokazannya do zamishchennia vkluchenykh defektiv zubnykh riadiv neznimnyy protезamy z oporoju na implantaty zalezno vid stanu zubiv, yaki yikh obmezhuut [The need for replacement and indications included defects of dentition non-removable dentures with implant supported teeth depending on the condition that they limit]*. *Stomatologichna implantologhiia. Osteointehratsiia. Proceedings of the 2nd Congress*, (P. 165–167). Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Labunec, V. A. (2006) *Osnovy nauchnogo planirovaniya i organizacii ortopedicheskoy stomatologicheskoy pomoshhi na sovremennom e'tape eyo razvitiya [Basis of scientific planning and organization of orthopedic dental care at the present stage of its development]*. Odessa. [in Ukrainian].
- [6] Ozhohan, Z. P., & Vdovenko, L. P. (2006) *Osoblyvosti klinichnoi kartyny defektiv zubnykh riadiv u osib molodoho viku [Clinical picture of the defects of dentition in young adults]*. *Dental'nye tekhnologii*, 3/6(28/31), 19–21. [in Ukrainian].
- [7] Savchuk, O. V., & Radko, V. I. (2005) *Potreba naseleння m. Kyieva v neznimnomu protezuvanni [The need of the population Kyiv in non-removable prosthesis]*. *Halytskyi likarniany visnyk*, 2(1), 1, 86–87. [in Ukrainian].
- [8] Maliuchenko, M. M. (2000) *Potreba naseleння v neznimnomu protezuvanni [Citizens with non-removable prosthesis]*. *Actual problems of prosthodontics and orthodontics. Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference*. (P. 70–71). Poltava [in Ukrainian].
- [9] Rozhko, M. M., & Nespriadko, V. P. (2003) *Ortopedychna stomatologhiia [Prosthetic dentistry]*. Kyiv: Knyha plus. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Мірчук Б. М., д-р мед. наук, професор каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Максимов Я. В., асистент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Мирчук Б. Н., д-р мед. наук, профессор каф. ортодонтии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Максимов Я. В., ассистент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Mirchuk B. M, Dr.hab., Professor of the Department of orthodontics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Maksymov Y. V., Teaching Assistant, the Department of the therapeutic, orthopedic and pediatric dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: maksimovyan@yandex.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 12.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.02.2017



УДК: 616.89-008.1:616.379-008.64]-07
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93454

В. В. Чугунов¹, О. В. Ткаченко², Н. В. Данілевська¹

Особливості порушення комплаєнса у хворих на цукровий діабет 2 типу

¹Запорізький державний медичний університет, Україна,
²ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета роботи – дослідити та встановити особливості порушення комплаєнса у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежили 543 хворих на ЦД 2 типу, тривалість захворювання становила від 2 до 27 років, у середньому – (14,58±1,82) року. Методи дослідження: клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, статистичний.

Результати. Встановили, що комплаєнс до терапії у хворих на ЦД 2 типу порушений в 90,49 % випадків. Виділено три варіанти порушення комплаєнса до терапії ЦД 2 типу: дисмедикаментозний (68,14 %), дисраціонний (88,40 %) та дисмоціонний (90,49 %). Підваріантами дисмедикаментозного варіанта порушення комплаєнса до терапії ЦД 2 типу були гіперкураційний тип (8,29 %), що розвивався за типом профіциту виконання призначень, і гіпокураційний тип (59,85 %), що розвивався за типом дефіциту виконання призначень. Серед них можна виділити третій, змішаний варіант (7,37 %), який поєднував епізоди профіциту та дефіциту приймання медикаментозних препаратів. Підваріантами дисраціонного варіанта порушення комплаєнса були гіперкураційний тип (1,66 %), який проявлявся в патологічно надмірній відмові від харчових продуктів, та гіпокураційний тип (86,74 %), що виявлявся в нехтуванні обмеженнями в дієті. Дисмоціонний варіант порушення комплаєнса стало можливим розділити на гіперкураційний тип (4,24 %), що проявлявся в надмірності фізичних навантажень і, своєю чергою, мав три підтипи: інсептиційний (1,66 %), субгіперкураційний (1,10 %) і паракураційний (1,47 %) – та гіпокураційний (87,48 %) тип дисмоціонного варіанта порушення комплаєнса, який проявлявся в нехтуванні фізичними навантаженнями. Встановлено домінування дисраціонного та дисмоціонного порушення комплаєнса серед хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2 = 117,258$, $p < 0,01$); дисмедикаментозного варіанта серед усіх гіперкураційних типів порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2 = 26,936$, $p < 0,01$); дисраціонного й дисмоціонного варіантів серед усіх гіпокураційних типів порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2 = 156,922$, $p < 0,01$) та гіпокураційного типу порушення комплаєнса для всіх його варіантів у хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2 = 321,389$; 796,893; 757,705 відповідно, $p < 0,01$). Встановили фактори порушення комплаєнса для кожного з варіантів і типів порушення комплаєнса.

Висновки. У результаті дослідження встановили особливості порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу. Виділені три варіанти та два основні типи порушення комплаєнса. Встановлені фактори порушення комплаєнса для кожного з його варіантів і типів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, комплаєнс до терапії, психічні розлади, діагностика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 107–111

Особенности нарушения комплаенса у больных сахарным диабетом 2 типа

В. В. Чугунов, О. В. Ткаченко, Н. В. Данилевская

Цель работы – исследовать и установить особенности нарушения комплаенса у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 543 больных СД 2 типа, длительность заболевания составила от 2 до 27 лет, в среднем – (14,58±1,82) года. Методы исследования: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, психодиагностический, статистический.

Результаты. Установлено, что комплаєнс к терапии у больных СД 2 типа был нарушен в 90,49 % случаев. Выделено три варианта нарушения комплаєнса к терапии СД 2 типа: дисмедикаментозный (68,14 %), дисраціонный (88,40 %) и дисмоціонный (90,49 %). Подваріантами дисмедикаментозного варианта нарушения комплаєнса к терапии СД 2 типа были гиперкураціонный тип (8,29 %), который развивался по типу профицита выполнения назначений, и гипокураціонный тип (59,85 %), который развивался по типу дефицита выполнения назначений. Среди них можно было выделить третий – смешанный вариант (7,37 %), который объединял эпизоды профицита и дефицита приёма медикаментозных препаратов. Подваріантами дисраціонного варианта нарушения комплаєнса были гиперкураціонный тип (1,66 %), который проявлялся в патологически чрезмерном отказе от продуктов питания, и гипокураціонный тип (86,74 %), который проявлялся в пренебрежении ограничениями в диете. Дисмоціонный вариант нарушения комплаєнса стало возможным разделить на гиперкураціонный тип (4,24 %), который проявлялся в чрезмерности физических нагрузок и в свою очередь имел три подтипа: инсептиціонный (1,66 %), субгіперкураціонный (1,10 %) и паракураціонный (1,47 %) – и гипокураціонный (87,48%) тип дисмоціонного варианта нарушения комплаєнса, который проявлялся в пренебрежении физическими нагрузками. Установлено доминирование дисраціонного и дисмоціонного нарушения комплаєнса среди больных СД 2 типа ($\chi^2 = 117,258$, $p < 0,01$); дисмедикаментозного варианта среди всех гиперкураціонных типов нарушения комплаєнса у больных СД 2 типа ($\chi^2 = 26,936$, $p < 0,01$); дисраціонного и дисмоціонного вариантов среди всех гипокураціонных типов нарушения комплаєнса у больных СД 2 типа ($\chi^2 = 156,922$, $p < 0,01$) и гипокураціонного типа нарушения комплаєнса для всех его вариантов. Установлены факторы нарушения комплаєнса для каждого из вариантов и типов нарушения комплаєнса.

Выводы. В результате исследования установлены особенности нарушения комплаєнса у больных СД 2 типа. Выделено три варианта и два основных типа нарушения комплаєнса. Установлены факторы нарушения комплаєнса для каждого из его вариантов и типов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комплаєнс к терапии, психические расстройства, диагностика.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 107–111

Particularly compliance violations in patients with diabetes mellitus of 2nd type

V. V. Chugunov, O. V. Tkachenko, N. V. Danilevska

Aim: to investigate and establish the specific compliance violations in patients with diabetes mellitus (DM) of 2nd type.

Materials and methods: 543 patients with DM of 2nd type were examined; the disease duration ranged from 2 to 27 years, average – (14.58 ± 1.82) years.

Research methods: clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, psycho diagnostic, statistical.

Research results. We found that compliance to therapy in patients with DM of 2nd type was broken in 90.49 % of cases. We highlighted three options for compliance violations to DM therapy of 2nd type: dismedication (to 68.14 %), disdiet (88.40 %) and disexercise (90.49 %). The sub-variants of dismedication compliance violations to DM therapy of 2nd type was hyper-curation type (8.29 %), which was developed according to surplus of appointments execution and hypo-curation type (59.85 %), which was developed according to deficiency of appointments execution. Among them it was possible to distinguish a third – mixed version (7.37 %), which brings together episodes of the surplus and the deficit of medical drugs usage. The sub-options of disdiet option of compliance violations was hyper-curation type (1.66 %), which manifested itself in pathologically excessive rejection of food and hypo-curation type (86.74 %), which manifested itself in a disregard for the restrictions in the diet. Disexercise variant of compliance violations was possible to divide into hyper-curation type (4.24 %), manifested in excessive physical activity and, in its turn, had three subtypes – inceptional (1.66 %), sub-hyper-curation (1.10 %) and procurationis (1.47 %), and hypo-curation type of compliance violations (87.48 %), which manifested itself in a disregard of physical exertion. Dominance of disdiet and disexercise compliance violations among patients with DM of 2nd type ($\chi^2 = 117.258$, $p < 0.01$), dismedication option among patients of all hyper-curation types of compliance violations with DM of 2nd type ($\chi^2 = 26.936$, $p < 0.01$), disdiet and disexercise options among patients of all hypo-curation types of compliance violations with DM of 2nd type ($\chi^2 = 156.922$, $p < 0.01$) and hypo-curation type of compliance violation for all of its variants have been established.

The factors of compliance violations for each of the variants and types have been determined.

Key words: diabetes mellitus, medication compliance, mental disorders, diagnostics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 107–111

Востанне десятиріччя проблема досягнення комплаєнса до терапії набуває все більшого значення. Особливо гостро вона повстає в контексті лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, де прихильність до лікування та достеменно виконання хворими лікарських призначень прямо корелюють із ступенем компенсації захворювання. Порушення раціону та моціону, відмова від приймання гіпоглікемічних препаратів або самостійне коригування їх дози неодмінно призводять до порушень рівня вмісту глюкози у крові та, за низкою патогенетичних механізмів, – до соматичних і психічних ускладнень [1–4].

Предиспозиційні особливості особистості хворих, особливості типу реагування на хворобу, коморбідні психічні розлади зумовлюють різне ставлення хворих до виконання медичних рекомендацій – у бік як дефіциту, так і профіциту виконання лікарських призначень, що, своєю чергою, позначатися на соматичному стані хворих і має проявлятися на стратегіях лікування хворих, особливостях психоосвіти, методах профілактики [5,6].

Мета роботи

Дослідити та встановити особливості порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

На базах КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10» і КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» за умов усвідомленої інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології здійснили обстеження хворих на ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні (543 хворі). Середній вік пацієнтів становив (56,2 ± 0,65) року. Тривалість захворювання – 2–27 років, у середньому (14,58 ± 1,82) року.

Критерії виключення: ЦД 1 типу, вторинний ЦД, гестаційний ЦД, панкреатектомія, наявність макросудинних ускладнень (гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність III–IV функціонального класу), ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації) ≤ 30 мл/хв (за формулою СКД–ЕПІ), проліферативна діабетична ретинопатія, синдром діабетичної стопи.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, статистичний. Статистичний аналіз та опрацювання даних здійснили за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows. Для статистичного опрацювання даних, що отримали, використовували методи клінічної, описової та математичної статистики (визначення середньоарифметичних значень і середньоарифметичних відхилень $M(s)$, стандартизованої помилки середнього $M \pm m$, критерій Пірсона χ^2 з універсальним значенням статистичної ймовірності $p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Дослідження дало можливість встановити: комплаєнс до терапії ЦД 2 типу порушений у 493 хворих (90,49 %).

Порушення комплаєнса розділили на три варіанти: дисмедикаментозний варіант – порушення комплаєнса до приймання гіпоглікемічних препаратів, дисраціонний варіант – порушення комплаєнса до дотримання дієтичних рекомендацій і дисмоціонний варіант – порушення комплаєнса до виконання дозованих фізичних навантажень.

Порушення медикаментозного комплаєнса (370 хворих – 68,14 %) стало можливо розділити на три варіанти:

– гіперкураційний тип (45 хворих – 8,29 %), що розвивався за типом профіциту виконання призначень: самостійного збільшення дози приймання цукрознижувальних препаратів або частоти їх приймання;

– гіпокураційний тип (325 хворих – 59,85 %), що розвивався за типом дефіциту виконання призначень: порушення режиму приймання цукрознижувальних препаратів у вигляді епізодів пропуску приймання препаратів або самостійного зменшення рекомендованої дози.

Серед них можливо було виділити третій, змішаний тип (40 хворих – 7,37 %), який поєднував епізоди профіциту та дефіциту виконання призначень. Факторами порушення комплаєнса в бік збільшення рекомендованих доз або почастищення епізодів приймання препаратів, що склали гіперкураційний тип, були:

- середній ступінь тяжкості ЦД (15 хворих – 2,76 %);
- первинний перехід до терапії препаратами інсуліну внаслідок декомпенсації ЦД на тлі лікування пероральними цукрознижувальними препаратами (30 хворих – 5,25 %);
- тривожний тип реагування на хворобу (16 хворих – 2,95 %);
- тривожний синдром (18 хворих – 3,31 %);
- неправильна інформованість хворого щодо нормативних значень глюкози крові та стратегії глікемічного контролю: залякування можливістю розвитку гіперглікемічних станів (14 хворих – 2,58 %);
- формальні помилки у прийомі препарату як внаслідок невірної обізнаності, так і когнітивної неспроможності контролю його прийому (18 хворих – 3,31 %).

Факторами порушення комплаєнса у бік зменшення рекомендованих доз або почастищення епізодів пропуску приймання препаратів, що склали гіпокураційний тип, були:

- психоорганічний синдром (335 хворих – 61,69 %);
- вартість і доступність препаратів, що зазвичай корелювали із соціальним станом хворих (81 хворий – 14,92 %);
- депресивний синдром (52 хворих – 9,58 %);
- небажання відмови від звичайного способу життя (45 хворих – 8,29 %);
- неправильна інформованість хворих щодо нормативних значень глюкози крові (44 хворих – 8,10 %);
- тривожний синдром (42 хворих – 7,73 %);
- залякування хворих можливістю розвитку гіпоглікемічних станів унаслідок приймання гіпоглікемічних препаратів; наявність гіпоглікемічних станів в анамнезі (42 хворі – 7,73 %);
- ауто- й алостигматизація (41 хворий – 7,55 %);
- суб'єктивне сприйняття ефективності препарату (35 хворих – 6,45 %);
- довіра до рекомендацій лікаря (25 хворих – 4,60 %);
- анозогностичний (85 хворих – 15,65 %) чи ейфорійний (16 хворих – 2,95 %) типи реагування на хворобу;
- недостатня інформованість хворого щодо медичних рекомендацій (13 хворих – 2,39 %);
- іпохондричний синдром (4 хворих – 0,74 %).

Дисраціонний варіант порушення комплаєнса виявляли у 480 хворих (88,40 %) на ЦД 2 типу.

Своєю чергою, дисраціонний варіант також було можливо розподілити на гіпо- та гіперкураційний типи.

Гіперкураційний тип дисраціонного варіанта порушення комплаєнса (9 хворих – 1,66 %) проявлявся в патологічній «повній» відмові не тільки від «заборонених»

харчових продуктів, а й від інших, «перестраховуючись», на тлі побоювання провокування ними підвищення рівня цукру у крові;

Факторами порушення комплаєнса за гіперкураційним типом дисраціонного варіанта були:

- легкий (4 хворих – 0,74 %), середній (5 хворих – 0,92 %) ступені тяжкості ЦД 2 типу;
- тривожний тип реагування на хворобу (9 хворих – 1,66 %);
- тривожний синдром (8 хворих – 1,47 %);
- залякування настанням і наслідками гіперглікемічних станів (7 хворих – 1,29 %);
- педантичний (2 хворих – 0,37 %) та демонстративний (5 хворих – 0,92 %) типи акцентуацій особистості;
- психоорганічний синдром (4 хворих – 0,74 %).

Гіпокураційний тип дисраціонного варіанта порушення комплаєнса (471 хворий – 86,74 %) виявлявся в нехтуванні обмеженнями в дієті: характерне порушення дієти у вигляді постійного безконтрольного вживання їжі, що зумовлювало підвищення рівня цукру у крові чи епізодів порушення дієти. Хворі або взагалі не стежили за своїм раціоном, або дозволяли собі похибки щодо дотримання дієти.

Факторами порушення комплаєнса за гіпокураційним типом дисраціонного варіанта були:

- анозогностичний (85 хворих – 15,65 %) чи ейфоричний (16 хворих – 2,95 %) типи реагування на хворобу;
- психоорганічний синдром (335 хворих – 61,69 %);
- зниження волевих якостей на тлі неготовності відмовлятися від звичайного раціону харчування навіть задля збереження здоров'я (296 хворих – 54,51 %);
- ауто- і алостигматизація із побоюваннями алостигматизації (передусім з боку мікросоціального середовища) (35 хворих – 6,45 %);
- заперечувальне, анозогностичне ставлення до наявного у хворого ЦД із боку членів сім'ї з потуранням і навіть домінантним підштовхуванням до порушень дієти (39 хворих – 7,18 %).

Дисмоціонний варіант порушення комплаєнсу виявили у 493 хворих (90,49 %) на ЦД 2 типу.

Дисмоціонний варіант порушення комплаєнса до виконання дозованих фізичних навантажень можна було розділити на гіпо- та гіперкураційний типи.

Гіперкураційний тип дисмоціонного варіанта порушення комплаєнса (23 хворих – 4,24 %) поділявся на три підтипи.

Перший підтип (інсептиційний, 9 хворих – 1,66 %) проявлявся в різкому збільшенні фізичних навантажень без попередньої адаптації до зміни режиму, надмірних фізичних навантажень у вигляді їхньої надмірної інтенсивності та тривалості;

Для цього підтипу гіперкураційного типу дисмоціонного варіанта порушення комплаєнса факторами порушення лікарських рекомендацій були:

- психоорганічний синдром (4 хворих – 0,74 %);
- неправильна інформованість хворого щодо нормативів фізичних навантажень (4 хворих – 0,74 %);

Таблиця 1. Варіанти порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу

| Варіант порушення комплаєнса | Σ (n=543) | | Тип порушення комплаєнса | | | | χ^2 | p |
|------------------------------|---------------------|-------|--------------------------|------|--------------------|-------|----------|-------|
| | | | Гіперкураційний тип | | Гіпокураційний тип | | | |
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Дисмедикаментозний | 370 | 68,14 | 45 | 8,29 | 325 | 59,85 | 321,389 | <0,01 |
| Дисраціонний | 480 | 88,40 | 9 | 1,66 | 471 | 86,74 | 796,893 | <0,01 |
| Дисмоціонний | 493 | 90,49 | 23 | 4,24 | 475 | 87,48 | 757,705 | <0,01 |
| χ^2 | 117,258 | | 26,936 | | 156,922 | | | |
| p | <0,01 | | <0,01 | | <0,01 | | | |

– іпохондричний синдром (3 хворих – 0,55 %);
– педантичний (3 хворих – 0,55 %) тип акцентуацій особистості.

Другий підтип (субгіперкураційний, 6 хворих – 1,10 %) проявлявся в помірній інтенсивності та тривалості фізичних навантажень при надмірній частоті їх епізодів:

– тривожний тип реагування на хворобу (6 хворих – 1,10 %);

– тривожний синдром (2 хворих – 0,37 %).

Третій підтип (паракураційний) (8 хворих – 1,47 %) проявлявся в скороченні тривалості епізодів фізичних навантажень при надмірній їх інтенсивності.

Факторами порушення комплаєнса для цього типу були:

– демонстративний (5 хворих – 0,92 %) тип акцентуацій особистості;

– астенічний синдром (4 хворих – 0,74 %);

– депресивний синдром (4 хворих – 0,74 %).

Гіпокураційний тип дисмоціонного варіанта порушення комплаєнса (475 хворих – 87,48 %) проявлявся в недостатній частоті, інтенсивності та тривалості фізичних навантажень або повному ігноруванні рекомендацій.

Факторами порушення комплаєнса для цього типу були:

– зниження вольових якостей на тлі неготовності впровадження дозованих фізичних навантажень навіть задля збереження здоров'я (345 хворих – 63,54 %);

– психоорганічний синдром (335 хворих – 61,69 %);

– важкий ступінь тяжкості ЦД 2 типу (170 хворих – 31,31 %);

– анозогнозичний (85 хворих – 15,65 %) та ейфоричний (16 хворих – 2,95 %) типи реагування на хворобу;

– суб'єктивно визначальна неефективність фізичних навантажень (20 хворих – 3,68 %);

аутостигматизація із побоюваннями алостигматизації (передусім з боку мікросоціального середовища) (35 хворих – 6,45 %).

В узагальненому вигляді варіанти порушення комплаєнса наведені в таблиці 1.

Отже, серед усіх варіантів порушення комплаєнса до терапії у хворих на ЦД 2 типу домінуючими були дисраціонний і дисмоціонний варіанти ($\chi^2=117,258$, $p<0,01$). Серед гіперкураційних типів порушення комплаєнса домінуючим був дисмедикаментозний варіант (26,936, $p<0,01$). Серед гіпокураційних типів порушення комплаєнса домінуючими були дисраціонний і дисмоціонний варіанти (156,922, $p<0,01$). Серед усіх варіантів порушен-

ня комплаєнса до терапії домінуючим був гіпокураційний тип ($\chi^2=321,389$; 796,893; 757,705 відповідно, $p<0,01$).

Висновки

У результаті дослідження встановлені особливості порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу.

1. Встановили, що комплаєнс до терапії у хворих на ЦД 2 типу був порушений у 90,49 % випадків.

2. Виділено три варіанти порушення комплаєнса до терапії ЦД 2 типу: дисмедикаментозний (68,14 %), дисраціонний (88,40 %) та дисмоціонний (90,49 %).

3. Підваріантами дисмедикаментозного варіанта порушення комплаєнса до терапії ЦД 2 типу були гіперкураційний тип (8,29 %), що розвивався за типом профіциту виконання призначень, та гіпокураційний тип (59,85 %), що розвивався за типом дефіциту виконання призначень. Серед них можливо було виділити третій, змішаний варіант (7,37 %), який поєднував епізоди профіциту та дефіциту виконання призначень.

4. Підваріантами дисраціонного варіанта порушення комплаєнса були гіперкураційний тип (1,66 %), що проявлявся в патологічно надмірній відмові від харчових продуктів, та гіпокураційний тип (86,74 %), що виявлявся в нехтуванні обмеженнями в дієті.

5. Дисмоціонний варіант порушення комплаєнса стало можливим розділити на гіперкураційний тип (4,24 %), що проявлявся в надмірності фізичних навантажень і, своєю чергою, мав три підтипи: інсептиційний (1,66 %), субгіперкураційний (1,10 %) й паракураційний (1,47 %) – та гіпокураційний (87,48 %) тип дисмоціонного варіанта порушення комплаєнса, який проявлявся в нехтуванні фізичними навантаженнями.

6. Встановлене домінування дисраціонного та дисмоціонного порушення комплаєнса серед хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2=117,258$, $p<0,01$); дисмедикаментозного варіанта серед усіх гіперкураційних типів порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2=26,936$, $p<0,01$); дисраціонного та дисмоціонного варіантів серед усіх гіпокураційних типів порушення комплаєнса у хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2=156,922$, $p<0,01$) і гіпокураційного типу порушення комплаєнса для всіх його варіантів у хворих на ЦД 2 типу ($\chi^2=321,389$; 796,893; 757,705 відповідно, $p<0,01$).

7. Встановлені фактори порушення комплаєнса для кожного з варіантів і типів порушення комплаєнса.

Список літератури

- [1] Бройтигам В. Психосоматическая медицина / В. Бройтигам, П. Кристиан, М. Рад / пер. с нем. Г.А. Обухова, А.В. Бруенка. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 376 с.
- [2] Is adjunctive naturopathy associated with improved glycaemic control and a reduction in need for medications among type 2 Diabetes patients? A prospective cohort study from India / S. Bairy, A.M. Kumar, M. Raju, et al. // BMC Complement Altern Med. – 2016. – №16(1). – P. 290.
- [3] Telemedicine in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus / G. Wang, Z. Zhang, Y. Feng et al. // Am. J. Med. Sci. – 2016. – №353(1). – P. 1–5.
- [4] Bailey C.J. Under-treatment of type 2 diabetes: Causes and outcomes of clinical inertia / C.J. Bailey // Int. J. Clin. Pract. – 2016. – №70(12). – P. 988–995.
- [5] Depression, anxiety and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus – a study of adult patients with type 2 diabetes mellitus in Osijek, Croatia / D. Degmečić, T. Bacun, V. Kovac et al. // Coll Antropol. – 2014. – №38(2). – P. 711–716.
- [6] Personality variables and compliance with insulin therapy in Type 2 diabetic subjects / P. Gentili, A. Maldonato, D. Bloise et al. // Diabetes Nutr Metab. – 2000. – №13(1). – P. 1–6.

References

- [1] Brojtigam, V., Kristian, P., & Rad, M. (1999) *Psikhosomaticheskaya medicina [Psichosomatic medicine]*. Moscow: GEOTAR MEDICINE. [in Russian].
- [2] Bairy, S., Kumar, A. M., Raju, M., Achanta, S., Naik, B., Tripathy, J. P., & Zachariah, R. (2016) Is adjunctive naturopathy associated with improved glycaemic control and a reduction in need for medications among type 2 Diabetes patients? A prospective cohort study from India. *BMC Complement Altern Med.*, 16(1), 290. doi: 10.1186/s12906-016-1264-0.
- [3] Wang, G., Zhang, Z., Feng, Y., Sun, L., Xiao, X., Wang, G., et al. (2016) Telemedicine in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am. J. Med. Sci.*, 353(1), 1–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.10.008>.
- [4] Bailey, C. J. (2016) Under-treatment of type 2 diabetes: Causes and outcomes of clinical inertia. *Int. J. Clin. Pract.*, 70(12), 988–995. doi: 10.1111/ijcp.12906.
- [5] Degmečić, D., Bacun, T., Kovac, V., Mioc, J., Horvat, J., & Vcev, A. (2014) Depression, anxiety and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus – a study of adult patients with type 2 diabetes mellitus in Osijek, Croatia. *Coll Antropol.*, 38(2), 711–716.
- [6] Gentili, P., Maldonato, A., Bloise, D., Burla, F., Coronel, G., & Di Paolantonio, T. (2000) Personality variables and compliance with insulin therapy in Type 2 diabetic subjects. *Diabetes Nutr Metab.*, 13(1), 1–6.

Відомості про авторів:

Чугунов В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко О. В., канд. мед. наук, асистент каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Данілевська Н. В., асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Чугунов В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко О. В., канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Данилевская Н. В., ассистент каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Chugunov V. V., Dr.hab., Professor, Head of Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko O. V., Ph.D., Teaching Assistant, Department of Therapy, Pharmacology and Clinical Endocrinology, SI “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine”.

Danilevska N. V., Teaching Assistant, Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: legennant@rambler.ru

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 27.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.02.2017



УДК: 378:615]-047.22

DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93455

І. М. Алексєєва

Компетентності: категоріальний апарат вищої фармацевтичної освіти

Запорізький державний медичний університет, Україна

Незважаючи на всю інституціональну значущість у законодавстві про вищу освіту правової категорії «кваліфікація» як результат офіційного оцінювання та визнання освіти, слід також відзначити, що її артикуляція в Законі України «Про вищу освіту» не є кінцевою/вичерпною, а відсылною.

Мета роботи – вивчення змісту цієї категорії, а також (для її повного, глибокого розуміння) з'ясування додаткових тлумачень поняття компетентності, яким у загальному вигляді позначено зміст кваліфікації (ст. 1, п. 1, п/п 12) [1].

Матеріали та методи. Для досягнення мети дослідження використовували такі основні методи як бібліографічний, лінгвістичний, змістовно-правовий і порівняльно-правовий. Зокрема, проаналізовано стан нормативно-правового визначення поняття «компетентності» сучасного фахівця та її роль у вищій освіті й обґрунтовано, що взагалі дефініція «компетентність» – це інтегрована готовність/здатність фахівця до цілісної діяльності з вирішення практичних завдань відповідного кваліфікаційного рівня (у роботі, освіті або особистісному розвитку).

Результати. Під час дослідження додатково доведено важливість з'ясування сутності та змісту компетентності як критерію якості освіти для підготовки майбутніх медичних і фармацевтичних працівників. Підкреслено, що загальні енциклопедичні джерела та національні нормативно-правові акти й міжнародні офіційні документи містять трактування дефініцій «компетентність/компетентність/компетентності/компетентний» у двох площинах, а саме: професійній, як коло повноважень (прав та обов'язків) юридичних і фізичних осіб, та академічній/освітній, як наявність знань, досвіду в будь-якій галузі, обізнаності з чим-небудь. Це свідчить про інтегральний характер цього критерію якості освіти, котрий характеризує співвідношення між кваліфікаційним рівнем, що здобутий відповідно до стандартів вищої освіти, та конкурентоспроможністю.

Висновки. Під час дослідження доведено, що компетентність (компетентності) є центральним елементом дефініції «кваліфікація», що визначає її зміст: формальні критерії (знання, вміння, практичні навички, способи мислення, професійні, світоглядні та громадянські якості, морально-етичні цінності), котрі покладені в основу оцінювання рівня підготовленості, ступеня придатності випускника вищого навчального закладу, зокрема медичного або фармацевтичного, до певного виду роботи за спеціальністю або подальшого навчання чи особистісного розвитку.

Ключові слова: фармацевтична освіта, професійна компетентність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 112–115

Компетентности: категориальный аппарат высшего фармацевтического образования

И. Н. Алексеева

Несмотря на всю институциональную значимость в законодательстве о высшем образовании правовой категории «квалификация» как результата официального оценивания и признания образования, следует также отметить, что её артикуляция в Законе Украины «О высшем образовании» является не конечной/исчерпывающей, а отсылочной.

Цель работы – изучение содержания этой категории, а также (для её полного, глубокого понимания) выяснение дополнительных толкований понятия «компетентности», которым в общем виде обозначено содержание квалификации.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели исследования использовались следующие основные методы: библиографический, лингвистический, содержательно-правовой и сравнительно-правовой. В частности, проанализировано состояние нормативно-правового определения понятия «компетентности» современного специалиста и их роль в высшем образовании и обосновано, что вообще дефиниция «компетентность» – это интегрированная готовность/способность специалиста к целостной деятельности по решению практических задач соответствующего квалификационного уровня (в работе, образовании или личностном развитии).

Результаты. В ходе исследования дополнительно доказана важность выяснения сущности и содержания компетентности как критерия качества образования для подготовки будущих медицинских и фармацевтических работников. Подчёркнуто, что общие энциклопедические источники и национальные нормативно-правовые акты и международные официальные документы содержат трактовки дефиниций «компетентность/компетентности/компетентный» в двух плоскостях, а именно: профессиональной, как круг полномочий (прав и обязанностей) юридических и физических лиц, и академической/образовательной, как наличие знаний, опыта, любой осведомлённости о чём-нибудь. Это свидетельствует об интегральном характере этого критерия качества образования, характеризующего соотношение между квалификационным уровнем, полученным в соответствии со стандартами высшего образования, и конкурентоспособностью.

Выводы. В ходе исследования доказано, что компетентность (компетентности) является центральным элементом дефиниции «квалификация», что определяет её содержание: формальные критерии (знания, умения, практические навыки, способ мышления, профессиональные, мировоззренческие и гражданские качества, морально-этические ценности), положенные в основу оценки уровня подготовленности, степени пригодности выпускника высшего учебного заведения (в том числе медицинского или фармацевтического) к определённому виду работы по специальности или дальнейшему обучению, или личностному развитию.

Ключевые слова: фармацевтическое образование, профессиональная компетентность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 112–115

Competence: the categorical apparatus of higher pharmaceutical education

I. M. Alyeksyeyeva

Despite the institutional importance of the law on higher education legal category of “qualification”, as a result of a formal assessment and recognition of education, it should be also noted that in its articulation of the Law of Ukraine “On higher education” is not the ultimate/exhaustive, and referential.

Purpose – to study the content of this category, as well as for its full and deep understanding, and also the elucidation of additional interpretations of the concept of competence, which generally indicates the content of the qualification.

Materials and methods. To achieve the purpose of the study, the following basic methods have been used: bibliographic, linguistic, legal and content-rather-legal. In particular, the regulatory definition of “competence” of the modern professional and their role in higher education have been analyzed, and it has been proved that general definition of competence – is an integrated readiness/professional capacity for holistic efforts to solve practical problems of the corresponding qualification level (in the work, education or personal development).

Results. The study is further proof of the importance of finding the essence and content of competence as a criterion of quality education for the training of future medical and pharmaceutical workers. It was emphasized that the general encyclopedic sources and national regulations and international official documents contain the interpretation of the definitions of “competence/competence/competence/competent” in two planes, namely professional, like a circle of powers (rights and obligations), legal entities and individuals; and the academic/educational, as the availability of knowledge and experience to anyone, with anything awareness.

Conclusions. The study proved that the competence is a central element of the definition of “qualification” that determines its contents – formal criteria (knowledge, abilities, skills, ways of thinking, professional, philosophical and civic qualities, moral and ethical values), put the basis for assessing the level of preparedness, fitness degree graduate institution of higher education (including medical or pharmaceutical) to a certain type of professional work or further training or personal development.

Key words: education, pharmacy, professional competence.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 112–115

Незважаючи на всю інституціональну значущість у законодавстві про вищу освіту правової категорії «кваліфікація» як результату офіційного оцінювання та визнання освіти, слід також відзначити, що її артикуляція в Законі України «Про вищу освіту» є не кінцевою/вичерпною, а відсильною, бо для її повного, глибокого розуміння потребується додаткове тлумачення поняття компетентності, яким у загальному вигляді позначено зміст кваліфікації.

Мета роботи

Науково-аналітичне дослідження за національним законодавством і міжнародними актами з вищої освіти поняття «компетентності», що є змістом кваліфікації та результатом освіти/навчання.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження базувалось на аналізі банку нормативно-правових актів Верховної Ради України «Законодавство України», міжнародних актів з питань Болонського процесу й енциклопедичних джерел.

Методи дослідження – бібліографічний, лінгвістичний, змістовно-правовий та порівняльно-правовий.

Результати та їх обговорення

Як убачається, у Законі термін «компетентності» застосований, крім раніше аналізованих базових понять «вища освіта» (ст. 1, п. 1, п/п 5) та «кваліфікація» (ст. 1, п. 1, п/п 12), в артикуляції інших понять, зокрема:

– результати навчання – сукупність знань, умінь, навичок, інших компетентностей, що набуті особою в процесі навчання за певною освітньо-професійною, освітньо-науковою програмами, котрі можна ідентифікувати, кількісно оцінити та виміряти (ст. 1, п. 1, п/п 19);

якість вищої освіти – рівень здобутих особою знань, умінь, навичок, інших компетентностей, що показує її компетентність відповідно до стандартів вищої освіти (ст. 1, п. 1, п/п 23) [1].

Наприклад, деякі енциклопедичні визначення поняття «компетенція/компетентність/компетентності»:

– компетенція (лат. *competentia* – відповідність, узгодженість, від *competere* – взаємно прагнути, відповідати, підходити) – сукупність встановлених в офіційній – юридичній чи неюридичній – формі прав та обов’язків, тобто повноважень будь-якого органу або посадової особи, які визначають можливості цього органу або посадової особи ухвалювати обов’язкові до виконання рішення, організовувати та контролювати їхнє виконання, вживати у необхідних випадках заходи відповідальності тощо [2];

– компетенція (от лат. *compeo* – досягаю; відповідаю, підхожу) – 1) коло повноважень, що надані законом, статутом або іншим актом конкретному органу або посадовій особі; 2) знання, досвід у тій чи іншій галузі [3];

– компетенція – 1) добра обізнаність із чим-небудь; 2) коло повноважень якої-небудь організації, установи або особи [4];

– компетентність/компетентності – властивість за знанням «компетентний» [4];

– компетентний – 1) той, хто має достатні знання в якій-небудь галузі; з чим-небудь добре обізнаний; тямущий; 2) який ґрунтується на знанні; кваліфікований; 3) який має певні повноваження; повноправний, повновладний [4];

Визначення поняття «компетентність» за національним законодавством та іншими офіційними актами:

компетентність – динамічна комбінація знань, умінь і практичних навичок, способів мислення, професійних, світоглядних і громадянських якостей, морально-етичних цінностей, котра визначає здатність особи успішно здійснювати професійну та подальшу навчальну діяльність та є результатом навчання на певному рівні вищої освіти (ст. 1, п. 1, п/п 13, Закон) [1];

– компетентність – здатність особи до виконання певного виду діяльності, що виявляється через знання, розуміння, вміння, цінності, інші особисті якості (Національна рамка кваліфікацій) [5];

– компетентність – необхідні обсяг і рівень знань і досвіду у певному виді діяльності (Галузевий стандарт освіти з напрямку «Туризм») [6];

– компетентність – набута у процесі навчання інтегрована здатність особистості, котра складається зі знань, досвіду, цінностей і ставлення, що можуть цілісно реалізовуватися на практиці (Державний стандарт початкової загальної освіти) [7];

– компетентність – результат навчання на певному рівні вищої освіти військового фахівця, інтегральний показник якості його підготовки, що характеризується ступенем здатності (готовності) до застосування сформованих знань, умінь, навичок, способів мислення, професійних, світоглядних і громадянських якостей, морально-етичних цінностей, постійного самовдосконалення під час виконання ним службових функцій у звичайних та екстремальних умовах на посаді за призначенням («Положення про особливості організації освітнього процесу у вищих військових навчальних закладах Міністерства оборони України...») [8];

– компетентності – знання, розуміння, вміння, цінності, інші особисті якості, які набуває та/або здатна продемонструвати особа після завершення навчання (Національна рамка кваліфікацій) [5].

У міжнародних офіційних актах артикуляція цього ж поняття має такий зміст:

– компетентність – доведена здатність використовувати знання, навички та особисті, соціальні та/або методологічні здібності для праці або навчання в відповідній ситуації чи професійного та особистісного розвитку (Європейська рамка кваліфікацій для навчання впродовж усього життя – EQF LLL) [9].

Як убачається, загальні енциклопедичні джерела та національні нормативно-правові акти й міжнародні офіційні документи містять трактування дефініцій «компетенція/компетентність/компетентності/компетентний» у двох площинах, а саме: професійній, як коло повноважень (прав та обов'язків) юридичних і фізичних осіб, та академічній/освітній, як наявність знань, досвіду в будь-якій галузі, обізнаності з чим-небудь.

Щодо окремих аспектів артикуляції дефініцій, котрі проаналізовані у цій статті, вважаємо дещо некоректним, на нашу думку, застосування в них такого кваліфікуючого елемента як «досвід», котрий є в Галузевому стандарті освіти з напрямку «Туризм» і Державному стандарті початкової загальної освіти. У цих випадках доцільно було б указати «навички», зважаючи на вік і статус осіб, яких це стосується.

Поряд з тим, вважаємо, що найточніше (у стислій формі) відбито суть «компетентності» в дефініції Державного стандарту початкової загальної освіти: «інтегрована здатність особистості» цілісно реалізовувати на практиці набуті у процесі навчання знання, досвід, цінності та ставлення. Саме таке бачення доцільно б імплементувати в інші офіційні документи, бо орієнтує на нові для національної освіти прин-

ципи навчального процесу: 1) міждисциплінарні зв'язки; 2) комплексну здатність особи, яка навчається, до практичного вирішення окреслених завдань, а не простої суми знань.

Також заслуговує на увагу визначення «інтегральний показник якості підготовки», що застосований у дефініції «Положення про особливості організації освітнього процесу у вищих військових навчальних закладах Міністерства оборони України», як співвідношення між якістю освіти та конкурентоспроможністю.

Якщо опустити певні відмінності у стилістиці та побудові дефініцій «компетенція/компетентність/компетентності» за різними національними та міжнародними нормативними/офіційними джерелами, то підійшли до висновку, що їхня сутність полягає в такому:

– це – інтегрована готовність/здатність фахівця до цілісної діяльності з вирішення практичних завдань відповідного кваліфікаційного рівня (у роботі, освіті або особистісному розвитку);

– основана на комбінованих знаннях, уміннях, навичках та інших ознаках, способах мислення, громадянських цінностях та особистісних якостях, що сформовані в результаті освіти/навчання на певному рівні;

– це – інтегральний показник якості освіти/навчання, що характеризує співвідношення між отриманим кваліфікаційним рівнем та конкурентоспроможністю.

Висновки

1. Компетентність/компетентності є центральним елементом дефініції «кваліфікація», що визначає її зміст: формальні критерії (знання, вміння, практичні навички, способи мислення, професійні, світоглядні та громадянські якості, морально-етичні цінності), котрі покладені в основу оцінювання рівня підготовленості, ступеня придатності випускника вищого навчального закладу до певного виду роботи за спеціальністю або подальшого навчання чи особистісного розвитку.

2. Одночасно компетентність є інтегральним показником якості освіти, котрий характеризує співвідношення між кваліфікаційним рівнем, що здобутий відповідно до стандартів вищої освіти, та конкурентоспроможністю.

Перспективи подальших досліджень. Дефініцію «компетентність» (у контексті вищої освіти) пропонується:

1. Доповнити визначенням «інтегрована здатність особистості», що слугувало б нормативною основою для єдиного, одночасного впровадження міждисциплінарних зв'язків в організацію навчального процесу. Це, вважаємо, стало б одним з основоположних чинників формування різнобічно підготовленого фахівця, який здатен самостійно ухвалювати рішення в нестандартних ситуаціях. Саме такою є одна з базових кваліфікаційних вимог Європейських стандартів вищої освіти, що покликана забезпечити належну конкурентоспроможність фахівця на міжнародному ринку праці.

2. Уніфікувати на підставі дефініції Закону України «Про вищу освіту», що усунуло б міжрівневі та міжгалузеві неоднозначності в розумінні, трактуванні та застосуванні цієї дефініції.

Список літератури

- [1] Про вищу освіту. Верховна Рада України; Закон від 01.07.2014 № 1556-VII // Відомості Верховної Ради. – 2014. – №37–38. – Ст. 2004 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Find>.
- [2] Великий енциклопедичний юридичний словник / гол. ред. Ю.С. Шемшученко. – К. : Юридична думка, 2007. – С. 373.
- [3] Советский энциклопедический словарь, издание четвертое, исправленное и дополненное / гл. ред. А.М. Прохоров. – М. : Советская Энциклопедия, 1989. – С. 621.
- [4] Великий тлумачний словник сучасної української мови / гол. ред. В.Т. Бусел. – К. ; Ірпінь : Перун, 2001. – С. 445.
- [5] Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національної рамки кваліфікацій» від 23.11.2011 р. №1341 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/main>.
- [6] Наказ МОН України «Про затвердження складових галузевих стандартів вищої освіти з напрямку 0504 “Туризм”» від 14.06.2004 р. №476. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0863-04>.
- [7] Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державного стандарту початкової загальної освіти» від 20.04.2011 р. №462 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/462-2011-п>.
- [8] Наказ Міноборони України «Про затвердження Положення про особливості організації освітнього процесу у вищих військових навчальних закладах Міністерства оборони України та військових навчальних підрозділах вищих навчальних закладів України» від 20.07.2015 р. №346 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1126-15>.
- [9] Recommendation of the European parliament and of the council of 23 April 2008 on the establishment of the European Qualifications Framework for lifelong learning (Text with EEA relevance) (2008/C 111/01) // 6.5.2008 EN Official Journal of the European Union C 111/1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ecvet-team.eu/en/system/files/documents/2874/eqf-recommendation.pdf>.
- References**
- [1] Zakon Ukrainy «Pro vyshchu osvitu» vid 1 lypnia 2014 roku №1556-VII [Law of Ukraine On Higher Education. 2014, July, 1, №1556-VII]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady*, 37–38, 2004. Retrieved from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Find> [in Ukrainian].
- [2] Shemshuchenko, Yu. S. (Ed.). (2007). *Velykyi entsyklopedychnyi yurydychnyi slovnyk [Great Encyclopedic Dictionary of Law]*. Kyiv: Yurydychna dumka [in Ukrainian].
- [3] Prokhorov, A. M. (Ed.). (1989). *Soveckij e'nciklopedicheskij slova'r, izdanie chetvertoe, ispravlennoe i dopolnennoe [Soviet Encyclopedic Dictionary, fourth edition, revised and enlarged]*. Moscow: Soveckaya e'nciklopediya [in Russian].
- [4] Busel, V. T. (Ed.). (2001). *Velykyi tлумachnyi slovnyk suchasnoi ukrainskoi movy [Great Dictionary of Modern Ukrainian]*. Kyiv ; Irpin: Perun [in Ukrainian].
- [5] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia Natsionalnoi ramky kvalifikatsii» vid 23 lystopada 2011 roku №1341 [Cabinet of Ministers of Ukraine On Approval of the National Qualifications Framework. 2011, November, 23, №1341]. Retrieved from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/main> [in Ukrainian].
- [6] Nakaz Ministerstva osvity i nauky Ukrainy «Pro zatverdzhennia skladovykh haluzevykh standartiv vyshchoi osvity z napriamu 0504 “Turizm”» vid 14 chervnia 2004 roku №476 [Order of Ministry of Education and Science of Ukraine «On Approval of the components industry standards of higher education in the direction 0504 “Hiking”». 2004, June 14, №476]. Retrieved from <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0863-04>. [in Ukrainian].
- [7] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia Derzhavnogo standartu pochatkovoї zahalnoi osvity» vid 2 kvitnia 2011 roku №462 [Cabinet of Ministers of Ukraine On approval of the State standard of primary education. 2011, April, 2, №462]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/462-2011-п> [in Ukrainian].
- [8] Nakaz Minoborony Ukrainy «Pro zatverdzhennia polozhennia pro osoblyvosti orhanizatsii osvitnoho protsesy u vyshchykh viiskovykh navchalnykh zakladakh Ministerstva oborony Ukrainy ta viiskovykh navchalnykh pidrozdilakh vyshchykh navchalnykh zakladiv Ukrainy» vid 20 lypnia 2015 roku №346 [Order of the Ministry of Defense of Ukraine On Approval of the features of the educational process in the higher military educational institutions of the Ministry of Defense of Ukraine and military training units of higher educational institutions of Ukraine. 2015, Juli, 20, №346]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1126-15> [in Ukrainian].
- [9] Recommendation of the European parliament and of the council of 23 April 2008 on the establishment of the European Qualifications Framework for lifelong learning (Text with EEA relevance) (2008/C 111/01) // 6.5.2008 EN Official Journal of the European Union C 111/1. Retrieved from: <http://www.ecvet-team.eu/en/system/files/documents/2874/eqf-recommendation.pdf>.

Відомості про автора:

Алексеева І. М., канд. фарм. наук, доцент каф. управління й економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Алексеева И. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about the author:

Alyeksyeveva I. M., Ph.D., Associate Professor, Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: zapgur@ukr.net.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 15.09.2016

Після доопрацювання / Revised: 24.10.2016

Прийнято до друку / Accepted: 27.11.2016



УДК: 615.26:615.015.35

DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93456

В. Л. Карбовський¹, І. А. Шевчук¹, О. В. Куркіна¹, Т. Є. Маковська²

Дослідження гострої токсичності препарату Дермабін

¹ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»», м. Біла Церква, Україна,²Головний військовий медичний госпіталь, м. Київ, Україна

Проблема вдосконалення терапії хворих на псоріаз і псоріатичний артрит залишається однією з найактуальніших у сучасній дерматології, незважаючи на чималу кількість доступних і на появу нових засобів лікування.

Мета роботи – з'ясувати безпечність застосування препарату Дермабін в експериментах на тваринах.

Матеріали та методи. Гостру токсичність препарату Дермабін визначали на 40 статевозрілих лабораторних мишах і 40 статевозрілих лабораторних щурах обох статей за умов одноразового нашкірного нанесення в дозі 3300 мг/кг (у перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 1,65 мг/кг, салицилової кислоти – 100 мг/кг) або одноразового внутрішньошлункового введення в дозі 20000 мг/кг (у перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 10 мг/кг, салицилової кислоти – 600 мг/кг). Оцінювання дії препарату, що досліджували, здійснили за такими показниками: а) летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); б) оцінювання проявів токсичності (щодня), включаючи оцінювання зовнішнього вигляду області нанесення (наявність подразнення, гіперемії, набряку); в) динаміка зміни маси тіла (у вихідному стані на 4, 7 і 14 добу після нанесення); г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (14 доба).

Результати. Встановили, що при одноразовому нашкірному нанесенні або внутрішньошлунковому введенні мазь Дермабін не призводить до загибелі щурів і мишей, не впливає на приріст маси тіла, інтегративні показники функціонального стану лабораторних тварин, а також відносну масу внутрішніх органів, що свідчить про відсутність значущої токсичної дії цього лікарського засобу.

Висновки. Результати досліджень вказують, що ЛД₅₀ для препарату Дермабін при нашкірному нанесенні та внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам перебуває за межами 15000 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин, препарат Дермабін належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Ключові слова: псоріаз, дерматоз, Дермабін, гостра токсичність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 116–120

Исследование острой токсичности препарата Дермабин

В. Л. Карбовский, И. А. Шевчук, О. В. Куркина, Т. Е. Маковская

Проблема совершенствования терапии больных псориазом и псориатическим артритом остаётся одной из наиболее актуальных в современной дерматологии, несмотря на значительное количество доступных и появление новых средств лечения.

Цель работы – выяснить безопасность применения препарата Дермабин в экспериментах на животных.

Материалы и методы. Острую токсичность препарата Дермабин определяли на 40 половозрелых лабораторных мышах и 40 половозрелых лабораторных крысах обоего пола при однократном накожном нанесении в дозе 3300 мг/кг (в пересчёте на действующие вещества: бетаметазона – 1,65 мг/кг, салициловой кислоты – 100 мг/кг) или одноразовом внутривентральном введении в дозе 20000 мг/кг (в пересчёте на действующие вещества: бетаметазона – 10 мг/кг, салициловой кислоты – 600 мг/кг). Оценку воздействия исследуемого препарата проводили по следующим показателям: а) летальность (сроки гибели животных в каждой группе, ежедневно); б) оценка проявлений токсичности (ежедневно), включая оценку внешнего вида области нанесения (наличие раздражения, гиперемии, отёка); в) динамика изменения массы тела (в исходном состоянии, на 4, 7 и 14 сутки после нанесения); г) макроскопия внутренних органов, массовые коэффициенты внутренних органов у крыс (14 сутки).

Результаты. Установлено, что при однократном наружном нанесении или внутривентральном введении мазь Дермабин не приводит к гибели крыс и мышей, не влияет на прирост массы тела, интегративные показатели функционального состояния лабораторных животных, а также относительную массу внутренних органов, что свидетельствует об отсутствии значимого токсического действия этого лекарственного средства.

Выводы. Результаты проведённых исследований указывают на то, что ЛД₅₀ для препарата Дермабин при наружном нанесении и внутривентральном введении крысам и мышам находится за пределами 15000 мг/кг. Согласно токсикологической классификации веществ препарат Дермабин относится к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества.

Ключевые слова: псориаз, дерматоз, Дермабин, острая токсичность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 116–120

Acute toxicity study of Dermabin

V. L. Karbovskyy, I. A. Shevchuk, O. V. Kurkina, T. Ye. Makovska

The problem of improving the therapy of patients with psoriasis and psoriatic arthritis still remains to be one of the most pressing in the up-to-date dermatology, despite a considerable number of the available and newly appeared medications.

The aim of research. The purpose of our study was to explore the safety of Dermabin use in experiments on animals.

Materials and methods. The studies of drug Dermabin acute toxicity under the conditions of its single epicutaneous application at a dose of 3300 mg/kg (betamethasone – 1.65 mg/kg, salicylic acid – 100 mg/kg) or single intragastric administration at a dose of 20000 mg/kg

(betamethasone – 10 mg/kg, salicylic acid – 600 mg/kg) were carried out on 40 sexually mature rats of both sexes and 40 sexually mature mice of both sexes. The effect of drug Dermabin was evaluated by the following indicators: a) lethality (term animal deaths in each groups, daily); b) toxicity (daily), including irritation, edema and hyperemia in the area of application; c) body weight changes (days 0, 4, 7 and 14); d) macroscopic examination of innards and calculation of their mass coefficients (14 days).

Results. The study results showed that both during the epicutaneous application and intragastric administration of drug Dermabin, signs of intoxication in rats and mice were not revealed. The application of drug Dermabin has no effect on body weight dynamics, integrative indicators of functional status of the animals and a relative mass of their innards.

Conclusions. The study shows that LD_{50} for Dermabin drug while epicutaneously application and intragastrically administration to rats and mice is beyond the limits of 15000 mg/kg. According to toxicological classification of substances, drug Dermabin belongs to V class of toxicity – practically nontoxic substances.

Key words: psoriasis, dermatosis, Dermabin, acute toxicity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 116–120

Натепер проблема лікування хронічних дерматозів набуває особливого науково-практичного та соціального значення в зв'язку зі збільшенням кількості хворих, їхньою соціальною дезадаптацією, резистентністю окремих клінічних форм до терапії. Псоріаз – одне з найпоширеніших захворювань шкіри: на нього страждають від 2 до 7% населення земної кулі, при цьому поширеність захворювання змінюється залежно від етногенезу та географічного положення популяції [1]. Незважаючи на численні дослідження вітчизняних і закордонних учених, багато аспектів етіології та патогенезу псоріазу досі залишаються нез'ясованими.

В одній із сучасних концепцій патогенезу псоріазу центральне місце належить прозапальним цитокинам і хемокінам, а також взаємодії цих білків із молекулами адгезії на тканинно-специфічних лімфоцитах [2]. Як і при інших запальних захворюваннях, залучення лейкоцитів в епідерміс відбувається в кілька послідовних етапів при взаємодії цитокинів, хемокінів і рецепторів адгезії [3]. Прозапальні цитокини запускають виділення молекул адгезії ендотеліальними клітинами і кератиноцитами, що призводить до їхньої взаємодії з лейкоцитами, котрі виходять із судинного русла в області запалення з подальшою міграцією в епідерміс [4]. Крім того, в каскаді запальних реакцій, що зумовлені прозапальними цитокинами, багатьма дослідженнями доведена важлива роль фактора некрозу пухлин α . Ключова роль цього фактора також підтверджується ефективністю лікарських препаратів, що блокують його виділення [5]. Крім медіаторів, що беруть участь в залученні та активації лейкоцитів, при псоріазі залучені інші субстанції, зокрема субстанція Р та фактор росту нервів [6].

Метою терапевтичного втручання під час псоріазу є зниження вираженості запального процесу шляхом зменшення числа активованих лімфоцитів у дермі та епідермісі, відновлення нормальних параметрів проліферації та диференціювання кератиноцитів, усунення причин, чинників, що сприяють персистенції системних метаболічних і запальних ендотоксикаційних проявів. Цим вимогам найкраще відповідають глюкокортикостероїдні гормони, котрі гальмують накопичення лейкоцитів, вивільнення лізосомальних ферментів у вогнищі запалення, пригнічують фагоцитоз, зменшують судинно-тканинну проникність, запобігають утворенню

запального набряку [7].

Під час захворювань із вираженими порушеннями кератинізації (різні форми псоріазу, екземи, себорейного дерматиту) значно підвищується ефективність терапії топічними стероїдами в комбінації з кератолітичними засобами, зокрема саліциловою кислотою. Комбіновані препарати кортикостероїдів і саліцилової кислоти надають більш виражену терапевтичну дію при псоріазі, ніж кожен препарат окремо. Саліцилова кислота виявляє кератолітичну дію на рівні рогового шару епідермісу, а кортикостероїд проникає у глибші шари шкіри, пригнічує синтез прозапальних цитокинів і знижує проникність судинної стінки в поверхневих судинах дерми [8]. При цьому швидкість усмоктування топічних глюкокортикостероїдів залежить від лікарської форми (мазь, крем, лосьйон) і від ліпофільності. Чим вона вища, тим більша концентрація гормону у клітинах шкіри та менша у крові. Мазь Дермабін (виробництво ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»), містить саліцилову кислоту та бетаметазону дипропіонат, котрий належить до фторованих глюкокортикостероїдів тривалої дії. Успішна розробка та впровадження в лікарську практику нових препаратів потребує ретельних доклінічних токсикологічних досліджень.

Мета роботи

З'ясувати безпечність застосування препарату Дермабін в експериментах на тваринах.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження токсикологічних характеристик препарату Дермабін (ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», Україна, м. Біла Церква, мазь у тубах по 15 г, 1 г якої містить бетаметазону дипропіонат еквівалентно 0,5 мг бетаметазону та кислоту саліцилову 30 мг) здійснені згідно з наказом МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про погодження матеріалів Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [9].

Гостру токсичність препарату Дермабін визначали на 40 білих статевозрілих щурах обох статей масою 170–230 г і 40 білих статевозрілих мишах обох статей масою 17–23 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію. Після

попереднього 10-денного карантину експериментальних щурів і мишей методом рандомізації поділили на групи:

перша – тварини, яким одноразово на шкірно наносили мазь Дермабін у дозі 3300 мг/кг (n=20, по 10 тварин кожного виду);

друга – контроль, яким одноразово на шкірно наносили вазелін (мазь у тубах по 30 г виробництва ПАТ «Фіто-фарм», Україна) (n=20, по 10 тварин кожного виду);

третя – щури та миші, яким одноразово внутрішньошлунково вводили досліджуваний препарат у розплавленому вигляді в дозі 20000 мг/кг (n=20, по 10 тварин кожного виду);

четверта – контроль, тваринам одноразово внутрішньошлунково вводили відповідні об'єми вазеліну в розплавленому вигляді (n=20, по 10 тварин кожного виду).

Для вивчення гострої токсичності лікарських засобів для зовнішнього застосування за такого введення, що забезпечував би системну дію препарату, мазь Дермабін вводили одноразово внутрішньошлунково [10]. Для нашкодження нанесення у тварин першої та другої груп за добу до досліду вистригали шерсть на бічній поверхні тіла так, щоб площа нанесення становила 10% загальної поверхні. Оскільки раніше здійснені дослідження гострої токсичності аналогічного препарату Діпросалік на щурах і кролях (у дозах до 3300 мг/кг і до 20000 мг/кг) не виявили ознак токсичної дії комбінації бетаметазону дипропіонат + саліцилова кислота, а також не призводили до загибелі лабораторних тварин [11], нашкодження нанесення досліджуваного препарату проводили в дозі 3300 мг/кг (або в перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 1,65 мг/кг, саліцилової кислоти – 100 мг/кг), а внутрішньошлункове введення – в максимальній дозі 20000 мг/кг

(або в перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 10 мг/кг, саліцилової кислоти – 600 мг/кг).

Протягом 14 днів після введення речовин щоденно спостерігали за тваринами для реєстрації наявності клінічних ознак токсичності та загибелі. Оцінювання дії препарату, що досліджували, здійснювали за показниками: а) летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); б) оцінювання проявів токсичності (щодня), включаючи оцінювання зовнішнього вигляду області нанесення (наявність подразнення, гіперемії, набряку); в) динаміка зміни маси тіла (у вихідному стані, на 4, 7 і 14 добу після нанесення); г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (14 доба) [10].

Після завершення дослідження на 14 добу експерименту тварини піддавали евтаназії методом цервікальної дислокації.

Результати статистично опрацьовані за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft, USA), використовуючи t-критерій Стьюдента [12]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що як після нашкодження нанесення, так і після внутрішньошлункового введення препарату Дермабін ознак інтоксикації в щурів і мишей не виявили: тварини були охайними, активними, реагували на світлові та звукові подразники, процеси сечовиділення та дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігалось, рефлекторну збудливість збережено. Споживання води та їжі у дослідних групах не відрізнялось від таких у контрольних. Загибелі

Таблиця 1. Показники летальності тварин (на 14 добу) після одноразового нашкодження або внутрішньошлункового (в/ш) застосування препарату Дермабін

| Препарат, шлях введення | Доза речовини, мг/кг | Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі | |
|-------------------------|----------------------|---|--------|
| | | щури | миші |
| Дермабін, нашкодження | 3300 | 0 / 10 | 0 / 10 |
| Вазелін, нашкодження | – | 0 / 10 | 0 / 10 |
| Дермабін, в/шлунково | 20000 | 0 / 10 | 0 / 10 |
| Вазелін, в/шлунково | – | 0 / 10 | 0 / 10 |

Таблиця 2. Динаміка маси тіла тварин (г) після одноразового нашкодження (н/ш) або внутрішньошлункового (в/ш) застосування препарату Дермабін ($M \pm m$)

| Умови досліду | Термін спостереження | | | |
|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 доба | 4 доба | 7 доба | 14 доба |
| Щури | | | | |
| Дермабін, н/ш | 200,3 ± 5,57 | 204,0 ± 5,50 | 209,2 ± 5,38 | 213,9 ± 5,42 |
| Вазелін, н/ш | 201,5 ± 5,38 | 205,5 ± 5,29 | 210,2 ± 5,18 | 215,5 ± 5,07 |
| Дермабін, в/ш | 200,3 ± 5,19 | 204,1 ± 5,15 | 208,7 ± 5,26 | 213,7 ± 5,22 |
| Вазелін, в/ш | 199,5 ± 5,93 | 203,2 ± 5,95 | 207,7 ± 6,02 | 213,0 ± 5,89 |
| Миші | | | | |
| Дермабін, н/ш | 19,8 ± 0,57 | 20,1 ± 0,53 | 20,9 ± 0,53 | 21,5 ± 0,54 |
| Вазелін, н/ш | 19,8 ± 0,47 | 20,4 ± 0,37 | 21,2 ± 0,44 | 21,6 ± 0,37 |
| Дермабін, в/ш | 19,7 ± 0,52 | 20,1 ± 0,48 | 20,8 ± 0,47 | 21,3 ± 0,47 |
| Вазелін, в/ш | 19,7 ± 0,56 | 20,2 ± 0,49 | 20,7 ± 0,56 | 21,4 ± 0,52 |

Таблиця 3. Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів після одноразового нашкірного (н/ш) або внутрішньошлункового (в/ш) застосування препарату Дермабін (M±m)

| Орган | Умови досліджу | | | |
|----------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| | Дермабін, н/ш | Вазелін, н/ш | Дермабін, в/ш | Вазелін, в/ш |
| Головний мозок | 0,602±0,024 | 0,571±0,022 | 0,627±0,022 | 0,593±0,010 |
| Серце | 0,364±0,006 | 0,369±0,009 | 0,379±0,012 | 0,391±0,016 |
| Легені | 0,723±0,020 | 0,749±0,009 | 0,763±0,025 | 0,731±0,025 |
| Печінка | 3,20±0,097 | 3,44±0,059 | 3,16±0,142 | 3,28±0,120 |
| Селезінка | 0,475±0,022 | 0,464±0,025 | 0,433±0,041 | 0,462±0,028 |
| Нирки | Права | 0,380±0,012 | 0,370±0,012 | 0,373±0,007 |
| | Ліва | 0,378±0,011 | 0,368±0,011 | 0,371±0,008 |

тварин протягом усього періоду спостереження не зареєстрували (табл. 1).

З метою оцінювання токсичної дії препарату Дермабін на організм тварин досліджували зміни маси тіла. Встановили, що динаміка маси тіла щурів і мишей, які одержували досліджуваний препарат, перебувала в межах фізіологічної норми та не відрізнялась за показниками від контрольних груп експериментальних тварин (табл. 2).

Здійснюючи патоморфологічні дослідження, встановили: щури дослідних і контрольних груп були нормальної вгодованості, шерсть охайна, блискуча, щільно прилягає до тіла, без виразок, ділянок облісіння. Регіонарні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. З очей, носа та інших природних отворів виділень не виявлено, шерсть і шкіра в області ануса і піхви чиста, без ознак подразнень. Слизова ротової порожнини блискуча, чиста, без виразок і нальоту, язик необкладений. При розтині не виявлено патологічних змін внутрішніх органів грудної та черевної порожнини, а також головного мозку і його оболонки. Усі органи мають правильне анатомічне розташування, звичайний колір і консистенцію. У паренхіматозних органах не виявлено ознак запалення, порушень кровообігу і трофіки. Слизова оболонка шлунка, а також кишечника

на момент огляду звичайного кольору з властивою рельєфністю без ознак набряків, ерозій і запалення.

Відносна маса внутрішніх органів щурів, яким вводили досліджуваний препарат і вазелін, статистично не відрізнялась за показниками між групами (табл. 3).

Отже, одноразове нашкірне нанесення (в дозі 3300 мг/кг) і внутрішньошлункове введення (в дозі 20000 мг/кг) досліджуваного препарату Дермабін у вигляді мазі, що містить в своєму складі бетаметазону дипропінат і кислоти саліцилової, не призводить до загибелі щурів і мишей, не впливає на приріст маси тіла, інтегративні показники функціонального стану лабораторних тварин, а також відносну масу внутрішніх органів, що свідчить про відсутність значущої токсичної дії цього лікарського засобу.

Висновки

Результати досліджень вказують на те, що ЛД₅₀ для препарату Дермабін при нашкірному нанесенні та внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам перебуває за межами 15000 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин, препарат Дермабін належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Список літератури

- [1] Raychaudhuri S.P. The prevalence of psoriasis in the world / S.P. Raychaudhuri, E.M. Farber // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2001. – Vol. 15(1). – P. 16–17.
- [2] Recent advances in understanding psoriasis / F.C. Eberle, J. Brück, J. Holstein et al. // *F1000Res.* – 2016. – №5.
- [3] Schön M.P. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders / M.P. Schön, T.M. Zollner, W.H. Boehncke // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 951–962.
- [4] Murphy J.E. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity / J.E. Murphy, C. Robert, T.S. Kupper // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 602–608.
- [5] Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis / C.L. Leonardi, J.L. Powers, R.T. Matheson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2014–2022.
- [6] Raychaudhuri S.P. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis / S.P. Raychaudhuri, S.K. Raychaudhuri // *Prog. Brain. Res.* – 2004. – Vol. 146. – P. 433–437.
- [7] Rhen T. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs / T. Rhen, J.A. Cidlowski // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1711–1723.
- [8] Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study / J. Koo, C.A. Cuffie, D.J. Tanner et al. // *Clin. Ther.* – 1998. – Vol. 20. – P. 283–291.
- [9] Наказ МОЗ України «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» від 14.12.2009 р. №944.
- [10] Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- [11] Product Monograph. DIPROSALIC® Lotion and Ointment (Betamethasone Dipropionate and Salicylic Acid). Topical Corticosteroid and Keratolytic. – Merck Canada Inc., Date of Preparation: 07.02.2011. – 16 p.
- [12] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

References

- [1] Raychaudhuri, S. P., & Farber, E. M. (2001) The prevalence of psoriasis in the world. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 15(1), 16–17. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00192.x.

- [2] Eberle, F. C., Brück, J., Holstein, J., Hirahara, K., & Ghoreschi, K. (2016) Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Res.*, 5. doi: 10.12688/f1000research.7927.1.
- [3] Schön, M. P., Zollner, T. M., & Boehncke, W. H. (2003) The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *J. Invest. Dermatol.*, 121, 951–962. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12563.x.
- [4] Murphy, J. E., Robert, C., & Kupper, T. S. (2000) Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest. Dermatol.*, 114, 602–8. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00917.x.
- [5] Leonardi, C. L., Powers, J. L., Matheson, R. T., Goffe, B. S., Zitnik, R., Wang, A., & Gottlieb, A. B. (2003) Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 349, 2014–22. doi: 10.1056/NEJMoa030409.
- [6] Raychaudhuri, S. P., & Raychaudhuri, S. K. (2004) Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis. *Prog. Brain. Res.*, 146, 433–7. doi: 10.1016/S0079-6123(03)46027-5.
- [7] Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005) Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs. *N. Engl. J. Med.*, 353, 1711–23. doi: 10.1056/NEJMra050541.
- [8] Koo, J., Cuffie, C. A., Tanner, D. J., Bressinck, R., Cornell, R. C., DeVillez, R. L., et al. (1998) Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin. Ther.*, 20, 283–91. doi: 10.1016/S0149-2918(98)80091-X.
- [9] Nakaz MOZ Ukrainy “Poriadok provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv” vid 14.12.2009 r. №944. [Order of the Ministry of Health of Ukraine “Realization of medicines’ preclinical study and expertise of medicines’ preclinical study” 14.12.2009. №944]. Retrieved from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>.
- [10] Stefanov, O. V. (Ed) (2001) Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
- [11] (2011) Product Monograph. DIPROSALIC® Lotion and Ointment (Betamethasone Dipropionate and Salicylic Acid). Topical Corticosteroid and Keratolytic. – Merck Canada Inc.
- [12] Rebrova, O. Yu. (2006) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Moscow: Media-Sphera. [in Russian].

Відомості про авторів:

Карбовський В. Л., канд. біол. наук, заст. директора з науки та технологій, ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», м. Біла Церква, Україна.

Шевчук І. А., канд. біол. наук, керівник Департаменту наукових досліджень і розробок, ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», м. Біла Церква, Україна.

Куркіна О. В., канд. біол. наук, Уповноважена особа з якості, ТОВ «Біофарма–Плазма», м. Біла Церква, Україна.

Маковська Т. Є., лікар-кардіолог, НВМКЦ «Головний військовий медичний госпіталь», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Карбовский В. Л., канд. биол. наук, зам. директора по науке и технологиям, ООО «Фармацевтический завод «Биофарма» г. Белая Церковь, Украина.

Шевчук И. А., канд. биол. наук, руководитель Департамента научных исследований и разработок, ООО «Фармацевтический завод «Биофарма», г. Белая Церковь, Украина.

Куркина О. В., канд. биол. наук, Уполномоченное лицо по качеству, ООО «Биофарма–Плазма», г. Белая Церковь, Украина.

Маковская Т. Е., врач-кардиолог, НВМКЦ «Главный военный медицинский госпиталь». г. Киев, Украина.

Information about authors:

Karbovskyy V. L., Ph.D., Deputy Director for Science and Technology, LLC “PP “Biofarma”, Bila Tserkva, Ukraine.

Shevchuk I. A., Ph.D., Head of R&D Department, LLC “PP “Biofarma”, Bila Tserkva, Ukraine.

Kurkina O. V., Ph.D., Authorized Person on Quality LLC “Biofarma-Plazma”, Bila Tserkva, Ukraine.

Makovska T. Ye., cardiologist, Main Military Medical Hospital, Kyiv, Ukraine.

E-mail: publication@biofarma.ua

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 13.09.2016

Після доопрацювання / Revised: 03.10.2016

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2016