

**МОЗ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького
Лабораторія промислової токсикології**

**«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ»**

**Збірник наукових праць
Випуск дев'ятий
Присвячується 95-річчю від Дня народження
професора В.П. Крамаренко**

Львів — 2011 р.

Редакційна колегія збірника "Актуальні проблеми профілактичної медицини":

доктор медичних наук, професор, **Луцик О.Д.** – проректор з наукової роботи, завідувач кафедри гістології та ембріології; головний редактор;

доктор медичних наук, професор **Андрющенко В.П.** – завідувач кафедри загальної хірургії;

доктор медичних наук, професор **Склярів Є.Я.** – завідувач кафедри терапії №1;

доктор медичних наук, професор, чл.кореспондент АМН ВШ України **Гжегоцький М.Р.** – перший проректор з науково-педагогічної роботи, завідувач кафедри нормальної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Гнатейко О.З.** – завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб;

доктор фармацевтичних наук, професор **Калинюк Т.Г.** – професор кафедри технології ліків з курсом промислової фармації;

доктор медичних наук, професор **Смоляр Н.І.** – завідувач кафедри стоматології дитячого віку;

доктор медичних наук, професор **Кузьмінов Б.П.** – завідувач ЦНДЛ і лабораторії промислової токсикології; заступник головного редактора;

кандидат біологічних наук **Зазуляк Т.С.** – ст. н. співробітник лабораторії промислової токсикології;

ПАМ'ЯТІ ВЕЛИКОГО ВЧИТЕЛЯ

*А.Є. Кузьмицька, І.Й. Галькевич, М.М. Кучер,
Н.К. Федущак, С.Ю. Крамаренко
Кафедра токсикологічної та аналітичної хімії
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, м. Львів*



10 березня 1916 року в селі Бережівка Ічнянського району (колишнього Іваницького повіту) Чернігівської області в родині Пилипа Крамаренка народилась дев'ята дитина – син Василь. Через три місяці батька не стало, і матері, наперекір всім негараздам, прийшлося самій піднімати дітей на ноги. З дитинства Василь Крамаренко прагнув до знань, а труднощі тільки загартовували його волю і додавали сил для досягнення мети. В рідному селі Василь Пилипович закінчив семирічну школу і у 1934 році поїхав до Києва продовжувати навчання. Він поступив на робфак при Київському фармацевтичному інституті, з успіхом його закінчив, і в 1935 році був зарахований студентом Київського фармацевтичного інституту. Оскільки тоді ж Київ став столицею України і з Харкова туди переїхало керівництво республіки, фармацевтичний інститут було переведено в Одесу.

У 1939 році почалася Друга світова війна і випускника Одеського фармацевтичного інституту Василя Крамаренка було мобілізовано до лав Червоної Армії. Його призначили начальником аптеки полку 8-ої стрілецької дивізії. У вересні 1939 року дивізія взяла участь у поході Червоної армії в Західну Україну та Білорусію, а у жовтні отримала призначення на Карельський перешийок на війну з Фінляндією. По закінченні війни у квітні 1940 року дивізію передислоковано до Київського військового округу. Однак відпочинок був недовгим – у червні 1940 р. її командування отримало наказ рухатися на Бесарабію та північну Буковину. Згодом дивізія була розміщена у Перемишлі. Там і застала Василя Пилиповича німецько-радянська війна.



З першого дня лейтенант Крамаренко перебував на передовій, працював у підпіллі в тилу у ворога, воював у партизанському загоні, а від 1943 року – знов у діючій армії. Його було призначено начальником медичного забезпечення шпиталів 38-ї армії 4-го Українського фронту. Бойовий шлях Василя Пилиповича Крамаренка в складі 38-ї армії проліг через Київ, Вінницю, Кам'янець-Подільський, Тернопіль, Львів, Перемишль, Жешув, Краків, Хожув, Бельсько, Кенти, Освенцім, Ратибор, Моравську Остраву, Оломоуц, Подубіцу і Прагу, де він і зустрів травень 1945 року. За бойові заслуги Василя Пилиповича нагородили орденом Червоної Зірки, орденом Вітчизняної Війни I ступеня, медалями «За відвагу», «За визволення Моравської Острави», «За перемогу над Німеччиною» та багатьма іншими відзнаками.



Після закінчення війни в 1946 році В.П. Крамаренко поступив до аспірантури на кафедрі фармацевтичної хімії Київського інституту вдосконалення провізорів. Його учителем став академік Яків Анатолійович Фіалков (1895-1959), який сприяв його становленню як ученого, починаючи з перших кроків у науці. Все своє життя Василь Пилипович з повагою і вдячністю згадував про нього. По закінченні аспірантури в 1947 році В. П. Крамаренка скерували на роботу до Львівського державного медичного інституту, де він пропрацював усе своє життя, спочатку як асистент кафедри судової хімії (у 1947–1948 роках), а з 1948 року як завідувач цієї кафедри. Цю посаду він займав до 1987 року.

Спочатку на кафедрі працювали лише 2 наукові співробітники: В.П. Крамаренко, як завідувач, та асистент В.Т. Позднякова. У повоєнні роки на факультет прийшло багато молодих викладачів, які з завзяттям приступили до наукових досліджень, почав формуватися науково-педагогічний потенціал фармацевтичного факультету. Починаючи з 1949 року, проводилися захисти дисертацій на здобуття наукових ступенів докторів та кандидатів наук.



У 1950 році у Києві В.П. Крамаренко захистив дисертацію на тему: «Кількісне визначення алкалоїдів за функціональними групами» і йому було присвоєно науковий ступінь кандидата фармацевтичних наук. В 1951 р. йому присвоєно наукове звання доцента.

У 1953 році до кафедри судової хімії приєднали курс аналітичної хімії, який до тих пір викладали на кафедрі загальної та неорганічної хімії. За рахунок цього значно збільшився штат співробітників кафедри, розширилася і стала потужнішою матеріальна база. Прийшли молоді викладачі О.А. Акопян, Б.І. Швидкий, С.І. Баїк, З.С. Рокач. Колектив кафедри приділяв багато уваги організації навчального процесу, лабораторним практикумам з якісного та кількісного аналізу, опрацюванню курсу лекцій з аналітичної хімії. Поглиблюється вивчення курсу судової хімії завдяки розширенню тематики лабораторних робіт та лекцій. Під керівництвом Василя Пилиповича молоді науковці почали виконувати дисертаційні роботи.



У ті роки на фармацевтичному факультеті працювали талановиті вчені та педагоги М.М. Туркевич, С.П. Міскіджян, В.Т. Позднякова, Б.А. Собчук, М.П. Яворський, О.І. Журбін, О.В. Владзімірська, Р.М. Піняжко, І.Р. Гнідець, В.Г. Зубенко та інші. Вони розвивали власні напрямки наукових досліджень, з яких формувались наукові школи. Василь Крамаренко також продовжував розвиток власного наукового напрямку. Професор Микола Туркевич був науковим консультантом його докторської дисертації і В.П. Крамаренко називав професора Миколу Туркевича своїм вчителем. Міцна дружба, наукова співпраця та товариські стосунки зв'язували цих двох видатних вчених протягом усього життя.

Дисертацію на тему: «Виділення і кількісне визначення алкалоїдів в судово-хімічному аналізі» Василь Пилипович захистив у 1963 році в Москві, отримавши науковий ступінь доктора фармацевтичних наук. Після цього йому присвоєно вчене звання професора.

У 1965 році курс судової хімії, що його викладали у фармацевтичних вищих навчальних закладах, перейменували на курс токсикологічної хімії. У цей період на кафедрі працювали 8 наукових співробітників: професор

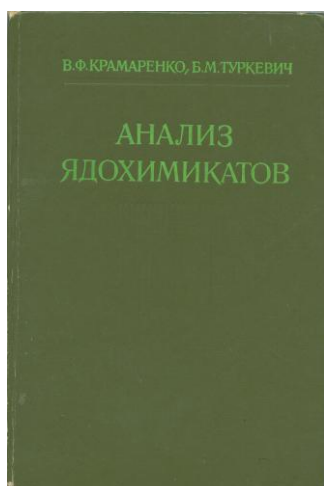
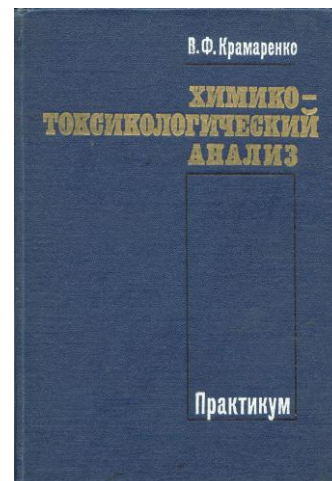
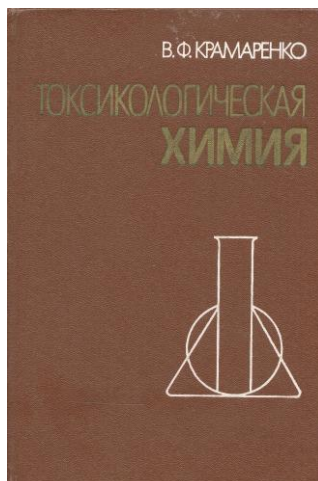
В.П. Крамаренко (завідувач), доценти Б.І. Швидкий, О.А. Акопян, асистенти В.І. Попова, Д.Ю. Роговський, З.С. Рокач, С.І. Баїк, О.М. Щербина, навчалися аспіранти О.С. Квач, В.Л. Базарний, Е.М. Бісенбаєв, В.Є. Даукша. Старші лаборанти М.М. Туркевич, Л.І. Баб'як і Р.В. Горак активно допомагали в організації навчального процесу.

У 1951 році Василь Пилипович був призначений деканом фармацевтичного факультету і працював на цій посаді до 1965 р. За час його роботи в медінституті підготовлено близько 6 тисяч провізорів. Більшість із них добре пам'ятає висококваліфікованого талановитого вченого, вимогливого, розумного, уважного і турботливого педагога. Студенти тих років із повагою і теплотою називали поміж собою свого декана «Батя».



Упродовж 1965-1967 років В.П. Крамаренко працював на посаді проректора з навчальної роботи, це давало йому змогу використати свій педагогічний досвід у організації навчання студентів та удосконалення навчального процесу на кафедрах ЛДМІ.

Наукові дослідження В. П. Крамаренка присвячені вивченню проблем судово-хімічного аналізу, зокрема, методам виділення отруйних речовин із об'єктів біологічного походження, методам очистки витяжок, одержаних із біологічного матеріалу, від домішок, а також дослідженню витяжок на наявність і вміст отрут за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів. Ці наукові розробки висвітлені у друкованих працях (понад 240 статей) та у 5-ох монографіях: Фотометрия в фармацевтическом анализе, Київ: Здоров'я, 1972— 192 с. (співавтор В.І.Попова); Анализ ядохимикатов, Москва: Химия, 1978. — 264 с. (співавтор Б.М.Туркевич); Химико-токсикологический анализ, Київ: Вища школа, 1982. — 272 с.; Токсикологическая химия, Київ : Вища школа, 1989. — 448 с.; і перший підручник, який був виданий українською мовою —Токсикологічна хімія, Київ: Вища школа, 1995. — 424 с.



Професор В. П. Крамаренко був талановитим педагогом, тому лекції з аналітичної хімії, які він читав для студентів II курсу, і з токсикологічної хімії для студентів старших курсів були змістовними, наукомісткими та доступними у викладенні матеріалу. Розроблені під керівництвом Василя Пилиповича практикуми з аналітичної та токсикологічної хімії викликали зацікавлення у студентів під час лабораторних занять, заохочували їх до глибшого вивчення дисципліни. Тому на кафедрі завжди було багато учасників студентського наукового гуртка і, як результат, захищених дипломних робіт.

Завдяки зусиллям і авторитету Василя Пилиповича у 1970-х роках кафедра була забезпечена сучасним науковим обладнанням, висококваліфікованими кадрам. Тому на базі кафедри в 1975 році організовано Всесоюзні курси спеціалізації судових хіміків-експертів з фізико-хімічних методів аналізу (газо-рідинної хроматографії, фотометрії). Експерти-хіміки приїжджали на курси з питаннями і проблемами, що виникали при проведенні експертиз, знаючи, що у професора В.П. Крамаренка отримають вичерпні відповіді. До 1991 року на цих курсах було підготовлено понад 1200 фахівців. Професор В.П. Крамаренко завжди надавав консультативну допомогу експертам-токсикологам бюро судово-

медичних експертиз при проведенні відповідальних та складних токсикологічних досліджень.



Під керівництвом Василя Пилиповича співробітниками кафедри, аспірантами, здобувачами були виконані ґрунтовні дослідження з вивчення умов екстракції багатьох лікарських препаратів (алкалоїдів, їх синтетичних аналогів, барбітуратів) залежно від рН середовища та природи органічних розчинників, вивчено вплив електролітів на екстракцію ряду органічних азотовмісних лікарських засобів. На основі проведених досліджень проф. В.П. Крамаренко одним із перших в СРСР дав теоретичне обґрунтування впливу рН середовища, природи органічних розчинників та електролітів на ступінь екстракції азотовмісних токсичних речовин в хіміко-



токсикологічному аналізі. На підставі експериментальних даних проф. В.П. Крамаренко запропонував новий метод виділення алкалоїдів та їх синтетичних аналогів з біологічного матеріалу. Метод базується на ізолюванні алкалоїдів водою, підкисленою сульфатною кислотою, і подальшому осадженні білкових домішок амонію сульфатом. У науковій літературі він відомий як метод В.П. Крамаренка. Інформація про нього опублікована у «Фармацевтичному журналі» (1962), видана у вигляді методичного листа для судово-хімічних експертиз та наведена у підручниках М. Д. Швайкової «Судебная химия» (Москва, «Медицина», 1965. – 290 с.) та «Токсикологическая химия» (Москва, «Медицина». – 1975. – 376 с.).



До останніх днів життя Василь Пилипович Крамаренко присвятив себе вивченню і вирішенню проблем судово-хімічного та хіміко-токсикологічного аналізу. Він створив відому школу хіміків-токсикологів. Під його керівництвом виконано та захищено 7 докторських та 35 кандидатських дисертацій. Учні Василя Пилиповича успішно продовжують справу свого Учителя як в Україні, так і в Росії, країнах Балтії та багатьох інших. Під керівництвом проф. В.П. Крамаренка захистили докторські дисертації Р.М. Піняжко (1966), Т.В. Зінченко (1974), В.І. Попова (1978), О.С. Квач (1980), К. Ушбаєв (1983), П.В. Вайнаускас (1990), М.А. Таджигєв (1992).

Професор К. Ушбаєв завідував кафедрою токсикологічної хімії Алма-Атинського медичного інституту, а потім став ректором Чимкентського фармацевтичного інституту. Професор П.В. Вайнаускас був завідувачем кафедри фармацевтичної та токсикологічної хімії Каунаського медичного інституту. Професор О.С. Квач завідував кафедрою аналітичної хімії в Курському медінституті. Професор Р.М. Піняжко завідував кафедрою організації фармацевтичної справи у нашому медичному університеті, а Валентина Іванівна Попова очолила кафедру токсикологічної та аналітичної хімії вже після виходу Василя Пилиповича на пенсію у 1987 році. З того часу В.П. Крамаренко був професором-консультантом кафедри токсикологічної та аналітичної хімії Львівського державного медичного інституту. Серед учнів професора В.П. Крамаренка, які виконали кандидатські дисертації на кафедрі токсикологічної та аналітичної хімії Львівського університету, були В.Л. Базарний (завідувач кафедри економіки і організації фармацевтичної справи в Курському медичному інституті), В.В. Міхно (очолила курс токсикологічної хімії в Запорізькому медичному інституті), Е.М. Бісенбаєв (завідував курсом токсикологічної хімії Алма-Атинського медичного інституту).



У Запорізькому медінституті працювали І.Г. Постригань і П.П. Луцко, в Алма-Атинському медінституті – К.І. Брالیнова, Ф.Д. Даулетбакова та К.С. Утежанов, на кафедрі аналітичної хімії в Курському медінституті – В.Є. Даукша, у Ташкентському медінституті – Т. Мірхайтов, доцентом кафедри фармакогнозії Каунаського медінституту – З. Барстейгене, доцентом кафедри токсикологічної хімії Алтайського медінституту в Барнаулі – Т.С. Малолеткіна. Більшість учнів професора Крамаренка залишилися працювати у Львівському медичному університеті: доценти А.І. Шкадова, І.Д. Калашніков, О.А. Акопян, Б.І. Швидкий, З.С. Рокач, С.І. Баїк, Д.Ю. Роговський, О.М. Щербина та майже весь педагогічний колектив кафедри токсикологічної та аналітичної хімії, що працює сьогодні. Цей список дисертантів мав би бути ширшим, оскільки багато науковців приїжджали до професора В.П. Крамаренка на консультацію. Всі ми були свідками, як вони сумлінно працювали над своїми експериментами і оформленням їх результатів під керівництвом Василя Пилиповича, який ретельно вичитував та редагував їх.

Характерними рисами професора В.П. Крамаренка були широкий світогляд, наукова ерудиція, працелюбність, принциповість, цілеспрямованість, вимогливість, любов і повага до людей. Василь Пилипович завжди був уважним до колег, студентів та колишніх учнів. Кожен, хто звертався до нього, завжди отримував добру



пораду та дієву допомогу. Складалося враження, що він знає всіх науковців з усіх куточків країни, і цей зв'язок був творчим та корисним. Василь Пилипович був опонентом численних дисертаційних робіт, довголітнім членом редакційних колегій всесоюзних журналів «Фармация» та «Судебно-медицинская экспертиза», республіканського «Фармацевтичного журналу». Він тривалий час був членом правління обласного і первинного осередку Всесоюзного хімічного товариства ім. Д.І. Менделєєва при ЛДМІ.

За заслуги перед Батьківщиною професор В.П. Крамаренко був нагороджений орденом «Знак пошани» (1946), 9-ма медалями, Почесною Грамотою Президії Верховної Ради УРСР (1976), відзначений Державною стипендією у номінації «Видатні діячі науки, освіти і культури» (Указ Президента України №128 від 14.02.1996 року), багатьма грамотами та подяками на інститутському рівні.

Василь Пилипович Крамаренко помер 27 листопада 1998 р. у Львові, похований на Голосківському цвинтарі (на полі 29 А).

Пам'ять, вдячність і шана Великій Людині, Вченому і Учителю живе серед нас.

**ПАМ'ЯТЬ ПРОМОВЛЯЄ ДЗВІНКОСЛОВ'ЯМ
АБО МАЛЕНЬКИЙ ШТРИХ ПРО ВЕЛИКУ ЛЮДИНУ.**

Надія Черкес

доцент кафедри українознавства Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, член Національної спілки письменників України та Української Асоціації письменників, Лауреат літературної премії імені Ірини Вільде та Премії «Гілка золотого каштана»

*Я жив.
Та на світі мене вже нема
Надворі – то літо
То сива зима.
Жебрак по монеті
Збирає печаль,
А небо – безмежну
Відмірює даль...
Я був. Я страждав.
Я любив вас, повірте:
Лишив вам клавіри
Із сонця і вітру.*

Маленькій людині насправді так багато треба. Так до крихти мало, і так безмежно багато. Так мало – всього лише коротку мить життя, і так багато – велич безміру всесвіту: думки, простору, польоту. І тільки тоді, коли маленька людина осягне велич свого таланту, вона стає по-справжньому щасливою, стає великою і величною.

Такою людиною був і Василь Пилипович Крамаренко: звичайним і великим водночас.

На світі є маленький чоловік
І є Господь, далекий і великий.
Є сумніви. Їх безконечний лік
Клубочиться потоком багатоликим.
У чоловіка є маленький дах,
Хитка будівля в часових заметах,
А Господь у безмежних небесах
Вигойдує йому малу планету.
Зір чоловік здіймає в висоту
І дивиться на нього Око Боже. –
Орел перевіряє на льоту,
Чи сіру мряку промінь переможе.
Той чоловік, приборкуючи плоть,

Гамує вічні сумніви в молитві.
Й розквітло посміхається Господь,
Стеблиночці, обпаленій у битві.
Хоча земний такий короткий вік,
Та ангели відслонюють віконце.
Живе собі маленький чоловік
Під Господом, між зорями і сонцем.

Усе золото світу може поміститися у маленькій сльозинці. Усі земні скарби не здатні дорівнятися до вершин людської пам'яті. А особливо, коли це болюча пам'ять про велику людину. Людину, чие життя сьогодні прочитується, наче легенда: легенда української фармацевтичної науки, легенда професорського генія, легенда високого життя, життя, що вартує бути легендою.

Жити – не просто під небом йти
Десь поспішати,
Кудись не встигаючи,
Жити – проблеми всесвітні нести:
Вверх підніматися,
Кроки долаючи.
Жити – це значить світити дива
На перехрестях у мороці темному.
Жити – це знати, що думка жива
Завжди на чатах у серці недремному.
Жити – здійсмати ідеї ясні
Крізь примітивності
Хащі дрімучії,
Людям нести відкриття, як пісні,
Що розцвітуть над життєвими кручами.

Василь Пилипович Крамаренко прожив своє життя так просто і так непросто.

Він був цілком звичайною людиною і зовсім незвичайним. Він любив життя і тішився кожному дневі, стрічав розквітлі світанки і проводжав волошкові вечори, як усі. Поспішав по вулиці Пекарській на роботу, і пізно засиджувався на кафедрі, працюючи над науковими експериментами. І саме в нас, у нашому університеті (тоді у Львівському медичному інституті), він пройшов славний шлях від випускника аспірантури до високої посади проректора з навчальної роботи, залишившись при цьому таким же, як і був: простим, доступним, щирим.

СЕЛЯНСЬКИЙ СИН

В.П. Крамаренкові у день 95-річчя пам'яті
з поклоном

Селянський син, Дев'ятий в хаті
Поміж дрібних сестер-братів,
Було, – проблем не позичати
У голоді запеклих днів.
Усього довелось пізнати:
Й сирітське щастя, і війну,
Робфак, Донбас, ... Ревли гармати
По серцю графлячи луну.
Стежки у травах розбігались,
Зернисті сльози лан губив.
І навіть сови не кричали,
Як він з оточень виходив.
Від холоду крутило пальці,
І біль – до скреготу зубів,
І «партизанка» – в окупації
І фронт, і Прага, і Берлін.
Не похитнувся від ударів
Від негараздів не зламався:
Його талант нетлінним даром
У ранах долі гартувався.
А доля – тиха й непомітна:
Сорочка в хрестик, сірий льон, –
Вела його у сни погідні,
У найсолодший той полон,
Де так врочисто дзвонить тиша,
Де злет – із творчістю «на-ти»,
Де він думки свої залишив
Для всіх нащадків на віки.

Його неповторна доля увійшла у безсмертя пам'яті тих, хто залишився: родини (дітей, онуків), друзів, колег, студентів, нащадків. Саме з ними залишаються сьогодні трепетні хвилини живої пам'яті на згадку про те, що він любив, чим жив, у що вірив.

І ця світла і чиста пам'ять – це справжній подарунок для нього, професора Крамаренка Василя Пилиповича.

СПОМИНИ ПРО ПРОФЕСОРА ВАСИЛЯ КРАМАРЕНКА

О.С.Банах

Із професором В.П. Крамаренком (1916-1998) ми познайомилися у 1976 році. Василь Пилипович очолював кафедру токсикологічної й аналітичної хемії Львівського медичного інституту (тепер Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького). Я ж тільки-но починав свою кар'єру, перебуваючи на посаді старшого наукового співробітника на кафедрі загальної гігієни. Признаюсь, що я певний час плекав надію попрацювати під його рукою. Чому? На кафедрі професора Крамаренка активно проводилися хроматографічні дослідження. Я був вихованцем Грузинської цеолітно-хроматографічної школи академіка Георгія Цицишвілі, через що у Львівському медінституті вважався таким собі «пришельцем». На кафедрі загальної гігієни професора Ірини Даценко (1925-2006) ми починали розробляти методики кількісного аналізу забрудників повітря і використовували новий на той час газохроматографічний метод.

Навколо ідеї дослідження забруднень повітря згодом сформувалася Львівська цеолітно-хроматографічна група. Але поки-що ключові позиції у хроматографічних дослідженнях у Львові займала кафедра професора Крамаренка. Тут серед інших фізико-хемічних методів застосовували хроматографію в аналізах токсичних речовин і лікарських засобів.

Але починалися наші товариські стосунки з певних формальних моментів. У той час в експериментальну практику наукових і вищих навчальних закладів запроваджувалося Положення про відкриття, винаходи і раціоналізаторські пропозиції, затверджене Постановою Ради Міністрів СРСР № 584 від 27 липня 1973 року. Ми у своїй дослідницькій роботі мали можливість вдосконалювати експериментальні методики, котрі оформлювали як раціоналізаторські пропозиції. Василь Крамаренко вважався у нашому інституті фахівцем із хроматографічних досліджень і був для нас безперечним авторитетом.

4 лютого 1977 року в нашому інституті відбулася перша і, здається, єдина в своєму роді наукова сесія за підсумками дослідницької роботи колективів кафедр медичного інституту і науково-дослідних закладів медичного профілю Львова за 1975-1976 роки. Ідея належала новопризначеному проректорові з наукової роботи професору Євгенів Панасюку (1928-2001). Секція хімічних наук, яку очолював професор Крамаренко, працювала в аудиторії патологічної анатомії. Моя доповідь на тему «Застосування цеолітів типу Y для газохроматографічного визначення забруднень повітря оксидом вуглецю» була позаплановою. Взагалі, цеолітна тематика у медінституті все ще вважалася новою. Після виступу Василь Пилипович поцікавився:

- Яку нерухому фазу використовували Ви у хроматографічних колонках?

Це питання було важливим для мене, оскільки мова йшла про срібловмісні цеоліти.

- А які детектори застосовувалися в роботі?

Очевидно, професор Крамаренко мав намір пересвідчитися у моїх експериментаторських здібностях.

Увечері на підсумковому пленарному засіданні керівники секцій доповідали про результати роботи наукової сесії. Василь Пилипович загалом схвалив усі заслухані виступи хімічної секції, але на моїй доповіді зупинився окремо. Наголосивши на її науковій новизні, він, проте, зазначив, що запропонована методика вимагає апробації та перевірки. Але сама ідея заслуговує на те, щоби оформити її як заявку на авторське свідоцтво про винахід. Ця думка виявилася далекоглядною. Пізніше кілька науковців із числа нашої цеолітно-хроматографічної групи отримали авторські свідоцтва на винахід, а троє з нас були ще й нагороджені відзнакою «Винахідник СРСР».

Професор Крамаренко був серед засновників Львівської обласної організації Всесоюзного хімічного товариства (ВХТ) і певний час очолював правління первинного осередку при Львівському медінституті. Товариство оплачувало поїздки науковців на конференції, преміювання наукових робіт, проведення конкурсів. В.Крамаренко намагався своїм впливом підтримати по лінії ВХТ нашу дослідницьку роботу.

Серед усіх інститутських професорів-хіміків Василь Пилипович був чи не найбільш ознайомлений із роботами нашої цеолітно-хроматографічної групи. Він вбачав у наших розробках розв'язання низки принципових питань з проблеми охорони довкілля і прагнув, щоб вони стали здобутком широкого наукового загалу. Крім того, наші з професором Крамаренком наукові методи перепліталися. Поступово він став нашим активним прихильником, на відміну від професора Сергія Міскіджяна, фундатора кафедри фізхімії, на території якої, власне, і проводилися дослідження. Професора Міскіджяна цікавила проблема інгібіторного захисту металів від корозії, яка, проте, була далекою від медицини.

Влітку 1979 року із Москви надійшов лист від професора Карла Сакодинського (1930-1996), тодішнього заступника голови Наукової ради з хроматографії при Академії наук СРСР, із пропозицією організувати і провести у Львові всесоюзну конференцію зі сорбентів для хроматографії. Василь Пилипович, який, зрозуміло, мав бути господарем такого форуму, гаряче підтримав цю ідею і порадив мені надіслати листа до Міністерства охорони здоров'я УРСР, щоби отримати офіційний дозвіл для її проведення.

Проте на кафедрі фізичної хімії нас не підтримували. На засіданні вченої ради професор Міскіджян навіть пропонував покарати мене за недостатню, як він вважав, роботу з інгібіторної тематики. Василь Пилипович виступив на мій захист. Потім у довірливій розмові він сказав:

- Навіщо Вам ставити себе під удар? Погодьтеся, що будете працювати з інгібіторами, як від Вас вимагають, і далі займайтеся своїми справами.

Під кінець розмови додав:

- Підійдемо до проректора і разом зателефонуємо до Києва, щоби дозволили планувати конференцію на базі нашого інституту.

Проте наші пошуки шляхів і можливостей наштовхувалися на відверте небажання бюрократів:

- Не буде вашої конференції, бо Львівський обком Компартії не дає дозволу на забезпечення учасників готелями.

Бюрократична тяганина тривала аж 7 років і закінчилася безрезультатно. Нам відверто заявляли: «Зачем нам лишние хлопоты?».

Професор Сакодинський прибув до Львова у жовтні 1984 року як офіційний опонент на захисті кандидатської дисертації одного з учасників Львівської цеолітно-хроматографічної групи Романа Баранського (1938-2010). Ми влаштували йому особисте знайомство з професором Крамаренком. Нас усіх хвилювала доля майбутньої конференції. Крім того, Василь Пилипович як токсиколог цікавився темою дисертації Р. Баранського, позаяк тут підтверджувалося його припущення стосовно ролі срібловмісних цеолітів у розв'язанні проблеми вилучення з повітря і кількісного аналізу чадного газу, однієї з найпоширеніших отруйних речовин.

Всесоюзну нараду зі сорбентів для хроматографії ми провели в 1986 році у місті Косові. Ми організували цей науковий форум і опублікували тези доповідей власними силами, минаючи бюрократичні перешкоди. В його роботі брали участь Данило Роговський, Ольга Щербина, Надія Федущак, Алла Кузьмицька та інші учні Василя Крамаренка.

10 березня 1986 року в актовому залі Львівського медичного інституту відзначали 70-річний ювілей Василя Пилиповича. Прибули його земляки з Чернігівщини, численні вихованці, аспіранти, студенти, колеги, друзі й шанувальники. Професор Крамаренко упродовж 39 років очолював кафедру токсикологічної й аналітичної хімії, працював деканом фармацевтичного факультету й проректором з навчальної роботи Львівського медінституту. Він підготував 7 докторів і 35 кандидатів наук, створивши у Львові наукову школу хіміків-токсикологів. У прикінцевому слові ювіляр, щиро подякувавши присутнім за теплі слова, признався, що його охоплюють два почуття: одне – вдячність долі та гордість за те, що зміг здійснити у житті, а друге – тривожне, пов'язане із планами і задумами:

- Але я сподіваюся, що все те, чого не встиг зробити сам, продовжать мої учні та послідовники.

Львів, березень 2011 р.

ГЕНІЙ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ УКРАЇНИ

В.П. Буряк, О.І. Панасенко

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Василь Пилипович Крамаренко народився 10 березня 1916 року в селі Бережівка Чернігівської області. Людина складної долі, яка вийшла з простої селянської родини, зуміла в той непростий час не тільки вистояти, але й успішно закінчити школу, а потім Одеський фармацевтичний інститут у 1939 році. З 1939 по 1945 р.р. Василь Пилипович працював начальником аптеки діючої армії, був учасником партизанського підпілля. По закінченню Великої вітчизняної війни він учився в аспірантурі при кафедрі фармацевтичної хімії Київського інституту вдосконалення провізорів.

Трудова та наукова діяльність В.П. Крамаренка пов'язана зі Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького, де з 1947 року він пройшов шлях від асистента до завідувача кафедри судової / токсикологічної та аналітичної хімії. Одночасно працював деканом фармацевтичного факультету (1951-1965 р.р.), проректором з навчальної роботи (1965-1967 р.р.). У 1962 році захистив дисертацію на здобуття наукового ступеню доктора фармацевтичних наук за темою: «Виділення і кількісне визначення алкалоїдів у судово-хімічному аналізі», за рік йому було присвоєне звання професора.

Керована Василем Пилиповичем Крамаренком кафедра стала провідним науковим центром з розробки, вивчення і впровадження високоефективних методів ізолювання, виявлення, визначення алкалоїдів та їх синтетичних аналогів з біологічного матеріалу. Вперше в практиці аналітичної токсикології нашої держави Василь Пилипович застосував фізико-хімічні та інструментальні методи для дослідження отрут. Численні учні В.П. Крамаренка і до тепер працюють на величезній території від Прибалтики до степів Казахстану, від Молдови до Кавказу, від України до Дальнього Сходу, від Москви до пустель Туркменії. Професор Крамаренко Василь Пилипович створив школу хіміків-токсикологів. Він підготував 9 докторів та 39 кандидатів наук. У минулі часи майже 80% досліджень в області токсикологічної хімії виконувалися під керівництвом саме Василя Пилиповича та його учнів. Головною справою свого життя професор Крамаренко вважав самовіддане й бездоганне служіння охорони здоров'я людей, виховання фахівців вищої якості.

Ми, співробітники кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету були добре знайомі з цією надзвичайною людиною. Вчилися за його підручниками, проводили наукові дослідження, використовуючи безцінний досвід всесвітньо відомого вченого. Роки випробували Василя Пилиповича упродовж усього його життя, але Він гідно вистояв, не зламався, залишився завжди й в усьому чесним перед совістю, собою та людьми.

Василь Пилипович Крамаренко – автор понад 250 наукових і навчально-методичних праць, 3 монографій, 2 підручників з токсикологічної хімії. Всі його численні праці завжди були і будуть для нас взірцем відповідальності, працьовитості та професіоналізму.

Професор Василь Пилипович Крамаренко володів рідкісним даром спілкування з людьми, співчуття і розуміння. Він відчував чужий біль, як свій, творив людям лише добро.

До останнього свого подиху він був вельмишановною і глибоко порядною людиною, доброзичливим колегою, безкорисним другом, люблячим чоловіком, батьком та дідусем.

Ми назавжди збережемо в своєму серці пам'ять про видатного вченого досвідченого педагога і прекрасного організатора науки в галузі судово-аналітичної токсикології, здатного у найскладніших ситуаціях знаходити неординарні, стратегічно вірні рішення, про надійного ДРУГА, мудрого КОЛЕГУ, талановитого ВЧИТЕЛЯ – доктора фармацевтичних наук, професора **ВАСИЛЯ ПИЛИПОВИЧА КРАМАРЕНКА**.

НАШ ВЧИТЕЛЬ І НАСТАВНИК

В.Комар, В.Гнідець, С.Дубчак

Пригадується сонячне літо 1964 року. Ми, випускники шкіл, з нетерпінням очікували вирішення свого майбутнього. Бути чи не бути нам студентами фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту. Це було літо, яке, на наше щастя, стало початком нашого фармацевтичного професійного зростання. Під час конкурсних іспитів при поступленні на фармацевтичний факультет нашу увагу привернула людина, до якої підкреслено з повагою відносилися колеги, яка вміло налаштовувала нас на самостійну роботу в результаті, якої ми стали студентами.

Пізніше ми дізналися, що це був декан фармацевтичного факультету професор Василь Пилипович Крамаренко. Це була людина з невичерпною енергією, широким науковим кругозором, прекрасний організатор, великий патріот фармації.

Згадуючи студентські роки, ми горді з того, що поряд з Василем Пилиповичем ми мали можливість вчитися у таких великих вчених, як проф. Туркевич М.М., проф. Піняжко Р.М., проф. Позднякова В.Т., проф. Міскіджьян С.П. Спілкування і спільна праця з ними були для нас великою життєвою і професійною школою. Дуже шкода, що їх немає серед нас, що не можемо дізнатися їхню думку стосовно тої чи іншої ситуації, отримати фахову пораду, висловити їм свою вдячність.

В наших серцях Василь Пилипович залишив слід як людина, що по батьківськи турбувалася про кожного з нас. Він не тільки передавав нам свій життєвий досвід, глибокі знання, але й проводив велику виховну роботу. Професор Крамаренко В.П. як декан щиро любив студентів і вони

йому відповідали взаємністю. Він бажав, щоб ми мали не тільки добрі теоретичні знання, але й практичні навички, які пригодилися нам у професійній роботі. Тільки одні «задачі» по аналітиці чого варті були?!

Все своє життя Василь Пилипович був працьовитим, знаючим та дружелюбним. Був добрим та умілим організатором. Володів здатністю тонко відчувати можливості людини, що дозволило йому сформувати дружній колектив однодумців. Важко переоцінити значення для фармації такого авторитетного професіонала, видатного вченого і прекрасну людину, здатну зачаровувати і притягувати до себе людей.

ВАСИЛИЙ ФИЛИППОВИЧ КРАМАРЕНКО – ВЫДАЮЩИЙСЯ ХИМИК-ТОКСИКОЛОГ, УЧАСТНИК ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Т.С. Малолеткина

Алтайский государственный медицинский университет, г Барнаул

Моему учителю-патриоту посвящается

Благодарю судьбу, что встречу подарила,
Что в мир науки дверь мне отворила.
Учили многие, но научили только Вы
Познать, понять научные миры!
Делиться мыслями своими Вы умели,
Своих идей ученикам Вы не жалели.
Лишь тот учитель, кто богат учениками,
Чей гений был открыт и возвращен Вами!

И.Н.Аникина

В.Ф. Крамаренко родился 10 марта 1916 года в крестьянской семье в селе Береживка Черниговского района и был двенадцатым ребенком. В 1939 году окончил Одесский фармацевтический институт и был призван в ряды Красной Армии. В годы Великой Отечественной войны В.Ф. Крамаренко был секретарем комсомольского бюро полка, а затем начальником медицинского снабжения госпиталей 38-й армии и 4-го Украинского фронта.

В 1947 году В.Ф. Крамаренко окончил аспирантуру под руководством профессора Я.А. Фиалкова в Киевском институте усовершенствования провизоров. В 1950 году он защитил кандидатскую диссертацию по теме «Количественное определение алкалоидов по функциональным группам», а в 1962 году – докторскую диссертацию «Выделение и количественное определение алкалоидов в судебно-химическом анализе». Разработанный Василием Филипповичем метод выделения алкалоидов из биологического материала описан в учебниках и широко применяется в практике судебно-химических экспертов. Под его руководством было выполнено более 50

кандидатских и более 10 докторских диссертаций. Долгие годы В.Ф. Крамаренко был деканом фармацевтического факультета и проректором по учебной работе в Львовском медицинском институте.

Василий Филиппович Крамаренко награжден орденом Отечественной войны первой степени и орденом Красной Звезды, 8 медалями, почетной грамотой Президиума Верховного Совета Украинской ССР.

Впервые встретиться с Василием Филипповичем Крамаренко мне посчастливилось более 20 лет тому назад в г. Львове. Поводом для встречи послужила диссертационная работа, которая к тому времени еще не была завершена. Меня поразили мощный интеллект, высокий профессионализм и феноменальная память Василия Федоровича.

Разговор продолжался около часа. Нами был намечен план для завершения работы. Василий Федорович заметил при этом, что аспирантов и соискателей надо всему учить так же, как и студентов-дипломников, и что в будущем меня ждет участь, типичная для работников сферы образования. При чтении диссертации Федор Васильевич очень придирчиво относился к способам изложения материала и к ошибкам различного рода. Свое трепетное отношение к слову он объяснял тем, что не мог забыть об одном случае из жизни нашей страны. Однажды был расстрелян редактор полковой газеты, а 10 восемнадцатилетних девчонок отправились на Колыму на 20 лет только за то, что они случайно или умышленно допустили ошибки на пропуск и замену букв в следующем тексте: «На очередном заседании главнокомандующий И.В. Сталин...». С помощью Василия Филипповича литературный обзор и экспериментальный материал были систематизированы, и диссертационная работа была завершена в намеченный срок.

Вторая встреча с В.Ф. Крамаренко состоялась спустя полгода на курсах повышения квалификации химиков-токсикологов. На этих курсах Василий Федорович читал лекции по физико-химическим методам и математической статистике и удивлял всех не только своей эрудицией, но и тонким юмором, благодаря которому лекционный материал воспринимался легко.

В.Ф. Крамаренко запомнился мне патриотом своей Родины, своего города, который он действительно любил. Это я поняла тогда, когда нам, приезжим (мне и Рубцову А.А.), он устроил интересную экскурсию по городу и рассказал про самые старинные здания, улицы, парки. По городу мы продвигались пешком, и я еле успевала за корифеями в области токсикологической химии. Когда я спросила Василия Филипповича о том, не устал ли он, то услышала в ответ: «Что нам город, если во время войны пол-Европы прошагали пешком!» Мне ничего не оставалось, как только молча следовать за ними.

Говорили мы с Василием Филипповичем и о войне. Особенно запомнились ему первые дни войны, освобождение Киева и возвращение из одной разведки, где он чуть не попал в плен к немцам. Попытаюсь передать эти воспоминания.

В начале войны весь полк попал в окружение и остался в глубоком тылу. Пять дней все бойцы стояли в болотах по грудь. Хорошо, что было лето и здоровью ничего не угрожало. Выходили из окружения ночью, группами по пять человек в деревенских одеждах. Свое обмундирование и документы закопали в лесу, за что потом и поплатились. Представители командного состава (В.Ф. Крамаренко был секретарем комсомольской организации) были разжалованы в рядовые. Они сильно не расстроились, поскольку сохранили свои жизни для защиты Родины, а к концу войны всем вернули их звания, да еще и с повышением.

При освобождении Киева много полегло воинов, одни утонули в Днепре, поскольку не умели плавать, другие попали под бомбежку при переправе, а оставшихся в живых и выбравшихся на берег немцы расстреливали в упор. При освобождении Киева немногим удалось выжить, а Василию Филипповичу посчастливилось остаться живым. Ему посчастливилось также остаться живым и в разведке при возвращении с задания. Дело было так. Ему на речном мосту встретился грузовик с фашистами, которые не могли понять, кто это идет блаженный или партизан. При этом Василий Филиппович имел неосторожность поднять глаза, и немцы уже не сомневались, кто перед ними. Ему ничего не оставалось, как только прыгнуть с моста в реку и плыть пять метров под водой. Он выплывал на поверхность, чтобы вдохнуть воздуха, и снова плыл, поскольку пулеметная дробь не давала долго оставаться над водой. Опыт хорошего пловца, который он приобрел в детстве, переплывая Днепр туда и обратно, помог ему выжить в данной ситуации. Отплыв на большое расстояние, он сумел уйти в лес, а леса немцы боялись, по словам Василия Филипповича, как черти лаdana.

При освобождении Украины все партизанские отряды слились с частями фронта, поэтому значительно легче стало воевать. Василий Федорович объяснял это тем, что на фронте все ясно: впереди враг, а сзади, в тылу, свои. В лесу воевать было сложнее, ведь не знаешь, откуда прилетит пуля и вернешься ли с очередного задания.

Перед выполнением боевого задания в отряде всегда соблюдали конспирацию. В курсе дел были только три человека: командир отряда, комиссар и сам разведчик. Фашисты ведь тоже не дремали и засылали своих лазутчиков для выяснения планов и местонахождения отряда. Еще Василию Федоровичу запомнился тот факт, что на фронте шальные пули почему-то уносили из жизни самых красивых девушек. Такие детали всегда поражают воображение слушателя и надолго запоминаются. Крамаренко В.Ф. был замечательным рассказчиком, и такой же замечательной была его жизнь и судьба.

Последняя моя встреча с Василием Филипповичем состоялась спустя два года после защиты кандидатской диссертации (1990г.), когда началась «перестройка». Разные партии росли как грибы после хорошего летнего дождя, а Василий Федорович был предан коммунистической партии и оставался коммунистом до конца своих дней.

Светлая память о Василии Филипповиче Крамаренко навсегда сохранится в наших сердцах.

ПРОФЕСОР КРАМАРЕНКО В.П. У МОЇЙ ПАМ'ЯТІ

Л.П. Яворська

*Тернопільський державний медичний університету
імені І.Я. Горбачевського, м Тернопіль*

1960 рік... З того часу минуло півстоліття, стерлося з пам'яті багато людей і подій, але такі постаті, як професор Василь Пилипович Крамаренко, не підвладні часу і залишаються назавжди.

Тримаю в руках повідомлення за № 6 від 25 серпня 1960 р. про зачислення мене студенткою I курсу фармацевтичного факультету Львівського державного медичного інституту з підписом декана факультету Крамаренка В.П.

I відразу згадались вступні іспити, на яких був присутній Василь Пилипович. Складали ми іспити з чотирьох предметів: української мови і літератури (твір), фізики (усно), хімії (усно), іноземної мови (усно). Конкурс був дуже великий, особливо для нас, вчорашніх школярів, яких зачисляли лише 20%, а 80% – ”виробничників” із стажем роботи не менше 2 років. Медалісти складали усі іспити; медаль враховувалась тільки при конкурсному зарахуванні. Отримавши з усіх предметів ”добре“, я була зачислена студенткою фармацевтичного факультету. Очевидно, слово декана відіграло не останню роль у долі тих, хто став студентами.

Знань, яких давала середня школа, навіть сільська, було достатньо для успішного навчання у вищому навчальному закладі. Хто брав тоді репетиторів і додаткові заняття, аби набути необхідних знань для подальшого навчання?

На нашому курсі навчалось 100 студентів, третину з яких становили хлопці. Більшість хлопців були демобілізовані з лав Радянської Армії, а дівчата мали певний стаж роботи санітарками в аптеці, лікарні чи на виробництві. Такий контингент мав свої позитивні і, звичайно, негативні сторони. Колишні ”виробничники” свідомо обирали фах провізора і дуже серйозно ставились до навчання. Практично не було пропусків практичних занять і лекцій без поважних причин. Проте велика перерва у навчанні майбутніх першокурсників вимагала додаткових зусиль з боку професорсько-викладацького складу кафедр і деканату, очолюваного тоді доцентом Крамаренком В.П. Тому з боку кафедр надавалась допомога студентам, особливо на молодших курсах, організовувались додаткові консультації.

1961–62 навчальний рік. Другий курс, вивчення аналітичної хімії. Кафедра судової (з 1965 р. – токсикологічної) і аналітичної хімії була створена в 1953 р. і незмінним її керівником до 1987 р. був доцент (з 1963 р. – професор) Крамаренко В.П. Василь Пилипович читав нам лекційний курс, а практичні заняття вели чудові викладачі: асистенти Акоюн Олександра Адріанівна, Швидкий Богдан Іванович, Піняжко Роман Михайлович, Рокач Зоя Станіславівна, Баїк Софія Іванівна, Мельничук Ольга Василівна. Богдан Іванович, який дуже цікаво і майстерно проводив лабораторні

заняття в нашій групі, зумів захопити нас своєю дисципліною, а крім того, чудові лекції Василя Пилиповича переконали мене, що аналітична хімія “найкраща”. Проте, мені не вистачило хоробрості попроситися в науковий гурток цієї кафедри, а з боку викладачів такої пропозиції не надійшло.

Богдан Іванович Швидкий донині щирий, привітний, і кожна зустріч з такою прекрасною Людиною надовго залишається в пам’яті.

Професор Крамаренко В.П. вражав усіх феноменальною пам’яттю. Він, як батько, знав усе про кожного студента і випускника різних років: звідки родом, куди скерований на роботу, з ким одружений тощо. У ті далекі 60-і роки ми, студенти, були скромно одягнуті, дуже рідко вживали косметику в робочі дні. Коли Василь Пилипович на лекції у перших рядах побачив “розмальовану” студентку, міг сказати: “...Вийди і помийся ...”.

У 1965 році проф. Крамаренко В.П. став проректором з навчальної роботи інституту.

Результатом нашого п’ятирічного сумлінного навчання було те, що більшість випускників успішно склали випускні іспити, а деякі – захистили дипломні роботи і склали державний іспит з філософії.

Випуск фармацевтичного факультету 1965 р. був всесоюзний. Деякі випускники були скеровані в систему Міністерства шляхів сполучення, у РСФСР, Білорусію, Молдавію, Казахстан, а більшість поїхали працювати за місцем проживання батьків, головним чином, у сільські і районні аптеки. Диплом про вищу освіту (з підписом Василя Пилиповича як голови державної екзаменаційної комісії) ми отримали на руки в інституті лише через рік роботи за скеруванням Міністерства охорони здоров’я УРСР.

Того ж року аспірантом кафедри токсикологічної і аналітичної хімії став староста нашого курсу, член КПРС, Базарний Валентин Леонтійович – перший (з 1968 р.) кандидат наук на нашому курсі, який після захисту кандидатської дисертації під керівництвом проф. Крамаренка В.П. переїхав у м. Курськ працювати на новоствореному фармацевтичному факультеті медичного інституту, став доктором фармацевтичних наук, завідувачем кафедри організації та економіки фармації, деканом фармацевтичного факультету.

Понад десять випускників фармацевтичного факультету 1965 року поповнили науково-педагогічні кадри різних кафедр нашого факультету, інших вузів і стали професорами (Музиченко В.П., Базарний В.Л., Гром О.Л.), доцентами (Мороз А.С., Ривак О.М., Стеблецова–Ладна Ж.Д., Гулько Р.М., Кравченко–Яворська Л.П.), старшим науковим співробітником (Демчук О.Г.), старшим викладачем (Лозюк М.М.), асистентом (Росла Г.І.).

Деякі випускники працювали у середніх медичних і фармацевтичних закладах, а саме: Бернад–Должанська Р.М. – у медичному училищі Львівської залізниці; подружжя Мельників (Петро і Галина), Гром О.Л. (1965–1967) – у Коломийському фармацевтичному училищі та ін.

Не помилюся, якщо скажу, що в цьому плані наш випуск був унікальним, адже напевно в історії фармацевтичного факультету

Львівського медичного інституту не було більше курсу, з якого вийшло стільки науково-педагогічних кадрів.

Не менших успіхів досягли наші випускники у практичній фармації, займаючи керівні посади в різних аптечних установах. Зокрема, Михайло Бойко працював заступником начальника Головного аптечного управління Молдавської РСР, Володимир Коваленко очолював міське аптечне управління у м. Жданов на Донеччині та ін.

Зазначу, що жоден із випускників фармацевтичного факультету 1965 року "не зрадив фармації", працюючи в іншій галузі.

Навчаючись в аспірантурі при кафедрі фізичної і колоїдної хімії і виконуючи дисертаційну роботу з ширшого впровадження полярографії у фармацевтичний аналіз, мені часто доводилось консультуватись у проф. В.П. Крамаренка. Не можу згадати випадку, аби хтось відмовив у пораді при налагодженні методик дослідження, консультації чи реактивах молодому науковцю. Такою була загальна атмосфера на факультеті.

Здавалось би, що людина з таким ім'ям має бути амбітною, малодоступною. Проте такі риси не були притаманні Василю Пилиповичу. Він був скромним, доброзичливим, щирим, дуже комунікабельним. Проф. В.П. Крамаренко був одним із офіційних опонентів на захисті моєї кандидатської дисертації. Незважаючи на стаціонарне лікування в неврологічному відділенні, Василь Пилипович вчасно опрацював мою дисертацію, зробив слушні зауваження і дав позитивний відгук.

На мою думку, своїми немалими здобутками ми, в першу чергу, завдячуємо тим прекрасним педагогам, які вкладали свої знання, серце і душу, формуючи з нас фахівців і просто добрих людей. Хочу відзначити їх високий фаховий, інтелектуальний та інтелігентний рівень, безкорисність, готовність прийти на допомогу студентам і молодим викладачам. Серед таких Педагогів одне з чільних місць належить професору В.П. Крамаренку.

Згадуючи добрим словом своїх викладачів, мимоволі порівнюєш із сьогоденням. Можливо, це ностальгія за молодими роками, але, без перебільшення, скажу, що люди були добрішими, щирішими, доброзичливішими, безкорисливішими, менш агресивними, толерантнішими один до одного. Наша система освіти давала ґрунтовні знання; навчання було безкоштовне. І що дуже важливо – не було "баломанії", "телефонного права", несправедливого оцінювання знань учнів і студентів (принаймні, мені так здавалось), адже практично не було розходження між екзаменаційною оцінкою та поточною успішністю учнів чи студентів. Якщо навіть такі моменти траплялись, то це були лише поодинокі випадки.

Можу з впевненістю сказати, що я не помилилася у виборі спеціальності провізора. Якби мені довелось починати усе спочатку, я вчинила б так само. Хоч працювала я у практичній фармації на Тернопіллі лише півтора року, при відвідуванні аптеки ще й досі щось "тьохкає" у моєму серці.

Мені дивно слухати теперішнього випускника, який заявляє, що нарешті закінчує навчання і у подальшому не думає пов'язувати своє життя з фармацією. Для чого ж тоді батьки витратили стільки коштів на навчання за контрактом? Скільки втрачено даремно дорогоцінного часу?! Можливо б за цей час випускник середньої школи опанував фах до душі і за покликанням, а не за рекомендацією і можливостями батьків.

Василь Пилипович Крамаренко створив велику школу провізорів-аналітиків і токсикологів, відому на весь тодішній Радянський Союз, підготував 7 докторів і 35 кандидатів наук, які працюють у різних наукових центрах країни та за її межами. Він розробив оригінальний метод ізолювання алкалоїдів з біологічного матеріалу ("метод Крамаренка"), видав підручники з токсикологічної хімії російською (1989) і українською (1995) мовами, за якими навчається не одне покоління провізорів і токсикологів.

З приємністю зауважу, що справу Василя Пилиповича успішно продовжують його донька і онуки – випускники фармацевтичного факультету: Світлична Надія Валентинівна (донька кандидата фармацевтичних наук Галини Василівни Крамаренко) – судмедексперт Львівського обласного бюро судово-медичної експертизи і Крамаренко Сергій Юрійович – кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри токсикологічної і аналітичної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Талановита від Бога людина, наділена феноменальною пам'яттю, глибоким розумом, надзвичайною працьовитістю, скромністю і щирою українською душею – таким був і залишається у моїй пам'яті професор Василь Пилипович Крамаренко.

**ОСВІТНЯ І НАУКОВА ФАРМАЦЕВТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ
ПРОФЕСОРА В.П. КРАМАРЕНКА**

Л.І. Петрух, Л.С. Шелепетень

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

Життя і діяльність професора В.П. Крамаренка приваблює з пізнавальної і повчальної сторін сьогоденних студентів фармацевтичного факультету, молодих вчених, провізорів практичної фармації.

Розмірковуючи над здобутим науковим фактажем В.П. Крамаренка, уважно зіставляючи, порівнюючи факти, розмови під час випадкових але завжди цікавих зустрічей, його доброзичливі настанови і поради, уява вирисовує певну загальну картину дійсності уже минулих років життя, а на її фоні значення і роль особистості професора у розвитку і становленні вищої освіти, зокрема, фармацевтичної науки і духовної культури.

Вчений і педагог Крамаренко Василь Пилипович уособлює радянський період в історії фармацевтичної наукової і викладацької діяльності у ЛНМУ та Україні [1-5].

Крамаренко В.П. народився 10.03.1916 р. в с. Бережівка Ічнянського району Чернігівської області у багатодітній сім'ї. Мав велике бажання вчитися і закінчив Одеський фармацевтичний інститут у 1939 р., а у післявоєнні роки (1945-1947) був аспірантом кафедри фармацевтичної хімії Київського інституту удосконалення провізорів. Працював під керівництвом чл.-кор. АН УРСР, доктора фармацевтичних наук, професора Фіалкова Якова Анатолійовича – засновника кафедри фармацевтичної хімії Київської медичної академії післядипломної освіти. Я.А. Фіалков зробив великий внесок у розвиток фармацевтичного аналізу. Він автор першого в СРСР посібника «Методи дослідження лікарських речовин», учасник підготовки Державної фармакопеї СРСР VIII і IX видань. Важливі дослідження Я.А. Фіалкова з аналізу алкалоїдів, галогенових препаратів, лікарських форм.

Зі школи проф. Я.А. Фіалкова виріс Крамаренко В.П., який згодом успішно продовжив науковий напрям вчителя у подальших своїх дослідженнях.

У 1950 р. Крамаренко В.П. захистив кандидатську дисертацію на тему “Кількісне визначення алкалоїдів за функціональними групами”; доцентом став у 1951 р. У Львівському медичному інституті працював асистентом 1947-1948 р.р.; завідувачем кафедри судової хімії (1948-1987). У 1953 р. до кафедри судової хімії було приєднано курс аналітичної хімії і, таким чином, створено кафедру судової та аналітичної хімії. У 1965 р. курс судової хімії було перейменовано на курс токсикологічної хімії.

У 1963 р. Крамаренко В.П. захистив дисертацію на тему “Виділення та кількісне визначення алкалоїдів в судово-хімічному аналізі” і став доктором фармацевтичних наук. Як професор кафедри судової /токсикологічної та аналітичної хімії працював упродовж 1987-1998 р.р.

Крамаренко В.П. був деканом фармацевтичного факультету (1951-1965 р.р.), якого любили і поважали студенти; проректором з навчальної роботи (1965-1967).

Як науковець В.П. Крамаренко працював над проблемами судово-хімічного аналізу, методами виділення отруйних речовин, зокрема, алкалоїдів і їх синтетичних замінників, із об'єктів біологічного походження, очищенням одержаних витяжок від домішок та їх дослідженням на виявлення отрут за допомогою хімічних і фізико-хімічних методів. Вивчено умови екстракції понад 50 алкалоїдів, барбітуратів та ін. речовин.

Проф. Крамаренко В.П. створив новий науковий напрямок дослідження алкалоїдів та інших токсичних речовин у біологічному матеріалі, що сприяло вдосконаленню методів дослідження хімічних речовин і відіграло важливу роль для профілактики промислових, сільськогосподарських і побутових отруєнь.

Проф. Крамаренко В.П. – один із перших в СРСР дав теоретичне обґрунтування впливу рН середовища, природи органічних розчинників й електролітів на ступінь екстракції азотовмісних токсичних речовин у хіміко-токсикологічному аналізі. Базуючись на експериментальних даних, проф. Крамаренко В.П. запропонував новий метод виділення алкалоїдів і їх синтетичних аналогів з біологічного матеріалу. Метод базується на ізолюванні алкалоїдів водою, підкисленою сульфатною кислотою, та наступному осадженні білкових домішок амонію сульфатом і відомий у науковій літературі як метод В.П. Крамаренка. Цей метод був опублікований у «Фармацевтичному журналі» (1962), виданий у вигляді методичного листа для судово-хімічних експертиз і наведений у підручниках М.Д. Швайкової «Судебная химия» (Москва: «Медицина», 1965) і «Токсикологическая химия» (Москва: «Медицина», 1975). Відомі дослідження вченого в галузі розроблення і застосування методів гель-хроматографії і хроматографії у тонкому шарі сорбенту для ідентифікації отрут і лікарських речовин. Розроблені методи ізолювання й очистки, виявлення і кількісного визначення токсикологічно важливих речовин впроваджені у практику контрольно-аналітичних і судово-хімічних лабораторій.

В.П. Крамаренко є автором близько 250 наукових і навчально-методичних праць, серед них 3 монографії, 2 видання підручника токсикологічної хімії. «Химико-токсикологический анализ» (монографія, 1982), Токсикологічна хімія (підручник, 1989, 1995).

У 1972 р. опублікована монографія В.П. Крамаренка і В.І. Попової «Фотометрія в фармацевтичному аналізі» (Київ: «Здоров'я», 1972. – 192 с.), у якій узагальнена наукова робота співробітників кафедри в галузі застосування фотометричних методів для аналізу лікарських засобів. У 1978 р. вийшла монографія В.П. Крамаренка і Б.М. Туркевича «Анализ ядохимикатов» (Москва: «Химия», 1978. – 264 с.), у якій вперше в СРСР були наведені і теоретично обґрунтовані методи аналізу гербіцидів, пестицидів і інших отрутохімікатів, які широко використовувались у сільському господарстві.

В.П. Крамаренко підготував 39 кандидатів, 9 докторів наук. Створив школу хіміків-токсикологів, відому в Україні та за її межами.

Викладацька діяльність В.П. Крамаренка залишилася у спогадах тодішніх студентів і молодих викладачів. Спогади про особистість професора пов'язані зі студентським періодом і тогочасними враженнями юних днів. Лекції з аналітичної хімії, виголошені професором, відрізнялися від лекцій багатьох інших фармацевтичних дисциплін не тільки за специфікою предмета, а за цікавим характерним самовизначенням лектора (швидке мовлення, повторення специфічних хімічних термінів, чуйність до аудиторії, студентської молоді). В аудиторії під час лекції завжди панувала добра атмосфера. Відчувалось, студенти поважають лектора і слухають його з задоволенням.

Незабутні враження від студентських наукових конференцій, які завжди відбувалися за участю М.М. Туркевича і В.П. Крамаренка. Ці двоє видатних українських вчених на фармацевтичному факультеті захоплювали студентську молодь своєю активною науковою і науково-педагогічною діяльністю. Було очевидним, що вчені дружать, діляться між собою ідеями, шляхами їх вирішення, здобутими науковими досягненнями.

Життя і діяльність професора В.П. Крамаренка є зразком людяності, працездатності і працелюбності, гідним для наслідування сучасним поколінням фармацевтів, судових хеміків, експертів, науковців у галузі токсикологічного і фармацевтичного аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького: довідник 2004. Зіменковський Б.С., ред. Львів. "Наутітус". 2004. – 371 с.
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького: довідник 2009. Зіменковський Б.С., ред. Львів. "Наутітус". 2009. – 412 с.
3. Зіменковський Б.С., Гжегоцький М.Р., Луцик О.Д. Професори Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: 1784-2009. – Львів, Наутітус, 2009. – 472 с.
4. Зіменковський Б.С., Калинюк Т.Г., Лесик Р.Б., Різничок С.В., Терещук С.І., Терещук Т.О. Сув'язь поколінь. Фармацевтичний факультет Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: 1853-2009 – Львів: Наутітус, 2009. – 532с.
5. Фармацевтична енциклопедія. – Харків, 2010.
6. Історія фармації України. Харків, "Прапор". В-во УкрФА. – 1999. – 799 с.
7. М.Д.Швайкова «Судебная химия». – Москва: «Медицина», 1965.
8. В.П. Крамаренко, В.І.Попова «Фотометрія в фармацевтичному аналізі». – Київ: «Здоров'я», 1972. – 192 с.
9. В.П. Крамаренко, Б.М.Туркевич «Анализ ядохимикатов». – Москва: «Химия», 1978. – 264 с.

ВИЯВЛЕННЯ СИНДРОМУ «СУХОГО ОКА» ПРИ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ЛЬВОВІ ТА ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Н.М. Абашина, О.В. Шишунова

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

Дослідження у даній статті присвячені проблемі синдрому «сухого ока» у пацієнтів, що страждають на певну патологію ендокринної системи. Серед них брались до уваги пацієнти з цукровим діабетом та дифузним токсичним зобом. В ході дослідження були описані скарги хворих на прояви очних симптомів та проведені клінічні обстеження. Також пацієнтам було запропоновано заповнити спеціально розроблені анкети. Були проаналізовані історії хвороби пацієнтів, зокрема велика увага приділялась тривалості ендокринного захворювання. Таким чином, при аналізі проведеної роботи був встановлений взаємозв'язок між тривалістю основного, у даному випадку, ендокринного захворювання із ступенем вираженості синдрому «сухого ока». У пацієнтів з більшою тривалістю цукрового діабету та дифузного токсичного зобу виявлені більш яскраві ознаки очного синдрому.

Ключові слова: синдром «сухого ока», цукровий діабет, дифузний токсичний зоб.

Вступ. Львів та Львівська область відносяться до ендемічної зони щодо патології щитоподібної залози. Також, безперечно, зростає кількість людей, хворих на цукровий діабет, що не може не привернути до себе увагу. У зв'язку з широким розповсюдженням синдрому «сухого ока» стає актуальним його дослідження, у тому числі у пацієнтів з ендокринними патологіями. Це підтверджують статистичні дані – до 30% первинних звертань до офтальмологів припадає саме на це захворювання [1,2] Питання синдрому «сухого ока» у ендокринних хворих стоїть гостро, оскільки це захворювання приносить пацієнтам значний дискомфорт, виражені очні симптоми (найчастіше – відчуття «стороннього тіла» в кон'юнктивальній порожнині, різь в очах, світлобоязнь), зниження гостроти зору під вечір [3,4,5]. Вагомою причиною стурбованості офтальмологів є ускладнення синдрому «сухого ока» у важких випадках ерозією рогівки [6,7,8].

Мета. Метою даної роботи є дослідження синдрому «сухого ока» при ендокринних захворюваннях у Львові та Львівській області, у тому числі вивчення залежності ступеня вираженості очних симптомів від тривалості ендокринної патології.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 35 пацієнтів (70 очей) ендокринологічного стаціонару м. Львова. 15 з них – з патологією щитоподібної залози та 20 – з цукровим діабетом. Середній вік

46,7±3,2 років. Проводилось анкетування пацієнтів та аналіз історій хвороби, в тому числі, тривалість ендокринної патології. Пацієнтів досліджували за допомогою наступних тестів: візометрія, тонометрія, проби Ширмера 1 та 2, а також, при необхідності, – фарбування рогівки флюоресцеїном. Гостроту зору визначали за допомогою таблиці Головіна – Сівцева на апараті Рота з відстані 5 метрів. Проба Ширмера проводилась за допомогою тестових смужок. Робочий кінчик такої смужки (5мм) згинали під кутом 40-45° та закладали за нижню повіку в зовнішній третині очної щілини обох очей. Пацієнт закривав очі на 5 хвилин. Після цього тестові смужки забирали та оцінювали результат. В нормі зафарбована слъозою частина складала не менше 15 мм. Тест Ширмера 2 відрізняється попереднім закапуванням місцевого анестетика, що виключає з роботи додаткові слъозопродукуючі залози. Тест із закапуванням флюоресцеїну натрія (0,1% розчин) проводився за допомогою щілинної лампи. Таким чином можна було виявити не зафарбовані поверхневі дефекти в епітеліальному шарі рогівки, у тому числі ерозії.

Результати. Всі дані були оброблені статистично. Гострота зору у ендокринних пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники гостроти зору у хворих на цукровий діабет та дифузний токсичний зоб

Ендокринна патологія	Гострота зору (кількість очей / %)				
	≥1,0	0,9 – 0,5	0,4 – 0,1	0,09 – 0,05	<0,04
Цукровий діабет	4/10	6/15	8/20	12/30	10/25
Дифузний токсичний зоб	6/20	8/26,7	10 /33,3	4/ 13,3	2/ 6,7
Всього	10 /14,2	14/20	18/ 25,7	16/ 23	12/ 17,1

Результати проби Ширмера викладені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники результатів проби Ширмера 1 у хворих на цукровий діабет та дифузний токсичний зоб

Ендокринна патологія	Проба Ширмера (кількість очей / %)			
	≥15 мм	14- 10 мм	9-5 мм	≤4 мм
Цукровий діабет	12/ 30	14 /35	8 /20	6 /15
3 них:				
-тривалість 2-3 роки	6/15	6/15	0	0
-тривалість 4-5 років	4/10	4/10	2/5	0
-тривалість >6 років	2/5	4/10	6/15	6/15
Дифузний токсичний зоб	12/ 40	8 /26,7	6 /20	4 /13,3
3 них:				
-тривалість 2-3 роки	8/26,6	2/6,6	0	0
-тривалість 4-5 років	4/13,4	4/13,4	2/6,6	0
-тривалість >6 років	0	2/6,6	4/13,4	4/13,4
Всього	24 /34,3	22 /31,4	14 /20	10 /14,3

У пацієнтів з тривалістю ендокринної патології 2-3 роки синдром «сухого ока» виражений помірно, при тривалості 4-5 років – чітко виражений очний синдром, > 6 років – важкі прояви синдрому «сухого ока» з відповідними показниками проби Ширмера 1.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Під час аналізу результатів дослідження було виявлено, що по мірі прогресування ендокринного захворювання синдром «сухого ока» також стає більш вираженим. Подальші дослідження є необхідними для виявлення найоптимальніших шляхів попередження виникнення даного очного синдрому при ендокринних патологіях та найшвидшого його усунення при появі очних симптомів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бржевский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза».-СПб.: «Аполлон», 1988.- 96 с.
2. Бржевский В.В., Сомов Е.Е. Диагностика и лечение больных с синдромом «сухого глаза»:Краткое руководство для врачей.-СПб: «Сага»,2005.-20 с.
3. Бржевский В.В., Сомов Е.Е. Роговично – конъюнктивальный ксероз(диагностика, клиника, лечение).-СПб.: «Сага»,2002. 142с.
4. Риков С.О., Варивончик Д.В., Гудзь А.С. Комп'ютерний зоровий синдром: Посібник для лікарів. – К.: Колофон, 2005.- 80 с.
5. Сомов Е.Е.Клиническая офтальмология. – М.: МЕДпресс-информ,2008. – 2-е изд. – 392 с.:ил.
6. Офтальмология Учебник/ Под ред. Сидоренко Е.И. – 2-е изд.,испр. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 408 с. ил.
7. Терапевтическая офтальмология. Под ред.. М.Л. Краснова, Н.Б. Шульпиной. – М.: Медицина, 1985, 360с.,ил.
8. Ковалевский Е.И. Офтальмология:Учебник. – М.: Медицина, 1995. – 480с.:ил.

ВЫЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА» ПРИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВО ЛЬВОВЕ И ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.Н. Абашина, О.В. Шишунова

Исследования в данной статье посвящены проблеме синдрома «сухого глаза» у пациентов, которые страдают определённой патологией эндокринной системы. Среди них брались во внимание пациенты с сахарным диабетом и диффузным токсическим зобом. В ходе исследования были описаны жалобы больных на проявления глазных симптомов и проведены клинические обследования. Также пациентам было предложено заполнить специально разработанные анкеты. Были проанализированы истории болезни пациентов, в частности, большое внимание было уделено длительности эндокринологического заболевания. Таким образом, при анализе проведённой работы была установлена взаимосвязь между длительностью основного, в данном случае, эндокринологического заболевания со степенью выраженности синдрома «сухого глаза». У пациентов с большей продолжительностью сахарного диабета и диффузного токсического зоба выявлены более яркие признаки глазного синдрома.

AN EXPOSURE OF THE «DRY EYE» SYNDROME IN ENDOCRINOLOGY DISEASES IN LVIV AND LVIV AREA

N.M. Abashyna, O.V. Shyshunova

The researches in this article are devoted to the problem of the «dry eye» syndrome among the patients which suffer on a certain pathology of the endocrine system. Among them are the patients with diabetes and diffuse toxic goiter. There were described complaints of the patients with the displays of the eye symptoms during the research and clinical inspections were conducted. Also it was suggested to fill the specially developed questionnaires to the patients. There were analyzed hospital charts, in particular large attention was paid to the duration of the endocrinology disease. Thus, analyzing the clinical work a connection was set between the duration of a basic illness, in this case, the endocrine disease with the level of the «dry eye» syndrome expression. For patients with a longer duration of diabetes and diffuse toxic goiter much more expressed signs of an eye syndrome were found out.

ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННОСТІ СУДИННОГО ТРАКТУ ТА РОГІВКИ

Н.М. Абашина М.Р. Волошин

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

У статті проаналізовані дані поширеності, профілактики та результатів лікування захворювань рогівки та судинного тракту серед пацієнтів офтальмологічного відділення ЛОКЛ за 2010 рік.

Клінічно обстежені 103 хворих (123 ока), серед них з патологією рогівки – 44 хворих (53 ока) та судинного тракту – 59 хворих (70 очей). Ендогенний процес виявлений у 46 %, екзогенний – 7%, нез'ясованої етіології – 47%. Третина пацієнтів звернулась вперше, в інших був рецидивуючий процес (від 0,5 до 20 років). При цьому 70 % хворих обстежені лікарями-офтальмологами за місцем проживання і скеровані з консультаціями інших спеціалістів, 25% – без ретельного обстеження, 5% – звернулись самостійно. Після лікування в офтальмологічному відділенні виздоровлення спостерігалось у 38% очей, покращення – 54%, без змін – 5%, видалення органа зору – 3% очей.

Проведений аналіз показав пряму кореляцію між часом лікування в стаціонарі, наслідками і своєчасністю госпіталізації.

Для своєчасного надання адекватного лікування пацієнтам із захворюваннями рогівки і судинного тракту, покращення їх наслідків необхідно: скоротити догоспітальний час перебування, підвищити рівень його обстеження в районах, оптимізувати етіологічну діагностику в умовах Львова.

Ключові слова: *рогівка, судинний тракт ока, профілактика, лікування.*

Вступ. В сучасній офтальмології захворювання рогівки та судинного тракту ока відносяться до поширеної та небезпечної патології, яка призводить до значного зниження або повної втрати зору в деяких випадках, до втрати очного яблука [1,2,3,6,7].

Інвалідність при даній патології переднього відрізка ока становить від 30 до 60% [2,4,5]

Мета роботи. Провести аналіз захворюваності, результатів лікування та профілактики патології судинного тракту і рогівки у пацієнтів, які знаходились в офтальмологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) у 2010 році.

Завдання.

1. Вивчити поширеність захворюваності рогівки і судинного тракту серед пацієнтів офтальмологічного відділення ЛОКЛ за 2010 рік.
2. Дослідити структуру даної патології за 2010 рік.
3. Вивчити наслідки захворювань судинного тракту і рогівки.

Згідно наказу Управління охорони здоров'я офтальмологічне відділення ЛОКЛ забезпечує обслуговування мешканців Львівської області і міста Львова. На стаціонарному лікуванні у 2010 році у відділенні знаходилося 2483 пацієнти. З них 1440 жителів міст області і 1043 сільських жителів. Захворюваність рогівки та судинного тракту складала 3%, з них міських жителів – 48%, сільських – 52%.

Проведено визначення зорових функцій (визначення гостроти центрального зору, периферичного зору), офтальмоскопія, біомікроскопія, взято посіви з кон'юнктиви на флору і чутливість до антибіотиків, при необхідності дослідження на хламідії, токсоплазмоз, віруси, гриби, демодекс та ін. Проведено загальний аналіз крові – 100%, RW – 95%, біохімічні аналізи крові: С-реактивний білок, білкові фракції, загальний холестерин, цукор крові – 90%, а також анкетування за згодою пацієнта (всі дані оброблено статистично).

При виявленні етіології ендogenousний процес становить – 46% очей, екзогенний – 7%, нез'ясованої етіології – 47% очей.

Серед пролікованих хворих у 2010 році на захворювання рогівки та судинного тракту припадає 3%, що становить 103 пацієнти і 128 очей (70 очей – судинний тракт і 53 – рогівка). Лише третина пацієнтів звернулася вперше і їм був встановлений діагноз в офтальмологічному відділенні ЛОКЛ. Дві третини пацієнтів звернулися з рецидивуючим процесом, який тривав від 0,5 року до 20 років. При цьому частина з яких, а саме 35 хворих, були скеровані з медичних установ: лікарні позалегенового туберкульозу (ЛОЛПТ), Одеського інституту очних хвороб та тканинної терапії ім. акад. В.П.Філатова, Київського республіканського центру мікрохірургії ока та ін.

Захворювання рогівки виявлено на 53 очах (44 пацієнти), серед яких: кератити – 31,8%, кератоувеїти – 13,7%, кератопатії – 4,6%, ерозії рогівки – 20%, виразки рогівки – 14%, інші – 15,9%. Патологію судинного тракту діагностовано на 70 очах (59 пацієнтів), з них: іридоцикліти – 40,5%, увеїти – 32,3%, ендofтальміти – 5%, ірити – 10,2%, епісклерити – 7%, склерити – 5% (табл.1).

Таблиця 1

Захворювання рогівки та судинного тракту в офтальмологічному відділенні ЛОКЛ за 2010 рік

Захворювання рогівки	%	К-сть пацієнтів	К-сть очей	Захворювання судинного тракту	%	К-сть пацієнтів	К-сть очей
Кератити	31,8	14	17	Іридоцикліти	40,5	24	28
Ерозії рогівки	20	9	11	Увеїти	32,3	19	23
Кератоувеїти	13,7	6	7	Ірити	10,2	6	6
Виразки рогівки	14	6	8	Епісклерити	7	4	5
Кератопатії	4,6	2	2	Склерити	5	3	4
Інші	15,9	7	8	Ендofтальміти	5	3	4
Всього	100	44	53	Всього	100	59	70

При цьому 70% хворих були обстежені лікарями-офтальмологами за місцем проживання, і звернулися в офтальмологічне відділення ЛОКЛ із скеруванням та консультаціями інших спеціалістів (ЛОР, ревматолог, ендокринолог, та ін.), 25% – скеровано без ретельного обстеження, і, нажаль, 5% – звернулись самостійно.

Наслідки пролікованих хворих розглядалися як виздоровлення, покращення, без змін, погіршення, втрата ока як органу. Виздоровлення спостерігалось у 38% очей, покращення у 54%, без змін – 5%, видалення органа зору – 3% (евісцерация – 2%, енуклеация – 1%) очей.

Результати лікування та наслідки залежать від важкості перебігу процесу та терміну скерування хворих в офтальмологічне відділення ЛОКЛ, який становив до 12 год – 2% хворих, від 12 – 24 год – 15%, від 24 – 48 год – 40%, від 48 год і пізніше – 43% хворих. Як правило хворі звертаються після 24 годин (тобто пізня госпіталізація) з дуже важкою рецидивуючою ендегенною патологією. Наприклад, хворий Г. Казимир Йосипович 1943 року народження, звернувся самостійно з герпетичним рецидивуючим кератоувеїтом правого ока, після перенесеного рецидивуючого кератоувеїту лівого ока, і був госпіталізований на п'ятий день від останнього рецидиву.

Середній ліжкодень перебування хворих із захворюванням рогівки становить – $12,8 \pm 0,5$ днів, з захворюванням судинного тракту – $12,7 \pm 0,9$ днів. Проведений аналіз результатів лікування хворих показав пряму кореляцію між часом лікування в стаціонарі, наслідками і своєчасністю госпіталізації.

Висновок. Для своєчасного надання адекватного лікування хворим із захворюванням рогівки і судинного тракту та покращення їх наслідків необхідно: скоротити догоспітальний час перебування пацієнтів, підвищити рівень догоспітального обстеження в районах Львівської області, оптимізувати проведення етіологічної діагностики та терапії в умовах Львова.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайцева Н.С., Канцельсон Л.А. Увеиты. – Москва: Медицина, 1984.-320 с.
2. Бездетко П.А., Ильина Е.Н., Лысенко М.Г. Рецидивирующее кератиты // Офтальмолог.журн. – Одесса, 2009.- с.10-14.
3. Савко В.В., Нарицына Н.И., Коновалова Н.В. Основные етиологические формы эндогенных увеитов: клиника, диагностика, лечение //Офтальмолог.журн.-2006.-№1.- с.58-62.
4. Кански,Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ./Д.Кански,-М.Логосфера,2006.-744с.:21,9 см-ISBN 5-98657-007-3.
5. Девид Тейлор, Крейг Хойт. Детская офтальмология. – Пеп. с англ. М.-СПб.: ЗАО ” Издательство БИНОМ” –“Невский диалект”,2002.- с.89-94,111-116.
6. Клініка Вілса. Діагностика і лікування очних хвороб / За ред..Дугласа Каллома та Бенджаміна Чанга – Львів: Медицина світу,1999.-с.51-53,351-357,357-363.
7. Г.И.Должич, Р.Р.Должич. Офтальмология: пособие для офтальмологов.- Ростов Н/Д: Феникс, 2008.-с.122-138.

ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННОСТИ СОСУДИСТОГО ТРАКТА И РОГОВИЦЫ

Н.М. Абашина М.Р. Волошин

В статье проанализированы данные о распространенности, профилактике и результатах лечения заболеваний роговицы и сосудистого тракта среди пациентов офтальмологического отделения ЛОКБ за 2010 год.

Клинически обследованы 103 больных (123 глаза), среди которых с патологией роговицы – 44 больных (53 глаза) и сосудистого тракта – 59 больных (70 глаз). Эндогенный процесс определен у 46%, экзогенный – у 7%, неопределенной этиологии – у 47%. Треть пациентов обратилась впервые, у других был обнаружен рецидивирующий процесс (от 0,5 до 20 лет). При этом 70% больных обследованы врачами-офтальмологами по месту проживания и направлены с консультациями других специалистов, 25% – без тщательного обследования, 5% – обратились самостоятельно. После лечения в офтальмологическом отделении выздоровление наблюдалось у 38% глаз, улучшения – 54%, без изменений – 5%, удаление органа зрения – 3% глаз.

Проведенный анализ показал прямую корреляцию между продолжительностью лечения в стационаре, последствиями и своевременностью госпитализации.

Для своевременного предоставления адекватного лечения пациентам с заболеваниями роговицы и сосудистого тракта, улучшения их последствий необходимо: сократить догоспитальное время пребывания, повысить уровень его обследования в районах, оптимизировать этиологическую диагностику в условиях Львова.

PROBLEMS OF PREVENTION AND TREATMENT MORBIDITY IN VASCULAR TRACT AND CORNEA

N.M. Abashyna, M.R. Voloshyn

The article analyzed data prevalence, prevention and treatment diseases of cornea and vascular tract among patients in ophthalmic branch LOKL 2010.

Clinically examined 103 patients (123 eyes), including the pathology of the cornea – 44 patients (53 eyes) and vascular tract – 59 patients (70 eyes). Endogenous processes found in 46%, exogenous – 7%, unexplained etiology – 47%. One third of patients approached for the first time, in other-recurrent process (from 0.5 to 20 years). With 70% of patients surveyed ophthalmologists residence and directed to consult other specialists, 25% – without a thorough examination, 5% – applied their own. Helling observed in 38% improvement – 54%, unchanged – 5%, removal of the organ – 3%.

The analysis showed a direct correlation between time of treatment in hospital, results and timely hospitalization.

For timely delivery of adequate treatment for patients with diseases of the cornea and vascular tract, improving their consequences need to: reduce the prehospital time spent, to increase its test in areas to optimize the etiologic diagnosis in a city.

ІЗОЛЮВАННЯ ФЛУВОКСАМІНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ АЦЕТОНУ

*С.В. Баярка, В.С. Бондар, В.В. Болотов, С.А. Карпушина
Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Встановлено ефективність до антидепресанту флувоксаміну методом ізолювання лікарських речовин за допомогою ацетону, який дозволив виділити $9,6 \pm 1,0$ % вказаної речовини. Визначали флувоксамін в біологічних екстрактах за допомогою кольорової реакції, тонкошарової хроматографії та УФ-спектроскопії. Кількісне визначення препарату встановлювали екстракційно-фотометричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим.

Ключові слова: флувоксамін, тонкошарова хроматографія, УФ-спектроскопія, метод ізолювання речовин.

Вступ. Флувоксамін – ((*E*)-5-Метокси-1-[4-(трифторметил)феніл]-1-пентанон-О-(2-аміноетил) оксиму малеат), є одним з сучасних антидепресантів, який знайшов широке застосування в медичній практиці для лікування депресій різноманітної етіології [1, 2]. Препарат має досить високу токсичність і, згідно з літературними даними [3, 4, 5, 6, 7, 8], неодноразово був причиною гострих та смертельних отруєнь.

Таким чином, розробка методів хіміко-токсикологічного аналізу флувоксаміну в біологічних об'єктах є актуальною задачею.

В літературі містяться дані з методів хіміко-токсикологічного аналізу флувоксаміну в біологічних рідинах за допомогою газо-рідинної та вискоєфективної рідинної хроматографії [4], сполучення рідинної хроматографії з мас-спектрометрією [8, 9], капілярного електрофорезу [10]. Відомості про дослідження біологічного матеріалу на вміст флувоксаміну в літературі відсутні.

Згідно з даними наших попередніх досліджень [11, 12, 13], загальноприйняті у хіміко-токсикологічному аналізі методи ізолювання лікарських речовин за допомогою підкисленої води або підкисленого етанолу [14] характеризуються низькою розрізняючою спроможністю відносно до поліциклічних антидепресантів. Невисока ефективність цих методів, вирогідно, обумовлена високою ліпофільністю флувоксаміну, про що свідчить значна величина його коефіцієнту розподілу (V_d) – 25 л/кг [4].

Метою нашого дослідження було встановлення розрізняючої спроможності відносно флувоксаміну методу ізолювання лікарських речовин за допомогою ацетону як екстрагенту токсичної речовини з біологічного матеріалу. Цей метод впроваджено в практику хіміко-токсикологічного аналізу лікарських речовин різних фармакологічних груп [15].

Виявлення та кількісне визначення флувоксаміну в отриманих екстрактах з біологічного матеріалу проводили за допомогою розроблених нами раніше методів: хімічного, тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, екстракційної спектрофотометрії у видимій області [16].

Матеріали та методи. До проб печінки (5 г) людини, загиблої від травми, додавали водні розчини флувоксаміну, що містили 500 мкг препарату. Суміш ретельно перемішували і залишали на добу. Паралельно ставили «холості» досліди з біологічним матеріалом. Виділення флувоксаміну з печінки ацетоном проводили як описано нами раніше в роботі [17].

Отримані екстракти містили певну кількість супутніх домішок, які видаляли за допомогою додаткової екстракційної очистки. За даними, отриманими нами по вивченню екстракції флувоксаміну з водних розчинів органічними розчинниками, було встановлено, що з кислого середовища (рН 1-2) вказана речовина у найменшій мірі екстрагується хлороформом (ступінь одноразової екстракції складає 13 %). Найбільша кількість флувоксаміну екстрагується діетиловим етером з лужного середовища при рН 8-9 (ступінь екстракції складає близько 98 %).

В процесі екстракційної очистки хлороформні екстракти, отримані з кислого та лужного середовища, переносили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі не вище ніж 40 °С до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин збовтували з 15 мл хлороформу, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлужнювали 20 % розчином натрій гідроксиду до рН 8-9 і тричі екстрагували флувоксамін діетиловим етером по 10 мл кожного разу. Органічні екстракти фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки етером.

Паралельно проводили «холості» досліди з біологічним матеріалом для отримання розчинів порівняння.

Результати та їх обговорення.

При розробці методів аналізу флувоксаміну в біологічному матеріалі було встановлено, що після ізолювання зазначеного препарату за допомогою ацетону отримані біологічні екстракти вміщували велику кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваної лікарської речовини. Так, результати вимірювань показників оптичної густини, отримані екстракційно-спектрофотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з «холостих» дослідів за наведеним вище методом ізолювання, становили 0,058-0,088. Після додаткового екстракційного очищення, яке проводили за наведеною вище методикою, оптична густина екстрактів не перевищувала 0,02-0,05 в області спектру, що відповідала максимуму світлопоглинання

забарвлених розчинів іонних асоціатів флувоксаміну з метиловим оранжевим.

Отримані таким чином очищені екстракти використовували для виявлення в них флувоксаміну методом ТШХ та кольоровими реакціями. Ідентифікацію препарату за УФ-спектрами проводили тільки після додаткового очищення екстрактів методом ТШХ, аналізуючи елюати з хроматограм.

Для флувоксаміну характерна кольорова реакція з реактивом Лібермана (брудно-фіолетове забарвлення, яке переходить у сіре; чутливість 5,0 мкг препарату в пробі). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином флувоксаміну в хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з «холостого» досліджу.

Виявлення флувоксаміну в екстрактах за методом ТШХ проводили з використанням хроматографічних пластинок Сорбфіл (силікагель ПТСХ-П-А, фракція 5-17 мкм, розмір 10х10 см) та Merck (Silica gel 60 F₂₅₄, розмір 10х20 см). Від 5 до 25 мл етерної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин «свідка» флувоксаміну (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у «холостому» досліді. Спочатку хроматограми розвивали у рухомій фазі хлороформ для відокремлення домішок від препарату (домішки переважно мігрували з фронтом розчинника до лінії фінішу, а флувоксамін залишався на лінії старту). Після ТШХ-очистки екстракти досліджували у рухомих фазах: метанол – амоній гідроксид 25 % розчин (100:1,5) та толуен-ацетон-етанол-амоній гідроксид 25 % розчин (45:45:7,5:2,5). Після розвитку хроматограм пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактива Драгендорфа у модифікації за Мун'є (жовтогарячий колір плям флувоксаміну на жовтому фоні; чутливість виявлення флувоксаміну на вказаних пластинках складала 2,0-4,0 мкг препарату у пробі, відповідно). Плями флувоксаміну, виділеного з біологічних рідин, та флувоксаміну-стандарту за величинами R_f співпадали та складали у рухомих фазах: метанол – амонію гідроксид 25 % розчин (100:1,5) 0,55±0,02 (для пластинок Сорбфіл) та 0,45±0,02 (для пластинок Merck), толуен-ацетон-етанол-амоній гідроксид 25 % розчин (45:45:7,5:2,5) 0,72±0,02 (для пластинок Сорбфіл) та 0,65±0,02 (для пластинок Merck). Витяжки з «холостих» дослідів не давали плям з вказаними значеннями R_f.

Для виявлення флувоксаміну УФ-спектроскопічним методом використовували елюати з хроматограм. Для цього з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями «свідка» флувоксаміну, знімали шар сорбенту, який двічі збовтували з метанолом та фільтрували. Ступінь елюювання флувоксаміну при цьому становила 98,5±1,0 %. Отриманий елюат випаровували, сухий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти. Як розчин порівняння використовували 0,1 М розчин хлоридної кислоти. УФ-спектр елюату був

аналогічним до спектру поглинання стандартного розчину флувоксаміну в хлоридній кислоті та мав смугу поглинання при довжині хвилі 246 ± 2 нм.

Для кількісного визначення флувоксаміну в витяжках використовували екстракційну спектрофотометрію з метиловим оранжевим. Вміст препарату в екстрактах розраховували за допомогою рівняння $A = 0,00421 \cdot C + 0,01$ ($r = 0,99985$; $S^2 = 3 \cdot 10^{-5}$).

Градувальну залежність встановлювали з використанням стандартного розчину флувоксаміну в хлороформі, що містив 300 мкг препарату в 1 мл. В ділительні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з рН 4,6, по 5 мл метилового оранжевого 0,05 % розчину і додавали 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7 та 0,8 мл стандартного розчину флувоксаміну та додавали хлороформ до загального об'єму 15 мл. Суміш в ділительних лійках збовтували протягом 5 хв. за допомогою апарата для струшування рідин і залишали на 10 хв. для розділення фаз. Збирали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (близько 1 мл), до яких додавали по 2 мл 1% розчину сульфатної кислоти в абсолютному етанолі.

Оптичну густину отриманих розчинів, забарвлених в червоний колір, вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-46 (світлофільтр з $\lambda_{\max} = 540 \pm 2$ нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчини порівняння використовували «холості» проби (метиловий оранжевий не екстрагується хлороформом в інтервалі рН від 3 до 7).

Лінійність світлопоглинання забарвлених розчинів спостерігалася в межах концентрацій від 15 до 240 мкг флувоксаміну в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,6 %.

Результати екстракційно-спектрофотометричного визначення флувоксаміну, виділеного з печінки за допомогою ацетону, наведені в таблиці 1. Як видно з даних результатів, за допомогою вказаної методики з печінки можливо виділити $9,6 \pm 1,0$ % зазначеного антидепресанта.

Таблиця 1.

Результати екстракційно-спектрофотометричного визначення флувоксаміну, виділеного з печінки ацетоном, за методом Карташова (середнє з п'яти визначень)

Додано флувоксаміну до 5 г печінки, мкг	Виділено флувоксаміну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
500	47,5	9,5	$\bar{X} = 9,6$ $S = 0,8$ $S_{\bar{X}} = 0,4$ $\Delta \bar{X} = 1,0$ $\varepsilon = 10,6$
500	51,0	10,2	
500	53,5	10,7	
500	45,5	9,1	
500	43,0	8,6	

Висновки.

1. Встановлено ефективність відносно антидепресанту флувоксаміну методу ізолювання лікарських речовин за допомогою ацетону, який дозволив виділити $9,6 \pm 1,0$ % зазначеного препарату.

2. Показана можливість використання кольорової реакції, тонкошарової хроматографії, УФ-спектроскопії та екстракційної спектрофотометрії для виявлення та кількісного визначення флувоксаміну, виділеного з біологічного матеріалу зазначеним методом.

3. Одержані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях флувоксаміном.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крылов В.И. // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – Вып. 5 – С. 22–32.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2006. – С. 105.
3. Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – P. 587–589.
4. Clark's analysis of Drugs and Poisons: Third edition [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. – 80 Min / 700 MB. – Pharmaceutical Press, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista. – Назва з титул. екрану.
5. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2004. – №42. – P. 277–285.
6. Randall C. Baselt. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. – California, Foster City: Chemical Toxicology Institute, 2000. – P. 476–478.
7. Reeves R.R., Mack J.E., Beddingfield J.J. // Ann. Pharmacother. – 2002. – V. 36. – P. 440–443.
8. Castro A., Fernandez M.d.M.R., Laloup M. et al. // J.Chromatogr. A. – 2007. – 1160, №1. – P.3–12.
9. Shinozuka T., Terada M., Tanaka E. // Forens. sci. Int. – 2006. – V. 162. – P. 108–112.
10. Bjoerhovde A., Halvorsen G.T., Rasmussen K. E. et al. // Anal. chim. acta. – 2003. – 491, № 2. – P. 155–161.
11. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Бондар В.С. та ін. // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 30–33.
12. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Бондар В.С. // Вісник фармації. – 2009. – №3 (59). – С. 23–26.
13. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Степаненко В.І. // Вісник фармації. – 2010. – №1 (61). – С. 32–35.
14. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
15. Карташов В.А., Кнауф В.А., Чернова Л.В. // СМЭ. – 1988. – №1. – С. 33–35.
16. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Степаненко В.І. та ін. // Запорожский медицинский журнал. – 2010 – Т. 12, №4. – С. 60–63.
17. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Бондар В.С. // Вісник фармації. – 2009. – № 1 (57). – С. 19–22.

ИЗОЛИРОВАНИЕ ФЛУВОКСАМИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА С ПОМОЩЬЮ АЦЕТОНА

С.В. Баяурка, В.С. Бондарь, В.В. Болотов, С.А. Карпушина

Установлена эффективность по отношению к антидепрессанту флувоксамину метода изолирования лекарственных веществ с помощью ацетона, который позволил выделить $9,6 \pm 1,0$ % указанного антидепрессанта. Обнаруживали флувоксамин в биологических экстрактах с помощью цветной реакции, тонкослойной хроматографии и УФ-спектроскопии. Количественное содержание препарата устанавливали экстракционно-спектрофотометрическим методом по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым.

ISOLATION OF FLUVOXAMINE FROM BIOLOGICAL MATERIAL BY MEANS OF ACETONE

S.V. Baiurka, V.S. Bondar, V.V. Bolotov, S.A. Karpushina

Efficiency of the isolation method of medicinal substances in relation to fluvoxamine, the antidepressant, by means of acetone has been determined. The method allowed to separate $9,6 \pm 1,0$ % of the noted antidepressant. Fluvoxamine was detected in the biological extracts with the help of the colour reaction, thin layer chromatography, UV-spectroscopy. The drug's assay was performed by extraction-spectrophotometry method by the reaction of formation of ionic associate with methyl orange, the acidic azodye.

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ТА РОЗРАХУНОК ВАРТОСТІ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРЕПАРАТАМИ КЛОПІДОГРЕЛУ

А.О. Бедзай

Національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Проведений маркетинговий аналіз та розрахована вартість лікування клопідогрелем хворих з гострими формами ІХС. Встановлено, що вартість лікування клопідогрелем на один день і на 12 місяців значно нижча, ніж іншими антиагрегантами. Виділена ядерна група найбільшого попиту ЛП клопідогрелу.

Ключові слова: клопідогрель, вартість лікування.

Вступ. Проблема ішемічної хвороби серця (ІХС) залишається однією з найактуальніших в сучасній медицині [1,2,3]. Будучи однією з найбільш поширених причин інвалідизації населення в індустріально розвинених країнах ІХС істотно впливає на такі основні показники здоров'я населення як захворюваність, тимчасова і стійка непрацездатність, смертність, тривалість життя, демографічна структура населення [4,5,6]. За останні 60 років її частота значно підвищилася і продовжує збільшуватися серед працездатного населення. За даними літератури [7,8] частка ІХС в структурі смертності в Україні складає приблизно 60%. Максимальну кількість пацієнтів з діагнозом ІХС складають хворі, які страждають від стенокардії, що включає пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда [9,10].

В даний час відомо близько 20 антитромбоцитарних засобів [11], які шляхом впливу на різні ланки згортання крові можуть блокувати агрегацію тромбоцитів, тим самим припиняючи тромбоутворення вже на початковому етапі. Однак найбільш широке клінічне застосування в якості антиагрегантів, ефективність яких доведена великомасштабними плацебо-контрольованими дослідженнями, отримали наступні лікарські засоби: ацетилсаліцилова кислота (аспірин), тиклопідин і клопідогрел [12,13].

Мета роботи. Маркетинговий аналіз та розрахунок вартості лікування клопідогрелем у продовж одного дня і 12 місяців хворих із гострими формами ІХС. Об'єкт дослідження група B01AC04 «Антиагреганти».

Матеріали та методи. Джерела медичної та фармацевтичної інформації, цінові пропозиції гуртових фірм на препарати клопідогрелу. Використано аналітичний, порівняльний, фармако-економічний методи та маркетинговий аналіз.

Результати та їх обговорення. Станом на 01.09.2010р. в Україні зареєстровано і дозволено до використання 22 торгові назви антиагрегантних ЛП на основі 9-ти МНН біологічно активних речовин з антитромботичною дією. З числа зареєстрованих антиагрегантних ЛП

клопідогрелу 22,7% це вітчизняні. Об'єкт досліджень – група B01AC «Антиагреганти» поділяється на 21 підгрупу. З метою вивчення попиту, тенденції споживання, нами проведений аналіз пропозицій оптових фармацевтичних фірм на предмет ранджування по кількості пропозицій. Ринок ЛП клопідогрелу формували 17 виробників, з них 4 українські.

Проведене нами позиціонування ЛП клопідогрелу по кількості пропозицій операторів гуртового ринку дозволило виділити ядерну групу найбільшого попиту антиагрегантних засобів з групи клопідогрелу. В ядерну групу увійшли наступні 7 найменувань препаратів клопідогрелу. На першому місці Плавікс табл.0,075г №14(Sanofi Aventis), на другому та третьому місцях відповідно Тромбонет табл.0,075г №30 та Тромбонет табл.0,075г №10 (Фармак), на четвертому місці Атерокард табл.0,075г №10 (Київський вітамінний завод), на п'ятому місці Плагрил табл.0,075г №20 (Dr.Reddy's), наступні шосте і сьоме місця Артогрел табл.0,075г №30 (Борщагівський фармзавод) та Зілт табл.0,075г (KRKA).

Встановлено, що середня ціна однієї таблетки ядерної групи становить 6,87 грн.

Середня вартість одного дня лікування клопідогрелем в дозі 300 мг – 27,48 грн, в дозі 600 мг – 54,96 грн.

Нами також було розраховано вартість одного дня лікування вітчизняним препаратом з найбільшим попитом Тромбонет табл.0,075г №30 (Фармак). Вона становить в дозі 300 мг – 11,24 грн, в дозі 600 мг – 22,44 грн. Вартість одного дня лікування зарубіжним препаратом з найбільшим попитом Плавікс табл.0,075г №14 (виробник Sanofi Aventis), в дозі 300 мг – 92,00 грн, в дозі 600 мг – 184,00 грн.

Таким чином, одержані дані показують, що вартість одного дня лікування французьким препаратом Плавікс табл.0,075г №14 (виробник Sanofi Aventis) в 3,3 рази вища від середньої вартості одного дня лікування клопідогрелем і в 8,2 рази вища від одного дня лікування вітчизняним препаратом з найбільшим попитом – Тромбонет табл.0,075г №30 (Фармак).

Далі було проведено розрахунок вартості при тривалості лікування клопідогрелем для пацієнтів з гострою формою ІХС на 12 місяців. Ця вартість становить 3983,5 грн.

Висновок. Результати проведеного дослідження засвідчили актуальність фармакоекономічного обґрунтування раціонального вибору ЛЗ клопідогрелу. Аналіз джерел медичної та фармацевтичної інформації щодо попиту, цінових пропозицій гуртових фірм на препарати антиагрегантної дії для лікування ІХС дало можливість встановити середню ціну лікування клопідогрелем тривалістю одного дня і 12 місяців.

Вибір лікарських засобів для антиагрегантної фармакотерапії хворих з гострими формами ІХС повинен базуватися не лише на конкретних показах, а й на результатах фармакоекономічного аналізу з урахуванням як медичних, так і соціальних аспектів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Murray C., Lopez A Global mortality, disability and the contribution of risk factors: global burden of disease study / / Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1436–1442.
2. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // Lancet 1996; 348: 771–5.
3. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase 1: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase // Circulation 76:142–154, 1987.
4. Заліська О.М. Фармакоекономіка: Підручник /За редакцією Б.Л. Парновського. — Львів: «Афіша», 2007. — 374 с.
5. Amouel P The concept of individual cardiovascular risk management / / Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 2 (Suppl. D). — P. 2–4.
6. Wilson J. M., Ferguson J. J. Platelet-endothelial interactions in atherothrombotic disease: therapeutic implications. / / Clin Cardiol. — 1999. — № 22. — P. 687-698.
7. Бобкова В. И., Мазурова С. В., Фомченков С. И. К оценке эффективности лечения атеросклероза / / Кардиология. — 1974. № 7. — С. 108–112.
8. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients // Lancet 1994; 343: 311.
9. Update of the ESC Guidelines on the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation // Eur. Heart J 24: 28–66, 2003.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet 1988; 2:349–360.
11. TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I findings // N Engl J Med 312:932–936, 1985.
12. Волков В. И., Запровальная О. Е. Место клопидогреля в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / / Здоров'я України. — 2006. — № 9 (14). — С. 2–5.
13. Sabatine M.S.
13. Алеева Г. Н., Журавлева М. В. // Фарматека. — 2005. — № 8. — С. 1–3

**МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ И РАССЧЕТ СТОИМОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРЕПАРАТАМИ
КЛОПИДОГРЕЛЯ**

Бедзай А.А.

Проведен маркетинговый анализ и расчет стоимости лечения клопидогрелем больных с острыми формами ишемической болезни сердца. Установлено, что стоимость лечения клопидогрелем на один день и на 12 месяцев значительно ниже, чем стоимость лечения другими антиагрегантами. Выделена ядерная группа наибольшего спроса ЛП клопидогреля.

**FEASIBILITY STUDY CALCULATION COST TREAT CORONARY
ARTERY DISEASE DRUGS CLOPIDOGREL**

Bedzay A.

Conducting marketing analiz that rozrahovana vartist likuvannya klopidoгрелем ailment s GOSTR IHS forms. Vstanovleno, scho vartist likuvannya klopidoгрелем for 1 day at 12 i misyatsiv uniquely nizhcha, nizh inshimi antiplatelet agents. Vidilena is nuclear grupa naybilshogo popitu klopidoгреrelu LP.

СУЧАСНІ МЕТОДИ СУДОВО-ХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ОТРУЄНЬ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ

Ю.І.Бідниченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

У статті зроблено огляд сучасних методів хіміко-токсикологічного дослідження отруєнь блідою поганкою (*Amanita phalloides*). Подана токсикологічна характеристика пептидних токсинів грибів роду мухомор – аманітинів і фаллоїдинів. Розглянуто методи виявлення цих токсинів за допомогою гістохімічних реакцій у вмісті шлунково-кишкового тракту. Описано застосування різних видів хроматографії – гель-хроматографії, хроматографії у тонкому шарі сорбенту та високоефективної рідинної для виявлення токсинів у біологічних рідинах організму. Наведено приклади застосування диск-електрофорезу та капілярного електрофорезу для дослідження пептидних токсинів. Згадано імуноферментні методи виявлення аманітинів у біологічних рідинах організму. Проаналізовано ефективність існуючих методів ізолювання отрут блідої поганки із внутрішніх органів.

Ключові слова: бліда поганка, фізико-хімічні методи аналізу, імуноферментні методи аналізу, хроматографія, електрофорез.

Вступ. Щороку в Україні від отруєння грибами помирає декілька сот осіб. Міністерство охорони здоров'я України на своєму сайті наводить цю невтішну статистику (табл. 1) [1]. Причиною смертельних отруєнь грибами у переважній більшості випадків є випадкове вживання в їжу блідої поганки (*Amanita phalloides*). Під дією токсинів блідої поганки пригнічується синтез АТФ, руйнуються лізосоми, мікросоми і рибосоми клітин печінки. Внаслідок порушення біосинтезу білка, фосфоліпідів, глікогену розвивається некроз і жирове переродження печінки [2]. Отруєння блідою поганкою трапляються практично у всіх країнах Європи, Азії та у Північній Америці і закінчуються таким самим сумним наслідком [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Таблиця 1.

Отруєння неїстівними грибами в Україні у 2008-2010 рр.

Рік	Отруїлось		Померло	
	Всього	в т.ч. дітей	Всього	в т.ч. дітей
2008	172	35	14	3
2009	415	59	42	5
2010	578	60	50	5

Бліда поганка вміщує близько 15 отруйних речовин, в основі яких – індольне ядро. За характером дії та хімічною будовою ці токсини поділяють на дві великі групи: фалотоксини – біциклічні гептапептиди та амаatokсини (аманітини) – біциклічні октапептиди.

Аманітини більш отруйні (2,5 мкг/кг), ніж фалоїдини, але діють повільніше. Вони вражають клітинне ядро гепатоцитів, а, точніше, безпосередньо – РНК-полімерази, блокуючи процес транскрипції ДНК, що пригнічує біосинтез білка.

Фалоїдини діють швидше, і вони менш токсичні (20-30 мкг/кг) за амаatokсини. Вони викликають лізис гепатоцитів і клітин крові, вражають ендоплазматичний ретикулум.

У 100 г свіжої блідої поганки міститься 5-8 мг аманітинів і 20-30 мг фалоїдинів. Термічна обробка та висушування грибів не дозволяє позбутися їх токсичної дії. Для отруєння достатньо з'їсти лише частину цього гриба.

У типовому зразку *Amanita phalloides* приблизно в однакових кількостях присутні нейтральний токсин α -аманітин і кислий β -аманітин. Разом вони становлять понад 90 % вмісту амаatokсинів, поряд з більш ліпофільним γ -аманітином, вміст якого не перевищує 10 %. Інші представники (члени) родини амаatokсинів мають менше значення для отруєння людини. Вони або присутні у слідових кількостях, такі як аманін а ϵ -аманітин, або є нетоксичними для тварин (наприклад, аманулін, аманулінова кислота і проаманулін). Останній вважається прекурсором (попередником) молекули токсичних пептидів [9].

Харчові отруєння грибами до цього часу залишаються невирішеною проблемою як хіміко-токсикологічного, так і судово-хімічного аналізу. На жаль, в Україні поки що не існує достовірних методів діагностики присутності грибних токсинів у крові та сечі потерпілих. Отруєння цим грибом діагностуються за клінічною картиною. Усі ж існуючі методи лабораторної діагностики отруєнь блідою поганкою обмежуються вивченням лише тканин гриба як джерела отруєння, але не органів і тканин трупа з метою виявлення в них токсинів отруйних грибів – фалоїдину і аманітину [10].

Завданням нашої роботи є ознайомлення із сучасним станом судово-хімічного дослідження отруєнь блідою поганкою, беручи до уваги світовий досвід у цій галузі.

Для виявлення аманітинів безпосередньо у плодових тілах та споровому порошку блідої поганки застосовується проба Мейкснера, яка полягає у одержанні основи Шиффа з лігніном. Сама реакція проводиться крапельним методом безпосередньо на клаптику газетного паперу і може бути виконана у польових умовах [11].

Додатковою ідентифікаційною ознакою отруєння блідою поганкою є мікрохімічна реакція забарвлення виділених із шлунково-кишкового

тракту спор грибів. З цією метою використовувалися розчин α -нафтолу та модифікований реактив Мельцера [12].

Спори інших грибів роду мухомор (*Amanita*) щосліджувалися на вміст аманітинів і фалотоксинів за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Результати цих досліджень можуть бути використані у судово-хімічному аналізі для підтвердження факту отруєння грибами роду мухомор [13].

Розроблені хімічні реакції виявлення токсинів блідої поганки на лише у свіжих грибах, але й у вмісті шлунково-кишкового тракту та у блювотних і фекальних масах осіб, які отруїлися. Хромогенними реагентами для виявлення аманітинів крапельним методом є розчин *n*-диметиламінобензальдегіду та розчин хлориду паладію. Крім того, запропоновано осадову реакцію на аманітини з нітропрусидом натрію, хлоридом цинку і спиртовим розчином піридину [14].

Завданням хіміко-токсикологічного аналізу є виявлення речовини. Яка спричинила отруєння, безпосередньо у біологічних рідинах організму (крові, сечі) та у внутрішніх органах особи, яка отруїлася. На даний час розвиваються дослідження у напрямку прижиттєвої експрес-діагностики гострих отруєнь блідою поганкою, тобто пошук методів виявлення грибних токсинів у крові чи сечі потерпілих. Із зазначеною метою зараз використовують два методологічні підходи – імунологічні методи аналізу та міграційні (фізико-хімічні) методи аналізу.

Радіоімунний метод виявлення пептидних токсинів блідої поганки у крові осіб, які отруїлися, був розроблений і успішно застосовувався ще у 80-х роках минулого століття. За допомогою радіоімунного методу проводилося виявлення α - і β -аманітинів у сироватці крові, сечі, дуоденальному секреті та у шлунковому соці пацієнтів. Які отруїлися блідою поганкою. Межа виявлення аманітинів становила 3 нг/мл. Тривалість дослідження біологічних рідин не перевищувала 3 год.

На даний час діагностика отруєнь блідою поганкою проводиться шляхом виявлення основних токсинів цього гриба α - і γ -аманітинів у сечі потерпілих осіб. З цією метою використовують набір для імуноферментного аналізу (ELISA), який випускається серійно фірмою Böhlmann Laboratories AG (Швейцарія) [16]. Чутливість даної аналітичної методики становить 1,5 нг/мл; тривалість аналізу – 1 год. І хоча до цієї тестової системи є певні зауваження та нарікання, але не має жодних сумнівів у доцільності її застосування для експрес-діагностики гострих отруєнь грибами [17]. Метод імуноферментного аналізу модифікується та удосконалюється різними дослідниками з метою покращення його аналітичних показників та розширення можливостей застосування.

Зокрема, запропонована більш чутлива та специфічна методика виявлення β -аманітину у сироватці крові та сечі осіб, які отруїлися. Чутливість цієї ELISA методики становить 80 пг/мл, а динамічний діапазон

визначення знаходиться в межах від 80 до 2000 пг/мл. Перехресна реактивність до α -аманітину не перевищує 22 % [18].

Найактивніше на теперішній час розвиваються фізико-хімічні методи аналітичної токсикології. Це викликано активним розвитком і удосконаленням аналітичної апаратури та появою комбінованих та автоматизованих методів аналізу. Особливо це стосується різних видів хроматографії та електрофорезу, які поєднують у собі можливості розділення багатокомпонентних сумішей із одночасною ідентифікацією кожного компоненту.

Для виділення, розділення та очистки токсинів блідої поганки із біологічного матеріалу була застосована гель-хроматографія. Хроматографічне розділення проводилося на декстранових молекулярних ситах марки Sephadex G-25 та Sephadex LH-20 виробництва фірми Pharmacia LKB (Швеція). Проведені дослідження дозволили визначити константи розподілу у різних гелях таких *Amanita*-токсинів: фалацидину, фалоїдину, α - та β -аманітинів [19].

Хроматографія в тонкому шарі сорбенту була застосована для дослідження складу плодових тіл грибів роду мухомор (*Amanita*) [20]. У подальшому за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту вдалося виявити та ідентифікувати α - та β -аманітини, фалоїн та фалоїн у витяжках із біологічного матеріалу. Використання декількох систем розчинників та декількох проявників дозволяє чітко ідентифікувати конкретний токсин, так як забарвлення їх продуктів взаємодії із реагентами відрізняється [21]. Діазотована сульфанілова кислота утворює яскраво забарвлену сполуку із досліджуваними пептидами, що дозволило використати цей комплекс для кількісного денситометричного визначення токсинів блідої поганки у плямах на хроматографічних пластинках [22].

Газова хроматографія є найрозповсюдженішим методом хіміко-токсикологічного дослідження. Тому цей метод був застосований для визначення токсинів блідої поганки – α - та β -аманітинів у сечі осіб, які отруїлися грибами, із використанням стандартної скринінгової методики. Детектували досліджувані пептиди мас-спектрометрично в режимі сканування окремих іонів з m/z 919 і 920 відповідно. Авторам вдалося виявити в сечі аманітини в концентрації 10 нг/мл, що і підтвердило факт отруєння блідою поганкою [23].

Високоєфективна рідинна хроматографія застосовується для аналізу термолабільних органічних сполук із великою молярною масою, якими є і досліджувані пептиди блідої поганки. Тому високоєфективна рідинна хроматографія практично стала основним методом дослідження грибних токсинів та хіміко-токсикологічного аналізу отруєнь грибами. У першу чергу її застосовують для вивчення біологічно-активних речовин в складі різних видів грибів роду мухомор [24, 25].

Хіміко-токсикологічне дослідження отруєнь блідою поганкою за допомогою високоєфективної рідинної хроматографії проводиться ще з

початку 90-х років минулого сторіччя, але обмежується воно лише аналізом біологічних рідин організму. Як правило, досліджується сироватка крові [26] або сеча потерпілих [27]. Для хроматографічного розділення досліджуваних пептидів використовують обернено-фазні колонки різних виробників із сорбентом C18. Судово-хімічне дослідження на наявність токсинів блідої поганки описано в роботі [28]. За допомогою високоефективної рідинної хроматографії у витяжках із внутрішніх органів трупів вдалося виявити та кількісно визначити α -, β - і γ -аманітини, фалоїн, фалоїдин, вірозин та віроїн, що дозволило встановити видову приналежність грибу роду мухомор, який спричинив це смертельне отруєння, а саме мухомор весняний (*Amanita virosa*). Виявляють та ідентифікують токсини, які досліджуються за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, за допомогою УФ-спектроскопічного детектора [26, 27, 28], або мас-спектрометра [23] – у залежності від комплектації використаного обладнання.

Ще один електроміграційний метод аналізу, який зараз активно розвивається і впроваджується у хіміко-токсикологічне дослідження, – електрофорез. Добре відомий і методично опрацьований диск-електрофорез в поліакриламідному гелі був застосований для виявлення токсинів блідої поганки у біологічному матеріалі. В ході досліджень встановлена мобільність (відносна електрофоретична рухливість) α -аманітину, фалоїдину і віроїдину. Чутливість цього методу становить 5-10 мкг токсинів у пробі для різних об'єктів токсикологічного дослідження [29].

Капілярний електрофорез поєднує в собі високу ефективність розділення білків і пептидів з можливістю детектування розділених речовин за їх найрізноманітнішими фізичними параметрами. За допомогою капілярного електрофорезу було розділено і виявлено α -аманітин, β -аманітин, фалоїн, фалоїдин, віроїдин і вірозин у штучно затруєних зразках крові і сечі. Чутливість запропонованої методики становить 10-15 нг досліджуваних токсинів у пробі із використанням УФ-детектора [30]. Капілярний електрофорез був також застосований для визначення вмісту пептидних токсинів у плодових тілах грибів. У цьому дослідженні для ідентифікації речовин використали мас-спектроскопію з іонізацією шляхом розпилення при атмосферному тиску. Чутливість даної методики становить від 13 до 79 нг/мл для α -, β - і γ -аманітинів, фалоїдину та фалацидину [31].

Практично усі згадані вище методи виявлення пептидних токсинів блідої поганки розроблялися для потреб аналітичної токсикології на зразках крові та сечі потерпілих осіб. Ізолювання досліджуваних речовин із крові проводилося шляхом однократної екстракції органічним розчинником без створення певного рН середовища, а з сечі – пропусканням проб через патрони для твердофазної екстракції без жодної посередньої обробки зразків. Можливість застосування описаних методик

для потреб судово-хімічного аналізу є обмежена. Такий стан речей пов'язаний, на нашу думку, з тим, що до цього часу не розроблено методи ізолювання грибних отрут із об'єктів судово-хімічного дослідження і, в першу чергу, із внутрішніх органів трупів.

Вибір способу ізолювання токсичних речовин із об'єктів біологічного походження зумовлений багатьма факторами, взаємний вплив яких може часом дуже ускладнити завдання.

По-перше, таким фактором є характер та сила зв'язку молекули токсичної речовини із відповідним рецептором. У нашому випадку пептидні токсини блідої поганки практично незворотно зв'язуються із білком F-актином клітинної стінки (мембрани) гепатоцитів. Константа дисоціації утвореного комплексу дорівнює $3,6 \times 10^{-8}$ М. [32].

З іншого боку, ці токсичні речовини є біциклічними гепта- та октапептидами із молекулярною масою близько 900 в.о. Через велику полярність та компактність молекули аманітини і фалоїдини добре розчиняються у полярних розчинниках: у воді, метанолі, диметилсульфоксиді, диметилформаміді; слабо розчинні в етанолі і вищих спиртах. Не розчиняються токсини блідої поганки в менш полярних органічних розчинниках: хлороформі, діетиловому ефірі, толуолі [33].

Такі фізичні та хімічні властивості досліджуваних сполук дозволяють зробити припущення про можливість використання полярних розчинників для ізолювання отруйних речовин із біологічного матеріалу. Використання методу ізолювання токсичних речовин з біологічного матеріалу шляхом настоювання його з водою та спиртом, підкисленими різними кислотами, описано у [34]. На підставі експериментальних даних встановлено, що для руйнування досить сильного зв'язку між молекулами токсичної речовини та білком-рецептором слід використовувати якнайактивніші мінеральні кислоти – сірчану, соляну. А також, що ізолювання пептидних токсинів слід проводити спиртом чи іншим органічним розчинником, який має більшу спорідненість до досліджуваних речовин і який змішується з водою. Цей висновок був підтверджений наступними дослідженнями [35], у яких було встановлено, що найкращою ізолюючою рідиною для виділення α -аманітину із біологічного матеріалу є ацетонітрил.

Зважаючи на мізерний вміст пептидних токсинів грибів роду мухомор у біологічному матеріалі у випадку отруєння ними, подальший розвиток судово-хімічних методів дослідження такого роду отруєнь повинен полягати у розробці якнайефективніших методів ізолювання токсичних речовин із біологічного матеріалу та розробці досконалих методів очистки та концентрування одержаних витяжок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Інформація про отруєння неїстівними грибами станом на 18.10.2010 – http://moz.gov.ua/ua/portal/news_20101018_0.html.
2. Ferenc T., Lukasiewicz B., Ciećwierz J., Kowalczyk E. Zatrucia muchomorem sromotnikowym (*Amanita phalloides*). // *Medycyna Pracy*. – 2009. – T. 60. – Nr 5. – S. 415-426.
3. Adukauskienė D., Dockienė I., Naginiene R., Kevelaitis E. et al. Acute liver failure in Lithuania. // *Medicina (Kaunas)*. – 2008. – T. 44. – № 7. – S. 536-540.
4. Benítez-Macías J.F., García-Gil D., Brun-Romero F.M., Nogué-Xarau S. Intoxicaciones agudas por setas. // *Revista Clinica Espanola*. 2009. – Vol. 209. – Is. 11. – P. 542-549.
5. French L.K., Hendrickson R.G., Horowitz B.Z. *Amanita phalloides* poisoning. // *Clinical Toxicology*. – 2011. – Vol. 49. – No 2. – P. 128-129.
6. Joshi A., Awale P., Shrestha A., Lee M. Acute mushroom poisoning : a report of 41 cases. // *Journal of Nepal Medical Association*. – 2007. – Vol. 46. – Is. 165. – P. 7-12.
7. Soldo I., Kucan Z., Timarac J., Mihaljević I. et al. Mushroom poisoning. // *Collegium Antropologicum*. – 2007. – Vol. 31. – Fs. 4. – S. 1099-1103.
8. Thaler T., Aceto L., Kupferschmidt H., Mullhaupt B., Greutmann M. First intoxication with freshly picked *Amanita phalloides* in winter time in central Europe. // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. – 2008. – Vol. 17. – Is. 1. – P. 111.
9. Faulstich H., Wieland T. New aspects of amanitin and phalloidin poisoning. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1996. – Vol. 391. – P. 309-314.
10. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: Эксмо, 2008. – 560 с.
11. Beuhler M., Lee D.C., Gerkin R. The Meixner test in the detection of alpha-amanitin and false-positive reactions caused by psilocin and 5-substituted tryptamines. // *Annals of Emergency Medicine*. – 2004. – Vol. 44. – Is. 2. – P. 114-120.
12. Бідниченко Ю.І. Виявлення спор грибів у шлунково-кишковому тракті. // *Фармацевтичний журнал*. – 1997. – № 6. – С. 74-76.
13. McKnight T.A., McKnight K.B., Skeels M.C. Amatoxin and phalloitin concentration in *Amanita bisporigera* spores. // *Mycologia*. – 2010. – Vol. 102. – No 4. – P. 763-765.
14. Бідниченко Ю.І. Реакції виявлення токсинів блідої поганки. // *Фармацевтичний журнал*. – 1998. – № 1. – С. 89-90.
15. Jankowska I., Ryzko J., Kurył T., Socha J. Usefulness of determining amanitin by the RIA method in the diagnosis of *Amanita* poisoning in children. // *Polski Tygodnik Lekarski*. – 1988. – T. 43. – Nr 18-19. – S. 585-588.
16. Parant F., Peltier L., Lardet G., Pulce C et al. Phalloidin syndrome: role of Elisa-based assay for the detection of alpha- and gamma-amanitins in urine. Preliminary results. // *Acta Clinica Belgica. Supplementum*. – 2006. – No 1. – P. 11-17.

17. Staack R.F., Maurer H.H. New Buhlmann ELISA for determination of Amanitins in urine – Are there false positive results due to interferences with urine matrix, drugs or their metabolites? // *Toxichem + Krimtech.* – 2001. – Vol. 68. – B. 2. – S. 68-71.
18. Abuknesha R.A., Maragkou A. A highly sensitive and specific enzyme immunoassay for detection of beta-amanitin in biological fluids. // *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* – 2004. – Vol. 379. – Is. 5-6. – P. 853-860.
19. Бідниченко Ю.І. Застосування гел-хроматографії для розділення токсинів-пептидів грибів роду мухомор. // *Фармацевтичний журнал.* – 2000. – № 6. – С. 63-65.
20. Stijve T., Seeger T. Determination of alpha-, beta-, and gamma-amanitin by high performance thin-layer chromatography in *Amanita phalloides* (Vaill. ex Fr.) secr. from various origin. // *Zeitschrift für Naturforschung. Section C. Biosciences.* – 1979. – T. 34. – Bd. 12. – S. 1133-1138.
21. Бідниченко Ю.І. Дослідження грибних токсинів за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту. // *Український судово-медичний вісник.* – 1998. – № 1. – С. 26-28.
22. Бідниченко Ю.І. Денситометричне визначення токсинів блідої поганки. // *Український судово-медичний вісник.* – 1998. – № 1. – С. 25-26.
23. Maurer H.H., Kraemer T., Ledvinka O., Schmitt C.J., Weber A.A. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) in toxicological analysis. Studies on the detection of clobenzorex and its metabolites within a systematic toxicological analysis procedure by GC-MS and by immunoassay and studies on the detection of alpha- and beta-amanitin in urine by atmospheric pressure ionization electrospray LC-MS. // *Journal of Chromatography. B. Biomedical Sciences Application.* – 1997. – Vol. 689. – Is. 1. – P. 81-89.
24. Deng W.Q., Li T.H., Xi P.G., Gan L.X. et al. Peptide toxin components of *Amanita exitialis* basidiocarps. // *Mycologia.* – 2011. – in print. Electronic publication – 6 April.
25. Hu J., Chen Z., Zhang Z., Zhang P. Analysis of the main amatoxins and phallotoxins in *Amanita exitialis* – a new species in China]. // *Wei Sheng Wu Xue Bao (Acta microbiologica Sinica).* – 2003. – Vol. 43. – No 5. – P. 642-646.
26. Nishizawa C., Yamaura Y. Determination of amanitotoxins by HPLC. // *Chudoku Kenkyu (The Japanese journal of toxicology).* – 2003. – Vol. 16. – Is. 4. – P. 441-445.
27. Hampl J. Isolation of toxic peptides from *Amanita phalloides* and their analysis using high-performance liquid chromatography. // *Casopis lékařů Českých.* – 1993. – T. 132. – N 15. – S. 460-463.
28. Bidnychenko Yu. HPLC determination of mushroom peptide toxins in forensic-chemical examination. // *American Laboratory.* – 2000. – No 4. – P. 14.
29. Бідниченко Ю.І. Визначення грибних токсинів за допомогою диск-електрофорезу. // *Фармацевтичний журнал.* – 1999. – № 4. – 67-68.

30. Bidnychenko Yu. Detecting Mushroom Peptide Toxins in Body Fluids by Capillary Electrophoresis. // LCGC. – 2001. – Vol. 19. – No 9. – P. 1000-1002.
31. Rittgen J., Pütz M., Pyell U. Identification of toxic oligopeptides in *Amanita fungi* employing capillary electrophoresis-electrospray ionization-mass spectrometry with positive and negative ion detection. // Electrophoresis. – 2008. – Vol. 29. – Is. 10. – P. 2094-2100.
32. Виланд Т., Фаульстич Х. Фаллоидин. / Итоги и перспективы развития биоорганической химии и молекулярной биологии. – М.: Наука, 1978. – С. 96-110.
33. Wieland T., Faulstich H. Fifty years of amanitin. – Experimentia. – 1991. – Vol. 47. – P. 1186-1193.
34. Бідниченко Ю.І. Порівняння ефективності виділення пептидних грибних токсинів за допомогою традиційних методів ізолювання. // Фармацевтичний журнал, 2007. – № 2. – С. 78-80.
35. Бідниченко Ю.І. Застосування полярних органічних розчинників для ізолювання α -аманітину з біологічного матеріалу. // Збірка наукових статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». – Вип.. XX. – Запоріжжя: Видавництво ЗДМУ, 2007. – С. 3-6.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ

Ю.И.Бидниченко,

В статье сделан обзор современных методов химико-токсикологического исследования отравлений бледной поганкой (*Amanita phalloides*). Представлена токсикологическая характеристика пептидных токсинов грибов рода мухомор – аманитинов и фаллоидинов. Рассмотрены методы обнаружения этих токсинов с помощью гистохимических реакций в содержимом желудочно-кишечного тракта. Описано применение разных видов хроматографии – гель-хроматографии, хроматографии в тонком слое сорбента и высокоэффективной жидкостной для обнаружения токсинов в биологических жидкостях организма. Приведены примеры применения диск-электрофореза и капиллярного электрофореза для исследования пептидных токсинов. Упомянуты иммуноферментные методы обнаружения аманитинов в биологических жидкостях организма. Проанализирована эффективность существующих методов изолирования ядов бледной поганки из внутренних органов.

MODERN METHODS OF FORENSIC-CHEMICAL EXAMINATION OF POISONING BY DEATH CAP MUSHROOM (TOADSTOOL)

Yuri Bidnychenko,

The article presents an overview of modern methods of chemical-toxicological investigation of poisonings by death cap mushroom (*Amanita phalloides*). Toxicological characteristic of *Amanita* genus peptide toxins – amanitins and phalloidins is presented. Methods of these toxins detection with histochemical reactions in gastrointestinal tract contents are scoped. Applying of various chromatographic techniques – gel-, thin-layer and high-performance liquid chromatography for the toxins detection in biological fluids are described. Examples of disk- and capillary electrophoresis using to investigate peptide toxins are presented. Immune enzyme methods of amanitins detection in human body fluids are mentioned. The effectiveness of existing methods of toadstool toxins isolation from internal organs is analysed.

ВИКОРИСТАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СРІБЛА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

У статті обґрунтовано доцільність використання антимікробних властивостей срібла на фоні розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Зокрема, обґрунтовано актуальність фармацевтичної розробки лікарських засобів з наночастинками срібла. Проведено аналіз сучасного стану досліджень з даного питання, показано зв'язок досліджень з Державними цільовими науково-технічними програмами. Визначено перспективи досліджень з фармацевтичної розробки лікарських засобів з діючими речовинами, одержаними методами новітніх технологій, та охарактеризовано проблеми, пов'язані зі створенням лікарських засобів з діючими речовинами у формі наночастинок.

Ключові слова: срібло, антимікробні властивості.

На сучасному етапі необхідність боротьби з явищем резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів у світі є надзвичайно актуальною; дану проблему називають глобальною катастрофою одночасно в охороні здоров'я та екології.

За даними ВООЗ розвиток резистентності до протимікробних препаратів пов'язаний значною мірою із зловживанням антибіотиками. Особливе занепокоєння резистентність викликає у країнах, де антибіотики знаходяться у вільному продажі [5]. Можливість самопризначення сучасних антибактеріальних препаратів, їх неправильне або надмірне застосування призводить також до збільшення кількості побічних реакцій. Поряд із застосуванням антибіотиків для симптоматичного лікування, ще однією важливою проблемою є застосування протимікробних засобів в агрохарчовій промисловості – тваринництві, птахівництві тощо.

У багатьох країнах здійснюються програми, направлені на зменшення використання антибіотиків населенням. Також гостро стоїть питання про обмеження використання антибіотиків у промисловості. Міжнародні організації активно включились у вирішення цієї проблеми. Питанню резистентності до протимікробних препаратів присвячений Всесвітній день здоров'я в 2011 році [1].

Враховуючи вищенаведені проблеми, останнім часом стає актуальним застосування антимікробних властивостей срібла для лікування інфекційних захворювань.

Срібло активно застосовувалось як антимікробний засіб у 20-х роках минулого століття, але його застосування зменшилось із початком

використання антибіотиків для лікування бактерійних інфекцій. Срібло ефективне проти широкого ряду аеробних, анаеробних, грам-позитивних та грам-негативних бактерій, дріжджових грибів, нитчастих грибів та вірусів. Останнім часом срібло знову набуло популярності, особливо у лікуванні відкритих ран, що зумовлено поширенням метицилін-резистентного золотистого стафілококу [9].

З активним розвитком нанотехнологій важливий інтерес для створення лікарських засобів представляють наночастинки срібла. У зарубіжній літературі є інформація про застосування нанокристалічного срібла в складі крему для лікування алергічного контактного дерматиту [8]. Дослідження з вивчення активності наночастинок срібла на моделі контактного дерматиту показують, що наночастинки срібла, крім бактерицидної дії, мають і протизапальну дію [6].

В Україні створенням нанорозмірних речовин для потреб медицини, в тому числі наночастинок срібла, одержаних різними методами, займаються декілька науково-дослідних установ. Із затвердженням Державної цільової науково-технічної програми "Нанотехнології та наноматеріали" на 2010-2014 роки активність досліджень зросла [4]. Однак створені потенційні діючі речовини методами нанотехнологій на сьогодні в Україні не мають активного подальшого дослідження, зокрема на предмет біосумісності з живим організмом, тому вимагають всесторонніх вивчень, перше ніж будуть використані як діючі речовини в процесах фармацевтичної розробки лікарських засобів. Без повної інформації про фізико-хімічні (розкладання, здатність до окислення, умови зберігання та інші), фармакокінетичні та токсикологічні властивості діючої речовини та інші аспекти її взаємодії з організмом не можна правильно підібрати допоміжні речовини, технологічні прийоми, оптимальне упакування тощо [2]. Проведення досліджень з фармацевтичної розробки лікарських засобів з діючими речовинами, одержаними методами нанотехнології, також вимагає наявності сучасного високоточного обладнання [3].

На кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького розпочато співпрацю з лабораторією „Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини”, створеною Інститутом електрозварювання імені Є.О. Патона і Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця та Інститутом біоколоїдної хімії імені Ф.Д.Овчаренка НАН України з метою проведення досліджень з фармацевтичної розробки лікарських засобів з наночастинками металів, зокрема срібла у різних лікарських формах – мазях, кремах, гелях, присипках, супозиторіях тощо. Проведені технологічні дослідження показали доцільність та перспективність подальшого вивчення лікарських засобів з наночастинками срібла. Одержані результати підтверджують дані закордонних авторів щодо високої антимікробної активності срібла у вигляді наночастинок [7].

Таким чином, фармацевтична розробка лікарських засобів з наночастинками срібла для профілактики та лікування інфекційних захворювань є актуальною і важливою. Проведення досліджень з фармацевтичної розробки на даному етапі вимагає значного інформаційного забезпечення щодо властивостей діючих речовин у формі наночастинок та сучасних методів досліджень їх якості та безпечності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антибиотикорезистентность: что нас ждет? / Еженедельник Аптека. – 2010. – № 765 (44) // www.apteka.ua
2. Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 16 – 27.
3. Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів з діючими речовинами, одержаними методами нанотехнології // Матер. VII Націонал. з'їзду фармацевтів України. – Харків.: Вид-во НфаУ, 2010. – С. 443.
4. Постанова КМУ № 1231 від 28 жовтня 2009 р. «Про затвердження Державної цільової науково-технічної програми "Нанотехнології та наноматеріали" на 2010-2014 роки» // www.zakon.rada.gov.ua
5. Рецептний відпуск: проблема потребує негайного вирішення! / Еженедельник Аптека. – 2010. – № 766 (45) // www.apteka.ua
6. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model / P. L. Nadworny, J.F.Wang, E.E. Tredget, R.E. Burrell // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. – 2008. – Vol. 4. – P. 241–251.
7. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J.S. Kim, E. Kuk, K.N. Yu, et al. // *Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 3, №1. – P. 95-101.
8. Bhol K.C., Schechter P.J. Topical nanocrystalline silver cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact // *Br. J. of Dermatology*. – 2005. – Vol. 152. – P. 1235 – 1242.
9. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: useful development or a cause for concern? / *J. Antimicrob. Chem.* (2007) 59, 587-590.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ СЕРЕБРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Б. Билоус, Т.Г. Калынюк

В статье обоснованно целесообразность использования антимикробных свойств серебра на фоне развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам. В частности, обоснованно актуальность фармацевтической разработки лекарственных средств с наночастицами серебра. Проведен анализ современного состояния исследований по данному вопросу, показана связь исследований с Государственными целевыми научно-техническими программами. Определены перспективы исследований по фармацевтической разработке лекарственных средств с действующими веществами, полученными методами новейших технологий, и охарактеризованы проблемы, связанные с созданием лекарственных средств с действующими веществами в форме наночастиц.

USE OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF SILVER FOR A PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES

S.B. Bilous, T.G. Kalynyuk

Expedience of the use of silver antimicrobial properties on a background development of microorganisms resistant to the antibiotics is grounded in the article. In particular, actuality of pharmaceutical development of preparations with the nanoparticles of silver is grounded. The analysis of the modern state of researches on this question is conducted, connection of researches with the Government scientific and technical programs is shown. Perspective of researches on pharmaceutical development of preparatoinis with active pharmaceutical ingredients obtained by the methods of moden technologies is determined, and problems related to creation of preparatoinis with nanoparticle active pharmaceutical ingredients are described.

ПОЛЯРОГРАФІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТРЕТИННИХ АМІНІВ У ВИГЛЯДІ N-ОКСИДІВ, ОДЕРЖАНИХ ЗА ПОСЕРЕДНИЦТВОМ ПЕРОКСИКИСЛОТ

М.Є. Блажеєвський¹, М.М.Кучер²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Опрацьований загальний метод непрямого полярографічного визначення аліфатичних та циклоаліфатичних третинних амінів з рКа 5-10,5 у вигляді відповідних N-оксидів, одержаних за посередництвом пероксикислот. З'ясовані оптимальні умови здійснення процесу дериватизації третинних амінів у відповідні N-оксиди та полярографічного визначення їх на РКЕ. Розроблені методики кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну у розчинах для ін'єкцій методом непрямої полярографії на РКЕ, RSD ≤ 2,5 % (n=10; P=0,95).

Ключові слова: третинні амінні, полярографічне визначення.

Вступ. Для визначення речовин, які не відновлюються на ртутному крапельному електроді (РКЕ) або відновлюються у далекій катодній ділянці потенціалів чи, коли межа виявлення аналіту надто велика і не задовольняє поставлених вимог до аналізу, використовують метод непрямої полярографії. Він ґрунтується на уведенні в молекулу визначуваної сполуки електрохімічно активних функціональних груп, за якими, власне, здійснюють подальше визначення.

Зокрема, для кількісного визначення сполук, які містять третинний амінний нітроген, запропоновано останні попередньо N-оксидувати гідроген пероксидом з утворенням відповідних полярографічно активних N-оксидів. Проте виконання реакції N-оксидації за посередництвом гідроген пероксиду через його невисоку окиснювальну здатність є досить утруднене: вимагає тривалого нагрівання при +40 °С впродовж 30-40 хв [1]. Недоліком відомого методу є також необхідність руйнування надлишку окисника після завершення реакції, оскільки потенціали півхвиль відновлення N-оксидів і гідроген пероксиду є надто близькі для диференціювання, а тому надлишок останнього заважає визначенню N-оксиду.

Застосування як окисника третинних амінів пероксикислот дозволяє уникнути зазначених вище недоліків.

Мета досліджень – розробка уніфікованих методик кількісного визначення третинних амінів у вигляді відповідних N-оксидів методом непрямої полярографії з використанням як дериватизатора-окисника пероксикислот.

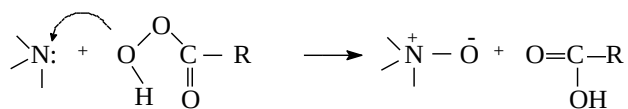
Матеріали та методи досліджень. Методика одержання дипероксіазелаїнової кислоти (опрацьована Блажеєвським М.Є.). До 140 мл концентрованої сульфатної кислоти при 0...+10 °С при перемішуванні додають 72 г (1,06 моль) 50 % гідроген пероксиду, до одержаного розчину при +20° С і перемішуванні додають розчин 50 г (0,27 моль) азелаїнової кислоти у 70 мл концентрованої сульфатної кислоти. Перемішування продовжують 1 год при +40° С, реакційну масу розбавляють охолодженою до +5° С дистильованою водою і охолоджують до +5...+7° С. Залишок прополіскують дистильованою водою до рН 4 (за індикаторним папірцем). Одержують 70,0 г дипероксіазелаїнової кислоти. Вихід 85 % $\text{HO}_3\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_3\text{H}$. $T_{\text{ТОПЛ}}$, 90-90,5 °С (розкл.).

Робочі стандартні розчини лідокаїну гідрохлориду та тримекаїну у воді з концентрацією 50,0 мг/мл та 20,0 мг/мл відповідно готували об'ємно-ваговим методом при +20°С, виходячи із субстанцій, що відповідали вимогам чинних специфікацій МКЯ.

Для виготовлення 0,2 М фосфатного буферного розчину з рН 8,0 розчиняють 3,562 г натрій фосфата двозаміщеного у 100,0 мл дистильованої води і додають 10,0 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти. Все решта як у праці [9]. Для реєстрації полярограм використовували полярограф ПА-2 та осцилополярограф ПО, модель 03 ЦЛА, триелектродний електролізер. Потенціал поляризації вимірювали щодо НХКЕ. Умови полярографування підбиралися у кожному конкретному випадку.

Результати та їх обговорення.

На прикладі широкого кола різних за будовою біологічно активних речовин з третинним аміним нітрогеном – *тримекаїну*, *лідокаїну*, *димедролу*, *кодеїну*, *трамадолу*, *нікотину*, *атропіну*, *едетату* тощо показано, що кількісне перетворення третинного нітрогенового угруповання у відповідне N-оксидне досягається досить швидко без нагрівання з 1,2-1,5 – кратним молярним надлишком перокси кислоти. Хімізм процесу на прикладі монопероксикарбонової кислоти може бути представлений схемою:



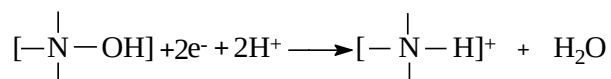
У результаті виконаних досліджень з'ясовано, що ні на одному з використаних фонових електролітах третинні аміногрупи не відновлювалися (за винятком спостережуваної водневої каталітичної хвилі). Ці результати підтверджуються особливостями будови молекул досліджуваних сполук, які не містять полярографічно-активних угруповань [2].

З іншого боку, полярографування розчинів пероксикарбонових кислот дозволяє зафіксувати хвилю відновлення цих речовин. При рН 5,0 вона утворюється на полярограмах із $E_{1/2} = -0,07$ В (НХКЕ). Таке відносно низьке значення потенціалу півхвилі пояснюється високою адсорбційною

здатністю деполяризатора на ртуті, що є характерним, зокрема, для сполук з достатньо довгими алкільними фрагментами [3], а також тим фактором, що в кислому середовищі пероксикарбонові кислоти знаходяться в молекулярній формі, а це сприяє процесу приєднання електронів. Про це, зокрема, свідчить той факт, що в розчині з рН 9,2, при якому пероксикарбонові кислоти знаходяться в основному в дисоційованій формі, граничний дифузійний струм відновлення деполяризатора помітно зменшується.

Результати полярографування реакційної суміші в часі показали, що продукти реакції в кислому середовищі утворюють чіткі полярографічні хвилі. Вивчення складу продуктів реакції засвідчило, що всі досліджувані сполуки, незалежно від їх будови, утворюють практично з кількісним виходом відповідні амінооксиди. Потенціали півхвиль N-оксидів приведені в таблиці 1. Експериментально встановлено, що зменшення концентрації пероксикислоти в ході реакції з третинним нітрогеном пропорційне нагромадженню відповідного аміноксиду в розчині. Кінетика реакції задовольняє кінетичне рівняння для реакції другого порядку. Залежність ефективної константи швидкості процесу від рН середовища має вигляд кривих з максимумом, які відповідають значенням рКа відповідних спряжених кислотних форм третинного нітрогену. Пропорційність $k_{\text{еф}}$ добутку суми молярних часток недисоційованих молекул пероксикислоти, а також її моноаніону (у випадку двоосновної кислоти) та відповідно молярної частки основної форми реагента з третинним нітрогеном свідчить, що саме ці їх кислотно-основні форми беруть участь в елементарному акті взаємодії, а кінетика процесу в цілому підпорядковується механізмові гомогенного специфічного кислотно-основного каталізу [4-6].

На полярограмах продуктів N-оксидації третинних амінів від рН середовища чітко спостережується тенденція зміщення $E_{1/2}$ N-оксиду до від'ємної ділянки поляризуючих потенціалів при підвищенні рН. При цьому спостерігається зменшення значень граничного струму деполяризатора. Такий характер одержуваних залежностей пояснюється участю йонів гідрогена у лімітуючій стадії електрохімічного процесу відновлення N-оксиду на ртутному електроді, що є характерним для цих сполук [7]:



Максимальне значення граничного струму відновлення усіх досліджуваних N-оксидів спостерігається в кислому середовищі при $\text{pH} \leq 3,5-4$. Цей експериментально встановлений нами факт покладено в основу непрямого полярографічного визначення сполук з третинним аміним нітрогеном після попереднього проведення об'ємної реакції N-оксидації за посередництвом пероксикислот. Вибір оптимального значення

кислотності середовища обумовлений також і тим, що при підвищенні рН розчину хвиля відновлення N-оксиду набуває характеру кінетичного процесу, спричиненого протонізацією молекули деполаризатора в попередній стадії [8]. Прямолінійна залежність величини граничного дифузійного струму від концентрації деполаризатора спостерігалась в інтервалі від $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-3}$ М.

На підставі одержаних результатів нами опрацьовані уніфіковані методики полярографічного визначення тримекаїну та лідокаїну у лікарських формах, а також показана можливість кількісного визначення низки інших сполук, які містять третинний амінний нітроген, за їх N-оксидами у водних розчинах. Оптимальні умови здійснення визначення запропонованим способом зведено до таблиці 1.

Опрацьований нами метод є загальним для водорозчинних третинних амінів аліфатичного та циклоаліфатичного рядів, які мають рK_a в межах 5-10,5.

Таблиця 1

Оптимальні умови полярографічного визначення сполук з третинним амінним нітрогеном у вигляді N-оксидів, одержаних за допомогою пероксикарбонових кислот

№ п/п	Визначувана сполука	рН реакції N-оксидації	Час N-оксидації, хв	E _{1/2} , В	рН полярографування
1.	Тримекаїн	7,9-8,3	10	-0,35	4,0
2.	Лідокаїн	7,9-8,3	10	-0,30	3,0
3.	Нікотинова кислота	7,0	30	-0,75	2,1
4.	Кодеїн	8,0	10	-1,2	3,5
5.	Атропін	9,2-9,8	60	-0,88	2,5
6.	Трамал	8,5	45	-	3,0
7.	ЕДТА	8,0-8,5	30	-0,91	2,5
8.	N,N,N',N'-тетраметиленді-амін-N,N'-діоксид	7,0-8,0	30	-0,93	2,3

Методика кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну в розчинах для ін'єкцій методом полярографії. 1,00 мл ампульного 2 % розчину лідокаїну або 0,50 мл 5 % розчину тримекаїну кількісно переносять у мірну колбу на 50,0 мл, доводять об'єм дистильованою водою при +20°C до позначки і перемішують. За допомогою піпетки відбирають 2,00 мл одержаного розчину і переносять у мірну колбу на 25,0 мл, додають 5,0 мл 0,2 М фосфатної буферної суміші з рН 8,0, 10,0 $1,5 \cdot 10^{-3}$ М розчину дипероксіазелаїнової кислоти, ретельно перемішують і залишають на 10 хв. Потім до розчину додають 13,0 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти, доводять об'єм до позначки дистильованою водою і знову перемішують. Аналогічного порядку додавання розчинів та умов здійснення окиснення дотримуються при виконанні паралельно досліду із розчином робочого стандартного зразка лідокаїну або тримекаїну відповідно. Розчини переносять у електролізер, продувають очищеним

азотом впродовж 10-15 хв і полярографують, починаючи від $E - 0,5$ В (НХКЕ). На одержаних полярограмах вимірюють висоти хвиль, які відповідають потенціалу відновлення відповідного N-оксиду. Вміст лідокаїну гідрохлориду або тримекаїну гідрохлориду в лікарській формі X , у мг/мл, розраховують за формулою:

$$X = \frac{C_{cm} \cdot h}{h_{cm}},$$

де C_{cm} – концентрація розчину робочого стандартного зразка лідокаїну гідрохлориду або тримекаїну гідрохлориду, мг/мл;

h_{cm} – висота хвилі розчину робочого стандартного зразка лідокаїну гідрохлориду або тримекаїну гідрохлориду, мм;

Як приклад, результати кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну в розчинах для ін'єкцій презентовані в таблиці 2. Вони засвідчують можливість здійснення кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну в готових лікарських препаратах опрацьованим нами методом непрямої полярографії з використанням як реагента дипероксикарбонової кислоти. Як окисник – дериватизатор може бути використана будь-яка інша пероксикислота.

Таблиця 2

Результати полярографічного визначення лідокаїну та тримекаїну в лікарських формах у вигляді N-оксидів ($n=10$; $P=0,95$)

Уведено	Визначено, мг/мл	Метрологічні характеристики
1	2	3
0,50 мл розчину для ін'єкцій Тримекаїн 5%, "Тримекаїн" (Росія), 47,54 мг/мл*	47,95 49,95 50,05 47,55 50,20 47,80 47,91 50,00 47,52 49,90	$\bar{x} = 48,88$ (97,76%) $S=1,21$ $S_x=0,38$ $\Delta\bar{x} = \pm 1,7 \%$ $RSD = \pm 2,5\%$ $\delta = + 0,28 \%$
1,00 мл розчину для ін'єкцій Лідокаїн 2% (0,0213 г/мл)**, "Xylocaine 2%" (ASTRA-IDL Ltd, Індія)	21,60 21,22 21,46 20,74 21,54 21,60 21,48 20,50 21,42 20,58	$\bar{x} = 21,20$ (106,07%) $S=0,45$ $S_x=0,14$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,31$ $RSD = \pm 2,1 \%$ $\delta = - 0,42 \%$

Примітки: * знайдено методом [9]; **Точний вміст Lignocaine Hydrochloride B.Ph. 21, 3 мг/мл вказано на етикетці ампули "Xylocaine 2%" ASTRA-IDL Ltd Bangalore – 560063 India. Продуковано Astra, Швеція)

Висновок. З'ясовано оптимальні умови здійснення процесу дериватизації третинних амінів за посередництвом пероксикислот у відповідні N-оксиди, а відтак полярографічного визначення їх на РКЕ. Розроблені методики та показана можливість кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну у розчинах для ін'єкцій, $RSD \leq 2,5 \%$ ($n=10$; $P=0,95$) (правильність $\delta=-0,42\ldots+0,28\%$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Oelschläger H. Polarographische Bestimmung des Lidocains in Injection slösungen / H. Oelschläger., H. Hoffmann // Arch. Pharmaz. – 1966. – V. 299, № 12. – P. 1025-1030.
2. Мискиджян С.П. Полярография лекарственных препаратов / С.П. Мискиджян, Л.П. Кравченко. – К.: Вищ. шк., 1976.
3. Майрановский С.Г. Полярография в органической химии / С.Г. Майрановский, Я.П. Страдынь, В.Д. Безуглый– Л.: Химия, 1975. – 351 с.
4. Блажеевский Н.Е. Кинетические закономерности реакции N-оксидирования третичных аминов дипероксидикарбоновыми кислотами / Н.Е. Блажеевский, В.К. Зинчук // ЖОХ. – 1990. – Т.60, № 9. – С.2126-2130.
5. Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали Наукової сесії Відділення хімії НАН України. – Х.: Основа, 1998. – 522 с.
6. “Вчені України – вітчизняній фармації”: Матеріали науково-практичної конференції / В.П. Черних, О.І. Тихонов, І.А. Зупанець. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2000. – 464 с.
7. Майрановский С.Г. Полярография в органической химии / С.Г. Майрановский, Я.П. Страдынь, В.Д. Безуглый. – Л.: Химия, 1975. – 351 с.
8. Безуглый В.Д. Полярография в химии и технологи полимеров / В.Д. Безуглый – М.: Химия, 1989. – 256 с.
9. Блажеевський М.Є. Кількісне визначення лідокаїну і тримекаїну в лікарських формах за реакцією N-окиснення пероксикислотою / М.Є. Блажеевський // Фармац. журн. – 1998. – № 5. – С. 52-55.

**ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ
В ВИДЕ ИХ N-ОКСИДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСРЕДСТВОМ
ПЕРОКСИКИСЛОТ**

Н.Е. Блажеевский, М.М. Кучер

Разработан общий метод косвенного полярографического определения алифатических и циклоалифатических третичных аминов с рКа 5–10,5 в виде соответствующих N-оксидов, полученных посредством пероксикислот. Установлены оптимальные условия осуществления процесса дериватизации третичных аминов в соответствующие N-оксиды и полярографического определения их на РКЭ. Разработаны методики количественного определения лидокаина и тримекаина в инъекционных растворах методом косвенной полярографии на РКЭ, $RSD \leq 2,5 \%$ ($n=10$; $P=0,95$).

**POLAROGRAPHIC DETERMINATION TERTIARY AMINES AS ITS
N-OXIDE, OBTAINED BY PEROXY ACIDS**

M.Ye.Blazheevskiy, M.M Khucher

Common method indirect polarographic determination of aliphatic and cycloaliphatic tertiary amines with pKa 5–10,5 as its corresponding N-oxides, obtained by peracids was developed. Optimal conditions process derivation tertiary amines in the corresponding N-oxides and polarographic determination of its on MDE was established. Methods of quantitative determination of lidocaine and trimecaine in injection solutions by indirect polarographic method on MDE was developed, $RSD \leq 2,5 \%$ ($n=10$; $P=0,95$).

ОПРАЦЮВАННЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРБІНАФІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА КИСЛОТИ САЛІЦИЛОВОЇ У СУБСТАНЦІЯХ І СПИРТОВОМУ РОЗЧИНІ

О.О. Ващенко, Н.К. Федущак

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

Грибкові захворювання шкіри є важливою проблемою охорони здоров'я: вони зустрічаються у кожного четвертого – п'ятого жителя планети. Така невтішна ситуація вимагає вдосконалення існуючих протигрибкових засобів, а також опрацювання нових ефективних та безпечних лікарських засобів. Тому для зовнішнього лікування і профілактики дерматомікозів нами розроблено спиртовий розчин із тербінафіном гідрохлоридом та кислотою саліциловою. Для забезпечення необхідної якості, а також для стандартизації цього засобу, опрацьовано методики кількісного визначення діючих речовин у субстанціях і в спиртовому розчині. Для аналізу вибрано спектрофотометричний метод у видимій області, який характеризується достатньою ефективністю і доступністю.

Ключові слова: *тербінафін гідрохлорид, саліцилова кислота, дерматологія, грибкові захворювання шкіри.*

Вступ. Грибкові захворювання шкіри є одними із найпоширеніших захворювань у дерматології: мікозами страждає кожен четвертий-п'ятий житель планети [1, 2]. Така невтішна статистика зумовлена зниженням імунітету серед населення, забрудненням зовнішнього середовища, складною соціоекономічною ситуацією [3]. Не останню роль у такій ситуації відіграє збільшення числа вірулентних мікроорганізмів.

Для місцевого лікування грибкових захворювань шкіри застосовують засоби у різних лікарських формах, проте, як відомо, найкращою біологічною доступністю володіють розчини. Тому для лікування та профілактики дерматомікозів нами опрацьовано склад і технологію спиртового розчину із тербінафіном гідрохлоридом та кислотою саліциловою. Тербінафін гідрохлорид – антимікотик III покоління класу аліламінів, що володіє широким спектром активності [4]. Кислота саліцилова – антисептичний засіб, але її також відносять до неспецифічних синтетичних протигрибкових засобів для місцевого застосування [5]. У концентраціях 1-2 % кислота саліцилова виявляє кератопластичну дію, у вищих концентраціях – кератолітичну. Для опрацювання складу розчину нами було обрано такі концентрації діючих речовин: тербінафіну гідрохлориду – 1 %, кислоти саліцилової – 3 %. Вибір концентрації здійснювали з врахуванням даних літератури, а також даних проведених нами мікробіологічних досліджень.

Мета досліджень – опрацювати методики кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду та кислоти саліцилової у субстанціях та спиртовому розчині.

Матеріали та методи досліджень. Для аналізу використовували тербінафіну гідрохлорид (Ph.Eur.6.0, Р. 3024) та кислоту саліцилову (ДФУ 1.2, С. 464), а також розчини їх сумішей у 70 % спирті; метод аналізу – спектрофотометрія у видимій області.

Результати та їх обговорення.

Кількісне визначення тербінафіну гідрохлориду.

Тербінафіну гідрохлорид взаємодіє із ваніліном у концентрованій сульфатній кислоті з утворенням сполуки інтенсивного синього забарвлення (неспецифічна реакція на подвійні зв'язки) [6].

Для опрацювання методики кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду за даною реакцією нами досліджувались природа розчинника, концентрація та кількість реагенту, час перебігу реакції, стійкість продукту реакції в часі та селективність реакції.

Оскільки розроблений лікарський засіб є спиртовим розчином, а також враховуючи розчинність продукту реакції і його стійкість, реакцію запропоновано проводити у середовищі 70 % етанолу.

Необхідну кількість реагенту визначали експериментально за максимальною оптичною густиною продукту реакції. Встановлено, що оптимальною концентрацією ваніліну в концентрованій сульфатній кислоті є 2 %.

Реакція перебігає при кімнатній температурі (18-25 °С).

Експериментально встановлено, що оптична густина отриманого продукту реакції досягає максимального значення через 15 хв і є стабільною протягом 30 хв.

Межа визначення тербінафіну гідрохлориду за розробленою методикою становить 25 мкг/мл.

Кислота саліцилова і етанол із ваніліном не взаємодіють, що важливо в процесі дослідження спиртових розчинів сумішей тербінафіну гідрохлориду і названих сполук, тому при аналізі немає потреби у попередньому виділенні досліджуваної сполуки, що підвищує експресність аналізу в цілому.

Використання цієї методики з достатньою точністю дозволило визначити кількісний вміст тербінафіну гідрохлориду в лікарській формі й тим самим підтвердити наявність необхідної дози цієї речовини, що потрібно при контролі якості лікарського засобу.

Отриманий спектр продукту реакції (сполука синього забарвлення) тербінафіну гідрохлориду і ваніліну характеризується однією смугою поглинання із максимумом при 622 нм. Ця довжина хвилі була використана як аналітична для кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду в субстанції та у розробленому засобі (спиртовому розчині).

Для побудови градуовального графіка точну наважку (0,1 г) тербінафіну гідрохлориду вносили у вимірювальну колбу місткістю

100,0 мл. Об'єм розчину доводили до 100,0 мл 70 % етанолом. У мірні пробірки вносили по 0,2; 0,5; 1,0; 1,5 та 2,0 мл приготованого стандартного розчину тербінафіну гідрохлориду, об'єми розчинів доводили до 2,0 мл 70 % етанолом і додавали по 2 мл 2 % розчину ваніліну в концентрованій сульфатній кислоті. Фоновим розчином служив розчин із 2 мл 70 % етанолу і 2 мл 2 % розчину ваніліну в концентрованій сульфатній кислоті. Через 15 хв вимірювали оптичну густину кожного розчину при довжині хвилі максимуму поглинання ($\lambda_{\max} = 622$ нм). Для кожної концентрації тербінафіну гідрохлориду проводили по три паралельні визначення.

На основі отриманих даних будували градувальний графік, який використовували для кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду в субстанції та спиртовому розчині.

Для кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду в субстанції точну наважку (0,1 г) субстанції вносили у вимірювальну колбу місткістю 100,0 мл. Об'єм розчину доводили до 100,0 мл 70 % етанолом. У мірні пробірки вносили по 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 та 1,4 мл приготованих стандартних розчинів тербінафіну гідрохлориду, об'єми розчинів доводили до 2,0 мл 70 % етанолом і додавали по 2 мл 2 % розчину ваніліну в концентрованій сульфатній кислоті. Вміст тербінафіну гідрохлориду в досліджуваних розчинах знаходили за калібрувальним графіком. Результати визначення кількісного вмісту тербінафіну гідрохлориду в субстанції представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати визначення кількісного вмісту тербінафіну гідрохлориду в субстанції спектрофотометричним методом (за продуктом реакції із ваніліном у концентрованій сульфатній кислоті)

№ з/п	Взято тербінафіну гідрохлориду		Отримано тербінафіну гідрохлориду		Метрологічні характеристики
	мл	мг	мг	%	
1.	0,6	0,6	0,596	99,33	$\bar{X} = 99,94$
2.	0,8	0,8	0,803	100,37	$S = 0,5$
3.	1,0	1,0	1,005	100,5	$S_x = 0,223$
4.	1,2	1,2	1,199	99,92	$\bar{X} \pm t_{\alpha} S_x = 99,94 \pm 0,62$
5.	1,4	1,4	1,394	99,57	$\varepsilon = 0,62 \%$

Для кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду в спиртовому розчині 10,0 мл спиртового розчину, що містить 1 % тербінафіну гідрохлориду та 3 % кислоти саліцилової, вносили у вимірювальну колбу місткістю 100,0 мл і об'єм розчину доводили 70 % етанолом до позначки. У мірні пробірки вносили по 1,0 мл отриманого розчину, 1 мл 70 % етанолу і 2 мл 2 % розчину ваніліну у концентрованій сульфатній кислоті. Розчином порівняння служив розчин 2 мл 70 % етанолу і 2 мл 2 % розчину ваніліну у концентрованій сульфатній кислоті. Через 15 хв вимірювали

оптичну густину випробовуваного розчину при довжині хвилі максимуму поглинання ($\lambda_{\max} = 622 \text{ нм}$).

Вміст тербінафіну гідрохлориду в досліджуваних розчинах знаходили за калібрувальним графіком з урахуванням розведення. Результати кількісного визначення наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати визначення кількісного вмісту тербінафіну гідро хлориду в спиртовому розчині спектрофотометричним методом (за продуктом реакції із ваніліном у концентрованій сульфатній кислоті)

№ з/п	Отримано тербінафіну гідрохлориду (середнє з трьох визначень)		Метрологічні характеристики
	мг	С, %	
1.	0,9933	99,33	$\bar{X} = 99,84$
2.	1,004	100,4	$S = 0,84$
3.	1,010	101,0	$S_x = 0,375$
4.	0,9892	98,92	$\bar{X} \pm t_{\alpha} S_x = 99,84 \pm 1,04$
5.	0,9957	99,57	$\varepsilon = 1,04 \%$

Кількісне визначення кислоти саліцилової.

Для кількісного визначення кислоти саліцилової у субстанції та спиртовому розчині використано реакцію взаємодії саліцилати-іонів із заліза(III) хлоридом у нейтральних водних чи спиртових розчинах з утворенням комплексної сполуки синьо-фіолетового або червоно-фіолетового кольору [7].

Для опрацювання методики кількісного визначення за даною реакцією вивчались природа розчинника, концентрація та кількість реагенту, час перебігу реакції, стійкість продукту реакції в часі та селективність реакції.

Реакцію запропоновано проводити у водному середовищі (заліза(III) хлорид і продукт реакції розчинні у воді), а кислоту саліцилову вводити в реакцію в 70 % етанолі (враховуючи те, що кислота саліцилова мало розчинна у воді, але легко розчинна в етанолі [8], а також те, що розроблена лікарська форма є спиртовим розчином).

Необхідну кількість реагенту визначали експериментально за максимальною оптичною густиною продукту реакції. Нами встановлено, що оптимальним концентрацією заліза(III) хлориду у воді є 2 % в об'ємі 0,5 мл.

Реакція перебігає при кімнатній температурі (18-25 °C).

Експериментально встановлено, що оптична густина отриманого продукту реакції досягає максимального значення через 10 хв і є стабільною протягом 30 хв.

Межа визначення кислоти саліцилової за допомогою розробленої методики становить 5 мкг/мл.

У дану реакцію не вступає тербінафіну гідрохлорид і етанол, що є важливим у процесі аналізу спиртових розчинів сумішей кислоти саліцилової та названих сполук, тому при дослідженні немає потреби у

попередньому виділенні досліджуваної сполуки, що підвищує експресність аналізу в цілому .

Використання цієї методики дозволило з достатньою точністю визначити кількісний вміст кислоти саліцилової в лікарській формі й тим самим підтвердити наявність необхідної її дози в розробленому засобі.

Отриманий спектр забарвленої сполуки кислоти саліцилової та заліза(III) хлориду характеризується однією смугою поглинання з максимумом при 540 нм. Цю довжину хвилі було використано як аналітичну для кількісного визначення кислоти саліцилової у субстанції та у розробленому засобі (спиртовому розчині).

Для побудови градувального графіка точну наважку (0,0500 г) кислоти саліцилової вносили у вимірювальну колбу місткістю 100,0 мл. Об'єм розчинів доводили до 100,0 мл 70 % етанолом. У мірні пробірки вносили по 0,1; 0,5; 1,0, 1,5 і 2,0 мл приготованого стандартного розчину і по 0,5 мл 2 % розчину заліза(III) хлориду; об'єм розчинів доводили до 10,0 мл водою очищеною. Розчином порівняння служив розчин із 1 мл 70% етанолу, 0,5 мл 2 % розчину заліза(III) хлориду і 8,5 мл води очищеної. Оптичну густину кожного розчину вимірювали при довжині хвилі максимуму поглинання ($\lambda_{\max} = 540$ нм).

Для кількісного визначення кислоти саліцилової в субстанції точну наважку (0,05 г) кислоти саліцилової вносили у вимірювальну колбу місткістю 100,0 мл. Об'єм розчину доводили до 100,0 мл 70 % етанолом. У мірні пробірки вносили по 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 та 1,4 мл приготованого стандартного розчину кислоти саліцилової і по 0,5 мл 2 % розчину заліза(III) хлориду; об'єм розчинів доводили до 10,0 мл водою очищеною. Розчином порівняння був розчин із 1 мл 70 % етанолу, 0,5 мл 2 % розчину заліза(III) хлориду і 8,5 мл води очищеної. Оптичну густину кожного розчину вимірювали при довжині хвилі максимуму поглинання ($\lambda_{\max} = 540$ нм). Вміст кислоти саліцилової в досліджуваних розчинах знаходили за градувальним графіком. Результати дослідження представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати визначення кількісного вмісту кислоти саліцилової в субстанції спектрофотометричним методом (за продуктом реакції із заліза(III) хлоридом)

№ з/п	Взято кислоти саліцилової		Отримано кислоти саліцилової (середнє з трьох)		Метрологічні характеристики
	мл	мг	мг	%	
1.	0,6	0,3	0,298	99,45	$\bar{X} = 99,85$
2.	0,8	0,4	0,398	99,48	$S = 0,47$
3.	1,0	0,5	0,503	100,3	$S_x = 0,21$
4.	1,2	0,6	0,598	99,62	$\bar{X} \pm t_{\alpha} S_x = 99,85 \pm 0,58$
5.	1,4	0,7	0,703	100,42	$\varepsilon = 0,58 \%$

Для кількісного визначення кислоти саліцилової в спиртовому розчині 1,0 мл спиртового розчину, що містить 1 % тербінафіну гідрохлориду та 3 % кислоти саліцилової вносили у мірну колбу місткістю 100,0 мл і об'єм розчину доводили до позначки 70 % етанолом. У мірні пробірки вносили по 1,0 мл отриманого розчину, по 0,5 мл 2 % розчину заліза(III) хлориду; об'єми розчинів доводили до 10,0 мл водою очищеною. Розчином порівняння служив розчин з 1 мл 70 % етанолу, 0,5 мл 2 % розчину заліза(III) хлориду і 8,5 мл води очищеної. Оптичну густину досліджуваних розчинів вимірювали при довжині хвилі максимуму поглинання ($\lambda_{\max} = 540 \text{ нм}$).

Вміст кислоти саліцилової в досліджуваних розчинах знаходили за градувальним графіком, враховуючи розведення. Отримані результати представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати визначення кількісного вмісту кислоти саліцилової в спиртовому розчині спектрофотометричним методом (за продуктом реакції з заліза(III) хлоридом)

№ з/п	Отримано кислоти саліцилової (середнє з трьох визначень)		Метрологічні характеристики
	мг	С, %	
1.	0,298	99,33	$\bar{X} = 100,06$
2.	0,304	101,3	$S = 1,17$
3.	0,303	101,0	$S_x = 0,52$
4.	0,297	99,0	$\bar{X} \pm t_{\alpha} S_x = 100,06 \pm 1,45$
5.	0,299	99,67	$\varepsilon = 1,45 \%$

Висновок. Таким чином, нами опрацьовано методики кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду і кислоти саліцилової у субстанціях, а також в спиртовому розчині. Для дослідження обрано метод спектрофотометрії у видимій області, що характеризується достатньою ефективністю і доступністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Новоселов А.В. Новые аспекты в проблеме выбора современного антимикотика / А.В. Новоселов, В.С. Новоселов // РМЖ. – 2004. – Т.12, №18. – С. 1047-1052.
2. Короленко В.В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні // УЖДВК. – 2010. – №3 (38). – С. 109-116.
3. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции: Руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев.- М.: Бином-пресс., 2003. – 440 с.
4. Ващенко О.О. Порівняльна оцінка сучасних протигрибкових лікарських засобів для системного лікування оніхомікозів / О.О. Ващенко, Т.Г.

- Калинюк, О.І. Зайченко // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, №4. – С.17-22.
5. Противогрибковые средства [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.chemport.ru/chemical_encyclopedia_article_3153.html
6. Полюдек-Фабини Р. Органический анализ / Р. Полюдек-Фабини Р., Т. Бейрих. – Л.: Химия, 1981. – 280 с.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001.-Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
8. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРБИНАФИНА ГИДРОХЛОРИДА И КИСЛОТЫ САЛИЦИЛОВОЙ В СУБСТАНЦИЯХ И В СПИРТОВОМ РАСТВОРЕ

О.О. Ващенко, Н.К. Федущак

Грибковые заболевания кожи являются важной проблемой здравоохранения: они встречаются у каждого четвертого – пятого жителя планеты. Такая безутешная ситуация требует усовершенствования существующих противогрибковых средств, а также разработки новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Поэтому для наружного лечения и профилактики дерматомикозов нами разработан спиртовой раствор с тербинафином гидрохлоридом и кислотой салициловой. Для обеспечения необходимого качества, а также для стандартизации этого средства проработаны методики количественного определения действующих веществ в субстанции и спиртовом растворе. Для анализа выбрали спектрофотометрический метод в видимой области, который характеризуется достаточной эффективностью и доступностью.

DEVELOPMENT OF ASSAY METHODS FOR TERBINAFINE HYDROCHLORIDE AND SALICYLIC ACID IN SUBSTANCE AND ALCOHOL SOLUTION

O.O. Vashchenko, N.K. Fedushchak

Fungal skin diseases are an important public health problem: they affect every fourth – fifth inhabitant of a planet. Such disconsolate situation requires an improvement of current antifungal drugs, as well as development of new effective and safe medications. Thereby, we developed an alcohol solution with terbinafine hydrochloride and salicylic acid for topical treatment and prevention of dermatomycosis. In order to provide a necessary quality and for standardization of the medication, it was worked out the assay methods for active ingredients in substance and alcohol solution. For analysis it was chosen a spectrophotometric method in visible region, characterized by sufficient efficacy and availability.

НОВІ N-ЗАМІЩЕНІ СУКЦИНІМІДИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ

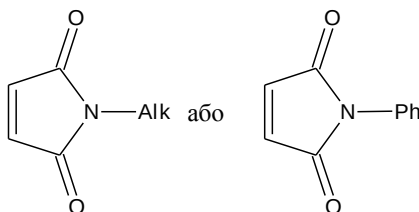
*О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська, А.С. Ягупова, В.В. Вільчинська
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ*

Описано новий метод синтезу оригінальних похідних N-заміщених сукцинімідів за участю 2-меркаптобензойної кислоти у системі розчинників (бензол–піридин) при температурі 60–80°C і перемішуванні реакційної суміші від 3-х до 7-и годин з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом. Будову і склад синтезованих сполук підтверджували даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H спектроскопії. Встановлено, що синтезовані похідні N-заміщених сукцинімідів відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходяться у інтервалі від 1400 мг/кг до 560 мг/кг, що нище за токсичність препарату порівняння 5-фторурацилу у 1,49–3,73 рази (ЛД₅₀ 5-фторурацилу становить 375 мг/кг). Нові похідні N-заміщених сукцинімідів з потенційною біологічною активністю містять у молекулах фармакофорні угруповання і можуть бути перспективними у розробці потенційних протисудомних засобів.

Ключові слова: сукцинімід, меркаптобензойна кислота, токсичність, фармакофор.

Вступ. В науковому світі інтенсивно досліджуються біологічно активні сполуки, що містять в будові фрагмент молекули насиченого або ненасиченого циклічного іміду і можуть стати основою нових лікарських засобів (схема 1):

Схема 1



Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії; що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти та з іншими типами дії.

Зацікавленість до цього класу сполук як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень [3–5]. Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул ароматичних сполук з активною меркаптогрупою до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимикробною дією [1, 8, 9]. Раніше авторами були синтезовані нові гетероциклічні похідні сукцинімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку молекули малеїніміду амініотіоурацилів [6, 7]. Даний метод синтезу нових сукцинімідів перенесено

нами на ароматичні сполуки з меркаптогрупою, а саме 2-меркаптобензойну кислоту.

Мета досліджень полягала в хімічній модифікації молекул N-заміщених малеїнімідів з подальшим вивченням біологічної активності їх нових синтезованих похідних, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти, досліджена токсичність синтезованих сполук.

Матеріали та методи досліджень. Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні похідні, синтезовані на основі N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти. Абсолютні розчинники одержували простою перегонкою і перегонкою у вакуумі над P_2O_5 або металевим натрієм, сушили над безводним сульфатом магнію. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ проводили на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри ЯМР¹H отримували за допомогою "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц в DMSO-d₆ з використанням ТМС як внутрішнього стандарту.

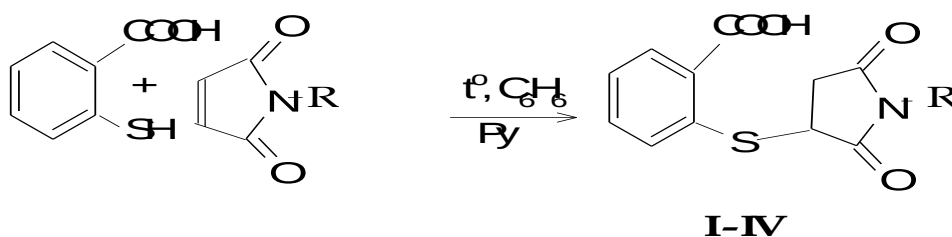
2-(N-о-хлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (I). До розчину 0,49 г (0,0024 моль) N-ортохлорфенілмалеїніміду в 10 мл бензолу безводного додавали 0,37 г (0,0024 моль) 2-меркаптобензойної кислоти в 10 мл піридину безводного, витримували реакційну суміш при температурі 60–80°C та перемішуванні 4 години. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали розчином етилового спирту у воді (1:1), безводним бензолом, фільтрували, сушили у вакуумі водострумного насоса. Залишок – осад жовтого забарвлення промивали під час фільтрування в вакуумі сухим гексаном, сушили на повітрі. Сполука I – кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,35 г (42%). Тпл. 130–133°C. Знайдено, %: С 56,39; Н 3,28; N 3,90. $C_{17}H_{12}NO_4ClS$. Обчислено, %: С 56,43; Н 3,34; N 3,87. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 550–850 (C–Cl); 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). ЯМР¹H: 2,56–2,80 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,88–4,10 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,02–7,68 (д.д., д.д., 2 Ph, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H). Аналогічно синтезували сполуки: *2-(N-о-трифторметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (II)*, *2-(N-п-морфолінофенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (III)*, *2-(N-п-метилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (IV)* із еквімолярних кількостей відповідних N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти. Сполука II – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,42 г (45%). Тпл. 142–145°C. Знайдено, %: С 54,83; Н 3,06; N 3,62. $C_{18}H_{12}NO_4F_3S$. Обчислено, %: С 54,69; Н 3,05; N 3,54. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 730–950 (C–F); 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). ЯМР¹H: 2,58–2,82 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,86–4,13 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,05–7,58 (д.д., д.д., 2 Ph, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H). Сполука III – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,50 г (52%). Тпл. 125–128°C. Знайдено, %: С 61,10; Н 4,79; N 6,78. $C_{21}H_{20}N_2O_5S$. Обчислено, %:

C 61,15; H 4,88; N 6,79. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). ЯМР¹H: 2,38–2,77 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,83–4,16 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,21–7,89 (д.д., д.д., 2 Ph, 8H); 8,5–9,12 (м., Morf., 8H); 10,4–12,77 (с., COOH, 1H). Сполука IV – кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,30 г (38%). Тпл. 135–138°C. Знайдено, %: C 63,23; H 4,38; N 4,09. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$. Обчислено, %: C 63,33; H 4,4; N 4,10. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O); 2910–2930 (CH_3 –Ph). ЯМР¹H: 2,2–2,4 (т., CH_3 , 3H); 2,6–2,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,9–4,12 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0–7,65 (д.д., д.д., 2 Ph, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H).

Дослідження параметрів гострої токсичності синтезованих сполук I–IV проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ сполук I–IV використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою $22,0 \pm 2,0$ г; шлях введення – підшкірний. Результати досліду розраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий лікарський засіб 5-фторурацил.

Результати та їх обговорення. За новим, розробленим нами методом синтезу, в результаті нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку N-заміщеного малеїніміду до 2-меркаптобензойної кислоти, в системі розчинників (бензол–піридин) при температурі 60–80°C та перемішуванні реакційної суміші від 3-х до 7-и годин з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом, фільтруванням, сушкою у вакуумі водострумного насоса, синтезовано оригінальні похідні N-заміщених сукцинімідів I–IV (схема 2).

Схема 2



де R=HCl (орто) (I), HCF_3 (орто) (II), HMBf (пара) (III), HCl_3 (пара) (IV)

Позитивними рисами описаного методу синтезу є легкість його проведення та простота обробки кінцевих продуктів. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик синтезу, а саме: обробка продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом, дозволили збільшити практичний вихід сполук I–IV до 52 %.

В ІЧ спектрах сполук I–IV в області 600–900 cm^{-1} спостерігаються інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань C–H ароматичних кілець, в той час як валентні коливання C–C зв'язків бензольних ядер при 1585–1600 cm^{-1} та 1400–1500 cm^{-1} ідентифікувати неможливо, так як дані області спектру близькі до коливань зв'язку C=C, >N–H групи. В ІЧ спектрах

сполук *I–IV* смуги δ_{N-R} спостерігаються в області 1470, 1495 cm^{-1} . Валентні коливання карбонільних груп C=O сполук *I–IV* проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1680–1750 cm^{-1} (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

ЯМР¹H спектри сполук *I–IV* мають сигнали у вигляді дублетів дублетів при 7,0–7,89 м.д., що відповідають протонам ароматичних кілець, сигнали у вигляді дублету при 2,38–2,85 м.д., що відповідають двом протонам молекули сукцинїміду в четвертому положенні, сигнали у вигляді триплету при 3,83–4,16 м.д., які відповідають протону молекули сукцинїміду в третьому положенні. Положення сигналів від протону карбоксильної групи відповідають теоретичному значенню і спостерігаються в інтервалі від 10,0 м.д. до 13,0 м.д.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук *I–IV* – гострої токсичності показало, що вони відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходилися в інтервалі від 1400 мг/кг до 560 мг/кг. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 годин, блювота. Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься також до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням ЛД₅₀ 375 мг/кг. Отже, токсичність сполук *I–IV* нижча за токсичність 5-фторурацилу у 1,49–3,73 рази (табл.1).

Таблиця 1

Параметри токсичності сполук *I–IV* у порівнянні з 5-фторурацилом

№ п/п	Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг
1.	Сполука <i>I</i>	750
2.	Сполука <i>II</i>	560
3.	Сполука <i>III</i>	1400
4.	Сполука <i>IV</i>	890
5.	5-фторурацил (препарат порівняння)	375

Висновки.

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, в результаті нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку N-заміщеного малеїніміду до 2-меркаптобензойної кислоти в системі розчинників (бензол–піридин) при температурі 60–80°C з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом синтезовано оригінальні похідні N-заміщених сукцинїмідів.
2. Будову та склад синтезованих N-заміщених сукцинїмідів підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H – спектроскопії, а індивідуальність – методами ТШХ та ГРХ.
3. Встановлено, що синтезовані похідні N-заміщених сукцинїмідів відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходяться в інтервалі від 1400 мг/кг до 560 мг/кг, що нижче за токсичність препарату порівняння 5-фторурацилу у 1,49–3,73 рази (ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг).

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, можна зробити висновок, що нові синтезовані похідні N-заміщених сукцинїмідів з потенційною біологічною активністю відносяться до малотоксичних сполук, містять в молекулах фармакофорні фрагменти подібні до молекул відомих

протисудомних засобів, що дозволяє розглядати означені гетероцикли як фізіологічно активні речовини з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протисудомних засобів для лікування людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Magid Abou – Gharbia. Polycyclic aryl- and heteroaryl piperazinyl imides as 5-HT_{1A} receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies / Abou – Gharbia Magid, R.P. Usha et al. // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31, № 7. – P. 1382-1385.
2. Richards M.N. (Merrel D., Res. Inst. 67084, Strasbourg, Fr.). Relative potencies of agonists and differential sensitivity to N-ethylmaleimide on muscarinic auto receptors and postsynaptic receptors in rat hippocampus / M.N. Richards // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1990. – Vol. 255, № 1. – P. 83-89.
3. Агбалян С.Г., Хачикян Р.Д., Лулукян К.К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбалян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукян // Арм. хим. журн. – 1976. – Т. 29, № 4. – С. 362-364.
4. Bryce-Smith D. Thermal cycloaddition of N-arylmaleimides to phenols: the convenient synthesis of bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-one and tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-2-one derivatives from phenols / D. Bryce-Smith, G. Andrew, S. McColl Ian et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1987. – P. 1147-1151.
5. Buckles R. Reactions of N-bromoamides and N-bromoimides with styrene / R. Buckles, W. Probst // J. Org. Chem. – 1957. – Vol. 22. – P. 1728-1729.
6. Пат. 17503 Україна, C07D239/553, A61K33/16, C07C21/00 “Сполука N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід, яка має потенційну фізіологічну активність” / Вельчинська О.В., Пецушак Б.; заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – № 200606004; заявл. 31.05.2006; опубл. 15.09.2006, Бюл. №9.
7. Пат. 13884 Україна, C07D239/553, C07C21/18, C07C21/185, A61K33/16 “Сполука N-бензил-3-[5'-(2''-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями” / Вельчинська О.В.; заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – №u200510581; заявл. 09.11.2005; опубл. 17.04.2006, Бюл. №4.
8. Watanabe S. Antimicrobial activity of some N-(arylalkyl)-maleimides / S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami // Chem. Abstr. – 1992. – Vol. 116. – P. 190904g.
9. Watanabe S. Biological activities of N-(alkylphenyl)-maleimides / S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami et al. // Chem. Abstr. – 1992. – Vol. 116. – P. 190904g.
10. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407-509.

НОВЫЕ N-ЗАМЕЩЕННЫЕ СУКЦИНИМИДЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Е.В. Вельчинская, И.В. Ниженковская, А.С. Ягупова, В.В. Вильчинская

Описан новый метод синтеза оригинальных производных N-замещенных сукцинимидов с участием 2-меркаптобензойной кислоты в системе растворителей (бензол–пиридин) при температуре 60–80°C и перемешивании реакционной смеси от 3-х до 7-и часов с дальнейшей обработкой продуктов реакции раствором этилового спирта в воде (1:1) и безводным бензолом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК–, ЯМР¹H спектроскопии. Установлено, что синтезированные производных N-замещенных сукцинимидов относятся к малотоксичным: значения ЛД₅₀ их находятся в интервале от 1400 мг/кг до 560 мг/кг, что ниже токсичности препарата сравнения 5-фторурацила в 1,49–3,73 раза (ЛД₅₀ 5-фторурацила составляет 375 мг/кг). Новые производных N-замещенных сукцинимидов с потенциальной биологической активностью содержат в молекулах фармакофорные группы и могут быть перспективными в разработке потенциальных противосудорожных средств.

NEW N-SUBSTITUTED SUCCINIMIDES AS POTENTIAL ANTICONVULSIV REMEDIES

E.V. Welchinska, I.V. Nizhenkovska, A.S. Yagupova, V.V. Vilchinska

A new method of synthesis for the preparation of original derivatives of N-substituted succinimides with participation of 2-mercaptobenzoic acid at the solvents system (benzene–pyridine), with temperature 60–80°C and mixing of reaction mixture from 3-d to 7-n hours, with next treating of reactions products by ethanol in water solution (1:1) and dry benzene was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR– and NMR ¹H spectra. It

ПОШУК НОВИХ ЗАСОБІВ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ ХІМІКО- БІОЛОГІЧНОГО СКЛАДУ

О.В. Вельчинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

*Описано новий препаративний метод синтезу гетероциклічних моно- та біс-похідних на основі 5-метилурацилу та фторотану при каталізі 18-краун-6-комплексом. Будову і склад синтезованих сполук підтверджували даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії. Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського. Встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до малотоксичних із значеннями ЛД₅₀ в інтервалі від 515 мг/кг до 335 мг/кг. Отримано молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Виявлено значний протипухлинний ефект молекулярного комплексу біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином на пухлині Лімфосаркома Пліса з гальмуванням зросту пухлини 62,5% (критерій значущості $\geq 50\%$).*

Ключові слова: бактеріальний лектин, 5-метилурацил, фторотан, пухлина.

Вступ. Чисельні роботи вітчизняної та світової наукової літератури присвячені перспективним шляхам пошуку нових засобів лікування пухлинної хвороби [1-4]. Одним з таких шляхів залишається створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, завдяки синтезу оригінальних біологічно активних сполук шляхом введення до структури відомих гетероциклів з протипухлинною активністю фармакофорних угруповань. Автором описано метод введення до структури аліфатичних і ароматичних сполук фармакофорної групи $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану [5]. Дана реакція дозволила виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних та біологічно активних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета досліджень полягала в означенні преформованих піримідинів; їх синтезі; вивченні фізико-хімічних властивостей; дослідженні токсичності та протипухлинної активності, а саме: після конструювання потенційно біологічно активних структур автором розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних моно- та біс-похідних 5-метилурацилу з використанням у синтезі відомого інгаляційного анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), які є перспективними для подальшого дослідження їх протипухлинної

активності, оскільки близькі за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу та малотоксичні.

Матеріали та методи досліджень. Об'єктами дослідження були: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 5-метилурацилу та фторотану у якості фторвмісного синтону; молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержували простою перегонкою і перегонкою у вакуумі над P_2O_5 або металевим натрієм, сушили над безводним сульфатом магнію. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ проводили на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри 1H ЯМР записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц в $DMSO-d_6$ з використанням ТМС як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)(I).

Приготування розчину № 1. 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль); 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішували при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру. *Приготування розчину № 2.* 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу розчиняли в 40 мл сухого ДМФА при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додавали краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішували при температурі 60°C 11,5 годин, фільтрували у гарячому стані, охолоджували, відганяли простою перегонкою розчинники. Залишок – осад промивали 30 мл суміші діетилового ефіру – гексану (1:1) та сушили у вакуумі водострунного насосу. Сполука **I** – кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,2 г (36,8%). Т пл. 265-268 °C. Знайдено, %: С 37,08; Н 2,48; N 14,43. $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 515, 615(C-Hal); 1710, 1750(C=O); 2800, 3000 (CH_3). 1H ЯМР: 1,712 (6H, д., $J_{H,H}^2$ 5 Гц, 2 CH_3); 7,229 (2H, д., $J_{H,H}^2$ 5 Гц, 2 $C_{(6)}H$); 10,7 (2H, уш. с., 2 $N_{(3)}H$).

Аналогічно синтезували сполуки: $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (**II**), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (**III**) із 1,54 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу. Сполука **II** – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,76 г (32%). Т пл. 277-280°C. Знайдено, %: С 27,8; Н 1,88; N 9,19; Br 26,21. $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$. Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O);

2820-3000 (CH₃). ¹H ЯМР: 1,714 (3H, с., CH₃); 7,219 (H, с., C₍₆₎H); 10,580 (H, с., 2N₍₃₎H). Сполука **III** – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25%). Т пл. 272-276°C. Знайдено, %: С 30,0; Н 2,2; N 9,9. С₇H₆BrClN₂O₃. Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. ІЧ спектр (KBr), см⁻¹: 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH₃); 3200-3400 (OH). ¹H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH₃); 7,26 (H, с., C₍₆₎H); 10,62 (H, с., 2 N₍₃₎H); 11,03 (H, с., OH).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки **I** відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 KGU (далі, Лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольований з ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13232-16845 ГАО), виходом по активності до 97% та ступеню очистки від 20,7 до 28,8 раз [6]. Культивування бактерій проводили періодичним способом на качалках при температурі 37°C в колбах Ерленмейера з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе відповідного складу, г/л: бульон Хоттінгера–30 мл; пептон–5,0; NaCl–5,0; галактоза–10,0; початкове рН середовища–6,0; час культивування–18-20 год. Бактерійні клітини відділяли центрифугуванням при 6000 g протягом 20 хв. Лектини виділяли зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання сірчаноокислим амонієм при насиченні 70%, як описано раніше [6].

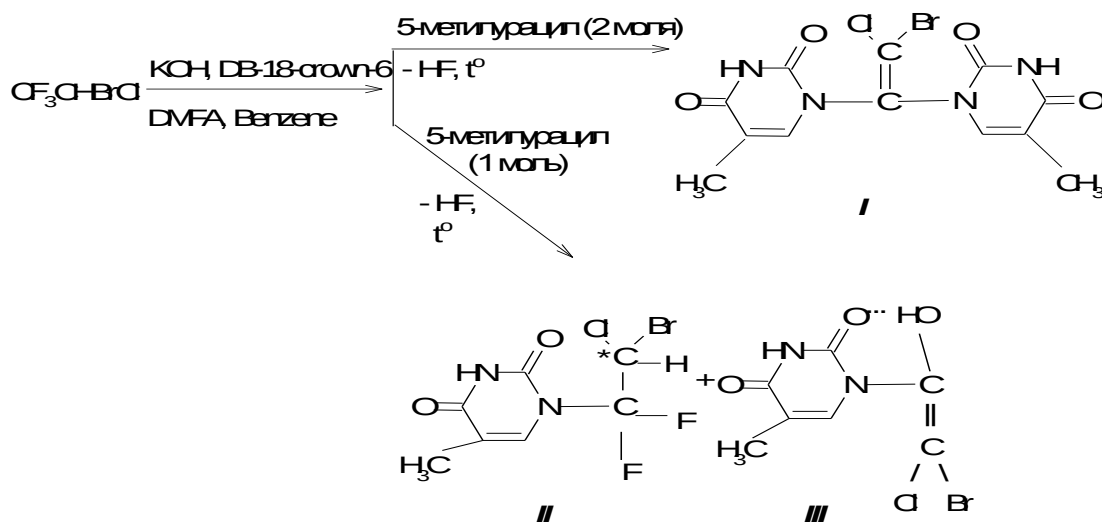
Молекулярний комплекс: Лектин 102 – біс-похідне 5-метилурацилу (**I**) отримували простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 5-метилурацилу, молекулярного комплексу Лектин 102 – біс-похідне 5-метилурацилу (**I**) проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [7]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою 22,0±2,0 г; шлях введення – підшкірний. Результати досліду обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності молекулярного комплексу Лектин 102 – біс-похідне 5-метилурацилу (**I**) прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважали % гальмування росту пухлини – понад 50% [8]. Як модель застосовували перевивну модель пухлини Лімфосаркому Пліса. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4 – 1/5 ЛД₅₀.

Результати обраховували через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності молекулярного комплексу зазначені речовини розчиняли у фізіологічному розчині.

Результати та їх обговорення. За новими, розробленим автором методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісного синтону з 5-метилурацилом у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензол–ДМФА–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$ (**I-III**), (схема 1).

Схема 1



Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук **I-III** та молекулярного комплексу сполуки **I** з Лектином 102 – гострої токсичності показало, що сполука **I** та її молекулярний комплекс відносяться до малотоксичних: значення LD_{50} їх становить 515 мг/кг та 335 мг/кг, відповідно. Раніше було встановлене значення LD_{50} Лектину 102 та дорівнювало 248 мг/кг [6]. У піддослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 годин, блювота. Отже, токсичність молекулярного комплексу нижча за токсичність Лектину 102 і вища, ніж у біс-похідного **I**. Монопохідні **II**, **III** відносяться також до малотоксичних сполук, LD_{50} їх дорівнює 485 мг/кг та 479 мг/кг, відповідно (табл.1).

Таблиця 1

Параметри токсичності сполук *I-III* та молекулярного комплексу сполуки *I* з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU у порівнянні з 5-фторурацилом

№ п/п	Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Молекулярний комплекс	ЛД ₅₀ , мг/кг
1.	Сполука <i>I</i>	515	Сполука <i>I</i> + Лектин 102	335
2.	Сполука <i>II</i>	485	–	–
3.	Сполука <i>III</i>	479	–	–
4.	5-фторурацил (препарат порівняння)	375		

Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значну зацікавленість становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 5-метилурацилу *I*, яке у складі молекулярного комплексу з Лектином 102 було досліджено нами на моделі експериментального пухлинного зросту – Лімфосаркомі Пліса.

Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,5% за масою, а препарату порівняння – 5-фторурацилу відповідно 55,0% (критерій значущості $\geq 50\%$ гальмування пухлинного росту). Необхідно вказати, що цей показник для Лектину 102 становить 50,0%.

Як показали досліди молекулярний комплекс біс-похідного *I* з Лектином 102 має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст, перевищуючі за протипухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння – 5-фторурацил.

Висновки.

1. За новим, розробленим автором методом синтезу, взаємодією фторотану з 5-метилурацилом в молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярних кількостях, в системах розчинників (бензол–ДМФА–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні 5-метилурацилу з фармакофорними групами $=C=CHBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CHBrCl$.

2. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів – сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (Лектин 102).

3. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу; молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходяться в інтервалі від 515 мг/кг та 335 мг/кг.

4. Для молекулярного комплексу: *Bacillus polymyxa* 102 KGU – N₍₁₎,N_(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) виявлено значну

протипухлинну дію відносно Ліфосаркоми Пліса з відсотком гальмування пухлинного росту 62,5% (критерій значущості $\geq 50\%$).

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, можна зробити висновок, що молекулярний комплекс біс-похідного $N_{(1)},N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 KGU має високу протипухлинну активність на моделі експериментального пухлинного росту – Лімфосаркомі Пліса, яка значно перевищує протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати означений молекулярний комплекс як фізіологічно активну речовину з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals. of oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1025-1032.
2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 48. – P. 265-277.
3. Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B. Longley, D.P. Harkin // *Nature Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 230-238.
4. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягупольский. – Киев: Наукова думка, 1988. – С. 90-105.
5. Welchinska Hel.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V. Welchinska, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina and al. // *Мікробіол. журн.* – 2003. – Т.65, №6. – С. 20-25.
6. Коваленко Э.А. Внеклеточные лектины бактерий / Э.А. Коваленко // *Мікробіол. журн.* – 1990. – Т.52, № 3. – С.92–99.
7. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // *Фармакол. и токсикол.* – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407-509.
8. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / [под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна]. – М.: Медицина, 1979. – 296 с.

ПОИСК НОВЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ХИМИКО- БИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА

Е.В. Вельчинская

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклических моно- и бис-производных на основе 5-метилурацила и фторотана при катализе 18-краун-6-комплексом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждали данными элементного анализа, ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии. Для определения среднетоксичной дозы ЛД₅₀ синтезированных соединений использовали экспресс-метод В.Б. Прозоровского. Установлено, что синтезированные соединения относятся к малотоксичным со значениями ЛД₅₀ в интервале от 515 мг/кг до 335 мг/кг. Получен молекулярный комплекс бис-производного 5-метилурацила с бактериальным лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект молекулярного комплекса бис-производного 5-метилурацила с бактериальным лектином на опухоли Лимфосаркома Плисса с торможением роста опухоли 62,5% (критерий значимости $\geq 50\%$).

SEARCH OF THE NEW REMEDIES FOR THE TREATMENT OF CANCER'S ILLNESS AMONG THE MOLECULAR COMPLEXES WITH CHEMICAL-BIOLOGICAL COMPOSITION

E.V. Welchinska

A new convenient method for the preparation of heterocyclic mono- and bis-derivatives on the base of 5-methyluracile and ftorotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR ¹H-spectra. Express-method of V.B. Prozorovsky for the determination of the middle toxically doses LD₅₀ of the compounds, which synthesized used.

It was discovered that compounds, which synthesized applies to a little toxic preparations with LD₅₀ at the interval from 515 mg/kg to 335 mg/kg. Molecular complex of the bis derivative of 5-methyluracile and bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU was obtained. A strongly antitumour effect of molecular complex bis derivative of 5-methyluracile with bacterial lectine on Lymphosarcoma Plissa tumour with growth relaxation of tumour mass 62,5% (the criteria of considerable are $\geq 50\%$) has been registered.

ОБГРУНТУВАННЯ ГРАНИЧНО – ДОПУСТИМОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПРОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ (НОВОКАЇНУ) У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

О.І. Галушка

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

З метою обґрунтування ГДК прокаїну гідрохлориду у повітрі робочої зони проведені токсикологічні експерименти на лабораторних тваринах. Встановлено, що прокаїну гідрохлорид за показником гостра пероральна токсичність відноситься до 3 класу небезпеки. Препарат при потраплянні на шкіру спричиняє слабку подразнювальну дію, при нанесенні на слизові оболонки – виявляє середньо виражену подразнювальну дію. Кумулятивні властивості слабо виражені. Прокаїну гідрохлорид викликає алергенну перебудову організму.

За результатами експериментальних даних і проведених розрахунків ГДК прокаїну гідрохлориду в повітрі робочої зони затверджено МОЗ України на рівні 0,5 мг/м³.

Ключові слова: новокаїн, повітря робочої зони.

Вступ. Серед пріоритетних проблем в галузі профілактичної медицини центральне місце належить проблемі збереження здоров'я працюючого населення, попередження несприятливого впливу на організм антропогенних факторів хімічної природи та практиці реалізації ефективних мір профілактики.

Основу останньої складає гігієнічне регламентування рівнів і тривалості впливу потенційно небезпечних факторів трудового процесу.

Для хіміко-фармацевтичних підприємств характерний невеликий обсяг випуску кінцевих продуктів, переривчастість та багатостадійність характеру технологічних процесів, періодичність річного виробництва, невелика тривалість кінцевих стадій отримання лікарських засобів. Тому, промислове виробництво лікарських засобів повинно передувати дослідження їх біологічної активності і токсичних властивостей в експериментах на тваринах при цьому повинні враховуватися особливості лікарських засобів як специфічного фактора забруднення виробничого середовища. Саме цій проблемі, тобто розробці ГДК прокаїну гідрохлориду (новокаїну) була присвячена ця робота.

Мета роботи. Проведення токсикологічних експериментів на тваринах та обґрунтування гігієнічного нормативу прокаїну гідрохлориду у повітрі робочої зони виробничих приміщень.

Матеріали та методи досліджень. Об'єктом досліджень був прокаїну гідрохлорид, що виробляється АТ «Галичфарм» (м. Львів), який відноситься до класу естерів п-амінобензойної кислоти та використовується

для місцевої анестезії (інфільтраційна, проводникова, епідуральна та спинномозкова), вагосимпатичної та паранефральної блокади; потенціювання дії наркозних речовин при загальній анестезії, зняття больового синдрому різного генезу (в т.ч. виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки), при спазмах кровоносних судин, нейродерміті, геморої, нудоті [1].

За зовнішнім виглядом це кристалічний порошок білого кольору, який може поступати в повітря робочої зони у вигляді аерозолі дезінтеграції.

Дослідження проведені у відповідності з “Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны” [2], МУ 1.1.726-98 “Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов” [3], МВ “Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць” (затв. наказом МОЗ України № 544 від 21.10.2005 р.) [4].

Вивчення токсичних властивостей прокаїну гідрохлориду в гострих дослідах проводилось на білих щурах (200-220 г), білих мишах (20-25 г), кролях (3,0-3,5 кг).

Середньосмертельні дози (DL_{50}) визначали при пероральному введенні. Речовину вводили у вигляді водних розчинів. Експериментальні групи складались з 6-10 особин. Реєстрацію загибелі тварин проводили упродовж 14 діб. Під час спостереження реєструвалась клінічна картина гострого отруєння, зміна ваги тіла. Середньосмертельні дози розраховували за методом Litchfield і Wilcoxon [5] і Van der Waerden [6].

Місцево-подразнювальну та шкірно-резорбтивну дію вивчали “пробірочним методом” шляхом занурювання 2/3 хвоста білих мишей у водний розчин речовини згідно з “Методическими указаниями по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи” [7].

Вивчення місцевого впливу прокаїну гідрохлориду на слизові оболонки проводили на кролях шляхом внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока. Оцінку пошкоджуючої дії здійснювали за методом А. Majda і К. Chrusaielska [8].

Кумулятивну активність новокаїну вивчали за методом Lim et all [9].

Інгаляційну токсичність вивчали на білих щурах шляхом інтраназального введення розчинів прокаїну гідрохлориду.

Для визначення порогу гострої інгаляційної дії вивчали вплив прокаїну гідрохлориду на білих щурів при інтраназальному поступленні в організм у концентраціях 250,0 мг/м³, 50,0 мг/м³ та 10,0 мг/м³. Вибір критеріїв оцінки токсичної дії препарату проводили з врахуванням літературних даних. Критеріями для визначення токсичної дії на організм тварин були: загальний стан тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів у крові, лейкоцитарна формула, активність АсАТ, АлАт,

лужної фосфатази (в сироватці крові), холінестерази (в плазмі крові), циркулюючі імунотоксини (в сироватці крові), поведінкові реакції, СПП, кардіограми (ЧСС, інтервали PQ та QT, вольтаж зубця R), морфологічні зміни у внутрішніх органах, тощо [10].

При морфологічному дослідженні шматочки органів фіксували в 10 % р-ні формаліну та заливали у парафін. Зрізи товщиною 6-8 мк фарбували гематоксилін-еозином.

Отримані під час дослідів дані піддавались математичній обробці за допомогою методів варіаційної статистики [11].

При інтерпретації даних токсикологічних досліджень їх співвідносили з фоновими показниками та показниками норми лабораторних тварин [12].

Результати та їх обговорення.

Одноразове пероральне введення прокаїну гідрохлориду білим щурам-самкам в дозах 1000-2500 мг/кг викликало загибель тварин на першу добу. Стан тварин, що вижили, нормалізувався на 2-3 добу. В клінічній картині гострої інтоксикації після введення спостерігались симптоми ураження центральної нервової системи. Середньо ефективний час загибелі тварин ($ET_{50(1)}$) для білих щурів – до 1 доби.

DL_{50} при пероральному введенні для білих щурів-самок встановлена на рівні 1470 мг/кг, для білих щурів-самців – 1220 мг/кг.

Клінічна картина гострого отруєння у білих мишей була аналогічною як у білих щурів. DL_{50} для білих мишей–самок 240 мг/кг (III клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76).

Коефіцієнт видової чутливості (КВЧ) становить 6,13, що свідчить про виражені розбіжності видової чутливості до препарату. Статева чутливість не виражена.

Середньосмертельні дози прокаїну гідрохлориду за літературними даними [13] становлять: при внутрішньошлунковому введенні для білих щурів 200,0 мг/кг, для білих мишей – 175 мг/кг; при підшкірному введенні DL_{50} для білих щурів – 597,0 мг/кг, для білих мишей – 339 мг/кг; при інтраперитонеальному введенні DL_{50} для білих щурів – 160,0 мг/кг, для білих мишей – 165,0 мг/кг.

Двадцяти кратне занурювання хвостів білих мишей у водний 50 % розчин препарату рН 6,5 (час експозиції 4 години, 5 разів на тиждень) не викликало загибелі тварин. В клінічній картині спостерігалось незначне збудження та симптоми подразнювальної дії. На хвостах після 15-17 експозицій відмічалась гіперемія шкіри інтенсивністю 1-2 бали та сухість.

Внесення 50 мг препарату у кон'юнктивальний мішок ока кролів викликало слабку подразнювальну дію: серозні виділення – 1 бал, гіперемія – 2 бали (за класифікацією А. Mayda і К. Chrusaielska). Відновлення офтальмо статусу спостерігалось на 3-4 добу без проведення медикаментозного лікування.

Однократну інгаляційну дію прокаїну гідрохлориду вивчали шляхом інтраназального введення препарату білим щурам в дозах, які відповідали концентраціям 500-3000 мг/м³. При цьому загибелі тварин не відмічено за

весь період спостереження (7 діб). В клінічній картині відмічались симптоми подразнювальної дії.

Враховуючи, що $DL_{50(в/ч)}$ прокаїну гідрохлориду для білих щурів становить, 160 мг/кг препарат згідно класифікації пилу за ступенем вираженості токсичного ефекту у гострому досліді можна віднести до речовин з вираженою токсичною дією.

Середньосмертельна концентрація (CL_{50}) для білих щурів перевищує 3000,0 мг/м³.

Для планування досліджень по вивченню інгаляційної токсичності прокаїну гідрохлориду було використано рівняння кореляційної залежності № 48,49 згідно МУ №1943-78 “Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов” [14].

$$Lg \text{ Lim}_{ac} = 0,91 Lg DL_{50(в/ш)} - 0,80 \text{ (№ 49)}$$

$$Lg \text{ Lim}_{ac} = 0,91 Lg 1220 - 0,80$$

$$\text{Lim}_{ac} = 101,9 \text{ мг/м}^3$$

$$Lg \text{ Lim}_{ac} = 0,68 Lg DL_{50(в/ж)} - 3,40 \text{ (№ 48)}$$

$$Lg \text{ Lim}_{ac} = 0,68 Lg 1220 - 3,40$$

$$\text{Lim}_{ac} = 49,97 \text{ мг/м}^3$$

З метою визначення порогу гострої інгаляційної дії вивчали вплив прокаїну гідрохлориду на організм білих щурів при інтраназальному введенні у концентраціях 10,0 мг/м³, 50,0 мг/м³ та 250,0 мг/м³. За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив прокаїну гідрохлориду не викликав загибелі піддослідних тварин та клінічних симптомів інтоксикації за виключенням незначного зниження рухової активності упродовж 5-6 годин від початку експерименту.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 150,0 мг/м³, на 2 добу статистично достовірно зменшувався середній вміст еритроцитів на 29,2 %, середній вміст гемоглобіну – на 27,8 %, активність холінестерази в плазмі крові при цьому збільшувалась на 29,9 %. Крім того, спостерігалось зменшення частоти серцевих скорочень на 6,3 %. Зміни решти досліджуваних показників були недостовірні.

При дії препарату в концентрації 50,0 мг/м³ у піддослідних тварин спостерігалось зменшення середнього вмісту гемоглобіну на 21,4 %, еритроцитів – на 22,5 %. Частота серцевих скорочень зменшувалась на 5,2 %.

Концентрація 10,0 мг/м³ статистично достовірних змін досліджуваних показників не викликала.

В якості порогової концентрації прокаїну гідрохлориду (Lim_{ac}) при однократному інгаляційному впливові визначена концентрація 50,0 мг/м³.

Для визначення кумулятивної активності був проведений експеримент за методикою Lim et all. Препарат вводили білим щурам у вигляді водного розчину в дозах від 0,1 ЛД₅₀ (122 мг/кг) і вище шляхом

збільшення дози в 1,5 рази кожні 4 доби. Експеримент тривав 24 доби. Сумарна отримана доза становила 10004 мг/кг.

Проведеними дослідженнями встановлено, що упродовж експерименту препарат викликав загибель 2 піддослідних тварин на 23-24 добу.

Коефіцієнт кумуляції $> 8,2$ (речовина малокумулятивна).

За даними літератури при використанні прокаїну гідрохлориду можуть розвинутись алергічні шкірні реакції (дерматити, лущіння тощо) [1,11,13].

Описані випадки анафілактичного шоку після введення прокаїну гідрохлориду. И.М. Испуганов описує випадок анафілактичного шоку з геміпарезом у хворої (втрата свідомості, зупинка дихання, ціаноз, корчі тощо) та випадок клінічної смерті під час проведення операції тонзілектомії, коли для анестезії було використано розчин новокаїну [15, 16]. С.С. Ганина повідомляє про 453 випадки анафілактичного шоку у відповідь на введення різних препаратів у т.ч. серед яких 29 було викликано новокаїном [17].

Для розрахунку величини ОБРВ прокаїну гідрохлориду були використані формула кореляційної регресії № 9 та формула з використанням Lim_{ch} та коефіцієнта запасу за методикою К.К. Сидорова [4]. Середня величина ОБРВ прокаїну гідрохлориду за розрахунковими формулами становила $0,63 \text{ мг/м}^3$.

Висновок. Проведеними дослідженнями встановлено, що прокаїну гідрохлорид за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 3 класу небезпеки у відповідності до ГОСТ 12.1.007-76. Видова чутливість виражена сильно, статеві – слабо. Перпарт при потраплянні на шкіру спричиняє слабку місцево – подразнювальну дію, при нанесенні на слизові оболонки – виявляє середньо виражену подразнювальну дію. Кумулятивні властивості при багаторазовому внутрішньошлунковому введенні слабо виражені. Поріг гострої дії препарату (Lim_{ac}) для білих щурів при інгаляційному шляху надходження становить 50 мг/м^3 . За літературними даними прокаїну гідрохлорид викликає алергенну перебудову організму. За результатами експериментальних даних і проведених розрахунків ГДК прокаїну гідрохлориду в повітрі робочої зони затверджено МОЗ України на рівні $0,5 \text{ мг/м}^3$, аерозоль, 2 клас небезпеки, алерген (Постанова Головного державного санітарного лікаря України № 1 від 12.01.2009 р.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский. М.Д. Лекарственные средства. Изд. 8-е перераб. и доп./М.Д. Машковский.- М, «Медицина», 1978. – С. 289-292.
2. Методические указания по обоснованию санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – М., 1980. – 120 с.
3. Методические указания по гигиеническому нормированию лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе

- населенных мест и воде водных объектов. МУ №1.1.726-98 от 28.12.98 г. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 1999. – 70 с.
4. Методичні вказівки по обґрунтуванню гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць: МОЗ України № 544 від 21.10.2005. – К., 2005. – 19 с.
5. Беленький М.П. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта/М.П. Беленький. – Л., 1963. – 149 с.
6. Van der Waerder B.Z. Wirksankeits und Konzetrations. Bestimmungdurch tierversuche/ B.Z. Van der Waerder// Arch exp Path. – 1940. – Bd. – 195. – S. 389-412.
7. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи: МУ 2102-79. – М., 1980. – 23 с.
8. Maida A., Chrusaielska K./ A. Maida., K. Chrusaielska// Medicine Pracy. – 1965. – Vol.XXXIV. – P. 321-396.
9. Lim K.S. A metod for the watnation of comulation and tolerance Bei the determination of acute and subschiranie median effective doses/ K.S. Lim //Archives Intern. Pharmacodynam. – 1963 – Vol.130. – P. 336-353.
10. Лабораторные методы исследования в клинике/ [В.В. Меньшиков Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др.]; под ред. В.В. Меньшикова. – М.,: Медицина, 1987. – 368 с.
11. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности: у 3 т. Т. 2. Органические вещества/ Под ред. Н.В. Лазарева и Э.Н. Левиной.- Л.: Химия, 1976.- С. 565-566.
12. Трахтенберг И.М. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы)/ И.М. Трахтенберг., Р.Е. Сова, О.В. Шефтель, Ф.А. Оникиенко.- М.: Медицина, 1978. – 176 с.
13. Карта даних небезпечного фактора (речовини, матеріали) на п-Амінобензойної кислоти 2-діетиламіновий ефір гідрохлорид. Експертне заключення Комітета по питанням гігієнічного регламентування МОЗ України №7046 від 22.05.076 р.
14. Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов: МУ №1943-78 от 08.12.78 г. – М., 1992. – 25 с.
15. Испуганов И.М. Случай анафилактического шока с гемипарезом на введение новокаина./И.М. Испуанов// Журнал ушных, носовых и горловых болезней.- 1976, № 2 – С. 110.
16. Настич Н.А., Бойцун А.Л., Захарко Я.И. Клиническая смерть в результате введения новокаина при тонзиллэктомии./Н.А. Настич, А.Л. Бойцун, Я.И. Захарко// Журнал ушных, носовых и горловых болезней. -1977, № 5.- С. 103.
17. Ганина С.С., Мельникова З.М., Иващенко О.Н., Арапова О.Ю. Аллергические и псевдоаллергические реакции на новокаин./ С.С. Ганина, З.М. Мельникова, О.Н. Иващенко, О.Ю. Арапова// Журнал стоматология, 1984.- т. 63, № 3. – С. 56-58.

ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО-ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА (НОВОКАИНА) В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

А.И. Галушка

С целью обоснования ПДК прокаина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны проведены токсикологические эксперименты на лабораторных животных. Установлено, что прокаина гидрохлорид по показателю острая пероральная токсичность относится к 3 классу опасности. Препарат при попадании на кожу вызывает слабое раздражающее действие, при нанесении на слизистые оболочки – обнаруживает средне выраженное раздражающее действие. Кумулятивные свойства слабо выражены. Прокаина гидрохлорид вызывает аллергенную перестройку организма. По результатам экспериментальных данных и проведенных расчетов ПДК прокаина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны утверждена МЗ Украины на уровне 0,5 мг/м³.

RATIONALE MAXIMUM-ALLOWABLE CONCENTRATION PROKAYINU HYDROCHLORIDE (NOVOCAINE) IN AIR OF WORKING ZONE

O.I. Galushka

In order to study MPC prokayinu hydro chloride in air of working zone of toxicological experiments conducted on laboratory animals. Found that prokayinu hydrochloride in terms of acute oral toxicity refers to the Class 3 hazard. Preparation for Skin contact causes a weak irritating effect when applied to mucous membranes – reveals the average pronounced irritating effect. Cumulative properties of weakly expressed. Prokayinu hydrochloride is re-allergenic body. According to the results of experimental data and calculations performed MPC prokayinu hydrochloride in air of working zone approved by Health Ministry of Ukraine at 0.5 mg/m³.

ВИЗНАЧЕННЯ МІАНСЕРИНУ В ПЛАЗМІ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ СПЕКТРОМЕТРІЇ ПІСЛЯ ОЧИСТКИ НА ПАТРОНАХ ДІАПАК

І.Й.Галькевич¹, Т.С.Зазуляк¹, Н.В.Гончарук²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького, м. Львів

²Тернопільський державний медичний університет імені
І.Я.Горбачевського, м. Тернопіль

Розроблені оптимальні умови кількісного визначення міансерину в середовищі натрію сульфату та β-циклодекстину методом флуоресцентного аналізу. Для очистки та ізолювання міансерину з плазми рекомендовано використовувати патрони Діапак С8 та С16. Показана можливість методу флуоресцентної спектроскопії для кількісного визначення міансерину, виділеного з плазми.

Ключові слова: міансерин, плазма крові, флуоресцентний аналіз.

Вступ. В медичній практиці для лікування депресивних станів все частіше використовується міансерин, який є одним із представників групи чотирьохциклічних антидепресантів. Даний препарат характеризується рецепторним механізмом дії і є селективним блокатором зворотнього захоплення норадреналіну [1-4]. Міансерин несумісний з інгібіторами МАО, зловживання цим препаратом призводить до порушення фізіологічних процесів і досить часто стає причиною отруєнь, особливо при поєднанні з алкоголем чи деякими психотропними засобами, такими як пропоксифен та пропазин [5-9]. Тому контроль за цим препаратом в даний час є актуальним, особливо при проведенні лабораторних досліджень в спеціалізованих центрах з лікування інтоксикацій.

Для визначення вмісту лікарських засобів в біологічних рідинах мають використовуватися високоселективні чутливі методи, такі як високоефективна рідинна хроматографія чи газо-рідинна хроматографія. Проте, цим методам за чутливістю не поступається метод флуоресцентної спектроскопії, хоч визначення діючої речовини за спектром флуоресценції в біологічних рідинах ускладнене сигналом супутніх домішок.

Метою роботи була розробка оптимальних умов очистки міансерину від компонентів плазми методом твердофазної екстракції, вивченні впливу умов підготовки проби та вибору реагентів, що підсилюють інтенсивність флуоресценції міансерину в присутності домішок з біологічних проб.

Реактиви та матеріали. В роботі застосовували міансерину гідрохлорид (Sigma, США), β-циклодекстину (Sigma, США), сульфат натрію (Хіммед, Росія), концентруючі патрони Діапак С16 та Діапак С8 (Біохімак СТ, ЗАО), об'ємом 3 мл, плазма крові (Львівська обласна станція переливання крові).

Розчини м'янсерину, тіосульфату натрію та β -циклодекстринів готували безпосередньо перед проведенням вимірювань. Для виготовлення розчинів використовували бідистильовану воду, яку очищали з допомогою системи для очищення води Milli-Q (Millipore, Франція).

Результати та їх обговорення.

Спектральні характеристики м'янсерину. Довжину хвилі збудження м'янсерину вибирали на основі аналізу спектру поглинання водного розчину цього препарату. Встановлено, що у водному розчині λ_{36} м'янсерину становить 265 нм.

Спектр флуоресценції м'янсерину у водному розчині характеризується широкою смугою і максимумом при довжинах хвиль 427-434 нм. Спектр флуоресценції отримували при умовах сканування: ширина щілини монохроматорів 5 нм, швидкість сканування 30 нм/хв. Вимірювання проводились на флуоресцентному спектрофотометрі MPF-4 (Hitachi) в кварцових кюветах ($l = 1$ см).

Вплив сульфіту натрію. В методі флуоресцентного аналізу застосовують сульфід натрію, який протягом тривалого часу захищає розчин від впливу кисню при кімнатній температурі. При чому, у водних розчинах ця дія проявляється зразу, а в середовищі β -циклодекстринів – через 10-15 хвилин. При виконанні роботи застосовували $5 \cdot 10^{-3}$ – $2,5 \cdot 10^{-2}$ М розчини натрію сульфіту. При цьому до 1 мл водного розчину м'янсерину вносили 2 мл розчину натрію сульфіту відповідної концентрації і доводили об'єм розчину деіонізованою водою до 10 мл. Виміряли інтенсивність флуоресценції при 430 нм ($\lambda_{36} = 265$ нм).

Як видно із результатів, наведених в таблиці 1, інтенсивність сигналу зростає при внесенні натрію сульфіту і вже починаючи із $1,5 \cdot 10^{-2}$ М, практично не змінюється.

Вплив β -циклодекстрину. Застосування циклодекстринового середовища значно покращує селективність флуоресцентних визначень. Для встановлення залежності величини інтенсивності флуоресценції від впливу β -циклодекстрину використовували $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ М розчини. При проведенні цих досліджень до 1 мл розчину м'янсерину вносили 2 мл розчину β -циклодекстрину і доводили деіонізованою водою до 10 мл, після чого виміряли інтенсивність флуоресценції (Н, мм) при 430 нм.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать, що із збільшенням концентрації β -циклодекстрину зростає інтенсивність флуоресценції м'янсерину. Для підвищення чутливості достатнім є $1 \cdot 10^{-2}$ М розчин циклодекстрину.

Таблиця 1

Залежність флуоресценції міансерину від складу середовища

Внесено міансерину, мкг	Інтенсивність флуоресценції водного розчину (Н, мм)	СNa ₂ SO ₃ , моль/л	Інтенсивність флуоресценції (Н, мм)	Сβ-циклодекстрину, моль/л	Інтенсивність флуоресценції (Н, мм)
1,0	8 ± 2,0	5,0·10 ⁻³	150 ± 2,0	1,0·10 ⁻⁵	170 ± 1,0
1,0	10 ± 1,0	1,0·10 ⁻²	270 ± 1,0	1,0·10 ⁻⁴	292 ± 2,5
1,0	9 ± 1,6	1,5·10 ⁻²	310 ± 1,5	1,0·10 ⁻³	321 ± 2,0
1,0	10 ± 1,5	2,0·10 ⁻²	310 ± 2,0	1,0·10 ⁻²	327 ± 1,5
1,0	11 ± 1,0	2,5·10 ⁻²	310 ± 0,5	1,0·10 ⁻¹	326 ± 1,0

В результаті досліджень встановлено, що у водних розчинах міансерину діапазон лінійності градувального графіку знаходиться в межах від 1 до 25 мкг препарату в 10 мл кінцевого об'єму. В середовищі 1,5·10⁻² М натрію сульфату ця залежність знаходиться в межах від 0,1 до 1,0 мкг, а в середовищі 1,0·10⁻² М β-циклодекстрину 0,05 – 0,5 мкг міансерину в 10 мл кінцевого об'єму.

В середовищі, яке створене сумішшю розчинів натрію сульфату та β-циклодекстрину (2:2), міансерин можна визначити в межах від 0,025 до 1 мкг в 10 мл кінцевого об'єму. Відносна похибка визначення міансерину в розчинах при цьому становить ± 0,65%.

Дана методика була використана для кількісного визначення міансерину, виділеного із плазми, з використанням очистки на патронах Діапак.

Очистка плазми на патронах Діапак. До 2 мл плазми вносили по 0,1 мл розчинів міансерину (0,5 – 2 мкг). Проби термостатували при 37°C протягом 1 години, а потім пропускали через патрони діапак С6 та С18. Перед пропусканням плазми патрони кондиціювали 4 мл метанолу та 5 мл 0,1 М розчину КН₂РO₄ (рН 2,7). Після чого пропускали по 1 мл плазми із міансерином. Після пропускання зразку патрони промивали 2 мл 0,1 М ацетатної кислоти та 4 мл гексану і елюювали міансерин 5 мл суміші метанолу з ацетонітрилом (4:1). Залишок розчинника в сорбенті видували потоком азоту.

Органічний елюат випаровували в потоці азоту, а сухий залишок розчиняли у 100 мкл метанолу. В кожну пробу вносили по 2 мл розчинів натрію сульфату (1,5·10⁻² М) і β-циклодекстрину (1,0·10⁻² М) і доводили деіонізованою водою до 10 мл. Інтенсивність флуоресценції виміряли при 430 нм (λ зб.=265 нм) і за градувальним графіком визначали вміст міансерину.

Результати виділення міансерину з плазми наведені в таблиці 2.

Результати визначення міансерину в плазмі

Внесено міансерину до 2 мл плазми, мкг	Визначено міансеринув плазмі (мкг), після очистки на патронах	
	діапак С8	діапак С16
0,5	0,43 ± 0,02	0,38 ± 0,03
1,0	0,88 ± 0,05	0,76 ± 0,13
2,0	1,89 ± 0,04	1,77 ± 0,10

Встановлено, що для очистки та ізолювання міансерину з плазми можна застосовувати патрони Діапак С8 та С16. На патронах Діапак С8 спостерігається дещо вищий ступінь виділення міансерину. Домішки, що потрапляють з біологічної рідини в пробу, в даних умовах експерименту не впливають на правильність визначень.

Висновки.

1. Розроблені оптимальні умови кількісного визначення міансерину в розчинах методом флуоресцентної спектрометрії при 430 нм. Встановлено, що в присутності натрію сульфату та β-циклодекстрину можна визначити від 0,025 до 0,5 мкг міансерину в 10 мл кінцевого об'єму. Відносна похибка кількісного визначення в цих умовах не перевищує 0,65 %.
2. Розроблено умови очистки міансерину при дослідженні плазми на патронах діапак С8 та С16. Для елюювання міансерину із сорбенту оптимальними розчинниками є суміш метанолу з ацетонітрилом (4:1).

ЛІТЕРАТУРА

1. Громов Л. Фармакотерапія депресивних станів / Громов Л., Дзяк Л., Ярош О // Клінічна фармакологія. – 2002. – № 3. – С. 23–29.
2. Дубницкая Э.Б. Новое поколение антидепрессантов / Дубницкая Э.Б. // Журнал неврологии и психиатрии. – 1998. – Т. 98, № 10. – С. 63–68.
3. Раневский К.С. Антидепрессанты: нейрхимические аспекты механизма действия / Раневский К.С. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 1, № 3. – С. 35–38.
4. Ушакова А.В. Современные антидепрессанты: проблемы рационального выбора / Ушакова А.В. // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 44–47.
5. Haefeli We. Resurrect ventricular fibrillation in mianserin intoxication / Haefeli We, Shoenenberger Ra // BMJ. – 2001. – № 302. – P. 415–416.
6. Harry P. Acute poisoning by new psychotropic drugs / Harry P. // Rev Prat. – 2003. – № 47. – P. 731–735.
7. Koski A. Relation of postmortem blood alcohol and drug concentrations in fatal poisoning involving propoxyphene, mianserine and promazine / Koski A., Vuori E., Ojanpera I // Hum Exp Toxicol. – 2005. – Vol. 119, № 6. – P. 344–348.
8. Newman B. The clinical toxicology of mianserin hydrochloride / Newman B., Crome P. // Vet Hum. Toxicol. – 2001. – № 43. – P. 358–361.
9. Schaper A. Suicide with mianserine / Schaper A., Farber E. // Toxicol. Clin Toxicol. – 2002. – № 40. – P. 343–345.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИАНСЕРИНА В ПЛАЗМЕ МЕТОДОМ
ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ ПОСЛЕ ОЧИСТКИ НА
ПАТРОНАХ ДИАПАК**

И.И.Галькевич, Т.С.Зазуляк, Н.В.Гончарук

Разработаны оптимальные условия количественного определения миансерина в среде натрия сульфита и β -циклодекстрина методом флуоресцентной спектрометрии. Для очистки и изолирования миансерина с плазмы рекомендовано использовать патроны Диапак С8 и С16. Показана возможность метода флуоресцентной спектрометрии для количественного определения миансерина, выделенного из плазмы.

**DETERMINATION OF MIANSERINE IN HUMAN PLASMA BY
FLUORESCENCE SPECTROMETRY AFTER PURIFICATION ON
DIAPACK CATRYDGES**

I.J.Halkevych, T.S.Zazuliak, N.V.Goncharuk

Optimal conditions of quantitative determination of mianserine in medium natrii sulphite and β -cyclodextrin by fluorescence spectroscopy were proposed. Catrydges Diapack C8 and C16 were recommended for mianserine isolation and purification from human plasma. Possibility of fluorescent spectrometry application for quatification of mianserine isolated from plasma is demonstrated.

АНАЛІЗ ОСНОВНИХ СУЧАСНИХ МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ МІРТАЗАПІНУ ТА АГОМЕЛАТИНУ

Дармограй Н.М.

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

Проаналізовано основні сучасні методики ідентифікації та кількісного визначення антидепресантів міртазапіну та агомелатину. Дані методики можна модифікувати та використовувати в судово-хімічному аналізі для виявлення та кількісного визначення даних препаратів в біологічних рідинах.

Ключові слова: міртазапін, агомелатин, антидепресанти.

Вступ. Збільшення кількості хворих з депресивними порушеннями чинить все більший вплив на соціально-психологічні та економічні аспекти життя і здоров'я суспільства. За літературними даними, депресивні стани спостерігаються у 20-40 % хворих у загальній медичній практиці. Основним методом лікування депресій у теперішній час є фармакотерапія.

Останнім часом в антидепресивній терапії провідне місце займають препарати нового покоління, які відзначаються пролонгованим ефектом, призначаються коротшими курсами, зумовлюють менше побічних дій, порівняно з іншими антидепресантами, і тому знаходять широке застосування в медичній практиці. Яскравими представниками таких антидепресантів є міртазапін та агомелатин.

У хіміко-токсикологічному відношенні дані препарати вивчені недостатньо. Мало уваги приділяється побічним впливам даних препаратів. У літературі практично відсутні дані про методи ізолювання з біологічного матеріалу, виявлення та кількісного визначення міртазапіну, агомелатину та їх метаболітів, що придатні для судово-хімічного аналізу; немає інформації про розподіл препаратів в організмі та терміни їх зберігання в органах трупів.

Підтвердити наявність міртазапіну та агомелатину і визначити їх кількісний вміст у чистих препаратах дозволяють сучасні методи аналізу, такі як спектрофотометричний [8], капілярний електрофорез [3,9], ВЕРХ [11,16,12], ТХ [10,13], ГХ [14,18], мас-спектроскопія [15,12], а також за допомогою якісних реакцій [1].

Більше 40 років у галузі досліджень патогенезу депресії і розробки адекватних препаратів для ефективної терапії цього розладу домінувала моноамінова гіпотеза, згідно якої в основі депресії лежить порушення функції серотоніну, норадреналіну і, можливо, дофаміну. Хоча відповідні моноамінові нейротрансмітери, безсумнівно, беруть участь у розвитку депресії та їх можливий дефіцит є, мабуть, частиною патогенезу цього

розладу, в механізмі депресії необхідно враховувати й інші порушення в системі моноамінів. З їх вивченням пов'язана розробка більш ефективних препаратів з поліпшеною переносимістю і більш швидкою дією. В даний час у зв'язку з цим підвищену увагу приділяють зв'язку афективних розладів, включаючи і депресію, з порушеннями циркадних ритмів. У цьому аспекті розглядаються дані про роль мелатоніну та його рецепторів при депресії, а також про недавно розроблений антидепресант із підтвердженою клінічною ефективністю – агомелатин (вальдоксан, мелітор) [5]. Цей препарат, що володіє властивостями агоніста мелатоніну та антагоніста серотонінових – 5-НТ_{2C}-рецепторів, є провісником нового підходу до терапії депресії [2].

Після випадкового відкриття перших антидепресантів 50 років тому можна констатувати значний прогрес у вивченні механізмів їх дії в центральній нервовій системі [3]. Сьогодні достеменно відомо, що більшість ефективних антидепресантів діє через моноамінергічну нейротрансмісію, переважно через такі нейротрансмітери, як серотонін (5-гідрокси, 5-НТ) і норадреналін (НА). Пізніше виникла гіпотеза, що будь-який препарат, що підсилює моноамінергічну нейротрансмісію, є потенційно ефективним антидепресантом. І блокада моноаміноксидази, і пригнічення зворотного захоплення моноамінів призводять до підвищення синаптичної концентрації моноамінів і, отже, стимулюють дію цих нейротрансмітерів на постсинаптичні рецептори. Відповідно, всі подальші антидепресанти створювались для впливу тільки на ці молекулярні мішені. У результаті з'явилися селективні інгібітори моноаміноксидази або зворотного захоплення моноамінів, які мали виразну антидепресивну дію [7]. Однак нові препарати також викликають небажані ефекти, особливо пов'язані із загальним підвищенням позаклітинних концентрацій відповідних моноамінів внаслідок блокади їх зворотного захоплення в головному мозку та на периферії, в результаті чого підвищується активність всіх типів рецепторів даного нейротрансмітера, включаючи рецептори, не пов'язані із власне антидепресивним ефектом. Така додаткова активація рецепторів може бути причиною розвитку небажаних побічних ефектів. Відповідно, сучасні дослідження спрямовані на ідентифікацію рецепторів, селективні ліганди яких сприяють антидепресивному ефекту при мінімальних або навіть повній відсутності побічних ефектів [3].

Міртазапін – пресинаптичний α_2 -антагоніст, який збільшує норадренергічну і серотонінергічну нейропередачу у центральній нервовій системі. Серотонінергічний ефект – це результат специфічної дії рецепторів 5-НТ₁, оскільки міртазапін блокує обидва рецептори 5-НТ₂ і 5-НТ₃. Обидва енантіомери міртазапіну є активними речовинами. Енантіомер (S+) блокує рецептори α_2 - і 5-НТ₂, тоді як енантіомер (R-) блокує рецептори 5-НТ₃. Вважається, що Н₁- антагонічна дія викликає заспокійливу дію міртазапіну. Антихолінергічна дія міртазапіну

мінімальна і в межах терапевтичних доз рідко спостерігаються клінічно суттєві небажані прояви розладів серцево-судинної системи [4].

У хімічному відношенні міртазапін являє собою $(\pm)$ -1,2,3,4,10,14b-гексагідро-2-[11C]метилпіразино(2,1-a)піридо(2,3-c)(2)бензазепін.

Агомелатин – агоніст MT_1 - та MT_2 рецепторів і антагоніст 5-HT_{2c}-рецепторів; антидепресант, ефективність якого доведена у експериментальних дослідженнях на різних валідованих моделях депресії, а також на моделях з десинхронізацією циркадних ритмів та при моделюванні стресу або тривожності; агомелатин не впливає на захоплення моноамінів і не має спорідненості з α -, та β -адренергічними, гістамінергічними, холінергічними, допамінергічними, бензодіазепіновими рецепторами; це пояснює відсутність розвитку небажаних реакцій з боку ШКТ, серцево-судинної системи та порушень сексуальної функції при застосуванні агомелатину порівняно з іншими антидепресантами.

У хімічному відношенні агомелатин являє собою N-[2-(7-метоксинафтален-1-іл)етил]ацетамід.

Мета досліджень. Гострі отруєння антидепресантами були відмічені відразу після їх впровадження у клінічну практику. Окрім безперечного терапевтичного ефекту при застосуванні міртазапіну та агомелатину виникає велика кількість побічних реакцій. Тому основною метою наших досліджень було проаналізувати останні досягнення світової науки стосовно виявлення та кількісного визначення міртазапіну та агомелатину для цілеспрямованого пошуку даної групи препаратів, які були б придатні для судово-хімічного аналізу.

Матеріали та методи досліджень. З метою пошуку основних методик ідентифікації та кількісного визначення міртазапіну, агомелатину та їх метаболітів був проведений обширний аналіз літературних джерел.

Для виділення міртазапіну та двох його основних метаболітів 8-гідроксиміртазапіну та деметилміртазапіну із плазми крові людини було розроблено методику трифазної рідинної мікроекстракції з використанням пористого поліпропілену. Речовини виділяли із 1 мл плазми крові, яку попередньо розводили і підлужнювали фосфатним буферним розчином (рН 8) з додаванням 15 % натрію хлориду. Як органічний розчинник використовували н-гексиловий ефір. Хроматографічний аналіз проводили на хіральній колонці, використовуючи суміш розчинників ацетонітрил:метанол:етанол (98:1:1) із додаванням 0,2 % диетиламіну як рухому фазу. Детекцію проводили методом мас-спектрометрії. Лінійна залежність на калібрувальній кривій знаходилась в діапазоні концентрацій 1,25-125 нг/мл для всіх енантіомерів. Межа кількісного визначення становила 1,25 нг/мл. Відносне стандартне відхилення і відносна похибка не перевищували 11,9 % [15].

Для виявлення та кількісного визначення міртазапіну в таблетках розроблений ефективний і валідований метод вискоефективної тонкошарової хроматографії. В даній методиці використовують алюмінієві пластинки покриті силікагелем 60F254, як рухому фазу використовують

суміш розчинників гексан-ізопропанол-25% розчин аміаку (70:25:5). Кількісне визначення проводять денситометрично при довжині хвилі 280 нм. Калібрувальний графік підпорядковується лінійній залежності в межах концентрації препарату 500-2500 нг [13].

За іншою методикою за допомогою високоефективної тонкошарової хроматографії для виявлення міртазапіну у присутності його структурно пов'язаних домішок використовують алюмінієві пластинки із нанесеним шаром силікагелю 60 F254. Як рухому фазу використовують суміш розчинників толуен-ацетон-метанол (6:2:2). УФ-спектрофотометричне визначення за довжини хвилі 285 нм сприяє виявленню домішок поряд із молекулою діючої речовини. Мінімальна кількість міртазапіну, яку можна виявляти і визначати становить 22,34 нг/пляму та 74,47 нг/пляму відповідно. Дана методика є чутливою, простою у виконанні і дозволяє виявляти і кількісно визначати міртазапін у присутності його домішок [10].

Міртазапін, агомелатин та їх метаболіти можна виявляти у крові, тканинах мозку та волоссі методом газової хроматографії у поєднанні з мас-спектрометрією з попереднім виділенням за допомогою твердофазної екстракції. Концентрація антидепресантів у крові змінюється в межах від терапевтичної до токсичної. За даною методикою у тканинах мозку можна визначити від 0,8 до 17,0, а у волоссі – від 0,4 до 2,5 нг/мг. Дана методика може бути використана для судової токсикології [14].

Аналіз деяких тетрациклічних антидепресантів, зокрема міртазапіну, проводять за допомогою методу газової хроматографії із виявленням азоту і фосфору [18]. Калібрувальний графік підпорядковується лінійній залежності в межах концентрації препарату 4-18 нг в 0,2 мл цільної крові та 3-15 нг в 0,5 мл плазми. Межа кількісного визначення становить 25 нг [18].

Розроблено метод виявлення агомелатину за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. За даною методикою використовують колонку Plastil-C18 (150 мм × 4,6 мм, 5 мкм), як рухому фазу – суміш розчинників ацетонітрил:вода (30:70). Детектування проводять при довжині хвилі 230 нм. Лінійна залежність на калібрувальній кривій знаходиться в діапазоні концентрацій агомелатину від 5,0 до 80,0 мкг/мл. Метод є точним, надійним та простим у виконанні [11].

Для аналізу міртазапіну у плазмі крові щурів використовують метод рідинної хроматографії з мас-спектроскопією з електростатичним розпилюванням. Хроматографічне розділення проводять на колонках ODS (150 × 4,6 мм). Як рухому фазу використовують суміш розчинників метанол:вода із вмістом 0,1 % амонію ацетату та 0,01 % льодяної оцтової кислоти (84:16). Мас-спектроскопічна ідентифікація проводиться в режимі моніторингу за окремими іонами: 195,09 m/z для міртазапіну та 192,8 для діазепаму (внутрішній стандарт). Калібрувальний графік є лінійним в межах концентрації міртазапіну 0,516-618,8 нг/мл. Межа кількісного визначення для міртазапіну становить 0,516 нг/мл [16].

Для виявлення та кількісного визначення міртазапіну у плазмі крові людини запропонований метод рідинної хроматографії із мас-

спектрометрією. Після додавання 25 % розчину аміаку міртазапін екстрагують н-гексаном. Дезлоратадин використовують як внутрішній стандарт, як рухому фазу – суміш розчинників метанол:амонію ацетату буферний розчин (рН 3,5) (75:25). Детекцію проводять на мас-спектрометрі з електростатичним розпилюванням. Ідентифікацію проводять за окремими іонами: 266,2 m/z для міртазапіну та 311,2 для внутрішнього стандарту. Калібрувальний графік є лінійним в межах концентрації 0,3-200 нг/мл. Межа кількісного визначення для міртазапіну становить 0,1 нг/мл [12].

Для виявлення міртазапіну та його метаболітів деметилміртазапіну та 8-гідроксиміртазапіну в сечі людини розроблений метод капілярного електрофорезу. Перед екстракцією сечу піддають ферментативному гідролізу при температурі 37 °С протягом 16 год. Потім фермент осаджують трихлороцтовою кислотою, рН доводять до 8, використовуючи 0,5 моль/л фосфатного буферного розчину (рН 11,0) з додаванням 15 % натрію хлориду. Речовини послідовно екстрагують з водної фази н-гексиловим етером та реекстрагують у 0,01 моль/л розчин оцтової кислоти. Електрофоретичний аналіз проводять в 50 ммоль/л фосфатного буферного розчину (рН 2,5), який містить 0,55% карбоксиметил-бета-циклодекстрину. Лінійна залежність спостерігається у діапазоні концентрацій 62,5-2500 мкг/мл для кожного енантіомеру міртазапіну та 8-гідроксиміртазапіну і 62,5-1250 мкг/мл для кожного енантіомеру деметилміртазапіну. Межа виявлення становить 62,5 мкг/мл для всіх енантіомерів [3,9].

Виявляти та кількісно визначати міртазапін безпосередньо у крові можна методом УФ-спектрофотометрії. Використовуючи дану методику можна виявити 10-200 нг/мл міртазапіну, а межа кількісного визначення – 10 нг/мл [8]. За іншою методикою концентрація міртазапіну у розчині підпорядковується лінійній залежності в межах концентрацій 5-25 мкг/мл за довжини хвилі 315 нм [17].

Результати та їх обговорення. Найефективніше ідентифікувати міртазапін та агомелатин у чистих препаратах дозволяють такі методи аналізу: тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія, газова хроматографія, УФ-спектрофотометрія, капілярний електрофорез та мас-спектроскопія.

Висновки та перспективи. В результаті проаналізованих літературних джерел можна зробити висновок, що розробка схеми хіміко-токсикологічного дослідження сучасних антидепресантів міртазапіну та агомелатину, яка була б придатною для судової токсикології, є надзвичайно актуальною. Згідно літературних даних всі наведені вище методики ідентифікації та кількісного визначення досліджуваних препаратів придатні для аналізу лише у чистих препаратах і є непридатними для аналізу у біологічних рідинах. Описані вище методики можна модифікувати і використовувати для ідентифікації та кількісного визначення міртазапіну, агомелатину та їх метаболітів в біологічних рідинах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гончарук Н.В. Хіміко-токсикологічне дослідження мінсерину та тіанептину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец.15.00.02."Фармацевтична хімія та фармакогнозія" / Н.В. Гончарук. – Львів, 2010.-20с.
2. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия / Б.А. Волель // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т.10. – №3. – С.35-39.
3. Энантиоселективное определение нового антидепрессанта миртазапина и его активного метаболита в плазме крови человека методом капиллярного электрофореза // Аналитическая химия. Оборудование лабораторий. – 2007. – №4. – С.95-100.
4. Миртазапин — антидепрессант нового поколения / С.Г. Бурчинский // Оригинальные исследования. – 2007. – №4. – С.14-16.
5. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина / М. Амон, П. -А. Буае, Е. Моке // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – №11. – С.77-84.
6. Повышение эффективности терапии тревожно-депрессивных проявлений у больных / М.А.Пальчиков, О.Ю. Ширяев, Т.А. Машкова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2010. – №39. – С.22-25.
7. Рецепторные профили антидепрессантов / М. Hamon // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – №2. – С.67-72.
8. A validated direct spectrofluorimetric method for quantification of mirtazapine in human whole blood / Balraj Saini, Manjula Kaushal, Gulshan Bansal // Spectroscopy. – 2010. – V.24. – №6. – P.641-649.
9. Capillary electrophoretic chiral determination of mirtazapine and its main metabolites in human urine after enzymatic hydrolysis / de Santana FJ, Lanchote VL, Bonato PS. // Electrophoresis. – 2008. – V.29. – №18. – P.3924-3932.
10. Chromatography/Densitometry Method / T. Sheshashena Reddy, P. Sita Devia // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2008. – V.31. – №8. – P.1304-1212.
11. Determination of Agomelatine by RP-HPLC / HE Xue-jun1, REN Zhen1, WANG Juan1 [et all.] // West China Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2010. – V.37. – №5. – P.185-191.
12. Determination of Mirtazapine in Human Plasma by HPLC-MS and Bioavailability of Newly Developed Mirtazapine Tablets in Healthy Volunteers / LI Rong-shan, DING Li, JIAN Long-hai // Full Papers. – 2006. – V.13. – №3. – P.171-175.
13. Determination of new antidepressants in pharmaceuticals by thin-layer chromatography with densitometry / Gondová T, Petříková I. // J AOAC Int. – 2010. – V.93. – №3. – P.778-782.

14. Determination of antidepressants in human postmortem blood, brain tissue, and hair using gas chromatography–mass spectrometry / Sarah M. R. Wille, Els A. De Letter, Michel H. A. Piette [et al.] // International Journal of Legal Medicine. – 2008. – V.123. – №6. – P.451-458.
15. Enantioselective analysis of mirtazapine and its two major metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry after three-phase liquid-phase microextraction / de Santana FJ, Bonato PS. // Anal Chim Acta. – 2008. – V.606. – №1. – P.80-91.
16. LC–MS–MS Analysis of Mirtazapine in Plasma, and Determination of Pharmacokinetic Data for Rats / Xiao Hong, Yao Yao, Shen Hong // Chromatographia. – 2008. – V.68. – №1-2. – P.65-70.
17. Simultaneous Determination of Mirtazapine and its Three Main Impurities by a High Performance Thin Layer Chromatography/Densitometry Method / T. Sheshashena Reddy; P. Sita Devia // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2008. – V.31. – №8. – P.1204-1212.
18. Utility of disk solid-phase extraction for whole blood samples: analysis of some tetracyclic antidepressants by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection / Akemi Marumo, Takeshi Kumazawa, Xiao-Pen Lee [et al.] // Forensic Toxicology. – 2008. – V.26. – №1. – P.13-18.

**АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК
ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АНТИДЕПРЕССАНТОВ МИРТАЗАПИНА И АГОМЕЛАТИНА**

Дармограй Н.М.

Проанализированы основные современные методики идентификации и количественного определения антидепрессантов мirtазапина и агомелатина. Данные методики можно модифицировать и использовать в судебно-химическом анализе для обнаружения и количественного определения данных препаратов в биологических жидкостях.

**ANALYSIS OF MAIN METHODS OF IDENTIFICATION AND
QUANTITATIVE DETERMINATION OF ANTIDEPRESSANTS
MIRTAZAPINE AND AGOMELATINE**

Darmograi N.M.

Basic modern methods of identification and quantification of antidepressants mirtazapine and agomelatine were analysed. These methods can be modified and used in forensic chemical analysis to detect and quantitate these drugs in biological liquids.

РОЛЬ ДОВКІЛЛЯ У ФОРМУВАННІ ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Л.М. Кіцула

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

В роботі представлено аналіз здоров'я підлітків Львівської області в динаміці спостереження за період 2005 – 2009 рр. Аналіз проведено на основі вивчення показників захворюваності та поширеності захворювань. Відмічено негативні тенденції у стані здоров'я підлітків Львівської області за аналізований відрізок часу. Провідне рангове місце у структурі поширеності захворювань серед підлітків Львівської області займають хвороби органів дихання, значно менше спостерігається хвороб ендокринної системи, органів травлення, кістково-м'язової системи. За п'ять років поширеність захворювань серед підлітків за всіма класами хвороб зросла на 13,8 %, в основному за рахунок вроджених аномалій, хвороб органів дихання, крові, травм та отруєнь, хвороб нервової системи, новоутворень, хвороб ендокринної системи та системи кровообігу.

Ключові слова: здоров'я, підлітки, вплив довкілля.

Вступ. У доповіді ВООЗ (2006 р.) «Профілактика хвороб за допомогою навколишнього середовища – оцінка тяжкості хвороб, викликаних навколишнім середовищем» зазначається, що 24 % всіх хвороб у світі виникають та розвиваються через погані умови навколишнього середовища. Безперервний вплив екопатогенів ламає механізми захисту організму, що призводить до різноманітних метаболічних розладів і розвитку різної патології. Зростання рівня первинної захворюваності є показником порушення адаптаційно-приспосувальних функцій організму до змін у стані навколишнього середовища. Шляхом кореляційного аналізу встановлено, що сірчистий ангідрид має тенденцію до зв'язку з хворобами ендокринної системи та хворобами системи кровообігу, оксид вуглецю – на хвороби нервової та ендокринної систем ($p < 0,05$) [1]. За даними, що характеризують ознаки ендемічних захворювань при надлишку кремнію в об'єктах довкілля, є підвищена захворюваність на сечокам'яну хворобу, розсіяний склероз, хронічний холецистит та гастрит, рак шлунка та сечовивідних шляхів, ендемічний зуб та цукровий діабет [2]. Аналізом параметрів регресійних моделей [3] встановлено:

- Захворювання крові та кровотворних органів зумовлені переважно викидами сірчистого ангідриду, твердих речовин, окислів азоту, окису вуглецю, вуглеводнів.
- Захворювання органів травлення пов'язані, головним чином, з викидами сірчистого ангідриду, окислів азоту, окису вуглецю та вуглеводнів, твердих речовин.

Львівська область належить до числа давно освоєних регіонів України, у якому сформувався досить потужний аграрно-промисловий комплекс, який є основним фактором дестабілізації екологічної ситуації. Екологічна ситуація Львівської області визначається діяльністю потужних та шкідливих для середовища виробництв гірничодобувної, нафтопереробної, хімічної, паперово-целюлозної, машинобудівної з їх недосконалими енерго- та ресурсозатратними технологіями. Загальний фон забруднення, крім внутрішніх (ВАТ “Добровірська ТЕС”, підприємство “КроноЛьвів”, збагачувана фабрика “Червоноградська” ЗАТ “Львівсистеменерго”, ВАТ “Нафтопереробний комплекс “Галичина”, ВАТ “Іскра”, Яворівське ДГХП “Сірка”, ВАТ “Миколаївцемент”, Роздільське ДГХП “Сірка”, ВАТ “Сокальський завод хімічного волокна”, ВАТ “Жидачівський целюлозно-паперовий комбінат”), формують і транзитні джерела [4, 5]. Внутрішніми, крім великих промислових об’єктів, є ще й великі сільськогосподарські підприємства та численні комунальні водопровідно-каналізаційні господарства із застарілими технологіями експлуатації.

В цілому на Львівщині, яка займає 3,6 % території держави, зосереджено 6 % найбільших забруднювачів природного середовища України.

У «Регіональній доповіді про стан навколишнього природного середовища по Львівській області у 2007 році» [6] наголошується, що в межах області склалася нестабільна, а місцями напружена екологічна ситуація. Серед найважливіших екологічних проблем виділяються, зокрема, проблеми загальнодержавного значення:

- забруднення атмосфери викидами промислових підприємств та автотранспорту; відсутність екологобезпечних технологій на підприємствах енергетики та нафтопереробки;
- забруднення водного басейну скидами промислових і комунально-побутових стічних вод;
- утилізація відходів гірничодобувної, енергетичної та ін. галузей промисловості.

Із зазначеного випливає необхідність і важливість дослідження стану здоров’я різних вікових груп населення, зокрема, підліткового.

Мета роботи – проаналізувати вплив несприятливих факторів навколишнього середовища на здоров’я підлітків Львівської області.

Матеріали та методи досліджень. В основу роботи покладено аналітично-статистичний метод дослідження. Для отримання даних про стан здоров’я підлітків проведено аналіз захворюваності та поширеності захворювань згідно з міжнародною класифікацією хвороб МКХ – 10 за період 2005 – 2009 рр. Використано дані щорічних звітів діяльності установ охорони здоров’я області, інформацію про стан об’єктів навколишнього середовища у Львівській області [6, 7, 8 – 12].

Результати та їх обговорення. Забруднення навколишнього середовища зумовило негативні тенденції у стані здоров’я підлітків Львівської області. У питомій вазі класів зареєстрованих захворювань (%)

за період 2005 – 2009 рр. серед підлітків Львівської області переважали хвороби органів дихання, ендокринної системи, кістково-м'язової системи, органів травлення, ока та придаткового апарату, сечостатевої системи, шкіри та підшкірної клітковини, нервової системи, вуха та сосковидного відростка, хвороби системи кровообігу, інфекційні та паразитарні хвороби, психічні розлади (таблиця 1).

Таблиця 1

Питома вага класів зареєстрованих захворювань серед підлітків Львівської області (%) [8, 9, 10, 12]

№ п/п	Найменування класів і окремих груп захворювань	2005	2006	2007	2008	2009
	ВСЬОГО	100	100	100	100	100
1	Інфекційні та паразитарні хвороби	2,21	2,37	2,11	1,68	1,66
2	Новоутворення	0,74	0,85	0,96	0,82	0,73
3	Хвороби крові, кровотворних органів	1,09	1,15	1,28	1,36	1,24
4	Хвороби ендокринної системи	12,17	12,11	11,20	11,85	11,94
5	Психічні розлади	1,73	1,21	1,16	1,66	1,18
6	Хвороби нервової системи	3,11	3,21	3,11	3,40	3,34
7	Хвороби ока та придаткового апарату	8,35	6,88	6,00	6,32	6,06
8	Хвороби вуха та сосковидного відростка	2,59	2,17	2,37	2,55	2,44
9	Хвороби системи кровообігу	1,98	2,00	1,90	2,02	1,89
10	Хвороби органів дихання	34,48	35,00	37,94	37,10	42,23
11	Хвороби органів травлення	9,64	10,18	9,84	10,31	7,12
12	Хвороби шкіри та п/ш клітковини	4,93	5,08	4,94	4,86	4,39
13	Хвороби кістково-м'язової системи	9,00	9,47	8,80	8,24	7,80
14	Хвороби сечостатевої системи	5,10	5,19	5,22	4,53	4,66
15	Ускладнення вагітності	0,17	0,18	0,20	0,22	0,21
16	Вроджені аномалії	0,56	0,67	0,70	0,76	0,80
17	Травми та отруєння	2,21	2,27	2,27	2,32	2,32

Упродовж всього аналізованого періоду (2005 – 2009 рр.) провідне рангове місце у структурі поширеності захворювань серед підлітків Львівської області (на 1000 відповідного населення) займали хвороби органів дихання. За іншими класами хвороб у 2005 році серед підлітків значно менше спостерігалось хвороб ендокринної системи, органів травлення, кістково-м'язової системи, менше всього спостерігалось хвороб сечостатевої системи, шкіри і п/ш клітковини, нервової системи, розладів психіки і поведінки, інфекційних та паразитарних хвороб, травм та отруєнь, хвороб системи кровообігу, крові, новоутворень, вроджених аномалій. За п'ять років поширеність захворювань серед підлітків за всіма класами хвороб зросла на 13,8 %. Найбільше всього вона збільшилася за рахунок таких нозологій: вроджені аномалії, хвороби органів дихання, крові, травми та отруєння, хвороби нервової системи, новоутворення, хвороби ендокринної системи та системи кровообігу. Зменшення поширеності захворювань серед підлітків спостерігалось за наступними класами хвороб: розладів психіки і поведінки, хвороб органів травлення,

інфекційних та паразитарних хвороб, хвороб кістково-м'язової системи (таблиця 2).

Таблиця 2

Поширеність окремих груп захворювань серед підлітків Львівської області за період 2005 – 2009 рр.

№ п/п	2005 р.	На 1000	2009 р.	На 1000	Динаміка
	ВСЬОГО	1381,4	ВСЬОГО	1572,1	+13,8 %
1	Хвороби органів дихання	476,3	Хвороби органів дихання	663,8	+39,4 %
2	Хвороби ендокринної системи	168,1	Хвороби ендокринної системи	187,7	+11,6 %
3	Хвороби органів травлення	133,1	Хвороби органів травлення	111,9	-15,9 %
4	Хвороби кістково-м'язової системи	124,4	Хвороби кістково-м'язової системи	122,5	-1,5 %
5	Хвороби сечостатевої системи	70,5	Хвороби сечостатевої системи	73,3	+3,9 %
6	Хвороби шкіри і п/ш клітковини	68,1	Хвороби шкіри і п/ш клітковини	69,0	+1,3 %
7	Хвороби нервової системи	42,9	Хвороби нервової системи	52,6	+22,6 %
8	Розлади психіки і поведінки	32,9	Розлади психіки і поведінки	18,5	-43,8 %
9	Інфекційні та паразитарні хвороби	30,5	Інфекційні та паразитарні хвороби	26,1	-14,4 %
10	Травми та отруєння	29,2	Травми та отруєння	36,5	+25,0 %
11	Хвороби системи кровообігу	27,4	Хвороби системи кровообігу	29,7	+8,4 %
12	Хвороби крові	15,0	Хвороби крові	19,6	+30,7 %
13	Новоутворення	10,2	Новоутворення	11,5	+12,7 %
14	Вроджені аномалії	7,8	Вроджені аномалії	12,6	+61,5 %
15	Ускладнення вагітності	2,4	Ускладнення вагітності	3,3	+37,5 %

У розрізі районів Львівської області поширеність захворювань серед підлітків (на 1000 відповідного населення) у 2005 році найвищою була у Старосамбірському (1745,0) Самбірському (1740,4), Яворівському (1477,3), Буському (1456,7), Радеківському (1445,5) районах. За 5 років картина змінилася і перше місце посів Самбірський район (2356,6), друге – Дрогобицький район (2098,5), третє – Яворівський (2033,1), далі Буський (1852,0), Турківський (1739,3), Кам'яно-Бузький (1692,3), Старосамбірський (1644,4). Найнижча поширеність хвороб у 2009 році спостерігалася у Пустомитівському районі (1092,6), однак порівняно із 2005 роком показник зріс на 10,6 %. Відмічалася зниження рівня поширеності хвороб у Перемишлянському (на 11,2 %), Миколаївському (на 7,3 %), Старосамбірському (на 5,6 %) районах. У розрізі окремих міст у 2005 році на першому місці (кількість випадків на 1000) був Новий Розділ – 2117,4, на другому Дрогобич – 1908,5, далі ішли Стрий – 1721,0,

Трускавець – 1686,1, Моршин – 1658,7, Борислав – 1498,0, Львів – 1453,8, Червоноград – 1276,4. Натомість, у 2009 р на першому місці опинився Борислав – 2145,5, далі ішли Стрий – 2074,3, Новий Розділ – 1989,9, Дрогобич – 1968,3, Моршин – 1940,9, Трускавець – 1889,4, Червоноград – 1494,3, Львів – 1339,1. Відмічалось зниження рівня поширеності захворювань порівняно із 2005 роком серед підлітків м. Львова (на 7,9 %) та Нового Роздолу (на 6,0 %).

Аналіз захворюваності підлітків за класами хвороб свідчить, що у 2009 році кількість вперше зареєстрованих захворювань серед підлітків становила 1004,8 випадків на 1000 відповідного населення, що на 20,9 % більше ніж у 2005 році (830,6 випадків на 1000). Порівнюючи структуру захворюваності за 5 років, слід зазначити, що мало місце значне зростання у 2009 році вроджених аномалій, хвороб органів дихання, травм та отруєнь, новоутворень, хвороб нервової системи, хвороб органів травлення. Поряд з цим у 2009 році зменшилась захворюваність підлітків на розлади психіки і поведінки, хвороби кістково-м'язової системи, інфекційні та паразитарні хвороби, хвороби ендокринної системи (таблиця 3).

Таблиця 3

Рівень зростання захворюваності серед підлітків Львівської області за період 2005 – 2009 рр.

№ п/п	2005 р.	На 1000	2009 р.	На 1000	Динаміка
	ВСЬОГО	830,6	ВСЬОГО	1004,8	+20,9 %
1	Хвороби органів дихання	422,0	Хвороби органів дихання	606,5	+43,7 %
2	Хвороби кістково-м'язової системи	51,0	Хвороби кістково-м'язової системи	39,9	-21,8 %
3	Хвороби органів травлення	43,8	Хвороби органів травлення	45,2	+3,2 %
4	Хвороби сечостатевої системи	39,4	Хвороби сечостатевої системи	37,9	-3,8 %
5	Хвороби ендокринної системи	38,9	Хвороби ендокринної системи	35,7	-8,2 %
6	Травми та отруєння	27,8	Травми та отруєння	34,7	+24,8 %
7	Інфекційні та паразитарні хвороби	24,9	Інфекційні та паразитарні хвороби	22,3	-10,4 %
8	Хвороби нервової системи	16,6	Хвороби нервової системи	18,0	+8,4 %
9	Хвороби крові	8,6	Хвороби крові	8,7	+1,2 %
10	Хвороби системи кровообігу	8,5	Хвороби системи кровообігу	8,7	+2,3 %
11	Новоутворення	5,3	Новоутворення	6,2	+16,9 %
12	Розлади психіки і поведінки	4,6	Розлади психіки і поведінки	3,1	-32,6 %
13	Ускладнення вагітності	2,3	Ускладнення вагітності	2,9	+26,1 %
14	Вроджені аномалії	1,2	Вроджені аномалії	1,8	+50,0 %

Найвищий рівень захворюваності підлітків у 2005 році (на 1000 відповідного населення) в розрізі районів Львівської області спостерігався у Самбірському (1188,7), Старосамбірському (1139,1), Яворівському (1034,9), Радехівському (1006,2) районах, в інших районах показник захворюваності коливався від 856,2 (Дрогобицький р-н) до 499,6 (Турківський р-н). У розрізі міст найвища захворюваність підлітків за цей рік спостерігалася у Новому Роздолі (1604,9), Моршині (1246,0), Дрогобичі (1221,5), Стрию (1130,7), Бориславі (1033,8). Порівняно меншою захворюваність була у м. Червонограді (648,4), Львові (744,6), Трускавці (769,2). Найбільше зростання рівня захворюваності підлітків у 2009 році порівняно із 2005 роком спостерігалася у Турківському районі – на 143,1 %, Дрогобицькому районі – на 93,7 %, Кам'яно-Бузькому – на 79,6 %, Стрийському районі – 57,7 %, Жовківському районі – 41,6 %. У інших районах захворюваність теж зросла, але дещо менше – від 0,8 % (Старосамбірський р-н) до 32,8 % (Самбірський р-н). Поряд з цим, відмічалася зниження захворюваності у Бродівському районі – на 15,9 %. Серед міст перше місце по захворюваності підлітків у 2009 році посідав Стрий (1416,9) друге – Новий Розділ (1402,3), третє – Дрогобич (1380,4), четверте – Борислав (1266,4). Значно нижчою була захворюваність підлітків у Моршині (871,0), Трускавці (847,3), Червонограді (824,1), Львові (795,5). Порівняно із 2005 роком на 27,1 % зросла захворюваність підлітків у Червонограді, на 25,3 % у Стрию, на 22,5 % у Бориславі, на 13 % у Дрогобичі, на 10,1 % у Трускавці, на 6,8 % у Львові та зменшилася у Моршині – на 30,0 %, Новому Роздолі – на 12,6 %.

При аналізі динаміки викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря від стаціонарних джерел забруднення у Львівській області за період 2005 – 2009 рр. [13] в розрізі окремих населених пунктів встановлено збільшення викидів у Городоцькому районі (із 2,8 тис.т у 2005 р. до 4,624 тис.т у 2009 р., Дрогобицькому районі (із 2,0 тис.т до 2,632 тис.т), Бродівському районі (із 1,0 тис.т до 1,365 тис.т), Жидачівському районі (із 0,8 тис.т до 2,06 тис.т), Сокальському районі (із 3,5 тис.т до 21,059 тис.т), Кам'яно-Бузькому (із 54,1 тис.т до 56,954 тис.т). Більше всього потерпають від забруднення повітря мешканці Кам'яно-Бузького району, де на одну особу припадає 0,987 т, що зумовлено неефективною експлуатацією котлоагрегатів Добротвірською ТЕС [13].

Висновки та перспективи подальших досліджень. 1. Показники поширеності захворювань серед підлітків Львівської області у динаміці часу (2005 – 2009 рр.) не мають тенденції до зниження (за винятком окремих захворювань) і залишаються на рівні попередніх років, а то й вищі. Провідне рангове місце у структурі поширеності захворювань серед підлітків Львівської області займають хвороби органів дихання, значно менше спостерігається хвороб ендокринної системи, органів травлення, кістково-м'язової системи. За п'ять років поширеність захворювань серед підлітків за всіма класами хвороб зросла на 13,8 %, в основному за рахунок вроджених аномалій, хвороб органів дихання, крові, травм та отруєнь,

хвороб нервової системи, новоутворень, хвороб ендокринної системи та системи кровообігу.

2. Захворюваність підлітків Львівської області за аналізований період зросла на 20,9 % в основному за рахунок вроджених аномалій, хвороб органів дихання, травм та отруєнь, новоутворень, хвороб нервової системи, хвороб органів травлення. Поряд з цим у 2009 році зменшилася захворюваність підлітків на розлади психіки і поведінки, хвороби кістково-м'язової системи, інфекційні та паразитарні хвороби, хвороби ендокринної системи.

3 Встановлені негативні тенденції у стані здоров'я підлітків Львівської області, диктують необхідність розробки та проведення профілактичних заходів і є передумовою подальших наукових досліджень у даному напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Литвинова О.Н. Оцінка впливу екологічних чинників на показники захворюваності / О.Н. Литвинова, М.Ю. Антамонов // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 3. – С. 69.
2. Зв'язок між захворюваністю населення та мікроелементним складом мінеральних вод Закарпаття / Л.В. Гецянин-Дичка, І.С. Лемко, Л.П. Киртич [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2003. – № 3. – С. 21 – 25.
3. Статистичний аналіз забруднення і охорони атмосферного повітря в Україні: Автореф. дис... канд. екон. наук: 08.03.01 / О.Є. Линюк; Київ. нац. екон. ун-т. – К., 2002. – 20 с. – укр. Режим доступу: [www.lib.ua – ru.net /dissertazion/ Code – 08.03.01 – - p- 2html](http://www.lib.ua-ru.net/dissertazion/Code-08.03.01-p-2html)
4. Пріоритети екологічної політики Львівщини: Наукове видання – видавництво: Сполом. – 2004. – 20 с.
5. Державне управління екологічною безпекою Львівщини. – 2004. – С. 8.
6. Державна доповідь про становище дітей в Україні за підсумками 2007 року. – Київ, 2008. – С.31. Режим доступу: [www.ditu.gov.ua /docs/ dop – 2008. pdf](http://www.ditu.gov.ua/docs/dop-2008.pdf).
7. Аналіз санітарно-епідеміологічної ситуації у Львівській області та показники діяльності держсанепідслужби за 2001 – 2005 роки. – Львів, 2006. – 212 с.
8. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Львівської області за 2005 рік. – Львів, 2006. – 190 с.
9. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Львівської області за 2006 рік. – Львів, 2007. – 195 с.
10. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Львівської області за 2007 рік. – Львів, 2008. – 196 с.

11. Охорона здоров'я у Львівській області /Статистичний збірник. – Львів, 2006. – 102 с.
12. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Львівської області за 2009 рік. – Львів, 2010. – 232 с.
13. Екологія Львівщини 2009. – Львів: ЗУКУ, 2010. – 140 с. // Електронна версія. Режим доступу: www.ekology.lviv.ua.

РОЛЬ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.М. Кицула

В работе представлен анализ здоровья подростков Львовской области в динамике наблюдения за период 2005 – 2009 гг. Анализ проведен на основе изучения показателей заболеваемости и распространенности заболеваний. Отмечены негативные тенденции в состоянии здоровья подростков Львовской области за анализируемый период времени. Ведущее ранговое место в структуре распространенности заболеваний среди подростков Львовской области занимают болезни органов дыхания, гораздо меньше наблюдается болезней эндокринной системы, органов пищеварения, костно-мышечной системы. За пять лет распространенность заболеваний среди подростков по всем классами болезней возросла на 13,8 %, в основном за счет врожденных аномалий, болезней органов дыхания, крови, травм и отравлений, болезней нервной системы, новообразований, болезней эндокринной системы и системы кровообращения.

THE ROLE OF ENVIRONMENT IN THE FORMATION OF ADOLESCENT HEALTH LVIV REGION

L.M. Kitsula

The analysis of adolescent health of Lviv region in the dynamics of observatio for period from 2005 to 2009 were represented. Studies have been pursued on the basis of studing morbidity indexis and widespread diseases. Negative tendencies were marked health state in adolescence of Lviv region for analyzed period of time. The leading place in structure of widespread diseases among the adolescent of Lviv region is occupied by diseases of respiratory organs, less than these were observed diseases of endocrine system, diseases organs of digestion system, diseases of musculoskeletal system. Widespread diseases among adolescent after all classes of diseases were enhanced by 13,8 %, mainly due to congenital malformations, diseases of respiratory organs, diseases of blood, traumas and poisonings, diseases of nervous system, diseases of endocrine system, blood circulation system.

СПЕЦИФІЧНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТКАНИН ТВАРИН ЗА УМОВ ДОВГОТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ЕТАНОЛУ

Л.П. Козак

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів

Вивчали специфічність антиоксидантного захисту печінки, мозку та крові щурів з алкогольною інтоксикацією. Виявлено, що з ферментів антиоксидантного захисту у дослідній групі тварин активність супероксиддисмутази була максимальною у крові та достовірно нижчою у гомогенатах мозку та печінки. Максимальна каталазна активність спостерігалась у печінці. При порівнянні процесів ліпопероксидації, про інтенсивність якої судили за вмістом ТБК-активних продуктів у печінці, мозку та крові щурів, спостерігається їх найактивніше протікання у мозку, що перевищує даний показник для печінки. Таким чином, алкогольна інтоксикація у системі кисеньутилізуючих (оксидазних та оксигеназних) процесів, прооксидантних та антиокислювальних систем у найбільшій мірі обумовлювала зміни тканин мозку, тоді як для печінки та крові вони були менше вираженими.

Ключові слова: етанол, антиоксидантний захист, печінка, мозок, кров.

Вступ. На сьогоднішній день не викликає сумнівів твердження, що причиною деяких токсичних ефектів етанолу виступає вільнорадикальне пошкодження органів і тканин [1, 12, 14]. Проте дані щодо інтенсивності вільнорадикальних процесів та активності ферментів антиоксидантного захисту є досить суперечливими. При гострій алкогольній інтоксикації це може бути зумовлено способом введення та дозою етанолу, дієтою, об'єктом досліджень та індивідуальною чутливістю організму до цієї речовини [9, 15]. При хронічній алкоголізації до перерахованих факторів ще додається різна тривалість вживання алкоголю, що суттєво відображається на стані антиоксидантної системи організму [3, 10]. Різні органи також по-різному реагують на етанол, оскільки наявні відмінності як в інтенсивності (швидкості) та шляхах метаболізму етилового спирту, так і у складі антиоксидантних систем органів, що й буде визначати інтенсивність реакцій пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) при алкогольній інтоксикації.

Метою даного дослідження було вивчення специфічності антиоксидантного захисту печінки, мозку та крові лабораторних тварин за умов довготривалого впливу етанолу.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 180-220 г, яких було розділено на дві групи (по десять тварин у кожній): перша – контроль; друга – вплив етанолу –

тварини цієї групи як єдине джерело пиття отримували 15%-ний розчин етанолу впродовж 30 днів [2]. Забір крові та органів (печінки, мозку) проводився після декапітації дослідних і контрольних тварин. Тканини мозку і печінки промивали охолодженим фізіологічним розчином, подрібнювали і гомогенізували. Визначали вміст проміжних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), які реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти) [13] та вміст дієнових кон'югатів [4]. Досліджували активність антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази (СОД) [6], каталази (КАТ) [5], глутатіонпероксидази (ГПО) [8]. Результати досліджень опрацьовували статистично з використанням критерію Стюдента.

Результати досліджень і обговорення. Вивчення швидкості радикалоутворення в гомогенатах печінки вказує, що в цьому органі під впливом етанолу інтенсивність процесів ПОЛ достовірно підвищена порівняно з контролем на тлі зниження активності СОД та ГПО на 32% та 12%, відповідно. При цьому відмічено зростання активності каталази (на 14%) стосовно контролю. Отже, підвищений рівень ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів у гомогенатах печінки може бути ймовірним наслідком зниження активності супероксиддисмутази. Схожі дані отримані для печінки морських свинок внаслідок тридцятиденної їх алкоголізації (9 г етанолу/кг маси тіла) [17]. Так, зафіксовано зростання рівня ліпопероксидації, що проявлялось у збільшенні вмісту ТБК-активних продуктів, гідропероксидів, дієнових кон'югатів і зниженні супероксиддисмутазної активності. На нашу думку, посилення процесів ліпопероксидації під дією етанолу в печінці – органі, в якому відбувається окислення основної маси алкоголю, що поступає в організм, опосередковане зростанням кількості відновлених еквівалентів, які можуть утворюватись під час метаболізму етилового спирту або ж продукту його окислення – оцтового альдегіду. Вважають, що саме під час метаболізму ацетальдегіду відбувається утворення гідроксильного радикалу – основного стимулятора ПОЛ.

У тканині мозку алкоголізованих тварин спостерігається збільшення вмісту ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів (на 50% та 55%, відповідно) і зменшення активності СОД на 24%. Проте, на відміну від печінки, в гомогенатах мозку наявне достовірне зниження каталазної активності, яка становить 63% від контролю. При цьому зафіксовано зменшення активності глутатіонпероксидази з $1,88 \pm 0,07$ мкмольGSH/г·хв до $1,57 \pm 0,09$ мкмольGSH/г·хв. Отримані нами дані щодо вмісту МДА в тканині мозку узгоджуються з літературними, оскільки зростання ПОЛ у гомогенаті цільного мозку відзначається при гострій алкогольній інтоксикації [2, 7].

Досліджено, що 30-ти денне вживання етанолу тваринами призводить до зниження вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові на 30%, а концентрація дієнових кон'югатів зростає на 37% відносно контролю, що може бути пов'язане з розбалансуванням у різних ланках системи

ліпопероксидації. Дослідники пов'язують феномен зниження вмісту ТБК-активних продуктів з потенційною роллю етанолу як скавенджера вільних радикалів кисню [11, 18]. За даних умов активність СОД зростає на 42%, хоча активність ГПО майже залишалася незмінною.

При порівнянні процесів ліпопероксидації, про інтенсивність якої судили за вмістом ТБК-активних продуктів у печінці, мозку та крові щурів, спостерігається їх найактивніше протікання у мозку, що вдвічі перевищує даний показник для печінки. Значна чутливість мозку до перекисних процесів може бути зумовлена низькою активністю деяких антиоксидантних ферментів, великою кількістю субстратів, які легко піддаються окисленню (поліненасичені жирні кислоти, біогенні аміни), високим рівнем споживання кисню [2]. Низкою авторів відзначається високий рівень ліпопероксидації у тканинах з інтенсивним метаболізмом, який, що важливо, корелює з високою активністю антиоксидантних ферментів [15, 16]. З ферментів антиоксидантного захисту у дослідній групі тварин активність СОД була максимальною у крові тварин та істотно нижчою у гомогенатах мозку та печінки. Максимальна каталазна активність спостерігалась у печінці, чого й слід було очікувати, враховуючи детоксикаційну функцію органу, адже антиоксидантний захист розглядається як одна з систем детоксикації. В літературі наводяться дані, що підвищений рівень продуктів, що реагують з ТБК, виявлений в мозочку, який є особливо чутливий до етанолу (так відомо, що зі всіх відділів мозку він має найнижчу концентрацію антиоксиданта токоферолу), церебральному кортексі та стовбурі мозку при гострій алкоголізації щурів, що утримувались на звичайній дієті [15]. Проте підвищення продуктів ПОЛ у цих відділах не спостерігалось, коли однократну дозу етилового спирту вводили тваринам, що перебували на дієті з підвищеним вмістом токоферолу. Механізми, відповідальні за індукцію ПОЛ у ЦНС внаслідок гострої і хронічної інтоксикації етанолом, до кінця не зрозумілі. Одним з важливих факторів може виступати збільшення рівня заліза, зв'язаного з низькомолекулярними хелатуючими агентами, що спостерігалось у цитозольній фракції мозочка. Алкоголь-індукований окисний стрес у мозочку внаслідок гострої чи хронічної алкогольної інтоксикації знижує активність ферментів антиоксидантної системи. Автори відзначають зменшення концентрації α -токоферолу, аскорбінової кислоти та глутатіону в мозочку експериментальних тварин після інтоксикації етанолом [15, 17].

Нагромадження в гомогенатах печінки та мозку ТБК-активних продуктів, утилізація яких залежить від інтенсивності та напруженості окисних процесів енергетичного обміну, ймовірно, пов'язане з надмірним утворенням недоокислених субстратів і відновлених коферментів, оскільки оптимальна концентрація останніх контролює прооксидантні реакції вже на стадії ініціації, а також знешкоджує токсичні перекиси при розгортанні вільнорадикальних перетворень.

Висновки. Таким чином, алкогольна інтоксикація у системі кисеньутилізуючих (оксидазних та оксигеназних) процесів, прооксидантних та антиокислювальних систем у найбільшій мірі обумовлювала зміни тканин мозку, тоді як для печінки та крові вони були менше вираженими. Проведені дослідження підтверджують доцільність урахування отриманих даних при розробці найбільш раціональної корекції метаболічних порушень, які розвиваються при хронічних алкогольних отруєннях.

ЛІТЕРАТУРА

- 1.Анохина И. П. Основные достижения в области наркологии, токсикологии, алкоголизма / И. П. Анохина, Н. Н. Иванец, В.Я. Дробышева // Вестн. рос. акад. мед. наук. – 1998. – №7. – С. 29-37.
- 2.Влияние ацетальдегида на этанол- и ацетальдегидметаболизирующие системы печени и мозга крыс / Л.Р.Бардина, Л.С.Пронько, В.И.Сатановская [и др.] // Український біохімічний журнал. – 2003. – Т.75, №6. – С. 129-133.
- 3.Добровольский Ю. Н. Медихронал-Дарница – препарат патогенетической терапии при хроническом алкоголизме / Ю.Н. Добровольский, С. В. Шевченко, Л. Н. Валитова // Український медичний часопис. – 1999. – №6 (14). – С. 62-67.
- 4.Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Т.2. – 463 с.
- 5.Короліук М. А. Метод определения активности каталазы / Короліук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
- 6.Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – №2. – С.88-91.
- 7.Ларинов В.Б. Соотношение мозг/плазма крови концентрации этанола при его внутривенном и интрагастральном введении / В. Б. Ларинов // Достижения биологии и медицины. – 2007. – №2 (10). – С. 42-46.
- 8.Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // Лабораторное дело. – 1986. – №12. – С. 724-727.
- 9.Острая алкогольная интоксикация: особенности фармакотерапии / Е. Ю. Бонитенко, Г. А. Ливанов, С. А. Васильев [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2007. – Т. 4, №6. – С. 473-481.
- 10.Островский Ю. М. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя. / Островский Ю. М., Сатановская В. И. – Минск: Наука и техника, 1988. – 310 с.

11. Пирожков С. В. Внутриклеточные перекисные процессы при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Пирожков, Л. Ф. Панченко // Укр. биох. журн. – 1989. – Т.61, № 4. – С.3-16.
12. Прерывистая алкоголизация и печень: свободнорадикальный гомеостаз, оксид азота, адаптационные механизмы / Д.А.Мискевич, А.Н.Бородинский, Н.Э.Петушок [и др.] // Биомед. химия. – 2006. – Т.52, вып. 5. – С. 489-495.
13. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р. А. Тимирбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. –1981. – № 4. – С. 209-211.
14. Харченко Н. К. Особливості метаболічних і психофізіологічних зрушень у хворих на різних стадіях хронічного алкоголізму // Фізіол. журн. – 1999. – Т.45, №3. – С. 79-85.
15. Boveris A., Llesuy S. In situ rat brain and liver spontaneous chemiluminescence after acute ethanol intake // Toxicology Letters. – 1997. – V. 93, №1. – P.23-28.
16. Polavarapu R., Spitx D.R., Sim G.E. et al. Increased lipid peroxidation impaired antioxidant enzyme function is associated with pathological liver injury in experimental alcoholic liver disease in rats fed diets high in corn oil and fish oil // Hepatology. – 1998. – 27, №5 – P.1317-1323.
17. Suresh M. V., Sreeranjit Kumar C. V. Impact of massive ascorbic acid supplementation on alcohol induced oxidative stress in guinea pigs // Toxicology Letters. – 1999. – V. 104, №3. – P.221-229.
18. Schlorf E. C., Husain K., Somani S.M. Dose and time-dependent effects of ethanol on plasma antioxidant system in rat // Alcohol. – 1999. – V. 17, №2. – P. 97-105.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ТКАНЕЙ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ЭТАНОЛА

Л.П. Козак

Изучали специфичность антиоксидантной защиты печени, мозга и крови крыс с алкогольной интоксикацией. Выявлено, что среди ферментов антиоксидантной защиты в исследуемой группе животных активность супероксиддисмутазы была максимальной в крови и достоверно низкой в гомогенатах мозга и печени. Максимальная каталазная активность наблюдалась в печени. При сравнении процессов липопероксидации, интенсивность которых оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в печени, мозгу и крови крыс, наблюдается их самое активное протекание в мозгу, что превышает данный показатель печени. Таким образом, алкогольная интоксикация в системе кислородутилизующих (оксидазных и оксигеназных) процессов, прооксидантных и антиоксидантных систем в большей мере обуславливала изменения тканей мозга, тогда как для печени и крови они были менее выражены.

SPECIFICITY OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN RAT'S TISSUES UNDER PROLONGED ETHANOL INFLUENCE

L.P. Kozak

Specificity of antioxidant defense in liver, brain tissues and in blood of rats with alcohol intoxication was studied. The maximal activity of superoxide dismutase are indicated in blood and certainty too low in brain and liver tissues. The maximal activity of catalase was observed in liver tissue. The comparison of lipid peroxidation processes which intensities were evaluated by TBA-active products contents in liver, brain and blood of rats were observed. The active lipid peroxidation processes occur in brain that in excess of that in liver. Our results demonstrate that the alcohol intoxication in the system of oxygen-oxidizing (oxidative and oxigenase) processes is due to the brain tissues alteration to a greater degree then they expressed relative to the liver and blood.

ПОРІВНЯННЯ СОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТІВ АТОКСІЛУ ТА СМЕКТИ

О.П. Корнійчук, М.М. Кіщак, Т.М. Горбанюк

Львівський національний медичний університет імені Данили Галицького,
компанія «Орісіл-фарм», м. Львів

Препарат із групи ентеросорбентів атоксіл є високодисперсною сполукою диоксида кремнію. Відсутність пор сприяє підвищенню сорбційної активності препарату. Для визначення сорбційних властивостей атоксілу та препарату для порівняння (смекта) використовували стандартні культури мікроорганізмів Staphylococcus aureus ATCC 25923, E. coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Candida albicans ATCC 27853. За встановленими показниками сорбційної активності препарат нового покоління виявив активність відносно досліджених мікроорганізмів, що не поступалася сорбційній активності смекти. Найкращі показники адсорбції при порівнянні з дією відомого препарату виявлено відносно грибової мікрофлори: концентрація клітин в суспензії після контакту із сорбентом знизилася від $(5,1 \pm 0,38) \cdot 10^7$ до $(4,2 \pm 0,30) \cdot 10^3$ КУО/мл.

Ключові слова: атоксіл, смекта, сорбція, мікроорганізми.

Вступ. З 2005 року в Україні широко використовується новий лікарський препарат, що відноситься до групи ентеросорбентів, – атоксіл. Основною діючою речовиною його являється високодисперсний діоксид кремнію з питомою поверхнею до 400 м²/г. Різні за молекулярною масою та структурою білки сорбуються атоксілом в кількості від 200 до 600 мг/г, так наприклад 1 г атоксілу здатний адсорбувати із водного розчину від 200 до 300 мг/г желатину і до 800 мг/г альбумінів. Причому відсутність пор забезпечує високу швидкість протікання процесу адсорбції. Зокрема з білоксорбуючими властивостями атоксілу пов'язана його здатність зв'язувати мікроорганізми, що досягає 10^9 — 10^{10} мікробних тіл/г. [1, 2, 3].

Взаємодія з мікробними клітинами пов'язана із спорідненістю частинок атоксілу до глікопротеїдних структур і фосфоліпідів мембран, а також до розташованих на поверхні рецепторів, ферментів та інших структур білкового походження [1,2,4]. Під час проведення дослідження, при максимальних показниках сорбції мікроорганізмів, для атоксілу спостерігається явище бакагутинації, коли частинки атоксілу прикріплюються одночасно до поверхні декількох бактерій та призводять до «склеювання». Частинки нанодисперсного кремнезему (4–50 нм) за розмірами значно менші від мікроорганізмів (1–10 мкм) і сорбція відбувається на поверхні мікробних клітин. Аглютинація бактерій ускладнює проникнення в тканини, втрачаються оптимальні умови для їх життєдіяльності, зменшується продукція екзотоксинів. Таким чином,

атоксіл суттєво зменшує вірулентність мікроорганізмів, не виявляючи при цьому прямої бактерицидної дії.

Виходячи з цього, зрозуміло, що вивчення впливу ентеросорбентів – нанодисперсного кремнезему («Атоксіл»), та препарату «смекта» на елімінацію мікроорганізмів має практичне значення при виборі оптимальних препаратів для ентеросорбції для лікування інфекційних процесів, інтоксикацій, алергічних станів, тощо.

Мета дослідження. Порівняння сорбційної активності атоксілу з відомим лікарським препаратом – смектою *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження.

Матеріал порівняння:

Смекта – відомий сорбент природного походження – диєктоедричний смектит.

Стабілізує слизовий бар'єр, утворюючи полівалентні зв'язки з глікопротеїдами слизу, адсорбує бактерії та віруси, що знаходяться у просвіті травного каналу. Селективні сорбційні властивості відносно просвітних агентів пов'язані з дискоїдно-кристалічною структурою речовини.

Для визначення сорбційних властивостей атоксілу та сорбентів для порівняння використовували стандартні культури мікроорганізмів з музею кафедри мікробіології *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 , *E. Coli* ATCC 25922 , *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 , *Candida albicans* ATCC 27853.

Для приготування завісини сорбентів для дослідження керувалися інструктивними матеріалами від виробника. Відповідну кількість речовини розводили стерильним ізотонічним розчином. Добову культуру мікроорганізмів, отриману на похилому м'ясопептонному агарі, змивали стерильним фізіологічним розчином і готували суспензію оптичною густиною 10 од. (1 млрд. мкр.тіл в 1 мл) за стандартом мутності McFarland. Завісину тестових культур в об'ємі 5 мл змішували з досліджуваними сорбентами 1:1 і стрясали на шутелі протягом 10 хв в термостаті при 37°C для інтенсивного контактування сорбентів із мікроорганізмами. Потім переносили 1,5 мл завісини у центрифужні пробірки і центрофугували 5 хв. при 2000 об/хв. Вибрана експозиція центрифугування та швидкість обертання були підібрані експериментально і не спричинювали осадження мікроорганізмів, проте були достатніми для осадження клітин в агломератах чи нагромадженні їх на відповідному носії.

Надосадову рідину кількісно засівали на поверхню м'ясопептонного агару, для чого 0,1 мл досліджуваного матеріалу втирали шпателем у живильне середовище. Для висіву бактерій застосовували універсальне середовище, для грибів – середовище Сабуро. Після інкубування у термостаті при 37°C протягом 24 год. проводили облік посівів. Інтенсивність росту оцінювали у колоонієутворюючих одиницях (КУО).

Крім того, проводили мікроскопічне дослідження надосадової рідини у роздавленій краплі.

Для отримання вірогідних результатів дослід було повторено 6 разів

Результати та їх обговорення.

Мікроскопічне дослідження надосадової рідини дозволило виявити агломерати у вигляді скупчень мікробних клітин, що багаторазово підвищувало їх масу.

Таблиця 1

Сорбційна активність атоксілу відносно стандартних бактерійних культур та грибів *Candida albicans*

Вид мікроорганізму	Кількість м/о в 1мл завісини до осадження	Кількість м/о в 1мл завісини після осадження:	
		атоксілом	смектою
<i>Staphylococcus aureus</i>	$(8,0 \pm 0,76) 10^8$	$(5,0 \pm 0,48) 10^6$	$(2,2 \pm 0,30) 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	$(1,1 \pm 0,25) 10^9$	$(7,6 \pm 0,60) 10^5$	$(1,8 \pm 0,21) 10^6$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$(1,2 \pm 0,20) 10^9$	$(1,1 \pm 0,12) 10^6$	$(4,0 \pm 0,40) 10^6$
<i>Candida albicans</i>	$(5,1 \pm 0,38) 10^7$	$(4,2 \pm 0,30) 10^3$	$(1,0 \pm 0,98) 10^5$

За встановленими показниками препарат нового покоління кремнієвих сорбентів виявив високу сорбційну активність відносно всіх досліджених мікроорганізмів і відповідно для *Staphylococcus aureus* сорбційна активність препарату дозволила знизити концентрацію мікроорганізмів у суспензії у 310^2 разів, для грамнегативних паличок *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* відповідно на 3 та 4 порядки. Результати не поступалися дії уже відомих препаратів, а для *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* дія атоксілу виявилася ефективнішою.

Проте найкращі показники адсорбції при порівнянні з дією препаратів порівняння виявлено відносно грибової мікрофлори – від $(5,1 \pm 0,38) 10^7$ до $(4,2 \pm 0,30) 10^3$ КУО/мл, що, можливо, пов'язане з особливостями структури оболонки еукаріотичної клітини та більшою поверхнею клітини для контакту з сорбентом.

Висновки. Препарат атоксіл виявляє високу сорбційну активність відносно грампозитивної та грамнегативної бактерійної мікрофлори, що доведено на стандартних штамах мікроорганізмів.

Виявлено перевагу дії атоксілу відносно дріжджових грибів у порівнянні з відомими препаратами-сорбентами, що дозволяє його характеризувати як препарат з вибірковою дією.

Попередні дослідження свідчать про наявність резервних можливостей у препарату і необхідність продовження вивчення його сорбційного потенціалу, особливо відносно мікроорганізмів – еукаріотів (грибів та найпростіших). В умовах широкої інфікованості громадян паразитами-протозоями (зокрема, лямбліями, трихомонадами) вказаний напрямок є особливо актуальним.

Перспективним напрямком є дослідження сорбційної активності атоксілу відносно представників нормальної мікрофлори в природних нішах організму людини та розробка схем поєднаного лікування

відповідних інфекційних процесів та інтоксикацій препаратом атоксілом та пробіотиками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Под.ред. академика НАН Украины А.А. Чуйко.-Киев:Наукова думка, 2003
2. С.А. Крамарев, Е.А. Дмитриева .Изучение эффективности и безопасности использования энтеросорбента Атоксил при острых кишечных инфекциях у детей// Перинатология и педиатрия.- 2005.-№23.- С.69-74.
3. Григорьев А.В., Знаменский В.А., Бондаренко В.М. Адгезия патогенной микрофлоры на кремнийорганических сорбентах // Сборник работ по применению препарата энтеросгель в медицине.—Ч. I. — М., 2002. — С. 19–27.
4. Луцюк Н.Б., Пентюк А.А., Чуйко Н.А. Возможные механизмы терапевтического действия высокодисперсного кремнезема // Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. — К.: Наукова думка, 2003. — С. 361–371.

СРАВНЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА АТОКСИЛ И СМЕКТЫ

Е. П. Корнейчук, М. М. Кищак, Т. В. Горбанюк

Препарат из группы энтеросорбентов атоксил является высокодисперсной соединением диоксида кремния. Отсутствие пор способствует повышению сорбционной активности препарата. Для определения сорбционных свойств атоксила и препарата для сравнения (смекта) использовали стандартные культуры микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 27853. По установленным показателям сорбционной активности препарат нового поколения обнаружил активность в отношении исследованных микроорганизмов, не уступала сорбционной активности смекты. Наилучшие показатели адсорбции при сравнении с действием известного препарата выявлено в отношении грибковой микрофлоры: концентрация клеток в суспензии после контакта с сорбентом снизилась от $(5,1 \pm 0,38) \cdot 10^7$ до $(4,2 \pm 0,30) \cdot 10^3$ КОЕ / мл.

COMPARISON OF SORPTION PROPERTIES OF DRUGS ATOXIL AND SMEKTA

O.P. Korniychuk, M.M. Kischak, T.M. Gorbanyuk

Drugs of enterosorbents Atoxil is of fine silica compound. The absence of pores increases sorption activity of the drug. To determine the sorption properties Atoxil and preparation for comparison (smekta) using standard culture organisms *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 27853. The established parameters of adsorption activity of the new generation drug was active against the studied microorganisms, did not yield sorption smekta. The best indicators of adsorption in comparison with the known action of the drug were found against fungal microorganisms: the concentration of cells in suspension after contact with the sorbent decreased from $(5,1 \pm 0,38) \cdot 10^7$ to $(4,2 \pm 0,30) \cdot 10^3$ 1 / ml.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕТОКЛОПРАМІДУ У ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ РЕАКЦІЄЮ ДІАЗОТУВАННЯ

А.Є. Кузьмицька, І.Й. Галькевич

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

Розроблено чутливий репродуктивний метод спектрофотометричного визначення метоклопраміду в лікарських формах та об'єктах хіміко-токсикологічного дослідження. Метод базується на реакції утворення забарвленої сполуки при взаємодії діазотованого метоклопраміду з 2-нафтолом, яка поглинає у видимій ділянці спектру з максимумом при 499 нм. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 3 до 90 мкг метоклопраміду у 8 мл кінцевого об'єму. Вивчено вплив температури, кількості реагентів на результат реакції та стійкість забарвленого продукту. Розробленим методом визначали вміст метоклопраміду у ін'єкційних розчинах та таблетках. Помилка визначення становить 2,5% – 3,9% відповідно.

Ключові слова: метоклопрамід, діазотування, спектрофотометрія.

Вступ. Об'єктами хіміко-токсикологічного аналізу є сильнодіючі лікарські засоби, які у відносно малих кількостях токсично діють на організм. Одним з таких препаратів є метоклопрамід (реглан, церукал) – специфічний блокатор дофамінових (D_2) рецепторів тригерної зони і серотонінових, ефективний протиблювотний засіб центральної дії. При застосуванні метоклопраміду можлива побічна дія, яка обумовлена завищенням дози препарату [1]. Клінічна картина отруєння метоклопрамідом характеризується сонливістю, запамороченням свідомості, роздратованістю, судомами, екстрапірамідними порушеннями рухливості, розладами функції серцево-судинної системи, брадикардією, різкою зміною кров'яного тиску [2]. Дослідження метоклопраміду на гостру токсичність проводили на різних тваринах (мишах, щурах, собаках). При вивченні хронічної токсичності при пероральному та внутрішньовенному введенні у собак та кроликів спостерігалась втрата апетиту, втрата маси тіла, діарея, лейкоцитоз, анемія, збільшення вмісту лактатдегідрогенази та лужної фосфатази у сироватці крові, збільшення білірубіну в крові. Описані випадки отруєння цим препаратом з летальним кінцем [3].

Для кількісного визначення метоклопраміду розроблена методика потенціометричного визначення [4]. М. Royo Herrero з співавторами [5] запропонували визначення метоклопраміду гідрохлориду методом потокової інжекторної спектрометрії. Спектрофотометричний метод визначення метоклопраміду у фармацевтичних препаратах, який базується

на реакції діазотування з нітрит іонами та наступним азосполученням з аніліном дає змогу визначити препарат в межах концентрації 0,5-12 мкг/мл [6]. Метод потокової інжекторної спектрофотометрії для визначення метоклопраміду, що базується на реакції з реактивом Фоліна-Чіокальто, запропонували для аналізу фармацевтичних препаратів метоклопраміду [7]. Метод послідовної інжекторної спектрофотометрії розробили для визначення метоклопраміду та прокаїну гідрохлориду на основі реакції з церієм(IV) в кислому середовищі. Продукт реакції має червоне забарвлення, але він дуже нестійкий. Тому тільки в реакційній камері при методиці послідовного введення реактивів можна провести це визначення[8]. Спектрофотометричне визначення метоклопраміду, що базується на реакції переносу заряду при взаємодії препарату з алізариновим червоним у водно-спиртовому середовищі дозволяє проводити аналіз в межах концентрацій 10-70 мкг/мл [9]. Вольтамперометричний метод визначення метоклопраміду розроблений Z.Wong із співавторами [10]. Високочутливий метод визначення метоклопраміду у суміші з піридоксином за другою похідною синхронною флуоресцентною спектроскопією розробив Nahed El-Enan [11].

Для аналізу метоклопраміду розроблено багато хроматографічних методів.

Для швидкого, чутливого та селективного аналізу препарату в плазмі крові людини запропонований метод гідрофільної хроматографії в тандемі з мас-спектроскопією [12].

Метод газорідинної хроматографії з використанням іонізаційного детектора для аналізу метоклопраміду в біологічних рідинах запропоновано Akira Ishii з співавторами [13]. Метод ВЕРХ широко використовується для вивчення фармакодинаміку та біотрансформації метоклопраміду. Для цього визначають препарат в плазмі крові, сечі, жовчі. Автори використовують різні умови аналізів, різні детектори: спектрофотометричний [14,15] електрохімічний [16], флуоресцентний [17]. Описані методи кількісного визначення потребують дуже дорогого і тому не завжди доступного обладнання. Однак, в хіміко-токсикологічному відношенні препарат вивчений недостатньо. Потрібні чутливі, доступні методики кількісного визначення препарату, придатні для хіміко-токсикологічного аналізу.

Мета досліджень: Розробити чутливу методику спектрофотометричного визначення метоклопраміду, придатну для визначення препарату у лікарських формах та виділеного із об'єктів біологічного походження.

Матеріали та методи дослідження. Ми розробили умови спектрофотометричного методу визначення метоклопраміду, який базується на реакції азосполучення з 2-нафтолом після діазотування. Для розробки методики ми використовували стандартний розчин метоклопраміду гідрохлориду, який вміщує 100 мкг препарату в 1 мл води. Для утворення забарвленої сполуки в ряд градуйованих пробірок,

місткістю 10 мл вносили різні кількості стандартного розчину метоклопраміду гідрохлориду (100 мкг/мл): 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9 мл. В кожен пробірник додавали по 1 мл 10% розчину ацетатної кислоти, по 0,2 мл 1% розчину натрій нітриту, суміші перемішували протягом 1 хв. Потім в кожен пробірник додавали по 0,1 г кристалічного хлориду амонію і суміші нагрівали на водяному огрівнику при t 100 °С до припинення виділення бульбашок газу. Суміші охолоджували до кімнатної температури під проточною водою і в кожен пробірник додавали по 0,5 мл 2 % розчину 2-нафтолу в етанолі і 10% розчину ацетатної кислоти до 8 мл. Паралельно виготовляли розчин порівняння, який не мав забарвлення. Ми записали спектр поглинання забарвленого розчину. Оптичну густину розчину вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-56 (кювета 10 мм). Результати наших дослідів показали, що забарвлена сполука метоклопраміду з 2-нафтолом, утворена після діазотування, має одну смугу поглинання з максимумом при довжині хвиль 498-500 нм. Тому в подальшому для вимірювання оптичної густини забарвлених розчинів використовували довжину хвилі 499 нм.

Результати дослідження та їх обговорення.

Після вивчення впливу кількості реактивів та температури на стійкість забарвлення діазотованого продукту встановлено, що протягом 20 хв інтенсивність забарвлення залишається сталою.

З метою побудови градувального графіку та визначення величини питомого коефіцієнта поглинання було виготовлено серію забарвлених розчинів з різною концентрацією метоклопраміду, виміряно оптичну густину цих розчинів за допомогою спектрофотометра СФ-56 (кювета 10 мм) при довжині хвилі 499 нм.

Встановлено, що світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 3 до 90 мкг у 8 мл кінцевого об'єму. Границя визначення метоклопраміду становить 3 мкг метоклопраміду у 8 мл кінцевого об'єму, а питомий показник поглинання – $130 \pm 1,5$.

Дану методики ми використали для кількісного визначення метоклопраміду у таблетках, які містять 10 мг препарату (виробництва фармацевтичної фірми Дарниця). На дослідження з кожної упаковки ми брали по 3 таблетки, кожен подрібнювали в ступці, переносили в мірну колбу 100 мл і доводили водою до мітки. По 0,5 мл одержаного розчину переносили в градуйовані пробірники об'ємом 10 мл, і одержували забарвлені сполуки за методикою, описаною вище. Оптичну густину, забарвлених в червоний колір розчинів, вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-56 (кювета 10 мм) при довжині хвилі 499 нм.

Результати наших дослідів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Кількісне визначення метоклопраміду в таблетках спектрофотометричним методом

Взято метоклопраміду		Оптична густина			Знайдено метоклопраміду			Метрологічні характеристики
в таблетці, мг	в розчині, мкг	A ₁	A ₂	A ₃	A _{сер.}	C%×10 ⁻⁴	мкг	$\bar{x} = 45,68$ $s = 1,434$ $s_{\bar{x}} = 0,64$ $\Delta x = 1,78$ $43,9 < x_i < 47,46$ $A = \pm 3,89\%$
10	50	0,60	0,58	0,56	0,58	44,6	44,6	
10	50	0,55	0,59	0,57	0,57	43,8	43,8	
10	50	0,62	0,60	0,58	0,60	46,1	46,1	
10	50	0,64	0,59	0,61	0,61	47,2	47,2	
10	50	0,56	0,62	0,64	0,606	46,7	46,7	

Результати проведених аналізів та статистичної обробки показали, що за допомогою розробленого методу одержуються репродуктивні результати, тому що всі вони вкладаються в межі довірчого інтервалу. Помилка визначення метоклопраміду в таблетках становить $\pm 3,89\%$.

На дослідження взяли ін'єкційний розчин метоклопраміду 5 мг/мл (ампули по 2 мл, виробництво фармацевтичної фірми «Дарниця»). Ми відбирали 1 мл ін'єкційного розчину і переносили в мірну колбу об'ємом 100 мл і додавали воду очищену до мітки. Для досліджень використовували по 1 мл одержаного розчину і проводили аналіз, як описано в методиці. Результати наших дослідів представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Визначення метоклопраміду в ін'єкційному розчині

Взято метоклопраміду		Оптична густина				Знайдено метоклопраміду		Метрологічні характеристики
в ін'єкційному розчині,	В досліджуваному розчині, мкг	A ₁	A ₂	A ₃	A _{сер.}	мкг	мг	
5	50	0,50	0,53	0,52	0,52	49	4,9	$\bar{x} = 4,95$ $S = 0,1$ $S_{\bar{x}} = 0,0446$ $\Delta \bar{x} = 0,12$ $4,8 < X_i < 5,1$ $A = \pm 2,5\%$
5	50	0,54	0,55	0,51	0,53	50	5,0	
5	50	0,51	0,50	0,50	0,50	48,5	4,85	
5	50	0,53	0,52	0,51	0,52	49	4,9	
5	50	0,55	0,54	0,53	0,54	51	5,1	

Помилка визначення метоклопраміду в ін'єкційному розчині розробленим методом становить $\pm 2,5\%$

Висновок. Розроблено спектрофотометричний метод кількісного визначення метоклопраміду у лікарських формах. Запропоновані умови одержання забарвленої сполуки дозволяють одержувати стабільні та

репродуктивні результати. Помилка визначення в межах 2,5-3,9%, що відповідає вимогам до фізико-хімічних методів аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Компендіум 2007/2008.-Ліки України- 881 С.
2. Вікторов О., Войтенко А. Метоклопрамід, особливості побічної дії//Вісник фармакології та фармацевції.-2006.-№11-с.36.
3. Новини про застереження застосування метоклопрамиду// Ліки України .- 2009.-4(130)-с.28-29.
4. British Pharmacopoeia.- 2007, 429.- pp.1010-1011
5. Royo Herrero M.,Mellado Romero.Flow injection-spectrophotometric determination of Metoclopramide hydrochloride// Talanta.- Sept.1998.-Vol.47,Issue 1.- pp.223-228.
6. Shah I.,M.Rasul Tan,M.Azam Khan,S.Amin Spectrophotometric Determination of Metoclopramide in Pharmaceutical Preparations.// T.of Analytical Chemistry.- 2005.-Vol.60, №7.- pp.711-714.
7. Silva,Ieda de Souza,Lucia M.,Saralva M.F.S.,Santos Toao, Lima Tose.Sequential Injection Spectrophotometric Determination of Metoclopramide in Pharmaceutical Preparations//Spectroscopy Letters.-2007.-Vol.40,№1.-pp 51-61.
8. Wang A.T.,Fan T.,Feng SL,Cui F.L.,Spectral study and determination of Metoclopramide and procaine hydrochloride by sequential injection analysis//Guang Pu Xue lu Guang Pu Fen Xi.-2005.-Mar,25(3).-p. 432-5.
9. Lin Tia-Chuan Li Hua-Kan.Spectrophotometric Determination of Metoclopramide Based on the Charge Transfer Reaction.//Chinese Journal of spectroscopy Laboratory.-2004.-05.-p.123-131
10. Wang Z, Zhang H., Zhou S., Dong W.Determination of trace Metoclopramide by anodic stripping voltammetry with nafion modified glassy carbon electrode.// Talanta.- Mar 2001.-Vol.53, ISSN:1873.-p. 573-589.
- 11.Nahed El-Enan. Second derivative synchronous fluorescence spectroscopy for the simultaneous determination of metoclopramide and pyridoxine in syrup and human plasma. //J. of AOAC International.- May-June 2008.-pp.109-110
- 12.Hye Won Lee,Hue Young Ji,Hoe Yoon Kim та співавтори. Determination of metoclopramide in human,plasma using hydrophilic interaction chromatography with tandem mass spectrometry.// J.of Chromatography B.- June 2009.-Vol.877.-is.18-19.-pp.1716-1720
- 13.Akira Ishii,Takeshi Kumazawa,Hiroshi Seno,Masanobu Nishikawa,Kanako Watanabe, Osamu Suzuki. Sensitive detection of Benzamides by gas chromatography with surface ionization detection and their rapid clean-up from body fluids.// J. Forensic. Toxicol.-1996.- Vol .13,№3.- pp.216-222.
- 14.Javanbakht Mexran ,Shaabani Narges,Akbari-Adergani Benzous.Nobel molecularly imprinted polymers for the selective extraction and determination of metoclopramide in human serum and urine samples using high-performance liquid chromatography .// J.of Chromatography B.-2009.-ISSN 1570-0232.-Vol.877,№24.-pp.2537-2544.

15. Block W., Pingound A. New procedure for the quantitative determination of metoclopramide in human serum by HPLC. // J. of Analytical Chem. - 2008. - Vol. 301, №2. - pp. 109-110.
16. Lamparczyk H., Chmielewska A., Konieczna L., Plenis A., Zarzycki P. RP-HPLC method with electrochemical detection for the determination of Metoclopramide in serum and its in pharmacokinetic studies. // J. Chromatography. - 2001. - Vol. 15, Is. 8. - pp. 513-517.
17. Chiba R., Ogasawara A., Kubo T., Yamazaki H., Umino M., Ishizuka Y. Direct Determination of Benzamides in Serum by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography. // J. Anal. Sci. - 2003. - Vol. 19 №5. - pp. 785-789.

**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
МЕТОКЛОПРАМИДА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ПО
РЕАКЦИИ ДИАЗОТИРОВАНИЯ**

А.Е. Кузьмицкая, И.Й. Галькевич

Разработан чувствительный репродуктивный метод спектрофотометрического определения метоклопрамида в лекарственных формах и объектах химико-токсикологического исследования. Метод основан на реакции образования окрашенного соединения при взаимодействии диазотированного метоклопрамида с 2-нафтолом, которое поглощает свет видимой области спектра с максимумом при длине волны 499 нм. Светопоглощение окрашенных растворов подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 3 до 90 мкг метоклопрамида в 8 мл конечного объема. Изучено влияние температуры, количества реактивов на результат реакции и устойчивость окрашенного продукта. С помощью разработанного метода проводили количественный анализ метоклопрамида в инъекционных растворах и таблетках. Ошибка определения составляет 2,5%- 3,9% соответственно.

**SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF
METOCLOPRAMIDE IN DOSAGE FORMS BY DIAZONIATION**

A. Kuzmytska, I. Halkevych

A sensitive reproductive spectrophotometric method of metoclopramide determination in dosage forms and in objects of chemical-toxicological investigation is worked out. The method is founded on reaction of diazotized Metoclopramide interaction with 2-naphthol. Formed coloured compound has absorption maximum at 499 nm. Absorptivity of painted solutions is linear in range of concentrations from 3 to 90 µg of Metoclopramide in 8 ml final volume. Influence of temperature and amount of reagents on the reaction result and stability of coloured product is researched. Developed method was used to determine the Metoclopramide content in injection solutions and tablets, as well as isolated from blood and urine. Detection error is 2.5-3.9 % respectively.

ВМІСТ ФТОРУ У ПИТНІЙ ВОДІ МІСТА ЛЬВОВА

Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, А.М. де Агіар Даніель, Т.А. Альохіна,

Л.П. Шевчук

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

Проведено визначення вмісту фтору у воді свердловин, які є джерелами для забору води, та у воді з мереж централізованого питного водопостачання міста Львова. Період дослідження – березень-травень 2011 року. Встановлено, що фтор в кількостях, близьких до гігієнічних вимог, містить лише вода, яка подається з селища Будзень Городоцького району (свердловини №№ 1а, 6, 9, 12а, 14а, насосна станція), з селища Зарудці Жовківського району (свердловина № 1). Надмірну кількість фтору містить вода зі свердловини № 3а селища Будзень. Вода Галицького, Залізничного (за виключенням вул. Любінської, де вміст фтору наближається до норми), Шевченківського, Сихівського та Личаківського районів містить фтор на рівні, що в декілька разів є нижчим за мінімально допустимий. У воді, яка подається жителям Франківського району міста Львова, фтору не виявлено.

Ключові слова: *фтор, питна вода, водозабір, водопостачання.*

Вступ. Фтор є фізіологічно важливим мікроелементом, який входить в структуру твердих опорних тканин людини. Він володіє унікальною властивістю впливати на формування амелобластів. При надходженні фтору в організм в оптимальних кількостях емаль зубів виявляє надзвичайно високу механічну міцність і хімічну стійкість. Біотичні дози фтору здатні підвищити опірність емалі зубів до впливу карієсогенних чинників [1].

Основна кількість фтору надходить до організму людини з водою. Проте використання питних вод з некондиційним вмістом фтору може викликати ендемічні захворювання – карієс (при низькому вмісті – менше 1,2 мг/л); флюороз, нервові захворювання, руйнування кісткової тканини, прискорене старіння організму та інші (при високому вмісті – більше 1,5 мг/дм³ [1, 2].

Переважає більшість населення України мешкає в умовах, де спостерігається помітний або значний дефіцит фтору. На Львівщині водовміщуючі породи мають невелику кількість фтору, загальний вміст якого у підземних водах (за виключенням техногеннозабруднених) теж є мінімальним – 0,0-0,3 мг/дм³ [3-5]. З метою масового попередження карієсу в місцевостях з недостатнім вмістом фтору у питній воді проводять штучне збагачення організму фтором, найбільш реальним, поширеним і дійовим засобом якого є фторування води централізованих систем господарсько-питного призначення [2, 6].

Мета досліджень: визначення вмісту фтору у воді централізованого питного водопостачання міста Львова, а також у воді свердловин, які є джерелами для забору води.

Матеріали та методи досліджень. Матеріалами для досліджень були проби води, відібрані в точках деяких водозаборів Львова, а також проби води з водогінної мережі різних мікрорайонів міста. Відбір проб води здійснювали згідно з ГОСТ 24481-80 (2.7) в поліетиленову тару. Вимірювання концентрацій фтору проводили згідно з ГОСТ 4386-89 фотометричним методом, який оснований на здатності фториду у водно-ацетоновому середовищі утворювати бузково-синій потрійний комплекс, до складу якого входить лантан (III), алізаринкомплексон і фтор [7, 8]. Період дослідження – березень-травень 2011 року.

Результати та їх обговорення.

Результати, які були отримані при дослідженні вмісту фтору у воді окремих водозаборів, з яких подається вода на станції водопідготовки міста Львова, показали, що концентрації елемента у всіх досліджених свердловинах достатньо низькі, або лежать нижче чутливості використаної методики – до 0,04 мг/дм³ (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст фтору у воді водозаборів, з яких подається вода на станції водопідготовки міста Львова

№ п/п	Місце відбору проби	Виміряні величини, мг/дм ³
Водозабір “Глинна Наварія”		
1.	Свердловина № 7	<0,04
Водозабір “Крехів”		
2.	Свердловина № 3	0,30
3.	Свердловина № 4	0,19
4.	Свердловина № 5	0,19
Водозабір “Воля Доброштанська”		
5.	Свердловина № 1	<0,04
Водозабір “Будзень”		
6.	Свердловина № 1а	1,00
7.	Свердловина № 3а	1,47
8.	Свердловина № 6	0,52
9.	Свердловина № 9	0,56
10.	Свердловина № 12а	0,82
11.	Свердловина № 14а	0,98
12.	Насосна станція	0,71
Водозабір “Великополе”		
13.	Свердловина № 2	<0,04
14.	Свердловина № 4	0,18
15.	Свердловина № 5	0,33
16.	Насосна станція	0,25
Водозабір “Магерів-Рава-Руська”		
17.	Свердловина № 4	0,13

Продовження таблиці 1.		
18.	Свердловина № 5	0,04
19.	Свердловина № 7	0,38
20.	Свердловина № 11	<0,05
Водозабір “Стрий”		
21.	Свердловина № 5	0,35
22.	Свердловина № 10	<0,04
23.	Свердловина № 19	0,12
24.	Свердловина № 25	<0,04
25.	Свердловина № 28	<0,04
26.	Свердловина № 30а	<0,04
Водозабір “Завадів”		
27.	Свердловина № 1	0,18
28.	Свердловина № 2а	0,15
29.	Свердловина № 3а	0,23
Водозабір “Зарудці”		
30.	Свердловина № 1	0,55
31.	Свердловина № 3а	0,10
32.	Свердловина № 6а	0,16
33.	Свердловина № 8	<0,04

Вміст фтору згідно з вимогами ДСанПіН 2.2.4-171-10 “Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною”, є показником фізіологічної повноцінності мінерального складу питної води [9]. При цьому регламентовано межі вмісту цього елемента у питній воді становлять від 0,7 мг/дм³ до 1,2 мг/дм³. Враховуючи це можна стверджувати, що з досліджених водозаборів фтор в кількостях, близьких до гігієнічних вимог, містить лише вода, яка поступає з селища Будзень Городоцького району (свердловини №№ 1а, 6, 9, 12а, 14а, насосна станція), з селища Зарудці Жовківського району (свердловина № 1). Надмірну кількість фтору містить вода зі свердловини № 3а селища Будзень. Концентрація фтору у решті проб води є вдвічі меншою за нижню межу встановленої норми.

У відповідності з вимогами санітарного законодавства України за вмісту фтору у питній воді до 0,7 мг/дм³ і за відсутності інших шляхів поступлення фтору в організм людей (через забруднене повітря, харчові продукти, ґрунт і таке ін.), необхідно проводити штучне збагачення організму фтором. Найбільш реальним, поширеним і дієвим засобом при цьому є фторування води централізованих систем господарсько-питного призначення, яке здійснюється згідно з вимогами Державних санітарних правил та норм “Фторування води на водопроводах централізованого господарсько-питного водопостачання” (ДСанПіН 2.2.4.-005-98), а також “Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною” (ДСанПіН 2.2.4-171-10) [6, 9].

Результати, які були отримані при дослідженні проб води з централізованих систем питного водопостачання практично усіх адміністративних районів міста Львова, не показали значної різниці в

концентрації фтору у порівнянні з його вмістом у джерелах водопостачання (табл. 2).

Таблиця 2

Вмісту фтору у воді централізованих систем питного водопостачання різних адміністративних районів міста Львова

№ п/п	Місце відбору проби	Виміряні величини, мг/дм ³
Франківський район		
1	Вул. Японська	<0,04
2	Вул. Акад. Єфремова	<0,04
3	Вул. В.Великого	<0,04
Галицький район		
4	Вул.Личаківська	0,30
Залізничний р-н		
5	Вул. Роксоляни	0,13
6	Вул. Любінська	0,63
Шевченківський р-н		
7	Вул. Варшавська	0,20
8	Вул. Жовківська	0,25
Сихівський р-н		
9	Вул. Довженка	<0,04
10	Вул. Стрийська	<0,04
11	Вул. Героїв Крут	0,20
12	Вул. Білоцерківська	0,19
Личаківський р-н		
13	Вул. Чехова	0,30
14	Вул. Пекарська	0,35

Вода Галицького, Залізничного (за виключенням вул. Любінської, де вміст фтору наближається до норми), Шевченківського, Сихівського та Личаківського районів містить фтор на рівні, що в декілька разів є нижчим за мінімально допустимий. У воді, яка подається жителям Франківського району міста Львова, фтору не виявлено.

Висновок. Вміст фтору у воді більшості основних водозаборів та у воді централізованих систем питного водопостачання різних адміністративних районів міста Львова нижчий в декілька разів за регламентований рівень. Виключенням є мікрорайони міста, які отримують воду з водозаборів селища Будзень Городоцького району, яка за вмістом фтору найбільш близька до норми. Враховуючи отримані дані можна рекомендувати відповідним міським комунальним службам здійснювати корекцію концентрації фтору у воді, яка подається населенню, з метою приведення показників до вимог чинного санітарного законодавства України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крюченко Н.О. Наличие фтора в подземных водах Украины и заболевания, связанные с ним / Н.О. Крюченко // Пошукова та екологічна геохімія. – 2001. – № 1. – С. 9 – 13.
2. Гринзовський А.М. Гігієнічне нормування фтору як провідний напрямок наукової діяльності професора Г.Д. Габовича / А.М. Гринзовський, В.П. Степаненко, В.Г. Бардов, С.Т. Омельчук, С.М. Ткаченко // Гігієна населених місць. – Вип. 54. – Киев, 2009. – С. 82–85.
3. Крюченко Н.О. Закономерности распределения фтора в подземных водах Украины / Н.О. Крюченко // Геохімічні методи пошуків – стан і перспективи розвитку. – К., 2001. – С. 39 – 40.
4. Нейко Є.М. Медико-геоекологічний аналіз стану довкілля як інструмент оцінки та контролю здоров'я населення / Є.М. Нейко, Г.І. Рудько, Н.І. Смоляр. – Івано-Франківськ: Екор, – 2001. – 350 с.
5. Крайнов С.Р. Геохимия подземных вод хозяйственно-питьевого назначения /С.Р. Крайнов., В.М. Швец. – М.: Недра, 1987. – 237 с.
6. Фторування води на водопроводах централізованого господарсько-питного водопостачання: Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 2.2.4.-005-98. – Затверджено постановою заступника Головного державного санітарного лікаря України від 22 жовтня 1998 р. № 5.
7. Вода питьевая. Отбор проб: ГОСТ 24481-80. – [Чинний від 1982–01–01]. – М.: Изд-во стандартов, 1981. – 4 с.
8. Вода питьевая. Метод определения массовой концентрации фторидов: ГОСТ 4386-89. – [Чинний від 1991–01–01]. – М.: Изд-во стандартов, 1990. – 13 с.
9. Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною: Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 2.2.4-171-10. Затверджено Наказом МОЗ України від 12.05.2010 № 400.

СОДЕРЖАНИЕ ФТОРА В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ ГОРОДА ЛЬВОВА

*Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, А.М. де Агиар Даниэль, Т.А. Алёхина,
Л.П. Шевчук*

Проведено определение содержания фтора в воде скважин, которые являются источниками для забора воды, и в воде из сетей централизованного питьевого водоснабжения города Львова. Период исследования – март-май 2011 года. Установлено, что фтор в количествах, близких к гигиеническим требованиям, содержит лишь вода, которая подается из поселка Будзень Городокского района (скважины № № 1а, 6, 9, 12а, 14а, насосная станция), из поселка Зарудци Жовковского района (скважина № 1). Избыточное количество фтора содержит вода из вердловины № 3а поселка Будзень. Вода Галицкого, Железнодорожного (за исключением ул. Любинской, где содержание фтора приближается к норме), Шевченковского, Сиховского и Лычаковского районов содержит фтор на уровне, в несколько раз ниже минимально допустимого. В воде, подаваемой жителям Франковского района города Львова, фтора не обнаружено.

CONTENT OF FLUORINE IN DRINKING WATER THE CITY OF LVOV

*B.P. Kuzminov, T.S. Zazulyak, A.M. de Aguiar Danyel, T.A. Aljohyna,
L.P. Shevchuk*

Carried out determination of the fluorine in water supply sources and the water of the centralized drinkable water-supply of city of Lviv. During the study period March – May 2011. It is established that fluorine in amounts close to the hygienic requirements, contains only the water, which is fed from the village of Gorodok District Budzen (holes numbers 1a, 6, 9, 12a, 14a, pump station), from the village of Zarudtsi Zhovkovskogo area (hole number 1)/ Water from the holes numbers 3 of the Budzen village contains excessive amounts of fluorine. Water Galitsky, rail (except for st. Liublinska, where the fluorine content is close to normal), Shevchenko, Sihovskogo and Lychakiv area contains the fluorine at a level several times lower than the minimum. In the water, which served the inhabitants of the area Frankivsk city of Lviv, the fluorine is not detected.

АНАЛІЗ МЕЛАМІНУ У ПРОДУКТАХ ДИТЯЧОГО ХАРЧУВАННЯ

М.М. Кучер¹, І.П. Андрейчук¹, М.М. Кучер²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

²Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Молекула меламіну містить в своїй структурі 6 атомів азоту і тому при його додаванні до кормів для тварин і до харчових продуктів створюється ілюзія високого вмісту білка – одного з найважливіших показників якості продукції. Деякі виробники додають цю органічну сполуку в молочні суміші, з метою фальшивого (уявного) завищення показників вмісту протеїну. Продуктова сировина (зерно, овочі, фрукти, яйця, м'ясо, молоко тощо) також забруднюється з ґрунту меламіном, використовуваним як добриво, а також при поїданні худобою і домашньою птицею кормів з меламіном. Зареєстровані смертельні випадки, які пов'язані із меламіновою контамінацією продуктів харчування. У цій ситуації, що склалася – фальсифікації молока та молочних продуктів меламіном, виникає потреба в опрацюванні високоселективних, чутливих і точних методів аналізу меламіну. До таких методів належить, опрацьований нами метод вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Опрацьована методика вискоефективної рідинної хроматографії аналізу меламіну придатна для виявлення меламіну у молоці та інших продуктах харчування, а також придатна для проведення санітарно-гігієнічних та судово-токсикологічних експертиз. Межа виявлення 5 мкг меламіну у пробі.

Ключові слова: меламін, вискоефективна рідинна хроматографія, продукти дитячого харчування.

Актуальність. Меламін досить широко використовується у промисловості. Дуже часто він потрапляє до продуктів дитячого харчування і може проявляти токсичну дію на людський організм.

Меламін є амінопохідним симетричного триазину, тример ціанаміду або триамід ціанурової кислоти.

Хімічно чистий продукт це – безбарвні, без запаху кристали.

Розчинність у воді: 3,2 г/л при 20 °С (рН: 7 – 8).

Розчинність в інших розчинниках:

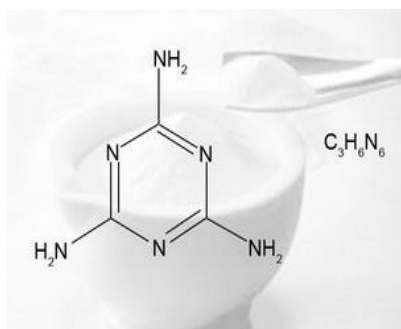
ДМСО – 5-10 г / л, 22°С

95% етанол <1 г / л, 22°С

Метанол <1 г / л, 19°С

Ацетон <1 г / л, 22°С

Толуол <1 г / л, 20°С



C₃H₆N₆ – Меламін (2,4,6-триаміно-1,3,5-тріазин),
Melamine (1,3,5-triazine-2,4,6-triamine).
Синоніми: 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-triimine, 2,4,6-Triamino-s-triazine, Cyanuric Triamide, Cyanurotriamine, Isomelamine, s-Triaminotriazine.

У бензолі та ефірах меламін нерозчинний.

Температура плавлення $\approx 350^{\circ}\text{C}$

Розкладання і сублімація відбувається при температурі понад 280°C з утворенням NH_3 , при температурі понад 600°C може утворюватися HCN .

Меламін є слабкою основою, гідролізується в сильних лужних і кислих розчинах, при рН від 6 до 13 знаходиться у молекулярному стані, а у діапазоні рН від 1 до 4 – у вигляді катіону $\text{C}_3\text{N}_3\text{H}^+(\text{NH}_2)_3$, розкладається з часом напіврозпаду 2 – 3 роки.

LD_{50} (для пацюків, внутрішньо) = 3161 мг / кг маси тіла.

LC_{50} (для пацюків, інгаляційно) = 3,2 мг / л

LD_{50} (для кроликів, нашкодно > 1000 мг / кг маси тіла.

LD_{50} (для мишей, інтраперитонеально)) = 112 мг / кг маси тіла.

У 1834 р. Лібіх вперше отримав меламін при сплаві тіоціанату калію з хлоридом амонію. У 1913 г, Штоле і Краух отримали його іншим шляхом, з диціандіаміду, але перші промислові установки, засновані на цьому методі, з'явилися значно пізніше, тільки в кінці тридцятих років ХХ століття. В другій половині ХХ ст. почали розробляти технологію виробництва цього продукту з карбаміду (сечовини).. До сімдесятих років минулого століття меламін отримували з диціандіаміду і з карбаміду. В даний час цей хімічний продукт в світовій промисловості отримують з карбаміду, оскільки він ще популярний як добриво і його отримують у великих кількостях [1]

Ця сполука відноситься до класу циклічних ціанамідів і внаслідок енергетичної стабільності тріазинових ядер володіє комплексом властивостей. А саме, тепло-, світло-, водо-, зносо- і хімічною стійкістю, а також здатністю утворювати поліфункціональні реакційноздатні хімічні сполуки. Саме тому меламін є сировиною для отримання дуже багатьох полімерних сполук.

Меламін є найважливішим напівпродуктом у виробництві пластмас. Він є основою для отримання меламіно-формальдегідної смоли. Вироби на її основі є міцними, теплостійкими, стійкими до горіння і мають високі декоративні якості та здатність забарвлюватися у різноманітні кольори. Цю смолу використовують у виробництві меблів, вогнетривких покриттів, облицювальних матеріалів, пластиків, паперу, текстилю, лаків, фарб, прес-композицій (посуд, підвіконня, попільнички, гудзики, ручки, корпуси різних приладів), для обробки тканин (щоб вони не всідалися та не м'ялися), в електротехнічній промисловості, а також як пластифікатор для бетону тощо. [1]

Посуд з меламіну заборонений до продажу на території України в якості харчового посуду. Вироби з меламіну проникають до нас практично завжди

безконтрольно, прямо з Китаю, Туреччини, Йорданії, Ірану, Гонконгу. Їсти з цього посуду небезпечно навіть кішкам і собакам.

Меламін у поєднанні з іншими компонентами може викликати отруєння. Барбники, використовувані у виробництві меламіну, часто містять важкі метали – свинець, кадмій, марганець. Посуд з меламіно-формальдегідної смоли може виділяти формальдегід.

Деякі фірми-виробники додають цю органічну сполуку в молочні суміші, з метою фальшивого (уявного) завищення показників вмісту протеїну. Оскільки молекула меламіну містить в своїй структурі 6 атомів азоту, при його додаванні до кормів для тварин і до харчових продуктів створюється ілюзія високого вмісту білка – одного з найважливіших показників якості продукції. Через це у Китаї та США у 2007 році загинули тисячі собак і кішок. У 2008 році у Китаї «меламіновим молоком» отравилися близько 300000 дітей [2].

Зареєстровані смертельні випадки, які пов'язані із меламіновою контамінацією продуктів харчування. Меламін додавався не тільки в сухе молоко, але і в йогурти, шоколадні батончики, розчинну каву, цукерки, печиво тощо. Продуктова сировина (зерно, овочі, фрукти, яйця, м'ясо, молоко тощо) також забруднюється меламіном із ґрунту, який використовується як добриво та при поїданні худобою і домашньою птицею кормів з меламіном.

Отруєння меламіном може викликати екзему, захворювання верхніх дихальних шляхів, нирок, печінки, селезінки, шлунок, серце та кров. Симптоматика отруєння меламіном – блювота після вживання, загальна слабкість, подразнення слизових оболонок очей, надмірне вживання води. Смерть найчастіше настає від нефропатії та гепатопатії [1].

Із меламінового посуду виділяється формальдегід, який згубно впливає на сітківку очних яблук та на гломерули у нирках, а також є мутагенною отрутою, що діє на генному рівні.

До цих пір єдиним загальноновизнаним арбітражним методом визначення білка є метод К'ельдаля, який не є селективним до природи атомів азоту, тобто «не бачить» різницю між азотом білкового або іншого походження [3].

У цій ситуації, що склалася – фальсифікації молока та молочних продуктів меламіном виникає потреба в опрацюванні високоселективних, чутливих і точних методів аналізу меламіну. До таких методів належать хроматографічні, зокрема вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [4].

Мета досліджень. Опрацювання методу ВЕРХ для виявлення меламіну у продуктах харчування, за допомогою якого можна відрізнити доброякісну продукцію від фальсифікованої.

Матеріали та методи досліджень.

Вискоефективна рідинна хроматографія – найефективніший метод аналізу органічних речовин. Процес аналізу проби відбувається у два етапи – розділення проби на складові компоненти та детекція і визначення кожного компоненту [5].

Розділення відбувається у спеціальній хроматографічній колонці, яка являє собою трубку, заповнену модифікованим сорбентом. При проведенні

аналізу через хроматографічну колонку подають під тиском рухоми фазу (рідину, елюент) певного складу (суміші води та органічного розчинника – найчастіше ацетонітрилу) з простійною швидкістю. В цей потік додається точно виміряна доза проби. Компоненти проби, завдяки різній спорідненості до сорбенту колонки, рухаються по ній з різною швидкістю і досягають детектору в різні проміжки часу. Таким чином, хроматографічна колонка відповідає за селективність і ефективність розділення компонентів. Підбираючи різні типи колонок можна керувати ступенем розділення речовин, які аналізуються. Ідентифікація сполук здійснюється по часу їх утримання. Кількісне визначення кожного з компонентів розраховують, виходячи з величини аналітичного сигналу, виміряного за допомогою детектора, який під'єднується до виходу хроматографічної колонки [6,7]

Метод ВЕРХ використовується в санітарно-гігієнічних дослідженнях, екології, медицині, фармації, нафтохімії, криміналістиці, для контролю якості та сертифікації продукції [8,9].

Методика дослідження. Для дослідження використовували стандартний розчин меламіну (конц. 20 мг/мл), модельну суміш молока із вмістом меламіну та модельні метанольні витяжки меламіну із продуктів харчування. Умови хроматографування: хроматограф Agilent LC – 1200 HPLC; колонка: Zorbax SB-C8; 4,6 мм x 250 мм x 5 мкм; буфер рН 3.0 (10 мМ лимонна кислота і 10 мМ натрію октан-1-сульфонат); рухома фаза: буфер – ацетонітрил (92:8); швидкість потоку: 1,5 мл/хв; об'єм проби: 20 мкл; термостат колонки: 30°C; довжина хвилі виявлення: 240 нм. Тривалість виконання аналізу: 20 хв.

На хроматограмах пік стандартного розчину меламіну, а також меламіну з молока та у витяжках із продуктів харчування випикується на 14 хв. Хроматограма наведена нижче.

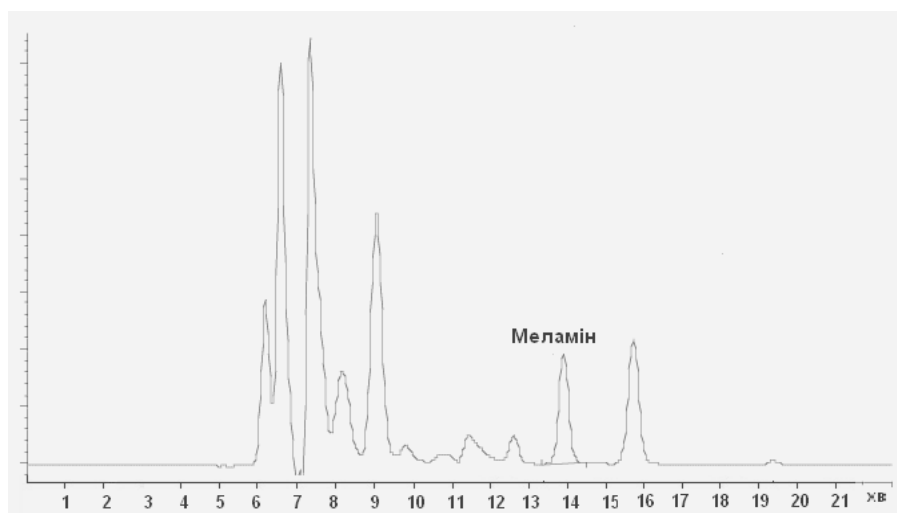


Рис. 1. Хроматограма проби молока з вмістом меламіну 1 мг/кг

Результати та їх обговорення. Опрацьована методика ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії) аналізу меламіну. Межа виявлення 5 мкг у пробі.

Висновок. Опрацьована нами методика ВЕРХ придатна для виявлення меламіну у молоці та інших продуктах харчування, а також

придатна для проведення санітарно-гігієнічних та судово-токсикологічних експертиз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ткачёв В.Н. Меламин в продуктах питания из Китая // Защита прав потребителей в Российской Федерации (правовое регулирование, комментарии. Консультации, образцы документов): научно-практическое пособие. — М.: Волтерс Клувер. 2009. — С. 466-475.
2. Scott McDonald. Nearly 53,000 Chinese children sick from milk // Associated Press (22 September 2008, <http://www.sciencebase.com/science-blog/melamine-scandal-widens.html>)
3. Молоко. Визначення вмісту азоту. Частина 1. Метод К'ельдаля (ISO 8968-1:2001, IDT; IDF 20-1:2001, IDT): ДСТУ ISO 8968-1:2005. — [Чинний від 2007-07-01]. — К. : Держспоживстандарт України 2008. — IV, 11 с. — (Національний стандарт України).
4. Габриелян Э., Хачванкян Г., Меликян Л.. Определение меламина в пищевых продуктах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электроспреей ионизационным масс-спектральным детектором / Лекарства и медицина, 2009, № 1. — С. 66-72.
5. Сапрыкин, Л.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография / Под ред. В.В. Болотова; кол. авт. НФаУ.- Х.: Оригинал, 2007.- 226 с.
6. Lars Hagel, Günter Jagschies, Gail K. Sofer. Handbook of Process Chromatography, Second Edition: Development, Manufacturing, Validation and Economics. — Academic Press, 2007. — 384 p.
7. Robert I. Grob, Eugene f. Barry. Modern practice of gas chromatography. Fourth edition. New Jersey: John Wiley & Sons, 2004. — P. 1048.
8. Scott R.P.W. Liquid Chromatography column theory. — New York: John Wiley & Sons, 2002. — 212 p.
9. Turnipseed Sh., Casey Ch., Nochetto Cr., Hel-ler D.N. Determination of Melamine and Cyanu-ric Acid Residues in Infant Formula using LC-MS/MS // Laboratory Information Bulletin (LIB). 2008. V. 4421, N 24. (www.cfsan.fda.gov/~frf/lib4421.html).

АНАЛИЗ МЕЛАМИНА В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ

М.М. Кучер, М.М. Кучер, И.П. Андрейчук

Молекула меламина содержит в своей структуре 6 атомов азота и поэтому при его добавлении к кормам для животных и к пищевым продуктам создается иллюзия высокого содержания белка – одного из важнейших показателей качества продукции. Некоторые производители добавляют это органическое соединение в молочные смеси, с целью фальшивого (мнимого) завышения показателей содержания протеина. Продуктовое сырье (зерно, овощи, фрукты, яйца, мясо, молоко и т.д.) также загрязняется из почвы меламинам, используемым как удобрение, а также при поедании скотом и домашней птицей кормов с меламинам. Зарегистрированы смертельные случаи, связанные с меламиновой контаминацией продуктов питания. В этой ситуации – фальсификации молока и молочных продуктов меламинам, возникает потребность в проработке высокоселективных, чувствительных и точных методов анализа меламина. К таким методам относится, разработанный нами метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Проработана методика высокоэффективной жидкостной хроматографии анализа меламина пригодна для выявления меламина в молоке и других продуктах питания, а также пригодна для проведения санитарно-гигиенических и судебно-токсикологических экспертиз. Предел обнаружения 5 мкг меламина в пробе.

ANALYSIS OF MELAMINE IN BABY FOOD

M. Kucher, M. Kucher, I. Andreychuk

Melamine molecule contains in its structure six nitrogen atoms and so when it's added to animal feeds and food products to create the illusion of high protein content – one of the most important indicators of quality. Some manufacturers add this organic compound in the milk mixture to false (imaginary) over-performance protein content. Food raw material (grain, vegetables, fruits, eggs, meat, milk, etc.) is also contaminated by melamine from soil that is used as fertilizer, as well as eating cattle and poultry feed with melamine. Registered deaths associated with melamine contamination of food. In this situation – the falsification of milk and milk products melamine, is needed in the handling of highly selective, sensitive and accurate methods for the analysis of melamine. Such methods include, our method worked out high-performance liquid chromatography (HPLC). Revised technique of high-performance liquid chromatography analysis of melamine is suitable for the detection of melamine in milk and other foods, and suitable for sanitary and forensic toxicological examinations. Detection limit of 5 micrograms of melamine in a sample.

ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ОТРУЄНЬ КЛОФЕЛІНОМ

М.М. Кучер¹, М.М. Кучер², В.М. Ковалишин³

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів
Бюро судово-медичної експертизи ГУОЗ ЛОДА, м. Львів

Широке використання клофеліну спричинює досить часті випадки отруєнь. Ці отруєння бувають суїцидальні, кримінальні та побутові. При отруєннях клофеліном виникає необхідність у проведенні прижиттєвої лабораторної діагностики (з метою надання ефективної кваліфікованої допомоги потерпілим) та посмертної діагностики (у випадку смерті потерпілого – для встановлення причини смерті).

Опрацьована нами методика хроматографії в тонкому шарі сорбенту придатна для прижиттєвої діагностики та для посмертної діагностики отруєння клофеліном.

Ключові слова: клофелін, тонкошарова хроматографія, система розчинників, біологічні об'єкти.

Вступ. Серед причин насильницької смерті провідне місце займає клофелін. Спостерігається лавиноподібне наростання гострих отруєнь цим препаратом. Клофелін застосовують із ціллю вбивства та з ціллю доведення потерпілого до безпорадного стану (з метою згвалтування, крадіжки, глуму тощо) [1,2].

Клофелін (Clophelinum). 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-імідазоліну гідрохлорид. Синоніми: Гемітон, Катапресан, Хлофазолін, Catapres, Chlophazolin, Chlornidinum, Clonilon, Clonisin, Clonidine, Normopresan тощо. Клофелін є адреноміметичним і L1-адреноблокуючим засобом. Клофелін виявляє стійкий гіпотензивний, седативний і снодійний ефекти. 0,5 мг клофеліну викликає отруєння у дітей, 2,0 мг – у дорослих. При одноразовому прийомі дітьми 0,4-4,5 мг, а дорослими 4,5-12,0 мг клофеліну – проявляється різко виражена токсична дія [1,2,3,4].

Через недостатність методів судово-токсикологічного дослідження досить велика частина отруєнь клофеліном залишаються нерозпізнаними [5,6].

Мета досліджень. Опрацювання методики тонкошарової хроматографії (ТШХ), придатної для лабораторної експрес-діагностики гострих отруєнь клофеліном та для судово-токсикологічного аналізу.

Матеріали та методи досліджень.

При опрацюванні методики тонкошарової хроматографії клофеліну були використані різні модельні об'єкти дослідження (стандартні розчини

клофеліну, кров, сеча, органи трупів). При виділенні клофеліну із об'єктів дослідження були використані методи настоювання, ізолювання, фільтрування, центрифугування, випаровування тощо.

Метод хроматографії в тонких шарах сорбенту вперше був запропонований в 1938 р. Н.А. Ізмайловим і М.С. Шрайбер. Вони розділили алкалоїди, виділені з деяких рослин використовуючи пластинки покриті тонким шаром оксиду алюмінію.

Теоретичні основи методу хроматографії в тонких шарах сорбенту описані в ряді монографій, статей і оглядів [7, 8, 9, 10]. В цих роботах описані способи застосування методу хроматографії в тонких шарах сорбенту для розділення, ідентифікації, кількісного визначення органічних і неорганічних речовин.

Тонкошарова хроматографія являє собою метод розділення, в якому використовується нерухома фаза, що складається з придатного матеріалу, нанесеного у вигляді стандартизованого тонкого шару і зафіксованого на основі (пластинці) із скла, металу або пластмаси. Перед хроматографуванням розчини речовин, що аналізуються, наносять на пластинку. Розділення засноване на процесах адсорбції, розподілу, іонного обміну або на їх комбінації і здійснюється за допомогою переміщення в тонкому шарі (нерухомій фазі) досліджуваних речовин, розчинених у розчиннику або у відповідній суміші розчинників (рухомій фазі) [11].

На даний час, цей метод застосовується в науково-дослідних і виробничих лабораторіях ряду галузей промисловості. Хроматографія в тонких шарах сорбенту широко застосовується у фармацевтичному і хіміко-токсикологічному аналізах для ідентифікації лікарських і отруйних речовин [7, 10, 11].

Завдяки великій роздільній здатності, високій чутливості і швидкості розділення, метод ХТШС став важливим методом ідентифікації токсикологічно важливих речовин у витяжках із біологічного матеріалу та біологічних рідинах. При дослідженні витяжок із біологічного матеріалу практично неможливо здійснити ідентифікацію виділених речовин за допомогою хімічних реакцій без попередньої очистки, тому, що цьому заважатимуть ряд невідомих домішок білкової і ліпідної природи. При ідентифікації речовин у витяжках за допомогою методу ХТШС виключається вплив вказаних вище домішок на результати досліджень і тому, витяжки можна досліджувати без попередньої очистки [12].

При хроматографуванні клофеліну дослідження виконували висхідним методом на пластинках «Sorbfil» у різних рухомих фазах.

При опрацюванні методики тонкошарової хроматографії клофеліну нами були використані стандартні розчини клофеліну (конц. 20 мкг/мл) та модельні витяжки об'єктів дослідження з клофеліном (сеча, кров, промивні води).

Хроматографування стандартного розчину клофеліну та модельних витяжок із біологічного матеріалу проводили у системах розчинників, наведених нижче у табл.1.

Таблиця 1

Системи розчинників для хроматографування клофеліну

№ системи розчинників	Склад системи розчинників	Співвідношення компонентів
I	н.бутанол-вода-оцтова кислота	(70:15:15)
II	ацетон-толуол-етанол-25% амонію гідроксид	(45:45:7:3)
III	метанол-25% амонію гідроксид	(98:2)
IV	ацетон-хлороформ	(20:80)
V	циклогексан-толуол-діетиламін	(75:15:10)
VI	хлороформ:метанол	(90:10)
VII	метанол-вода-гідрохлоридна кислота	(49,5:49,5:1)

Попередніми дослідженнями було встановлено, що для виявлення плям клофеліну на хроматографічних пластинках можуть бути використані наступні проявники:

Реактив Драгендорфа модифікований за Муньє (клофелін проявляється у вигляді світло-оранжевих плям);

10 мл 0,75% розчину міді сульфату і 1 крапля конц.сульфатної кислоти (клофелін проявляється у вигляді темно-оранжевих, або коричневих плям);

1% розчин бромфенолового синього (клофелін проявляється у вигляді плям блакитного кольору);

Розчин нінгідрину в ацетоні при нагріванні пластинки протягом 10 хв при 110°C (появляється біла пляма на червоно-малиновому фоні);

Реактив Лібермана (клофелін проявляється у вигляді плям жовто-оранжевого кольору);

Опромінення УФ-променями (254 нм, проявляється синя флуоресценція).

Методика хроматографування в тонкому шарі сорбенту. Хлороформні витяжки, отримані із модельних об'єктів дослідження, випарювали до 0,5 мл і наносили на лінію старту хроматографічних пластинок, а поряд наносили розчини свідка (клофелін, конц. 20 мкг/мл). Хроматографічні пластинки із нанесеними плямами висувували, поміщали у хроматографічну камеру насичену парами системи розчинників і хроматографували.

Після хроматографування пластинки висувували і проявляли одним із вказаних вище реагентів.

Ідентифікацію клофеліну проводили за забарвленням плям та за величинами R_f . Отримані результати наведені нижче у табл. 2.

Результати та їх обговорення.

Таблиця 2

Величини R_f клофеліну у різних системах розчинників (див. табл.1)

Система розчинників	Середнє значення величин R_f клофеліну	
	R_f стандартного розчину клофеліну	R_f клофеліну в модельній витяжці
I	0,47-0,49	0,46-0,49
II	0,65-0,67	0,64-0,67
III	0,61-0,63	0,61-0,64
IV	0,36-0,38	0,36-0,39
V	0,05-0,07	0,03-0,06
VI	0,30-0,32	0,29-0,32
VII	0,55-0,57	0,55-0,58

За допомогою опрацьованої нами методики хроматографії в тонкому шарі сорбенту, можна виявляти клофелін в об'єктах біологічного походження.

Межа виявлення 3 мкг клофеліну у пробі.

Висновок. Дана методика хроматографії в тонкому шарі сорбенту придатна для виявлення клофеліну в об'єктах біологічного походження і може бути використана для проведення лабораторної експрес-діагностики гострих отруєнь та для судово-токсикологічної експертизи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Riley D. Clonidine poisoning. In E-Medicine // [http: www. Emedicine.com](http://www.Emedicine.com)
2. Clonidine poisoning. [http:www.wrongdiagnosis.com / c/ clonidine_poisoning/intro. htm](http://www.wrongdiagnosis.com/clonidine_poisoning/intro.htm)
3. Недашківський С.М. Клініка, діагностика і інтенсивна терапія при отруєннях В-адреноблокаторами і клофеліном // Терапія. – 2010. – № 3 (45). – С. 33 -36.
4. Храпак, В.В. Характеристика ситуацій, які стали причиною отруєнь фармакологічними засобами // Вестник токсикологии. – 2001. – № 1. –С. 3–14.
5. Колясниченко, Л.Р. Анализ исходов лечения больных с отравлением клофелином у лиц пожилого и старческого возраста / «Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий»: тезисы Российской научной конференции, Екатеринбург, –2008. – С. 158–160.
6. Борисевич С.Н., Вергун М.О. Острые отравления клофелином и возможности их лабораторной диагностики // Здоровоохранение. – 2010. – № 2. – С.51 – 53
7. Бохан Ю.В., Чмиленко Т.С., Костюк Т.В. Ідентифікація трамадолу і клофеліну у біологічних рідинах методом тонкошарової хроматографії з

- попереднім концентруванням міцелярною екстракцією // Вопросы химии и химической технологии. -2008. -№1. – С. 9 -13.
8. Cazes J., Scott R.P.W. Chromatography Theory. – Avon, Connecticut: CRC Press, 2002. – 496 p.
9. Robert J.Flanagan,Andrew Taylor,Ian D. Watson. Fundamentals of analytical toxicology. –Chichester: John Wiley & Sons, 2007. – 504 p.
10. Адетшвили–Андгуладзе Л.В., Махарадзе Р.В. Разработка методов химико – токсикологического анализа клофелина // Georgian medical news. – 2007. – № 9 (150). – С. 46 – 51.
11. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: С англ. – В2т. – М: Мир, 1981. – Т.1. – 524с. – Т.2. – 616 с.
12. Судово – хімічне дослідження клофеліну: Інформ. лист // О.О. Маміна, В.В. Болотов, В.С. Бондар. // Київ, -2002. – 4 с.

ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОТРАВЛЕНИЙ КЛОФЕЛИНОМ

М.М. Кучер, М.М. Кучер, В.М. Ковальшын

Широкое использование клофелина вызывает нередкие случаи отравлений. Эти отравления бывают суицидальные, криминальные и бытовые. При отравлениях клофелином возникает необходимость в проведении прижизненной лабораторной диагностики (с целью оказания эффективной квалифицированной помощи пострадавшим) и посмертной диагностики (в случае смерти пострадавшего – для установления причины смерти).

Проработана нами методика хроматографии в тонком слое сорбента пригодна для прижизненной диагностики и для посмертной диагностики отравлений клофелином.

THE THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE LABORATORY DIAGNOSTICS OF POISONINGS OF CLONIDINE

M. Kucher, M. Kucher, V. Kovalyshyn

Extensive use of clonidine causes a high incidence of poisonings. These poisonings are suicidal, criminal and domestic. When poisonings of clonidine should be carried out laboratory diagnostics (in order to provide of skilled effective assistance to victims), or postmortal laboratory diagnostics (in case of death of the victim – to establish the cause of death).

Methods of chromatography in thin layer sorbent is suitable for in vivo diagnostics and for the postmortal diagnosis of clonidine poisonings.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКСИФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ И СЕРОТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Т.С. Малолеткина, М.В. Горячева, Т.Ю. Травникова

Алтайский государственный медицинский университет, г Барнаул

Разработана методика определения оксифенилалкиламинов и серотонина в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе марки «Милихром А 02». Подобраны оптимальные условия разделения исследуемых соединений в модельной смеси, состоящей из равных концентраций стандартных образцов серотонина, дофамина и адреналина фирмы «Sigma». Построенные калибровочные графики были линейны во всех интервалах исследуемых значений. Методика апробирована на образцах сыворотки крови здоровых лиц и больных с различными неврологическими синдромами поясничного остеохондроза (ПОХ). Условия определения оксифенилалкиламинов и серотонина в сыворотке крови удовлетворяют требованиям проводимого клинического исследования и могут быть использованы в дальнейшей клинической практике.

Ключевые слова: оксифенилалкаламины, серотонин, сыворотка крови, жидкостная хроматография.

Вступление. Катехоламины и их метаболиты играют важную роль в регуляции многих биохимических процессов в организме. Измерение их содержания в биологических образцах является актуальной задачей и имеет важное практическое значение для клинической диагностики различных заболеваний. Особую группу занимают заболевания нервной системы: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, алгические синдромы различной этиологии, опухоли головного и спинного мозга, ишемические и геморрагические нарушения мозгового кровообращения, интоксикационные повреждения нервной системы. При опухолевом росте катехоламинсинтезирующих клеток секреция катехоламинов увеличивается в два и более раз, это зависит от различных факторов (от локализации и размеров опухоли, от степени дифференцировки клеток и т.д.). Например, увеличение содержания дофамина в крови или в моче чаще наблюдается при злокачественных вариантах опухолей, а увеличение выброса в кровь адреналина сопровождается резким повышением артериального давления. Контроль за содержанием катехоламинов и серотонина в организме дает дополнительную диагностическую информацию, поэтому разработка доступных методик по определению этих веществ в организме является необходимой.

Существуют достаточно много работ для определения самих катехоламинов и их метаболитов в моче методом высокоэффективной

жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), однако все они реализованы с помощью флюориметрической [7,11] или электрохимической детекции [1,6,8,9,10,12,13]. В интернете описаны работы с амперометрическим детектированием или капиллярного электрофореза, а также с масс-спектрометрией. Встречаются единичные работы с использованием УФ – детекцией, но они посвящены в основном анализу метаболитов катехоламинов в моче [2,3].

Целью нашей работы явилась разработка доступной и надежной методики определения катехоламинов и серотонина в сыворотке крови методом ВЭЖХ.

Объектами исследования в нашей работе были: адреналин, дофамин и серотонин в чистом виде и в сыворотке крови больных. Исследование было проведено на базе неврологического отделения Отделенческой клинической больницы станции г. Барнаул. Обследован 81 пациент, из них мужчин – 46, женщин – 35, в возрасте от 26 до 54 лет (средний возраст – 40 лет). Всем больным проводили стандартное неврологическое и вертеброневрологическое обследование по методикам Я.Ю. Попелянского и Ф.А. Хабирова [4,5]. Из дополнительных методов обследования применялись: классическая рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, компьютерная томография (КТ) или магнитнорезонансная томография (МРТ) поясничного отдела позвоночника. По данным анамнеза, у 17 (14%) больных заболевание выявлялось впервые, у остальных – 64 (86%) – оно носило рецидивирующий характер. Провоцирующими факторами развития заболевания являлись: тяжелая физическая нагрузка (30%), переохлаждение (20%), перенесенная вирусная инфекция (8%), в большей части случаев имело место сочетание указанных факторов (42%).

В соответствии с целью исследования больные с неврологическими синдромами ПОХ были разделены на 3 группы:

1 группу составили 17 больных (14%) с синдромом люмбалгии,

2 группу – 21 пациент (17 %) с синдромом люмбоишиалгии,

3 группу – 43 больных (65 %) с пояснично-крестцовыми радикулопатиями (ПКР).

Среди них компрессия корешка L 4 определялась у 1 больного (3 %), L 5 – у 7 больных (17 %), S 1 – у 16 больных (36 %), бирадикулярный синдром (L 5, S 1) выявлялся у 19 больных (44%).

Контролем служили показатели 32 человек без неврологических проявлений ПОХ, сопоставимых по возрасту и полу.

Критериями отбора в контрольную и основные группы было исключение ИБС, гипертонической болезни, гиперлипидемии различного генеза, синдрома ускоренного СОЭ, заболеваний сосудов нижних конечностей, хронических инфекционно-вирусных и аутоиммунных заболеваний, заболевания ЖКТ и ЛОР – органов в стадии обострения. Для чего всем обследованным проведено стандартное клинико-биохимическое обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови с

определением фибриногена и протромбинового индекса, липидного спектра крови, общий анализ мочи), ЭКГ, дуплексное исследование сосудов нижних конечностей, консультация терапевта. Подбор условий для определения катехоламинов и серотонина проводился в пробах сыворотки крови 20 пациентов, отобранных методом случайной выборки из всех групп обследованных.

Исследования выполнялись на жидкостном хроматографе марки милихром А-02 с УФ – детектором. Для изучения оптимальных условий – разделения и определения исследуемых соединений, готовили 0,01% водные растворы из стандартных образцов (Sigma) адреналина гидрохлорида, дофамина гидрохлорида и серотонина гидрохлорида. В качестве неподвижной фазы использовали колонку 2329 ProntoSil 120-5C18AQ партия №1410 2,0 x 75 мм, $d_p = 5,0$ мкм. В качестве подвижной фазы использовали две системы в ингредиентном режиме: 1) 0,1% раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) и 100% раствор метанола (CH_3OH); 2) 0,1% раствор ТФУ и 100% раствор ацетонитрила (CH_3CN). Реактивы: метанол (Merck, Germany), ацетонитрил квалификации «осч» (Криотон, Санкт-Петербург). Оптимальной подвижной фазой оказалась система: 0,1% раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ-А) и 100% раствор метанола (CH_3OH -Б) в соотношениях (А:Б=50%:50%). Скорость подачи подвижной фазы была 100 мкл/мин. Результаты разделения модельной смеси представлены на рис.1 и рис.2

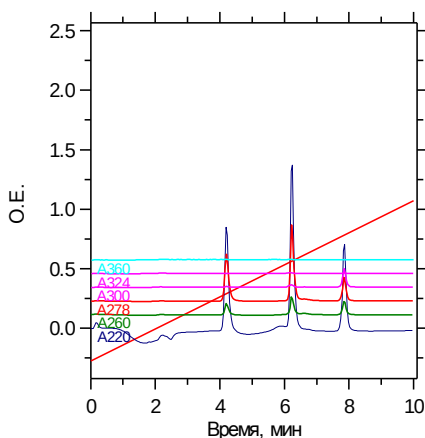


Рис.1. Хроматограмма модельной смеси: адреналин (туд.=4'); дофамин (туд.=6'); серотонин (туд.=7'8'')

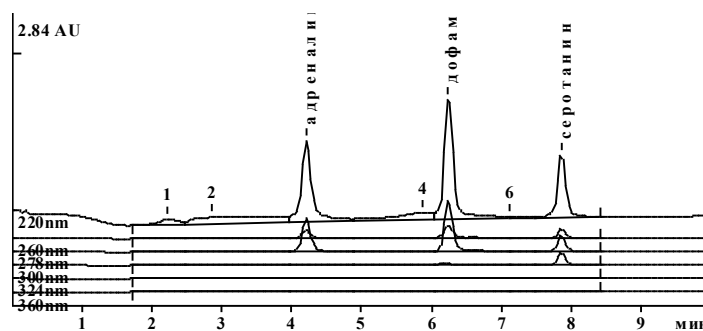


Рис.2. Хроматограмма этой же смеси, полученная в обрабатывающей программе «МультиХром»

Обрабатывающая программа была использована для определения количественного содержания исследуемых соединений.

В процессе хроматографирования были сняты спектры поглощения в УФ – области для исследуемых соединений, которые представлены на рис.3, рис.4, рис.5.

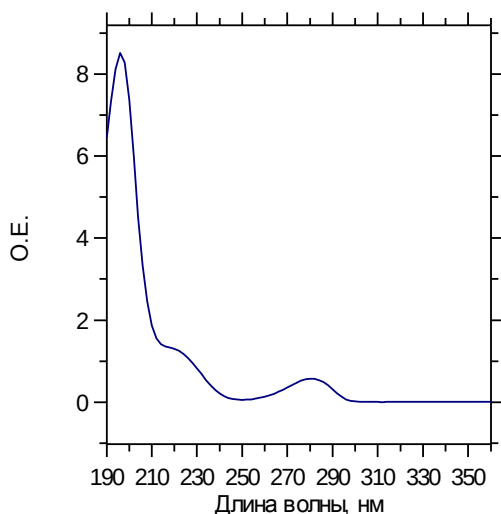


Рис.3. Спектр поглощения адреналина в УФ-области

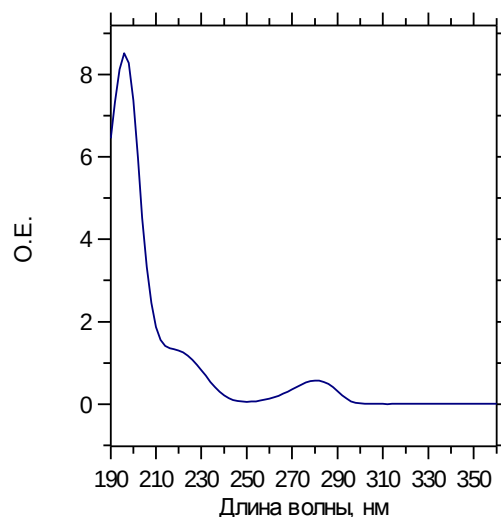


Рис.4. Спектр поглощения дофамина в УФ-области

Как видно из рисунков 3 и 4 приведенные спектры поглощения адреналина и дофамина полностью совпадают и поэтому они не могут быть рекомендованы для обнаружения этих препаратов при совместном присутствии, но поскольку при хроматографическом разделении они имеют различное время удерживания, то эти спектры снятые в процессе хроматографирования в различное время, могут быть использованы для дополнительного подтверждения их в процессе анализа. Максимум поглощения наблюдается при длине волны 273 нм. Спектр поглощения серотонина имеет иную конфигурацию кривой (рис.5) и другое время, поэтому для его идентификации можно использовать эти два показателя в отдельности. Серотонин (см.рис.5) имеет несколько максимумов поглощения при $\lambda=200\text{нм}$, $\lambda=220\text{нм}$, $\lambda=273\text{нм}$, $\lambda=300\text{нм}$. Для количественного определения всех исследуемых веществ использовали $\lambda=273\text{нм}$.

Для построения калибровочных графиков использовали растворы с содержанием веществ 0,1 мкг/мл. Графики представлены на рисунках 6, 7 и 8.

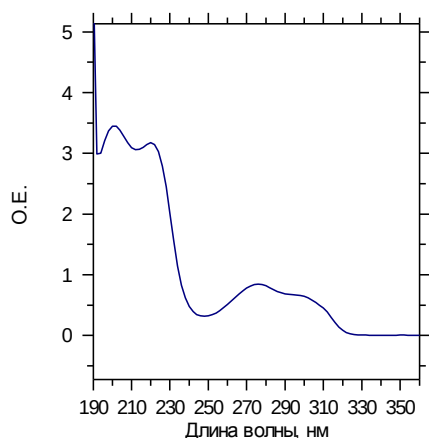


Рис.5. Спектр поглощения серотонина в УФ- области

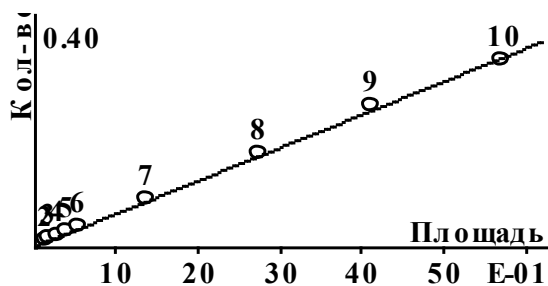


Рис. 6. Калибровочный график для количественного определения серотонина

На рис.6 представлен калибровочный график для определения серотонина в пределах концентраций от 0,004мкг до 0,16 мкг.

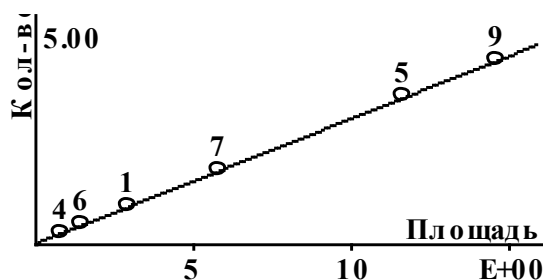


Рис. 7. Калибровочный график для определения адреналина

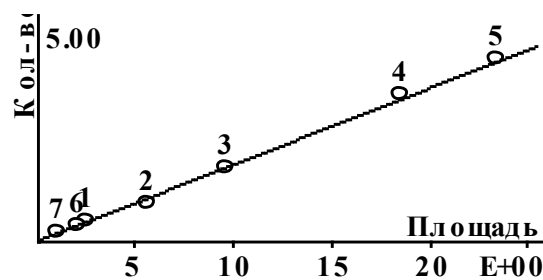


Рис.8. Калибровочный график для определения дофамина

Количественное содержание адреналина в сыворотке крови можно определять в пределах концентраций от 0,12 мкг до 2,0 мкг, а дофамина от 0,02 мкг до 2мкг.

Калибровочные графики были построены с помощью обрабатывающей программы «МультиХром» и использованы для определения исследуемых соединений в сыворотке 20 больных. Сыворотку крови получали путем термостатирования в течение 1,5 часа при 37 тепла, затем отбирали по 0,5 мл, центрифугировали при 2000об/мин в течение 10 минут и над осадочную жидкость использовали в анализе. В хроматографическую колонку вносили по 2 мкл подготовленной биопробы. Результаты определения для 20 больных в пересчете на 1л крови составили: для адреналина от 175,0мг до 463,5мг; для дофамина от 12,5 мг до 36,5мг; для серотонина от 2мг до 5,5 мг.

В заключении следует отметить, что изучены оптимальные условия для разделения оксифенилалкиламинов и серотонина в модельных смесях; построены калибровочные графики, которые могут быть использована для количественного определения исследуемых соединений в сыворотке крови. Предлагаемая методика может быть применима для анализа исследуемых веществ в сыворотке крови в дальнейшей клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилинский М.А., Латышева Т.В., Семенова Л.П. Определение катехоламинов, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в одной пробе крови. / Гилинский М.А. и др. //Клиническая лабораторная диагностика. 2007. №6. С.25-28.
2. Глаговский П.Б., Мамедов И.С., Тогузов Р.Е. Диагностическая значимость метаболитов адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в лабораторной диагностике наркоманий. / Глаговский П.Б. и др. //Клиническая лабораторная диагностика. 2010. №8. С.17-22.

3. Дутов А.А. ВЭЖХ-анализ метаболитов катехоламинов и серотонина в моче для рутинной лабораторной практики./ А.А.Дутов //Клиническая лабораторная диагностика. 2006. №2. С.18-21.
4. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2003.
5. Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. Казань 2001.
6. Gerlo E.A., Sevens C.// Clin.Chem.-1994.-Vol.40.-P.250-256.
7. Gironi A., Seghieri G., Niccolai M., Mammini P. // Clin.Chem.-1988.-Vol.34.-P.2504-2506.
8. Kinoshita Y., Yamada S., Haraguchi K. et al. // Clin.Chem.-1988.-Vol.34.-P.2228-2230.
9. Kodama K., Yamanaka K., Nakata T., Aoyama M.// Clin.Chem.-1986.-Vol.32.-P.1944-1947.
10. Soldin S.J.// Adv. Chromatogr. -1982.-Vol.20.-P.139-166.
11. Tokuda T., Tokieda T/, Anazawa A., Yoshioka M.// J. Chromatogr.-Biomed.Appl.-1990.-Vol.530.-P. 418-423.
12. Yu-Li Liu, Andrew T.A. Cheng, Herr Ren Chen, Yun-Pung P.Hsu // Biomed. Chromatogr. -2000.-Vol.14, №8.-P. 544-548.
13. Zilli M. J. Chromatogr.-Biomed.Appl.-1991.-Vol.570.-P.371-375.

ВИЗНАЧЕННЯ ОКСІФЕНІЛАЛКІЛАМІНІВ ТА СЕРОТОНІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ МЕТОДОМ ВЕРХ

Т.А. Малолеткіна, М.В. Горячева, Т.А. Травнікова

Розроблена методика визначення оксіфенілалкіламінів та серотоніну в сироватці крові методом вискоєфективної рідинної хроматографії на рідинному хроматографі марки «Міліхром А 02». Підібрано оптимальні умови поділу досліджуваних сполук в модельній суміші, що складається з рівних концентрацій стандартних зразків серотоніну, дофаміну та адреналіну фірми «Sigma». Побудовані калібрувальні графіки лінійні у всіх інтервалах досліджуваних значень. Методика апробована на зразках сироватки крові здорових осіб і хворих з різними неврологічними синдромами поперекового остеохондрозу. Умови визначення оксіфенілалкіламінів і серотоніну в сироватці крові задовольняють вимогам проведеного клінічного дослідження і можуть бути використані в подальшій клінічній практиці.

DETERMINATION OF OXYPHENILALKYLAMINE AND SEROTONIN OF BLOOD SERUM BY HELC

T. S. Maloletkina, M.V. Goryacheva, T.J. Travnikova

Technique of oxyphenilalkylamine and serotonin determination of blood serum by means of high-efficiency liquid chromatography on «Milichrom A-02» chromatograph is developed. Optimal conditions for separation of the studied compounds in model mixture composed of equal concentrations of serotonin, dopamine and adrenalin standard samples of «Sigma» firm are found out. Obtained calibration diagrams were linear in all intervals of the studied values. The technique was tested on blood serum samples in healthy people and patients having various neurological dorsolumbar syndromes. Conditions of determination of oxyphenilalkylamine and serotonin in blood serum meet the requirements of the given clinical study and can be used in clinical practice further on.

АНАЛІЗ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛИСТКІВ, ПЛОДІВ ТА КОРЕНЕВИЩ І КОРЕНІВ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО (*LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.*)

С. М. Марчишин, Н. В. Челін

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
м Тернопіль*

*Проведено дослідження якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у надземних та підземних органах *Levisticum officinale Koch.* Методом рідинної іонообмінної хроматографії за допомогою стандартних зразків амінокислот в органах любистку ідентифіковано 17 амінокислот. Кількість амінокислот у листках є найбільшою, у підземних органах – найменшою. Вміст замінних амінокислот у всіх органах рослини переважає над незамінними. Домінуючими компонентами є моноамінодикарбонові амінокислоти – глютамінова та аспарагінова, а також діаміномонокарбонова амінокислота – лізин. Встановлено, що листки і плоди любистку характеризуються високим вмістом аланіну, серину, валіну, фенілаланіну і незначними вмістом метіоніну, гістидину, цистеїну. Кореневища і корені любистку мають менший вміст амінокислот.*

Ключові слова: *любисток лікарський, амінокислоти, рідинна іонообмінна хроматографія.*

Вступ. Використання біологічно активних речовин рослинного походження, що поєднують у собі високу фізіологічну активність та полівалентний вплив на організм, не втратило своєї актуальності, а навпаки, залучає фахівців практичної і профілактичної медицини та фармації, до проведення різнобічних досліджень та впровадження рослинних препаратів у лікувальний процес.

Амінокислоти є одними з важливих комплексів біологічно активних речовин, що знаходяться у вільному стані та є структурними елементами рослинного білка [1]. Встановлено, що амінокислоти беруть участь у синтезі ферментів, алкалоїдів, флавоноїдів, стероїдних сполук, поліфенолів, вітамінів, пігментів [2, 3, 4, 5, 6].

Амінокислоти також є попередниками багатьох речовин: фенілаланін – дофаміну, норадреналіну і адреналіну [7]; триптофан – серотоніну, нікотинової кислоти [8]; гістидин – гістаміну, а також бере участь в біосинтезі карнозину [6]; аргінін бере участь в процесах вазодилатації [9].

Ряд досліджень показали високу ефективність амінокислот: глютамінова кислота бере участь в підтриманні дихання мозкових клітин, стимулює окислювальні процеси, впливає на метаболізм сірої і білої речовин мозку [5, 10]; великий інтерес проявляється до церебропротекторної дії β-аланіну як ефективного засобу для профілактики ішемічних порушень в мозку [5]; аргінін сприяє швидшому загоєнню ран, пошкоджених тканин, особливо в кістках [11]; цистеїн є запропонований як профілактичний засіб або протиотрута для запобігання деяких негативних наслідків впливу алкоголю [12]; тирозин є

ефективним в умовах стресу, холоду, втоми [13], тривалої роботи і позбавлення сну [14], використовується для покращення фізичної працездатності [15]. Стійкість рослин до несприятливих умов зростання значно підвищують такі амінокислоти як аланін, γ -аміномасляна кислота, пролін, цистеїн [1].

Метою дослідження було проаналізувати якісний склад та кількісний вміст амінокислот у листках, плодах та кореневищах і коренях любистку лікарського.

Матеріали та методи досліджень.

Матеріалом для дослідження були листки, плоди та підземні органи любистку, заготовлені з дослідних ділянок ботанічного саду Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського в 2009 – 2010 рр.

Якісний склад та кількісний вміст амінокислот визначали за допомогою амінокислотного аналізатора ААА-339 (Чехія). Умови хроматографування: стандартна скляна колонка (виробництва ЧСПС), набивка – іонообмінна смола LG-AND, автоматичне дозування проб, температурний режим 18-32 °С. Кількісну оцінку проводили за площею піків порівняно з площею піків стандартних зразків амінокислот [4].

Результати та їх обговорення.

Одержані дані вказують на наявність у надземних та підземних органах любистку лікарського до 17 амінокислот у вільному і зв'язаному стані, з яких 7 є незамінними (табл. 1).

Таблиця 1

Якісний склад та кількісний вміст незамінних амінокислот в органах любистку лікарського.

Назва амінокислоти	Листки любистку лікарського		Плоди любистку лікарського		Кореневища і корені любистку	
	У вільно-му стані	У зв'язаному стані	У вільно-му стані	У зв'язаному стані	У вільно-му стані	У зв'язаному стані
Моноаміномонокарбонові кислоти						
Валін	0,04	0,55	-	0,41	0,01	0,19
Ізолейцин	0,03	0,24	0,06	0,19	0,08	0,11
Лейцин	0,03	0,29	0,07	0,24	0,13	0,13
Метіонін	0,04	0,11	0,22	0,10	0,007	0,12
Треонін	0,05	0,31	0,02	0,20	0,01	0,11
Діаміномонокарбонові кислоти						
Лізин	0,37	0,66	0,29	0,44	0,05	0,21
Сума ациклічних амінокислот	0,56	2,16	0,66	1,58	0,29	0,87
Карбоциклічні амінокислоти						
Фенілаланін	0,14	0,32	0,05	0,37	0,07	0,12
Сума циклічних амінокислот	0,14	0,32	0,05	0,37	0,07	0,12
Сума незамінних амінокислот	0,70	2,48	0,71	1,95	0,36	0,99

Загальний вміст незамінних амінокислот є найвищий у листках любистку, в плодах їх кількість менша. Кількість незамінних амінокислот у підземних

органах любистку у 3 рази менша, ніж у листках. Вміст ациклічних незамінних амінокислот набагато перевищує вміст циклічних.

Порівняльний аналіз вмісту незамінних амінокислот вказує на домінуючу роль діаміномонокарбонової кислоти – лізину – в усіх органах любистку. Вміст моноаміномонокарбонових кислот є найменшим. У листках та плодах спостерігається мінімальна кількість метіоніну, в підземних органах – треоніну та метіоніну.

У порівнянні з незамінними, кількість замінних амінокислот також зменшується у ряду: листки > плоди > кореневища і корені (табл. 2). Вміст замінних ациклічних амінокислот, аналогічно, домінує над циклічними.

Серед проаналізованих замінних амінокислот переважаюча більшість припадає на моноамінодикарбонові кислоти – глутамінову та аспарагінову. Окрім цього, листки і плоди любистку характеризуються високим вмістом моноаміномонокарбонових кислот. Кореневища і корені відрізняються набагато меншою кількістю замінних амінокислот, незначним вмістом гліцину, а також мінімальною кількістю гетероциклічних кислот.

Отже, у листках любистку загальна кількість амінокислот є найбільшою, меншим є вміст амінокислот у плодах. Кореневища і корені любистку відрізняються найбіднішим складом амінокислот та найменшими їх кількостями у порівнянні з надземними органами рослини.

Таблиця 2

Якісний склад та кількісний вміст замінних амінокислот в листках, плодах та кореневищах і коренях любистку лікарського.

Назва амінокислоти	Листки любистку лікарського		Плоди любистку лікарського		Кореневища і корені любистку	
	У вільно-му стані	У зв'язаному стані	У вільно-му стані	У зв'язаному стані	У вільно-му стані	У зв'язаному стані
Моноаміномонокарбонові кислоти						
Аланін	0,02	0,45	-	0,32	0,04	0,17
Гліцин	0,03	0,33	-	0,34	0,01	0,14
Серин	0,15	0,45	0,17	0,24	0,03	0,18
Цистеїн	-	сліди	-	сліди	-	-
Моноамінодикарбонові амінокислоти						
Аспарагінова кислота	0,17	0,62	0,31	0,27	0,03	0,21
Глутамінова кислота	0,21	0,64	0,02	0,66	0,15	0,15
Діаміномонокарбонові кислоти						
Аргінін	0,05	0,30	0,10	0,21	0,08	0,14
Сума ациклічних амінокислот	0,63	2,79	0,60	2,04	0,34	0,99
Карбоциклічні амінокислоти						
Тирозин	0,18	0,36	0,50	0,23	0,06	0,25
Гетероциклічні кислоти						
Гістидин	-	0,09	0,03	0,09	-	0,09
Пролін	0,14	0,23	0,03	0,12	0,02	0,09
Сума циклічних амінокислот	0,32	0,68	0,56	0,44	0,08	0,43
Сума незамінних амінокислот	0,95	3,47	1,16	2,48	0,42	1,42

Висновки.

1. Вивчено амінокислотний склад у листках, плодах та кореневищах і коренях любистку лікарського, визначено їх кількісний вміст.
2. У досліджуваних об'єктах загальна кількість замінних амінокислот переважає над незамінними. Найвищий вміст амінокислот спостерігається у листках, найнижчий – у підземних органах.
3. Домінуючими амінокислотами в усіх органах рослини є глютамінова та аспарагінова кислоти, лізин.
4. Високий вміст суми амінокислот у надземних та підземних органах любистку дозволяє оцінювати якість сировини і вважати її додатковим джерелом амінокислот для одержання комплексних препаратів.

ЛІТЕРАКТУРА

1. Герасимов В. М. Амінокислотний склад ефіроолійних видів роду деревій флори України / В. М. Герасимов, О. В. Мазулін, О. М. Денисенко // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 90–92.
2. Гонтова Т. М. Амінокислотний склад трави та коренів живокосту лікарського та живокосту кавказького / Т. М. Гонтова // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 117–119.
3. Мазулін Г. В. Новий підхід до використання відомостей про вміст амінокислот у рослинах родів чебрець, материнка та майоран в наукових дослідженнях та навчальному процесі / Г. В. Мазулін, О. В. Мазулін, Н. О. Колошина // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 1. – С. 65–67.
4. Мусієнко К. С. Амінокислотний склад субстанції з листя *Ligustrum vulgare* L. / К. С. Мусієнко, В. С. Кисличенко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 19–21.
5. Шкроботько П. Ю. Аминокислотный состав подземных органов валерианы фори и валерианы бузинолистной / П. Ю. Шкроботько, Д. М. Попов, Н. С. Фурса // Фармація. – 2009. – № 7. – С. 19–23.
6. Nelson D. L. Principles of Biochemistry / D. L. Nelson, M. M. Cox – Net York : W. H. Freeman, – 2005. pp. 127, 657–677, 844, 854.
7. Nelson D. L. Lehninger, principles of biochemistry / D. L. Nelson, M. M. Cox. Worth Publishing : New York, 2000.
8. Schaechter J.D. Serotonin release varies with brain tryptophan levels / J. D. Schaechter, R. J. Wurtman // Brain Res. – № 532 (1-2). – 1990. – P. 203–210.
9. L-Arginine / H. Tapiero [and at.] // Biomedicine and Pharmacotherapy. – № 56. – 2002. – P. 439–445.
10. McEnntee W. Glutamate: its role in learning, memory and the aging brain / W. McEnntee, T. Crook // Psychopharmacology. – № 111 (4). – 1993. – P. 391–401.
11. Witte M. Arginine physiology and its implication for wound healing / M. Witte, A. Barbul // Wound Repair and Regeneration. – № 11. – 2003. – P. 419–423.

12. Sprince H. Protection against acetaldehyde toxicity in the rat by L-cysteine, thiamine and L-2-methylthiazolidine-4-carboxylic acid / H. Sprince, C. Parker, G. Smith, L. Gonzales // *Inflam. Res.* – № 4. – 1974. – P. 125–130.
13. Hao S. Separation-induced body weight loss, impairment in alternation behavior and autonomic tone: effects of tyrosine / S. Hao, Y. Avraham, O. Bonne, E. Berry // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – № 68 (2). – 2001. – P. 273–281.
14. Magill R.A. Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation / R. A. Magill, W. F. Waters, G. A. Bray, J. Volaufova [and at.] // *Nutritional Neuroscience.* – № 6. – 2003. – P. 237 – 246.
15. Mahoney C. R. Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure / C. R. Mahoney, J. Castellani, F. M. Kramer, A. Young [and at.] // *Physiology and Behavior.* – № 4. – 2007. – P. 575.

**АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ,
ПЛОДОВ ТА КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ЛЮБИСТКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО (LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.)**

С. М. Марчишин, Н. В. Челин

Проведено исследование качественного состава и количественного содержания аминокислот в надземных и подземных органах *Levisticum officinale* Koch. Методом жидкостной ионообменной хроматографии с помощью стандартных образцов аминокислот в органах любистка идентифицировано 17 аминокислот. Количество аминокислот в листьях является наибольшим, менее всего их находится в подземных органах. Содержимое заменимых аминокислот во всех органах растения преобладает над незаменимыми. Доминирующими компонентами являются моноаминодикарбоновые аминокислоты – глутаминовая и аспарагиновая, а также диаминомонокарбоновая аминокислота – лизин. Установлено, что листья и плоды любистка характеризуются высоким содержанием аланину, серина, валина, фенилаланина и незначительными количествами метионина, гистидина, цистеина. Корневища и корни любистка отличаются меньшим количеством аминокислот.

**ANALYSIS OF AMINO ACID COMPOSITION OF LEAVES,
RHIZOMES, ROOTS AND FRUITS OF LOVAGE (LEVISTICUM
OFFICINALE KOCH.)**

S.M. Marchyshyn, N.V. Chelin

The study of qualitative and quantitative composition of amino acid content in over ground and underground organs of *Levisticum officinale* Koch was conducted. 17 amino acids were identified by the method of liquid ion-exchange chromatography using standard samples of amino acids in organs of lovage. Number of amino acids in leaves is the biggest; the smallest number is in their underground organs. The content of replaceable amino acids in all plant organs dominates over irreplaceable. The dominant components are monoamine dicarboxylic amino acids – glutamic and asparaginic acid as well as diamine dicarboxylic amino acids – lysine. It was established that leaves and fruits of the lovage are characterized by a high content of alanine, serine, valine, phenylalanine and insufficient amount of methionine, histidine, cysteine. Rhizomes and roots of the lovage differ by smaller quantities of amino acids.

LD₅₀ are at the interval from 1400 mg/kg to 560 mg/kg. It is a lower of toxicity of preparation standard 5-fluorouracile in 1,49–3,73 times (LD₅₀ 5-fluorouracile is 375 mg/kg). New derivatives of N-substituted succinimides with potential biological activity, which at molecular pharmacophoric groups can be perspective in elaboration of potential anticonvulsiv drugs.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ОГЛЯД ЩОДО ВИЯВЛЕННЯ ВИПАДКІВ ТА ПРИЧИН ОТРУЄНЬ МЕТФОРМІНОМ

*С. І. Мерзлікін, В. Ю. Москаленко, І. О. Журавель
Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

У статті наведено данні інформаційного огляду щодо виявлення випадків та причин отруєнь антидіабетичним препаратом метформіном. Встановлено, що у період з 2002 по 2010 роки в різноманітних іноземних виданнях зареєстровано 778 випадків отруєнь даним лікарським засобом, серед яких 79 – з летальними наслідками. Серед причин отруєнь метформіном визначено побічні дії препарату під час лікування в терапевтичних дозах, а також суїцидальні та ненавмисні передозування в дозах від 12,5 до 85,0 г. В Україні летальних випадків отруєння метформіном не зареєстровано.

Ключові слова: *антидіабетичні препарати, цукровий діабет, побічні ефекти, отруєння, суїциди, передозування.*

Вступ. Щорічно у США реєструється біля 5 млн випадків гострих отруєнь різними хімічними речовинами, у тому числі лікарськими: 72,5 % з них складають ненавмисні, 2,5% – суїцидальні та 2 % – професійні отруєння [1]. Основною причиною отруєнь лікарськими засобами є передозування або наслідки їх побічних дій. Наприклад, від суїцидального передозування лікарськими препаратами щорічно у світі помирають біля 800 тис осіб [2]. За даними токсикологічних служб у США побічні дії комбінованих засобів є причиною госпіталізації близько 9 млн пацієнтів у рік, з яких близько 1 % помирають [3]. Отруєння найчастіше трапляються при застосуванні снодійних, седативних, психотропних, антидепресивних, знеболюючих та інших препаратів [4, 5]. Разом із тим, більшість лікарських речовин за певних умов може спричинити отруєння. Особливо це стосується фармакологічних засобів довічного призначення, наприклад, антидіабетичних.

Одним із численних таких прикладів є отруєння антидіабетичним засобом нового покоління троглітазоном, які зареєстровані у США [6]. Побічні ефекти даного препарату, а саме розвиток печінкової недостатності, спричинили 12 смертельних отруєнь серед хворих на цукровий діабет (ЦД), що стало підставою заборони виробництва троглітазону.

Метою дослідження було проведення інформаційного огляду випадків та причин отруєнь антидіабетичним препаратом метформіном стосовно обґрунтування доцільності хіміко-токсикологічного дослідження на даний лікарський засіб.

На сьогодні у світі кількість хворих на ЦД складає близько 180 млн. [7] і кожні 10 років подвоюється [8]. За прогнозами Міжнародної Федерації Діабету (IDF) до 2025 року вона може досягти від 300 до 400 млн пацієнтів [9, 10], що становитиме близько 7 % населення [11]. В Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на дану патологію [7], серед яких 88 % □ на ЦД 2 типу.

Основою терапії ЦД 2 типу є пероральні антидіабетичні засоби – похідні сульфонілсечовини [12], тiazолідиндіонів [12, 13], бігуаніду [14-19] та ін. Серед таких груп препаратів бігуаніди, а саме метформін, мають найбільш широкого застосування. У світовій медичній практиці його використовують понад 50 років [20-24]. З 2005 року за рекомендаціями IDF метформін проголошено засобом вибору для лікування ЦД 2 типу з ожирінням [14] та з 2007 року за рекомендаціями Американської Асоціації Діабету (ADA) – запропоновано єдиним препаратом для профілактики ЦД 2 типу [20]. Метформін також є основою сучасних фармакотерапевтичних схем лікування даного захворювання [24, 25].

Виробляється метформін під різноманітними торговими назвами (Глюкофаж, Сіофор, Метфогама, Формін, Новомет, Глюкомет, Діабекс, Глюкоформін, Глюкогексал, Мутигуанід, Орабет) [26] в таблетках по 500, 850, 1000 мг [27]. Відомі також комбіновані препарати метформіну з іншими цукрознижуючими лікарськими речовинами, наприклад, Глюкованс – метформін та глібенкламід [28, 29] та Авандамет – метформін та розіглітазон [30]. Дози метформіну та схему лікування підбирають індивідуально, починаючи з низької – 500 мг в день. Щотижня дозу препарату збільшують поступово на 500-850 мг. Найбільш ефективна добова терапевтична доза складає 2000-2550 мг [31].

У вітчизняній науковій літературі [27, 32, 33] побічні ефекти метформіну висвітлено у стислому вигляді. В основному це: діарея, метеоризм, нудота, блювання, металевий присмак у роті, втрата апетиту, біль у животі, лактоацидоз, порушення всмоктування вітаміну В₁₂ у кишечнику та деякі алергічні реакції, що з часом припиняються самостійно. Для зменшення або профілактики проявів побічних ефектів рекомендується зниження дози препарату [34]. В Україні випадків отруєння метформіном з летальним наслідком не зареєстровано.

У зв'язку з тим, що метформін є лікарським засобом довічного призначення [35, 36] та доступний в аптечних закладах, нами проведено огляд зарубіжних джерел літератури щодо виявлення випадків та причин отруєння даним препаратом.

Зокрема на веб-сайті FDA [www.fda.com; www.patientsville.com] побічні ефекти метформіну висвітлено більш детально. У шлунково-кишковому тракті метформін також викликає кровотечі, пептичну виразку, панкреатит [37-42] та гепатит [43]. Застосування метформіну є також причиною низки серцево-судинних захворювань [44]. З боку нервової

системи спостерігається зміна в поведінці, втрата свідомості, зниження настрою, депресія, агресія, розвиток фобій тощо. На даному веб-сайті також зазначено, що метформін може провокувати народження дітей з фізичними вадами: мікроцефалією, полідактилією, гепатомегалією, атрезією анального отвору. Застосування метформіну у третьому триместрі вагітності викликає розвиток прееклампсії та підвищує вірогідність смерті плоду [45, 46].

Одним із основних побічних ефектів метформіну є лактоацидоз [47, 48], який виникає у 3 пацієнтів зі 100000 [49-51] та характеризується підвищеним рівнем лактату в крові. У свою чергу, виникнення лактоацидозу зумовлено наслідком механізму дії метформіну. Останній затримує абсорбцію глюкози та призводить до її накопичення у кишечнику [52]. За умови кисневої недостатності глюкоза метаболізує за анаеробним шляхом з утворенням лактату, молекула якого легко проходить крізь стінки кишечника [53], а накопичення лактату в крові призводить до кислого значення рН середовища. Саме це і є причиною виникнення інших побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. Клінічні ознаки лактоацидозу неспецифічні і мають схожість із декомпенсацією ЦД чи підсиленням побічних дій метформіну [53]. Специфічними симптомами є біль у м'язах, ацидоз, спрага, порушення свідомості та кома [54-60]. У 50-80 % випадків виникнення лактоацидозу призводить до смертельного наслідку [48, 58-62]. Метформін часто викликає гіперглікемічні стани [63]. Ймовірність виникнення лактоацидозу підвищується з віком [64] та залежить від наявності ускладнень ЦД, супутніх захворювань [8, 65] та тривалості. Групою ризику є пацієнти похилого віку [64, 65].

На веб-сайті FDA та у зарубіжних наукових виданнях [42, 44, 47, 48, 54-56, 58, 63, 66-91, 92] є також повідомлення, що у період з 2002 по 2010 роки зареєстровано 778 випадків отруєнь метформіном (табл. 1).

Результати табл. 1 свідчать, що у країнах Європи зареєстровано 437 повідомлень, Північної Америки – 284, Південної Америки – 3, Азії – 38, Австралії – 14, Африки – 1. Найбільша кількість зареєстрованих отруєнь у США пояснюється перш за все доступністю до бази даних FDA, схильністю населення до ЦД та поширенням, особливо в останні роки, застосуванням метформіну. Високий показник отруєнь метформіном у країнах Європи ймовірно пов'язаний зі «старінням нації», яке обумовлене збільшенням кількості хворих на ЦД серед пацієнтів похилого віку [93, 94].

У табл. 2 наведено кількість та такі основні причини отруєнь метформіном: отруєння під час лікування (застосування препарату в терапевтичних дозах) – 711 випадків (91,5 % від загальної кількості), внаслідок ненавмисного передозування – 12 випадків (1,5 % відповідно) та внаслідок навмисного передозування (суїциди) – 55 випадків (7,1 % відповідно).

Таблиця 1

Кількість зареєстрованих випадків отруєння метформіном
у період 2002 – 2010 рр.

№ п/п	Країни	Кількість отруєнь		№ п/п	Країни	Кількість отруєнь	
		Абс.	% від загальної кількості			Абс.	% від загальної кількості
1	2	3	4	1	2	3	4
1	США	280	36	11	Індія	11	1,4
2	Великобританія	188	24,0	12	Італія	9	1,2
3	Німеччина	127	16,3	13	Тайвань	4	0,5
4	Нідерланди	44	5,6	14	Швеція	4	0,5
5	Іспанія	20	2,8	15	Канада	4	0,5
6	Китай	18	2,3	16	Австрія	4	0,5
7	Австралія	14	1,8	17	Туреччина	3	0,4
8	Данія	13	1,7	18	Швейцарія	2	0,3
9	Норвегія	12	1,5	19	Країни з 1-ним випадком*	10	2
10	Франція	11	1,4	20	Всього:	778	

* Примітка: Країни з 1-им зареєстрованим випадком отруєння: Філіпіни, Мексика, Еквадор, Польща, Фінляндія, Португалія, Туніс, Бельгія, Бразилія, Японія

Таблиця 2

Кількість та причини отруєнь метформіном

Рік	Причини отруєнь					
	Під час лікування (терапевтичні дози)		Ненавмисне передозування		Навмисне передозування	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2002	7	1,0	0	0	5	9,3
2003	1	0,1	0	0	2	3,7
2004	2	0,3	0	0	1	1,9
2006	14	2,0	0	0	5	9,3
2007	513	72,2	8	66,7	18	33,4
2008-2009	174	24,5	4	33,4	23	42,6
2010	0	0	0	0	1	1,9
Всього випадків:	711	100,0	12	100,0	55	100,0
З них смертельних	46	6,5	2	16,7	31	56,3

Аналізуючи випадки отруєнь метформіном загалом, слід зазначити, що найбільшу їх кількість зареєстровано під час застосування препарату в терапевтичних дозах, тобто як наслідки його побічних дій. Разом із тим, відсоткове співвідношення летальних суїцидальних отруєнь метформіном,

у порівнянні з летальними отруєннями внаслідок побічних дій, в 9 разів вище. Причинами здійснення суїциду у хворих на ЦД найчастіше є депресивні стани, які виникають внаслідок ускладнень захворювання та тривале застосування метформіну [95, 96]. Провокуючим фактором суїциду є також доступність препарату в аптечній мережі. За умов реєстрації загальна кількість летальних випадків отруєнь метформіном може бути значно більшою, що також стосується України.

За даними джерел літератури [66-92] та сайту FDA суїцидальна доза метформіну становила від 12,5 до 85,0 г, при цьому у потерпілих виникали симптоми тяжкого лактоацидозу: серцевий напад, аритмія, гостра серцева недостатність, недостатність багатьох органів тощо [68, 69, 73, 78, 84, 90]. Дозу метформіну, що спричинила отруєння встановлювали за кількістю знайдених порожніх блістерів [71, 97], а також за результатами рідинної хроматографії щодо кількісного вмісту метформіну у крові та сечі потерпілого [74, 80, 87, 88, 98-100].

Висновки.

1. Здійснений інформаційний огляд щодо випадків та причин отруєнь метформіном. В період з 2002 по 2010 рр. в світі зареєстровано 778 випадків отруєнь, з них 79 – летальних.
2. Визначено причини отруєння метформіном, серед яких отруєння під час лікування (терапевтичні дози), навмисне (суїциди) та ненавмисне передозування препарату в дозах 12,5 – 85,0 мг. Головний наслідок при передозуванні – розвиток лактоацидозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вергейчик Т. Х. Токсикологическая химия: учебник / Т. Х. Вергейчик; под ред. проф. Е. Н. Вергейчика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.: ил.
2. Drug poisoning. The Columbia encyclopedia, 6th edition. – Columbia University Press. – 2008.
3. Плетнёва Т. В. Токсикологическая химия: учебник для вузов / под ред. Т. В. Плетнёвой. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
4. Секреты токсикологии / [Линг Л. Дж., Кларк Р. Ф., Эрикссон Т. Б., Трестрейл Ш. Дж. Х.]; пер. с англ. – М.–СПб.: «Изд-во Бином» □ «Изд-во «Диалект», 2006. – 376 с.
5. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance system / T. L. Litovitz, W. Kleinschwartz, E. M. Caravati [et al.] // American Journal of Emergency Medicine. – 1999. – V. 17. – P. 435-480.
6. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure: Acute Liver Failure Study Group / E. J. Murphy, T. J. Davern, A. O. Shakil [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2000. – V. 45. – P. 549-553.
7. Епідеміологія цукрового діабету / [М. Д. Тронько, А. С. Ефімов, В. І. Кравченко та ін.] – К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1996. – 152 с.

8. Уильямз Г. Руководство по диабету / Г. Уильямз, Д. Пикап // – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 248 с.
9. Калашникова М. Ф. Симпозиум. Когда и как начинать комбинированную терапию СД 2 типа (консенсус ADA и EAD, 2008) / М. Ф. Калашникова, М. С. Новикова // Лечащий врач. – 2009. – № 3. – С 5-11.
10. Zimmet P. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome / P. Zimmet, D. Mc Carty, M. De Courten // Journal of Diabetes Complications. – 1997. – V. 11, № 1 – P. 60–68.
11. Бутрова С. А. Эффективность глюкофажа в профилактике СД 2 типа / С. А. Бутрова // Русский медицинский журнал – Эндокринология, социально значимые заболевания. – 2003. – Т. 11, № 27. – с.1494.
12. Valensi P. L. Производные сульфонилмочевины и кардиоваскулярный риск / P. L. Valensi, J. Verdler, G. Slama // Практикующему эндокринологу. – 2008. – Т. 5, № 17. – Ст. 10.
13. Демидова И. Ю. Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа / И. Ю. Демидова // Русский медицинский журнал – Эндокринология. – 1999. – Т. 7, № 17. – С. 2.
14. Моисеев В. С. Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз – клинические проявления метаболического синдрома X / В. С. Моисеев, А. Я. Ивлева, Ж. Д. Кобалава // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1995. – Т. 5. – С. 15–18.
15. Crofford O. B. Metformin / O. B. Crofford // The New English Journal of Medicine. – 1995. – V. 333, № 9. – P. 588-589.
16. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – 1988. – V. 37, № 12. – P. 1595–1600.
17. Аметов А. С. Метформин – основа терапии пациентов с метаболическим синдромом / А. С. Аметов, Л. В. Кондратьева // Русский медицинский журнал – Эндокринология. – 2006. – Т. 14, № 26. – с.1905.
18. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности / [В. А. Алмазов, Я. Б. Благодосклонная, Е. В. Шляхто, Е. И. Красильникова] // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71, № 10. – С. 18–22.
19. Кобалава Ж. Д. Особенности суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // Клиническая фармакология и терапия. – 1995. – Т. 4, № 3. – С. 50–51.
20. Зилов А. В. Метформин – 50 лет в клинической практике / А. В. Зилов, А. Л. Терехова // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 16-19.
21. Кондратьева Л. В. Метформин – испытание временем / Л. В. Кондратьева // Русский медицинский журнал – Эндокринология. – 2007. – Т. 15, № 27. – С. 2098.
22. Sterne J. Pharmacology and mode of action of hypoglycaemic guanidine derivatives / Campbell G. D., Oral Hypoglycaemic Agents. – London: Academic. – 1969. – P. 193-245.

23. Beckmann R. Biguanide (Experimenteller Teil) / Maske H., Oral wirksame Antidiabetika (Handbuch der experimentellen Pharmakologie). – Berlin, Germany: Springer-Verlag. – 1971. – V. 29. – P. 439-596.
24. Зилов А. В. Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2 / А. В. Зилов // Фарматека. – 2006. – № 20. – с.34-37.
25. Мамедов М. Н. Опыт применения метформина у пациентов с метаболическим синдромом без сахарного диабета / М. Н. Мамедов, О. В. Косматова // Фарматека. – 2006. – Т. 124, № 9. – С. 60-64.
26. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: 3^d edition. – London: Pharmaceutical Press, electronic version, 2005.
27. Коваленко В. Н. Компендиум 2008 – лекарственные препараты: справочник / Под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2008. – 2270 с.
28. Allavoine T. H. Efficacy of fixed combination metformine/glibenclamide in metformin failure type 2 diabetes patients / T. H. Allavoine, M. Marre // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2000. – V. 50, № 1. – P. 1368.
29. Harrigan R. A. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity and treatment / R. A. Harrigan, M. S. Nathan, P. Beattie // Annals of Emergency Medicine. – 2001. – V. 38. – P. 68.
30. Аметов А. С. Применение росиглитазона и метформина в фиксированной комбинации (Авандамет) для лечения пациентов с СД 2 типа / А. С. Аметов, Е. В. Сокарева // Русский медицинский журнал – Эндокринология. – 2007. – № 27. – С. 2082.
31. Дедов И. И. Сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Руководство для врачей. – М.: – 2003. – С. 163–167.
32. Машковский М. Д. Лекарственные средства: 15-е изд. – М.: ООО Издательство «Новая Волна», 2006. – С. 412.
33. Чумак В. Т. Довідник лікарських засобів України 2009. – Випуск 3. – Електронна версія. – 2009, Державний формуляр лікарських засобів – електронна версія. – випуск 1. – Під ред. Чумака В. Т., Мальцева В. І, Морозова А. М., Парія В. Д., Степаненко А. В.
34. Гладкий А. Медикаментозное ведение гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: единый алгоритм для начала и корректировки лечения / А. Гладкий // Здоров'я України. – 2009. – № 8. – С. 56-58.
35. Петунина Н. А. Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа / Н. А. Петунина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 8.
36. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of ADA and EAD for study of diabetes / D. M. Nathan, I. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // Diabetes care. – 2009. – V. 32, № 1. – P. 1-9.
37. Bailey C. J. Biguanides and NIDDM / C. J. Bailey // Diabetes care. – 1992. – V. 15. – P. 755.
38. Biguanides: basic aspects and clinical uses / L. S. Hermann, A. Melander, R. A. DeFronzo // International textbook of diabetes mellitus. – London, England: John Wiley. – 1997. – V. 37. – P. 841-864.

39. Metformin associated acute pancreatitis / [M. H. Ben, H. Thabet, I. Zaghoudi, M. Amamou] // *Veterinary and Human Toxicology*. – 2002. – V. 44. – P. 47-48.
40. Metformin-induced pancreatitis. A possible adverse drug effect during acute renal failure / F. L. Fimognari, A. Corsonello, R. Pastorell, R. Antonelli-Incalzi] // *Diabetes Care*. – 2006. – V. 29. – P.1183.
41. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure / S. Mallick // *Postgraduate medical journal*. – 2004. – V. 80, № 942. – P. 239-240.
42. Carnicer J. O. Pancreatitis aguda, fallo renal agudo, intoxicación por metformina y adenoma vellosa rectal / J. O. Carnicer, A. Ambrós Checa, J. Diarte de Miguel // *Medicina Intensiva*. – 2006. – V. 30. – P. 409-410.
43. Babich M. M. Metformin-induced acute hepatitis / M. M. Babich, I. Pike, M. L. Shiffman // *American Journal of Medicine*. – 1998. – V. 104. – P. 490-492.
44. Lactate-buffered dialysis in cardiogenic shock associated with severe combined lactic acidosis / [M. Balik, P. Waldauf, K. Glocknerova, D. Kusova] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2008. – V. 1, № 2. – P. 103-105.
45. Kovo M. Carrier-mediated transport of metformin across the human placenta determined by using the ex vivo perfusion of the placental cotyledon model / M. Kovo // *Prenatal Diagnosis*. – 2008. – V. 28, № 6. – P. 544-548.
46. Hellmuth E. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies / E. Hellmuth, P. Damm, L. Molsted-Pedersen // *Diabetic Medicine*. – 2000. – V. 17, № 7. – P. 507-511.
47. Reeker W. Metformin-induced lactic acidosis / W. Reeker, G. Schneider, N. Felgenhauer // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 2000. – V. 125. – P. 249-251.
48. Misbin R. I. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin / R. I. Misbin, L. Green, B. V. Stadel // *The New English Journal of Medicine*. – 1998. – V. 338. – P. 265-266.
49. Bailey C. J. Treatment – metformin / C. J. Bailey, M. Nattrass // *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1988. – V. 2. – P. 455-476.
50. Lebacqz E. G. Metformin and lactic acidosis / E. G. Lebacqz, A. Tirzmalis // *Lancet*. – 1972. – V. 1. – P. 314-315.
51. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit / [N. Peters, N. Jay, D. Barraud, A. Cravoisy] // *Critical Care*. – 2008. – V. 12, № 6. – P. 134.
52. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis / J. D. Lalau, C. Lacroix, P. Compagnon [et al.] // *Diabetes Care*. – 1995. – V. 18, № 6. – P. 779-784.
53. Демидова И. Ю. Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение / И. Ю. Демидова, Н. Г. Игнатова, И. М. Рейдис // *Реферативный сборник: Выпуск клиническая эндокринология*. – 1998, С.3-27.
54. Carnicer J. O. Overdose of metformin secondary to acute renal insufficiency: a report of six cases / J. O. Carnicer // *Medicina Intensiva*. – 2007. – V. 31, № 9. – P. 521-525.
55. Severe lactic acidosis due to metformin therapy in a patient with contraindications for metformin / [E. J. Houwerzijl, W. J. Snoek, M. van Haastert, N. D. Holman] // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. – 2000. – V. 144. – P. 1923-1926.

56. Heaney D. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose / D. Heaney, A. Majid, B. Junor // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1997. – V. 12. – P. 1046-1047.
57. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study / [N. Kamber, W. A. Davis, D. G. Bruce, T. M. Davis] // *The Medical Journal of Australia*. – 2008. – V. 188, № 8. – P. 446-449.
58. Holanda P. Severe lactic acidosis associated to metformin intoxication / P. Holanda // *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*. – 2007. – V. 22, № 1. – P. 124-125.
59. Brown J. B. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes / J. B. Brown, K. Pedula, J. Brassily // *Diabetes Care*. – 1998. – V. 21. – P. 1659-1663.
60. Luft D. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics / D. Luft, R. M. Schmulling, M. Eggstein // *Diabetologia*. – 1978. – V. 14, № 2. – P. 75-87.
61. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus / [S. Salpeter, E. Greyber, G. Pasternak, E. Salpeter] // *Cochrane database of systematic reviews (Online)* Oxford, England: Update Software. – 2006, № 1.
62. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus / [S. Salpeter, E. Greyber, G. Pasternak, E. Salpeter] // *The Cochrane Library (serial online)*. Oxford, England: Update Software. – 2002. – № 2.
63. Suchard J. R. Fatal metformin overdose presenting with progressive hyperglycemia / J. R. Suchard, A. Grotsky // *Western Journal of Emergency Medicine*. – 2008. – V. 9, № 3. – P. 8.
64. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения / М.В. Шестакова // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 10.
65. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. – ABC of Diabetes / М. И. Балаболкин, П. Дж. Уоткинс // — 2. — Москва: Бином. – 2006. — 134 с.
66. Barrueto F. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose / F. Barrueto, W. J. Meggs, M. J. Barchman // *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology*. – 2002. – V. 40. – P. 177-180.
67. Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes / G. Belcher, C. Lambert, G. Edwards [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – V. 70, № 1. – P. 53 – 62.
68. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review / [C. T. Chang, Y. C. Chen, J. T. Fang, C. C. Huang] // *Journal of Nephrology*. – 2002. – V. 15, № 4. – P. 398-402.
69. High anion gap metabolic acidosis in suicide: Don't forget metformin intoxication-two patients' experiences / [C. T. Chang, Y. C. Chen, J. T. Fang, C. C. Huang] // *Renal failure*. – 2002. – V. 24, № 5. – P. 671-675.
70. De Pont A. C. Fatal autointoxication with metformin / A. C. De Pont // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. – 2007. – V. 151, № 17. – P. 981-984.
71. Falchek J. Case history acute renal failure induced by metformin overdose in suicide / J. Falchek, C. M. Stork // *Toxicology Letter The CNYPCC*. – 2000. – V. 5, № 2.

72. Forrester M. B. Adult metformin ingestions reported to Texas poison control centers, 2000-2006 / M. B. Forrester // *Human & experimental toxicology*. – 2008. – V. 27, № 7. – P. 575-583.
73. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose / [M. Galea, N. Jelacin, K. Bramham, J. White] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2007. – V. 98, № 2. – P. 213-215.
74. Gambaro V. A case of fatal intoxication from metformin / V. Gambaro // *Journal of forensic sciences*. – 2007. – V. 52, № 4. – P. 988-991.
75. Gan S. C. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature / S. C. Gan, A. Arieff, R. G. Pearl // *Archives of Internal Medicine*. – 1992. – V. 152, № 11. – P. 2333-2336.
76. Survival following a metformin overdose of 63 g: a case report / [S. Gjedde, A. Christiansen, S. B. Pedersen, J. Rungby] // *Pharmacology & Toxicology*. – 2003. – V. 93, № 2. – P. 98-99.
77. Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalization / B. Harvey, C. Hickman, G. Hinson [et al.] // *Pediatric Critical Care Med*. – 2005. – V. 6, № 5. – P. 598-601.
78. Type 2 diabetes mellitus with lactic acidosis and acute renal failure induced by metformin overdose in suicide / [I. Hiroshi, Y. Ono, H. Ito, T. Endo] // *Journal of the Japan Diabetic Society*. – 2004. – V. 47, № 6. – P. 439-445.
79. Lalau J. D. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetic treated by metformin: a study of metformin elimination / J. D. Lalau, M. Andrejak, P. Moriniere // *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy & Toxicology*. – 1989. – V. 27, № 6. – P. 285-288.
80. CASE REPORT: Analysis of metformin in antemortem serum and postmortem specimens by a novel HPLC method and application to an intoxication case / [K. A. Moore, B. Levine, J. M. Titus, D. R. Fowler] // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2003. – V. 27, № 8. – P. 592-594.
81. A fatal case of metformin poisoning / P.A. Nisse, M. Mathieu-Nolf, M. Deveau [et al.] // *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology*. – 2003. – V. 41, № 7. – P. 1035-1036.
82. Metformin-associated lactic acidosis remains a serious complication of metformin therapy / J. C. Orban, C. Giunti, J. Levraut [et al.] // *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. – 2003. – V. 22, № 5. – P. 461-465.
83. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis / [U. Panzer, S. Kluge, G. Kreyman, G. Wolf] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2004. – V. 19, № 8. – P. 2157-2158.
84. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin / [Y. F. Peter, F. Guo Leroy, S. J. Storsleyand, N. Finkle] // *Seminars in Dialysis*. – 2006. – V. 19, № 1. – P. 80-83.
85. Toxicology case of the month: oral hypoglycaemic overdose / [J. Soderstrom, L. Murray, F. F. Daly, M. Little] // *Emergency Medicine Journal*. – 2006. – V. 23, № 7. – P. 565-567.

86. Spiller H. A. Multicenter case series of adult metformin ingestion. (abstract) & Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. (abstract) / H. A. Spiller // *Journal of Toxicology. – Clinical Toxicology.* – 1999. – V. 37. – P. 639-640.
87. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose / H. A. Spiller, F. Barrueto, W. J. Meggs [et al.] // *The Annals of pharmacotherapy.* – 2004. – V. 38, № 5. – P. 776-780.
88. Spiller H. A. Toxic effects from metformin exposure / H. A. Spiller, D. A. Quadrani // *The Annals of pharmacotherapy.* – 2004. – V. 38, № 5. – P. 776-80.
89. The management of metformin overdose / [K. F. Teale, A. Devine, H. Stewart, N. J. Harper] // *Anaesthesia.* – 1998. – V. 53, № 7. – P. 698-701.
90. Metformin-associated lactic acidosis in a pregnant patient / Yu-Cheng Hong, Ciaran P. O'Boyle, I-Chuan Chen [et al.] // *Gynecologic & Obstetric Investigation.* – 2008. – V. 66, № 2. – P. 138-141.
91. von Mach M. A. Experiences of a poison center with metformin-associated lactic acidosis / M. A. von Mach, O. Sauer, L. S. Weilemann // *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes.* – 2004. – V. 112, № 4. – P. 187-190.
92. The MALAdy of metformin poisoning: is CVVH the cure? / [A. M. Arroya, T. Walroth, J. Mowry, L. Kao] // *American Journal of Therapeutics.* – 2010. – V. 17, № 1. – P. 96-100
93. United Nations Economic Commission for Europe. The World Factbook 2009. Washington, DC: Central Intelligence Agency, 2009. – <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html>
94. Sinclair A.J., Finucane P. Diabetes in old age. – 2nd ed., J.Wiley & Sons Ltd. 2001.
95. Сахарный диабет и депрессивные расстройства / [М. Б. Анциферов, М. Ю. Дробижев, Т. А. Захарчук, О. Г. Мельникова] // *Русский медицинский журнал – Эндокринология – социально-значимые заболевания.* – 2003. – Т. 11, № 27. – С.1480.
96. Glycemic control and major depression in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / [De Groot M., Jacobson A. M., Samson J. A., G. Welch] // *Journal of Psychosomatic Research.* – 1999. – V. 46, № 5. – P. 425–435.
97. Spiller H. A. Management of antidiabetic agents in overdose / H. A. Spiller // *Drug Safety.* – 1998. – V. 19. – P. 411-424.
98. Randall C. B. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. – California, Foster City: Chemical Toxicological Institute. – Biomedical Publications, 2004. – 7th edition. – P. 677-678.
99. Vesterquist O. Determination of metformin in plasma by high-performance liquid chromatography after ultrafiltration / O. Vesterquist, F. Nabbie, B. Swanson // *Journal of Chromatography B.* – 1998. – № 716. – P. 299-304.
100. Rapid and simple high-performance liquid chromatographic assay for the determination of metformin in human plasma and breast milk / M. Zhang, G. A. Moore, M. Lever [et al.] // *Journal of Chromatography B.* – 2002. – № 766. – P. 175-179.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ОБЗОР СЛУЧАЕВ И ПРИЧИН ОТРАВЛЕНИЙ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ МЕТФОРМИНОМ

С. И. Мерзликин, В. Ю. Москаленко, И. А. Журавель

В статье приведены данные информационного обзора случаев и причин отравлений антидиабетическим препаратом метформином. Установлено, что в период с 2002 по 2010 гг. различными зарубежными источниками зарегистрировано 778 случаев отравлений данным лекарственным средством, среди которых 79 – с летальным исходом. Среди причин отравлений метформином определены побочные действия препарата во время лечения в терапевтических дозах, а также суицидальные и случайные передозировки в дозах от 12,5 до 85,0 г. В Украине летальных случаев отравления метформином не зарегистрировано.

THE INFORMATIVE REVIEW OF CASES AND REASONS OF POISONING WITH ANTIDIABETIC DRUG METFORMIN

S. I. Merzlikin, V. Y. Moskalenko, I. O. Zhuravel`

Datas of an informative review concerning cases and reasons of poisoning with antidiabetic drug metformin have been represented in the article. It was established, that 778 cases of poisoning with metformin were submitted by different foreign sources from the year 2002 to 2010. Besides 79 cases of deaths were registered among them. In addition, among reasons of poisoning with metformin were determined side effects of this drug during the treatment in therapeutic doses and suicidal and accidental overdose with metformin in doses from 12,5 to 85,0 g. There were no fatal cases of poisoning with metformin, which were registered in Ukraine.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА РЕЖИМУ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ШКОЛЯРІВ МОЛОДШИХ КЛАСІВ У ЗАГАЛЬНООСВІТНЬОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ

Н.В. Москвяк

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

Оптимальний перебіг процесу адаптації молодших школярів потребує раціонального розподілу різних видів активної діяльності та відпочинку упродовж доби. Аналіз режиму життєдіяльності молодших школярів проведено на підставі даних анкетування школярів. За результатами дослідження встановлено, що переважають пасивні форми відпочинку, зменшена тривалість перебування на свіжому повітрі, час виконання домашніх завдань у дітей, котрі приступили до систематичних занять у загальноосвітньому навчальному закладі у віці 6-ти років удвічі перевищує встановлений норматив. Виявлені нами порушення у режимі життєдіяльності молодших школярів здатні негативно впливати на формування адаптації. Саме тому, необхідно посилити контроль за станом здоров'я учнів та організацією навчальної діяльності у школі, а також запровадити ефективні заходи, спрямовані на оптимізацію режиму життєдіяльності.

Ключові слова: *режим життєдіяльності, гігієнічна оцінка, молодші школярі.*

Вступ. Сучасні умови навчання учнів молодшого шкільного віку супроводжуються надмірними навчальними навантаженнями, недостатньою руховою активністю, порушеннями режиму дня. Усе зазначене має несприятливий вплив на дитячий організм, який інтенсивно росте та розвивається [1]. Пріоритетне значення у розвитку захворювань в дітей має екологічний чинник (до 30,0%). При цьому на забруднення довкілля припадає 20,0% і на природно – кліматичні умови 10,0%. У свою чергу, фактор внутрішньошкільного середовища визначає 12,5% захворюваності при вступі до школи, а на момент закінчення – 20,7%, тобто його значення зростає майже удвічі. Соціально – гігієнічний фактор визначає 27,5% захворюваності на початку навчання, а наприкінці – питома вага даного чинника знижується й становить 13,9% [2]. Умови виховання та навчання у загальноосвітньому навчальному закладі є власне тим середовищем, у якому молодші школярі вимушені знаходитись упродовж тривалого часу. Тому, серед чинників ризику, що формують перед та патологічні стани у дітей та підлітків важливе місце посідають різноманітні аспекти режиму дня. Це обумовлює доцільність та необхідність вивчення та оцінки організації повсякденної діяльності

молодших школярів. З урахуванням певних соціально – гігієнічних чинників [3,4]. Завдяки раціонально побудованому режиму дня створюються умов, що забезпечують високий рівень працездатності школярів, попереджають виникнення втоми та обумовлюють профілактику "шкільних" захворювань [5].

Мета нашого дослідження передбачала визначення особливостей добового режиму дня учнів з урахуванням віку початку систематичних занять у школі, як суттєвих факторів процесу пристосування життєдіяльності організму дітей до функціонування в умовах навчального закладу.

Матеріали та методи. При дослідженні організації життєдіяльності та навчального процесу молодших школярів використано власну анкету, розроблену спеціально для батьків, до якої входили питання стосовно соціального статусу сім'ї, дотримання режиму дня, успіхів у навчанні, індивідуальних уподобань дитини, проведення дозвілля, прищеплення навичок здорового способу життя. Анкетування було охоплено 200 учнів третіх класів загальноосвітніх навчальних закладів м. Львова.

Результати та їхнє обговорення.

За результатами вивчення режиму життєдіяльності дітей молодшого шкільного віку встановлено, що у середньому 67% школярів відвідували дитячий дошкільний заклад. За соціальним станом переважають сім'ї, у яких мати є службовцем, а батько має робітничу професію. У кожній віковій групі не працює 25,0% матерів. У 10,7% сімей 6-ти річних дітей батько із сім'єю не проживає. За чисельністю домінують сім'ї, що складаються із чотирьох осіб (табл. 1).

Обрані для спостереження загальноосвітні навчальні заклади зручно розташовані стосовно житлових кварталів, тому у більшості випадків діти обох вікових груп дістаються до школи пішки упродовж 10-15 хвилин. У віковій групі дітей, що розпочали навчання із 6-ти років (на час обстеження досягли 9 років) це 92,8% осіб, а серед тих хто вчиться із 7-ми років (на час обстеження досягли 10 років) відповідно 91,7%. Тільки в окремих випадках учні користуються транспортом, тривалість проїзду у якому до місця навчання не перевищує 10 хвилин. Усі обстежені молодші школярі забезпечені вдома окремим впорядкованим місцем для занять. Навчальний процес, в обстежених нами школах, передбачає проведення уроків у третьому класі у другу зміну, тому діти не відвідують заняття продовженої групи. Серед улюблених предметів у віковій групі 6-ти річних школярів названо математику (14,3%), українську мову (3,6%) та співи (7,1 %); 75,% учнів не визначилось зі статусом навчальних дисциплін. Школярам 7-ми років найбільше подобаються англійська мова (3,0 %), математика та хореографія (по 5,0 % кожна дисципліна), трудове навчання (16,7 %); не дали відповіді 61,5 % респондентів.

Таблиця 1

Зіставлення складових елементів режиму життєдіяльності молодших школярів різних вікових груп у третьому класі

Елемент режиму	Характеристика	6 років*		7 років*	
		Абс	%	Абс	%
1	2	3	4	5	6
Тривалість нічного сну (години)	8	0	0	0	0
	9	100	71,4	45	75,0
	10	40	28,6	15	25,0
Ранкова гімнастика	так	43	30,7	23	38,3
	ні	97	69,3	37	61,7
Загартовуючі процедури	так	60	42,8	20	33,3
	ні	80	57,2	40	66,7
Тривалість дороги до школи	Пішки до 15 хв	130	92,8	55	91,7
	Транспортом до 10 хв	10	7,2	5	8,3
Навчальна зміна	Перша	140	100,0	60	100,0
	друга	0	0	0	0
Група продовженого дня	Відвідує	0	0	0	0
	Не відвідує	140	100,0	60	100,0
Додаткові заняття	Займається	22	15,7	0	0
	Не займається	118	84,3	0	0
Заняття спортом (2-3 рази на тиждень)	Займається	5	3,6	15	25,0
	Не займається	135	96,4	35	75,0
Заняття музикою танцями (2-3 рази на тиждень)	Займається	35	25,0	1	1,7
	Не займається	105	75,0	59	98,3
Тривалість приготування домашніх завдань (години)	1-2	63	45,0	30	50,0
	>2	77	55,0	30	50,0
Відвідування бібліотеки	Відвідує	110	78,6	60	100,0
	Не відвідує	30	21,4	0	
Самостійне читання художньої літератури	Читає	55	39,3	37	61,7
	Не читає	85	60,7	23	38,3
Робота на комп'ютері (години)	0,5- 1	42	30,0	15	25,0
	> 1	18	12,8	32	53,3
	Не працюють	80	57,2	13	21,7
Перегляд телебачення (години)	1-2	53	37,8	27	45,0
	> 2	87	62,2	33	55,0
Перебування на свіжому повітрі (години)	0,5- 1,0	55	39,3	34	56,7
	1- 2	65	46,4	19	31,7
	> 2	20	14,3	7	11,6
Кратність харчування (рази на день)	3	115	82,2	44	73,3
	4	25	17,8	16	26,7

Примітка. * Вік дітей при вступі до школи

На виконання домашніх завдань учні 6-ти років затрачають дещо більше часу у порівнянні зі своїми однокласниками семирічного віку : по 2 години займається 55,0% дітей, що є на 5,0% більше від показника старшої на рік вікової групи і майже удвічі перевищує належний для третьокласників норматив (1година 10 хвилин) [6]. Незначна частка школярів займається додатково: це тільки 15,7% учнів 6-ти річного віку з математики та англійської мови. При вивченні структури дозвілля молодших школярів у загальноосвітньому закладі виявлено, що заняття спортом (2-3 рази на тиждень) у своєму режимі дня вказали тільки 3,6% дітей 6-ти років та 25,0% з 7-ми річного контингенту. Музикою займається 14,3% учнів 6-ти річного віку, танцями 10,7% з них, а також 1,7% 7-ми річних. Послугами шкільної бібліотеки користуються усі учні 7-ми років та 78,6% 6-ти років. Поряд з тим, ствердну відповідь щодо читання художньої літератури дали тільки 61,7% та 39,3% опитаних у кожній з вікових груп відповідно.

Стосовно диференціації днів тижня за ступенем важкості молодші школярі обох вікових груп на перше місце поставили понеділок, а на друге та третє місця вівторок та середу відповідно. Найлегшим днем тижня учні вважають четвер.

Важливим чинником, що сприяє формуванню здорового способу життя є перебування на свіжому повітрі [5]. У значної частки школярів (39,3 % 6-ти річних та 56,7 % 7-ми річних) тривалість щоденної прогулянки у навчальний день не перевищує 0,5-1,0 год., що не відповідає рекомендованому з гігієнічних позицій показнику [7]. При зіставленні з інформацією за перший клас нами встановлено, що частка прогулянок у режимі життєдіяльності має тенденцію до зменшення. Дозвілля учнів у більшості випадків носить пасивний характер. Перегляд телепередач вище від нормованого часу є характерним для 60,0% школярів. Час щоденної роботи на комп'ютері не перевищує 0,5-1,0 години. Цей вид діяльності вказали у своїх відповідях 30,0% учнів 6-ти років та 50,0% 7-ми річних. Тривалість сну відповідає гігієнічним рекомендаціям і становить 9 годин у 71,4 % учнів 6-ти років та 75,0 % у 7-ми років. Решта учнів вказаних вікових груп спить на 1 годину більше, оскільки заняття у них розпочинаються о 12 годині. Переважна більшість молодших школярів (82,2% 6-ти річних та 73,3% 7-ми річних) харчується тричі на день. Очевидно це обумовлене тим, що заняття на третьому році навчання проводяться у другу навчальну зміну і не всі діти отримують другий сніданок або підвечірок.

Рухова активність знижена у більшості учнів. Третина дітей обох вікових груп (30,7% серед 6-ти річних та 38,3% серед 7-ми річних) не виконує щоденну ранкову фізичну гімнастику. Загартовуючі процедури є необхідним елементом режиму дня у 42,8% 6-ти річних дітей, а також у 33,3% 7-ми річних відповідно.

За результатами аналізу характеру скарг учнів у першому класі нами було встановлено більшу вразливість дітей, що розпочали навчання з 6-ти

років (табл. 2). Скарги мали ситуаційно обумовлений характер, тобто були спричинені навчальними чинниками і у більшості випадків являли собою легкі зміни нервово-психічного здоров'я (головний біль, поганий апетит, втому). Позитивним є те, що у третьому класі усі респонденти дали добру оцінку своєму самопочуттю та настрою, а також відмітили швидке засинання та спокійний характер сну.

Таблиця 2

Скарги дітей 6-7 років у першому класі, %

Вік дітей*	6 років	7 років
Характер скарг		
Головний біль	9,8±1,9	5,1±1,6
Втома	5,3±1,5	10,0±2,2
Поганий апетит	4,5±1,4	3,9±1,4
Страх	4,1±1,3	1,1±0,8
Інші	6,3±1,6	7,3±1,9
Скарги відсутні	70,0±3,1	72,6±3,3

Примітка. * Вік дітей при поступленні до школи

Висновки. Отже, проаналізований режим життєдіяльності школярів не вважається оптимальним і не сприяє збереженню здоров'я учнів (переважають пасивні форми відпочинку, зменшена тривалість перебування на свіжому повітрі). Більші затрати часу на виконання домашніх завдань школярами 6-ти років свідчить про нижчий рівень їхньої адаптованості до систематичного навчання у порівнянні із старшою на рік віковою групою та незрілість функціонального стану. Саме тому, обстежуваний нами контингент школярів потребує посилення контролю за станом здоров'я та організацією процесу навчання, а також запровадження дієвих заходів, спрямованих на оптимізацію режиму життєдіяльності

ЛІТЕРАТУРА

1. Камаев И. А. Социально – гигиенические особенности организации учебного процесса и режима дня старшекласников лицеев / И.А. Камаев, Л. И Павлычева, О. Л. Васильева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2003. – № 5.–С. 45-46.
2. Кучма В. Р. Медико-профилактические основы обучения и воспитания детей: Руководство для медицинских, педагогических работников и СЭС / В. Р. Кучма. – М.: Медицина, изд. группа ГЭОТАР, 2005. – 528 с.
3. Ст. Шпагенберг, Боева Б. Воздействие факторов учебной среды и обучения на состояние здоровья учеников / Ст. Шпагенберг, Б. Боева // Гигиена и санитария. – 2003. – № 5. – С. 50-53.
4. Саломонова Ф.И. Социально – гигиенические условия проживания детей школьного возраста г. Ташкента / Ф.И. Саломонова // Педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 137-139.

5. Даниленко Г. М. Соціально – гігієнічні особливості адаптації дітей до основної школи / Г. М. Даниленко, Л. І. Пономарьова, Т. В. Пересипкіна // Гігієна населених місць : зб. наук. праць – К., 2007. – Вип.. 49. – С. 339 – 341.
6. Державні санітарні правила і норми влаштування, утримання загальноосвітніх навчальних закладів та організації навчально-виховного процесу : ДСанПіН 5.5.2.008 – 01 // Нормативно- директивні документи. – К., 2001. – 45 с.
7. Кочерга О. Порушення психогігієнічних основ навчального процесу / О. Кочерга, О. Васильєв // Психолог. – 2003. – № 42 . – С. 17.– 24.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЖИМА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ШКОЛЬНИКОВ МЛАДШИХ КЛАССОВ В ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ УЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Н.В. Москвяк

Оптимальное течение процесса адаптации школьников требует рационального распределения различных видов активной деятельности и отдыха в течение суток. Анализ режима жизнедеятельности проведен на основании данных анкетирования. В соответствии с результатами исследования выявлено преобладание пассивных форм отдыха, уменьшение длительности пребывания на свежем воздухе, у детей, приступивших к систематическим занятиям в общеобразовательном учреждении в 6 лет, время приготовления домашних заданий вдвое превышает гигиенический норматив. Установленные нарушения режима жизнедеятельности младших школьников, способны отрицательно воздействовать на формирование адаптации. Именно поэтому, необходимо усилить контроль за состоянием здоровья учащихся и организацией учебной деятельности в школе, а также внедрить эффективные мероприятия, направленные на оптимизацию режима жизнедеятельности.

HYGIENIC ESTIMATION OF VITAL ACTIVITY REGIME OF CHILDREN IN PRIMERY SCHOOL IN GENERAL EDUCATION ESTABLISHMENT

N. V. Moskvjak

Optimal adaptation's process of children in primary school needs rational distributing of different types of activity and rest during a day. According to analysis of children's life activity question naireheve been made the next conclusion: children (6 years old) which studies in general educational establishment have passives of rest prevail, decreasing duration on fresh air, time of the homework exceeds the norm. Violations of the mode of life- activity and negative influence on adaptation were exposure.

For this reason necessary to strength encontrol after the state of children healthe and by organization of educational activity at school and make measures directed on optimization of the mode of life activity.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГОСТРОГО БРОНХІТУ ТА ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

С.Л. Няньковський, Ю.Б. Кузьмінов

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

За результатами комплексного обстеження 177 дітей першого року життя, хворих на гострий бронхіт та позалікарняну пневмонію, здійснено порівняльну оцінку основних симптомів та клінічних проявів у двох вікових групах 1-6 і 7-12 місяців.

Ключові слова: діти першого року життя, гострий бронхіт, позалікарняна пневмонія.

Бронхолегеневі захворювання у дітей є однією з актуальних проблем у педіатрії. Це пов'язано з високим ризиком серйозних ускладнень, істотним відсотком у структурі дитячої смертності, особливо серед дітей раннього віку [1, 2]. Структура цієї патології різноманітна і включає гострі, рецидивні та хронічні захворювання респіраторної системи. Найбільш поширеними формами бронхолегеневої патології, особливо в дітей першого року життя, є гострий (простий) бронхіт та позалікарняна пневмонія [3, 4, 5].

Проведено комплексне обстеження 177 дітей у віці від одного до 12 місяців, які перебували на лікуванні в І педіатричному відділенні міської дитячої лікарні м. Львова в період з 2005 до 2010 рр. з приводу гострого бронхіту (ГБ -91 дитина) та позалікарняної пневмонії (ПП – 86 дітей). Беручи до уваги вікові клініко-імунологічні особливості перебігу захворювань органів дихання у дітей, у першій групі (ГБ) виділено 2 підгрупи. До першої увійшло 49 дітей у віці від 1 до 6 міс., до другої – 42 дитини у віці від 7 до 12 міс. Аналогічний поділ був проведений у другій групі дітей (ПП): 3 підгрупу склали 39 дітей у віці від 1 до 6 міс., 4 підгрупу – 47 дітей у віці від 7 до 12 міс.

Верифікацію діагнозів гострого бронхіту і пневмонії проведено із застосуванням анамнестичних даних, показників об'єктивного й параклінічного обстеження згідно з критеріями, наведеними в класифікації найбільш розповсюджених неспецифічних бронхолегеневих захворювань, прийнятій на Пленумі педіатрів України (Київ, 1998). При виконанні роботи застосовано загальні клінічні методи та імунологічні дослідження.

Порівняльною оцінкою клініко-параклінічних проявів ГБ та ПП встановлено, що предиктором цих захворювань у дітей першого року життя виступає непродуктивний кашель. На відміну від ГБ при ПП кашель був поєднаний з помірною лихоманкою та задишкою, які реєструвалися відповідно у 80,54 % і 66,66 % дітей віком 1-6 міс. та в 90,7% і 68,08%

дітей віком 7-12 міс. У більшості хворих з ГБ температурний показник був у межах норми, кількість пацієнтів із задишкою була значно меншою (1-6 міс. – 30,61 %, 7-12 міс. – 40,47 %), і вона мала переважно інспіраторний характер. При ПП задишка мала експіраторний або змішаний характер.

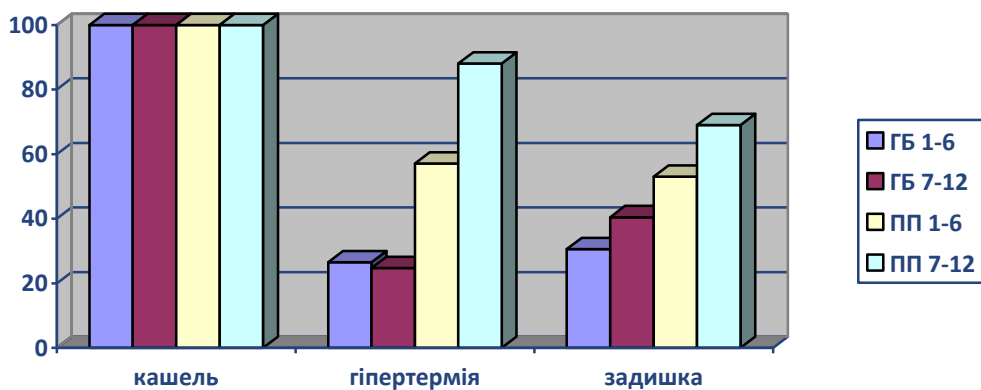


Рис. 1. Порівняльна оцінка основних скарг у дітей першого року життя, хворих на ГБ та ПП.

Достовірної різниці в паритеті між групами стосовно катаральних симптомів не зафіксовано.

Блідість шкіри спостерігалася в усіх хворих, а мармуровість і періоральний ціаноз – при ПП.

Аускультативно у дітей обох груп спостереження відзначалось жорстке дихання; при ГБ – послаблене, з прослухуванням переважно сухих хрипів; при ПП прослуховувались множинні різнокаліберні, переважно дрібнопухирчасті хрипи, причому в акті дихання брала участь допоміжна мускулатура.

При перкусії над легеньми у дітей, хворих на ГБ, спостерігався ясний легеневий звук, із коробковим відтінком – у 20-40 % пацієнтів залежно від віку. У 100 % дітей, хворих на ПП, визначено асиметрію і вкорочення перкуторного звуку.

Дані рентгенологічного дослідження засвідчують у дітей, хворих на ГБ, посилення легеневого малюнка в прикореневих зонах, зміни структури коренів легень. У пацієнтів із ПП – наявність однобічної інфільтрації легеневої тканини, інфільтрація коренів легень на боці ураження, посилення легеневого малюнка в перифокальних зонах.

Зміни з боку серцево-судинної системи полягали в тахікардії (ГБ 1-6 міс. – 12,24 %, 7-12 міс. – 11,9 %; ПП 1-6 міс. – 15,38 %, 7-12 міс. – 8,51 %) – компенсаторної реакції на гіпоксію. Брадикардію зафіксовано лише в 7,69 % дітей віком 1-6 міс., хворих на ПП.

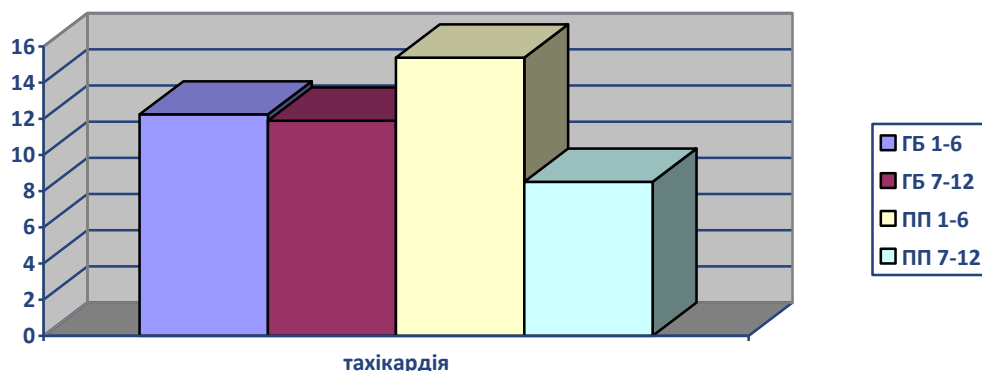


Рис. 2. Показники порушення серцевого ритму у дітей першого року життя, хворих на ГБ та ПП, до проведення терапії

Клінічний аналіз крові показав, що в пацієнтів обох груп спостереження відбувається зниження рівнів гемоглобіну. Анемія більше виражена у дітей, хворих на ПП, і у віковій підгрупі 1-6 міс. зафіксована в 48,64 % дітей.

Зміни в лейкоцитарній формулі характеризуються лейкоцитозом, нейтрофільним зрушенням формули крові, підвищенням ШОЕ. У дітей з ГБ (1-6 міс. – 24,48 %, 7-12 міс. – 42,86 %) відбувалося помірне прискорення швидкості осідання еритроцитів (до 20 мм/год), а в дітей з ПП (1-6 міс. – 94,87 %, 7-12 міс. – 87,23 %) цей показник досягав 35 мм/год.

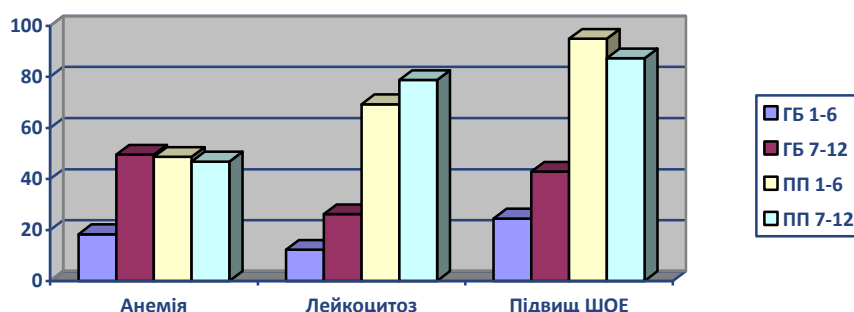


Рис. 3. Порівняльна оцінка змін клінічного аналізу крові у дітей першого року життя, хворих на ГБ та ПП.

Біохімічні зміни більшості показників у крові дітей, хворих на ГБ, перебувають в межах коливань референтних показників, а при ПП помітно змінюються, причому існує залежність змін у вікових підгрупах.

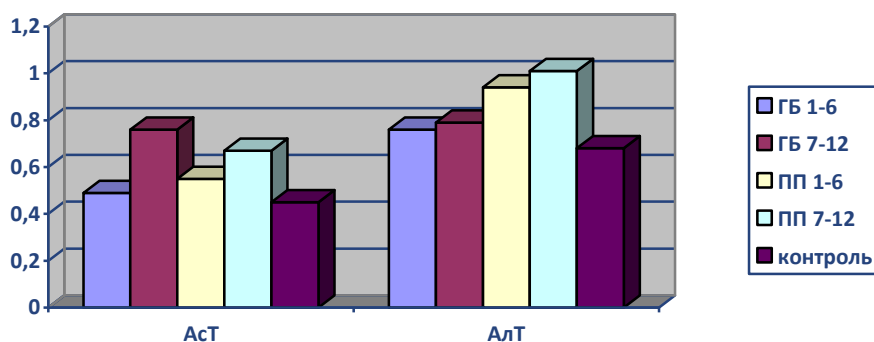


Рис. 4. Показники рівнів трансаміназ у дітей першого року життя, хворих на ГБ та ПП, до проведення терапії

При дослідженні вмісту біогенних амінів у крові дітей, хворих на ГБ та ПП, виявлено дисбаланс вмісту гістаміну й серотоніну з переважанням гіперсеротоніемії, яка не залежала від віку. Максимальні рівні серотоніну зафіксовано у дітей, хворих на ПП.

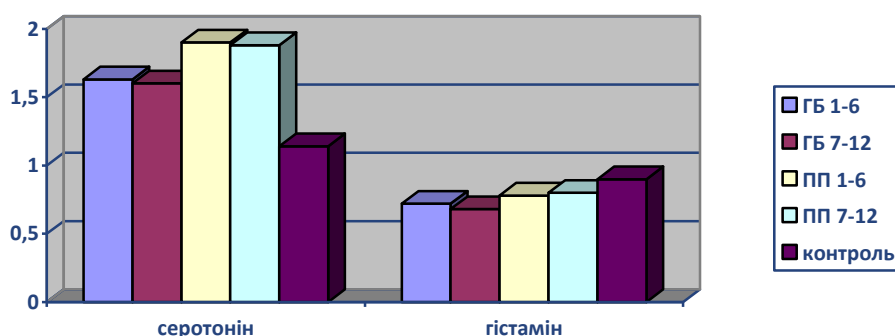


Рис. 5. Показники рівнів біогенних амінів у дітей першого року життя, хворих на ГБ та ПП, до проведення терапії.

Таким чином, наведене вище засвідчує, що для гострого бронхіту в дітей першого року життя характерні підгострий початок зі скаргами на кашель, стан середньої важкості, нормальна або субфібрильна температура, незначна інтоксикація, відсутність дихальної недостатності. Провідним симптомом є сухий непродуктивний кашель. Катаральні симптоми більше виражені в дітей 7-12 міс. Порушення носового дихання спостерігається переважно в дітей 1-6 міс. Задихка має здебільшого змішаний характер. Під час аускультатії вислуховується жорстке везикулярне дихання й сухі різнокаліберні хрипи. Перкуторний звук над легень переважно не змінений. Рентгенологічні дані полягають у посиленні легеневого малюнка в прикореневих і базальних відділах легень. У клінічному аналізі крові спостерігаються незначний лейкоцитоз із помірним, здебільшого в дітей 7-12 міс., прискоренням швидкості осідання еритроцитів, підвищений (в 2,63 разу порівняно з контролем) рівень серотоніну.

Перебіг первинної гострої вогнищевої позалікарняної пневмонії в дітей першого року життя супроводжується скаргами на кашель і задишку, станом середньої важкості з помірною лихоманкою, блідістю або мармуровістю шкіри, можливим періоральним ціанозом, катаральними явищами. Кашель сухий, непродуктивний. Задишка має експіраторний або змішаний характер. При фізикальному дослідженні спостерігається вкорочення перкуторного звуку, жорстке дихання з прослухуванням множинних різнокаліберних хрипів, переважно дрібнопухирчастих. В акті дихання бере участь допоміжна мускулатура. Рентгенологічні дані полягають в однобічній або двобічній інфільтрації легеневої тканини, інфільтрації коренів легень з боку ураження, посиленні легеневого малюнка. При ЕКГ-дослідженні спостерігаються ознаки гіпоксії міокарда, особливо в дітей 1-6 міс. У клінічному аналізі крові наявні значний лейкоцитоз із високим прискоренням швидкості осідання еритроцитів, підвищений (утричі порівняно з контролем) рівень серотоніну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонина Н. А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы) / Н. А. Афонина // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2010. – № 4. – С. 157-162.
2. Clark J. E. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital / J.E. Clark, D. Hammal, F. Hampton [et al.] // Epidemiol. Infect. □ 2007Epidemiol. Infect. – 2007. – □ Vol. 135. – № 2.- □ P. 262-269.
3. Майданник В. Г. Эффективность применения препарата «Милистан от кашля» при острых бронхитах у детей (4 фаза клинических исследований) / В. Г. Майданник // Здоровье ребенка. – 2006. – № 3. – С. 55-57.
1. 207. Fleming D.M. The management of acute bronchitis in children / D. M. Fleming, A. J. Elliot // Expert. Opin. Pharmacother.- 2007.-Vol.8, N4.-P.415-426.
4. Зуева О. С. Этиопатогенез и иммунологические изменения у новорожденных детей и детей раннего возраста, больных пневмонией / О. С. Зуева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2006. – Т. 5. – № 4. – С. 72-78.
5. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей / Майданник В. Г. К: “Аспект-Поліграф”, 2003. -176 с.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОГО БРОНХИТА И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

С.Л. Няньковский, Ю.Б. Кузьминов

На основании результатов комплексного обследования 177 детей первого года жизни с острым бронхитом и внебольничной пневмонией дана сравнительная оценка основных симптомов и клинических проявлений в двух возрастных группах 1-6 и 7-12 месяцев

**COMPARATIVE ESTIMATION OF CLINICAL-PARACLINICAL
DISPLAYS OF SHARP BRONCHITIS AND OUT-OF-HOSPITAL
PNEUMONIA FOR THE CHILDREN OF FIRST-YEAR OF LIFE**

S. Nyankovsky, J. Kuzminov

On the basis of results of complex inspection 177 children of first-year of life with a sharp bronchitis and out-of-hospital pneumonia the comparative estimation of basic symptoms and clinical displays is given in two age-dependent groups 1-6 and 7-12 months.

ЕКСПРЕС-МЕТОДИКИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ СИЛДЕНАФІЛУ В СУДОВО-ХІМІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

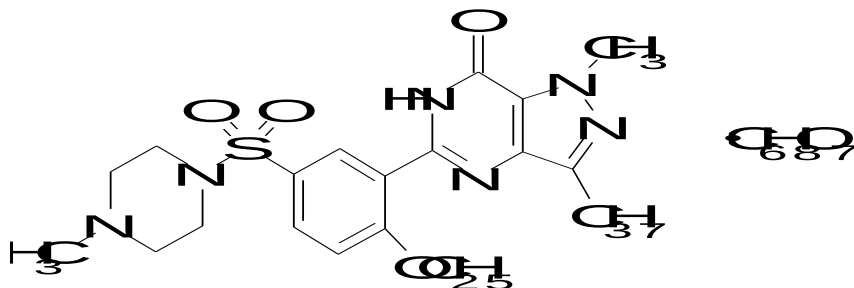
Л.І.Осипчук, І.Й.Галькевич, А.Є. Кузьмицька

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

Запропоновано ряд реагентів для виявлення силденафілу, виділеного із біологічного матеріалу. Для підтвердження наявності силденафілу та його метаболітів методом ТШХ запропоновано склад шести систем розчинників. Вивчені спектральні характеристики силденафілу в УФ-ділянці спектру в різних за полярністю розчинниках.

Ключові слова: силденафіл, тонкошарова хроматографія, УФ-спектроскопія.

У сучасному світі все більше чоловіків мають проблеми з потенцією, тому широкого застосування набувають препарати, що використовуються для лікування порушень ерекції. Одним з найбільш популярних засобів, що відноситься до цієї групи є силденафілу цитрат, представник класу інгібіторів фосфодієстерази-5 (ІФДЕ-5) [3,4,6,7]:



Вступ. При одночасному призначенні ІФДЕ-5 і препаратів органічних нітратів потенціюється гіпотензивна дія останніх, аж до розвитку важких колаптоїдних станів, і як наслідок – смертельних випадків [1,2,5]. Тому розробка нових і вдосконалення існуючих методів аналізу, придатних для виявлення та кількісного визначення силденафілу в судово-хімічній практиці, є актуальною задачею.

Метою нашої роботи було вивчення реакційної здатності силденафілу з рядом реагентів, підбір систем розчинників для виявлення методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту, а також вивчення УФ спектрів даного препарату в різних розчинниках.

Матеріали та методи досліджень.

Ідентифікація силденафілу методом ТШХ. Для хроматографування використовували камери об'ємом 500 см³, в які вносили відповідні системи розчинників і насичували їх протягом 60 хв. при температурі 20°C. Хроматографування проводили на двох типах пластинок «Сорбфіл» та «Silufol». На лінію старту (1 см від нижнього краю пластинки) наносили розчин силденафілу в метанолі. Довжина шляху пробігу розчинників становила 8 см. Плями силденафілу виявляли за флюоресценцією при

опроміненні пластинки УФ-світлом, або реактивом Драгендорфа, до якого додавали аскорбінову кислоту. Значення R_f силденафілу в різних системах розчинників та хроматографічних пластинках наведені в таблиці 1.

Ідентифікація силденафілу методом УФ – спектроскопії.

Для ідентифікації силденафілу були зняті його УФ-спектри в наступних розчинниках: хлороформ, метанол, 1,2-дихлоретан, 0,1 н. розчин хлоридної кислоти, 0,1 н. розчин натрію гідроксиду і вода. Для цього готували розчини силденафілу з концентрацією 10 мкг/мл у відповідних розчинниках. Спектри світлопоглинання розчинів вимірювали за допомогою спекрофотометра СФ-56, кювета 1 см. При довжинах хвиль, що відповідали максимуму світлопоглинання визначали питомі та молярні показники поглинання силденафілу (таблиця 3)

Для виявлення силденафілу нами запропоновано також декілька кольорових реакцій.

Результати кольорових реакцій на силденафіл та їх чутливість наведено в таблиці 2.

Результати та їх обговорення.

При дослідженні силденафілу методом ТШХ встановлено, що значення R_f значною мірою залежить від природи сорбенту та складу системи розчинників. При цьому для виявлення силденафілу на пластинках «Сорбфіл» оптимальними є системи розчинників № 1 та № 5, а для виявлення на пластинках «Silufol» системи розчинників № 4, № 5 та № 6.

Межа виявлення силденафілу реактивом Драгендорфа становить 1 мкг препарату в нанесеній пробі, а за флуоресценції при 264 нм 2,5 мкг (на пластинках «Сорбфіл») та 1,5 мкг на пластинках «Silufol».

Таблиця 1

Значення R_f силденафілу в залежності від складу систем розчинників і природи сорбенту

№ п/п	Система розчинників	Значення R_f на пластинках	
		«Сорбфіл»	«Silufol»
1	Хлороформ-ацетон-діетиламін (6:5:1)	0,60	0,40
2	Етилацетат-хлороформ-25% аміак (10:14:1)	0,28	0,40
3	Ацетон-метанол-діетиламін (39:10:1)	0,80	0,65
4	Ізопропанол-хлороформ-діетиламін (15:15:2)	0,71	0,63
5	Етилацетат-ацетон-діетиламін (15:10:1)	0,47	0,47
6	Ацетон-метанол (20:20)	0,71	0,53

Для виявлення силденафілу в розчині запропоновано ряд реагентів. При цьому найчутливішою є реакція з калію дихроматом в присутності концентрованої сульфатної кислоти.

Таблиця 2

Реакції ідентифікації силденафілу в розчині

№ п/п	Реактив	Забарвлення (чутливість, мкг)
1.	Фореста (при нагріванні)	Голубувато-зелене (5)
2.	Калію дихромат і сульфатна кислота (конц.)	Оливково-зелене (1)
3.	Драгендорфа	Оранжевий осад (3)
4.	Хромотропова кислота в сульфатній кислоті (конц.)	Темно-фіолетове (5)
5.	3 сіллю Рейнеке (мікрокристалоскопічна реакція)	Осад у вигляді грон (3)

У молекулі силденафілу є декілька хромофорних угруповань: бензольне кільце, конденсовані цикли піримідину, сульфогрупа, які зумовлюють наявність максимумів поглинання в УФ-спектрах.

В 0,1 н. розчині натрію гідроксиду і воді УФ-спектри подібні між собою за положенням максимумів світлопоглинання. Так, спектр в 0,1 н. розчині натрію гідроксиду має максимуми при 227-229 нм і при 293-294 нм, в воді також є дві смуги поглинання – при 226-228 нм і 294-295 нм. В 0,1 н. розчині хлоридної кислоти силденафіл має також дві смуги поглинання – при 232-234 нм і 290-292 нм. В метанолі спостерігається максимум світлопоглинання при 292-293 нм. В хлороформі та 1,2-дихлоретані спостерігаються батохромні зсуви в УФ-спектрах силденафілу. При цьому максимум світлопоглинання зміщений до 20 нм: в хлороформі спостерігається одна смуга поглинання з максимумом при 311 нм, а в 1,2-дихлоретані є одна смуга поглинання при 309 нм.

Таблиця 3

Питомі і молярні показники поглинання силденафілу в різних розчинниках

Розчинник	Довжина хвилі, нм	Питомий коефіцієнт поглинання	Молярний коефіцієнт поглинання
1,2-дихлоретан	309	$272,94 \pm 3,54$	$12953,46 \pm 168$
Хлороформ	311	$317,29 \pm 4,27$	$15058,27 \pm 202,65$
0,1 н. хлоридна кислота	233	$629,15 \pm 9,18$	$29858,83 \pm 435,67$
	291	$296,9 \pm 3,14$	$14090,58 \pm 149$
0,1 н. натрію гідроксид	228	$711,04 \pm 8,61$	$33745,25 \pm 408,62$
	293	$243,6 \pm 2,69$	$11561 \pm 127,66$
Вода	227	$633,23 \pm 7,95$	$30052,46 \pm 377,3$
	294	$267,65 \pm 2,81$	$12702,4 \pm 133,36$
Метанол	292	$271,69 \pm 3,92$	$12894,14 \pm 186,04$

Описані реакції та методи апробовані для експрес-виявлення силденафілу, виділеного із крові, сечі та органів тварин, яким вводили

даний препарат в суміші з нітратами. Встановлено, що у всіх шести запропонованих системах розчинників силденафіл розділяється з метаболітами, а нітрати – не заважають виявленню. Після елюювання силденафілу із відповідних зон на пластинках, отримано тотожні УФ-спектри. УФ-спектри метаболітів силденафілу дещо відрізняються за своїм характером, а кольоровими та осадовими реакціями лише доказується присутність силденафілу та його метаболітів в екстрактах із проб біологічного матеріалу.

Висновки.

1. Вивчено спектральні, характеристики силденафілу в хлороформі, 1,2-дихлоретані, метанолі, воді, 0,1н.розчинах хлоридної кислоти та натрію гідроксиду. Розраховано питомі і молярні показники поглинання силденафілу в цих розчинниках.
2. Запропоновано склад шести систем розчинників для ідентифікації силденафілу методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту. Межа виявлення становить 1 мкг силденафілу в пробі (реактивом Драгендорфа) і 1,5-2,5 мкг (за флуоресценцією плям).
3. Для ідентифікації силденафілу запропоновано використовувати кольорові реакції з реактивами Фореста та Драгендорфа, з сіллю Рейнеке, з калію дихроматом та хромотроповою кислотою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Acute myocardial infarction associated to the sildenafil consumption. A case report and review of the literature / V. Lopez, A. Restrepo, Y. Gomez [et al.] // *Actas. Urol. Esp.* – 2007. – V.31, №1. – P. 52–57.
2. Hellstrom W.J. Current safety and tolerability goes out in men with the capable straightened disfunction, receptive coolants of arbiter PDE-5 /W.J. Hellstrom // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – V.61, №9. – P. 1547–1554.
3. Jackson G. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective / G. Jackson, P. Montorsi, M.D. Cheitlin // *Urology.* – 2006. – V.68, №3.– P. – 47–60.
4. Reffellmann T. Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors /T. Reffellmann, R.A. Kloner // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – V.12, №27. – P. 3485–3494.
5. Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial K(ATP) channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits / F.N. Salloum, Y. Takenoshita, R.A. Ockaili [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007. – V.42, №2. – P. 453–458.
6. Sninlapawittayatorn K. Effect of sildenafil citrat on the cardiovascular system / K.Sninlapawittayatorn, S. Chattipakorn, N. Chattipakorn // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2005. – V.38, №.9. – P. 1303–1311.
7. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. /G. Corona, E. Razzoli, G. Forti, [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2008. – V.31, №9. – P. 799–800.

**ЭКСПРЕСС-МЕТОДИКИ ИДЕНТИФИКАЦИИ
СИЛДЕНАФИЛА В СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Л.И. Осипчук, И.И. Галькевич, А.Е. Кузмицкая

Предложено ряд реагентов для обнаружения силденафила, выделенного из биологического материала. Для подтверждения наличия силденафила и его метаболитов методом ТШХ предложено состав шести систем растворителей. Изучены спектральные характеристики силденафила в УФ-области спектра в растворителях различной полярности.

**TECHNIQUES OF EXPRESS IDENTIFICATION OF SILDENAFIL
IN FORENSIC-CHEMICAL PRACTICE**

L.I. Osypchuk, S.J. Halkevych, A.E. Kuzmytska

Some reagents are offered for detection of sildenafil isolated from biological material. For confirmation of sildenafil and their metabolites presence is improved thin-layer chromatography with six systems of solvents. UV-spektral properties of sildenafil in solvents with different polarity are investigated.

КОМПЛЕКСНА ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА СУХИХ БУДІВЕЛЬНИХ СУМІШЕЙ

Паздерська І.Б.

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

Особливості складу сухих будівельних сумішей, умови та їх використання вказують на можливості негативного впливу цих матеріалів як на організм робочих, працюючих безпосередньо на виробництві даних матеріалів або буд майданчиків, так і на населення, що знаходиться в житлових приміщеннях. У першому випадку шкідливими факторами є аерозолі сухих компонентів сумішей та парів хімічних речовин, що виділяються із полімерної частини матеріалу, на рівні, близького до гранично допустимого в повітрі робочої зони. У другому випадку, вплив хімічних речовин здійснюється як фактор низької інтенсивності. При токсикологічних дослідженнях сухих будівельних сумішей особливої уваги заслуговують дослідження хронічного впливу на організм людини речовин малої інтенсивності, які викликають фактор звикання, а також кумулятивний ефект.

Ключові слова: *сухі будівельні суміші, токсикологічна оцінка, повітря робочої зони.*

Вступ. Однією з галузей, які стрімко розвиваються на Україні на даний момент, є будівництво. Розвиток будівництва передбачає використання нових або вдосконалення існуючих будівельних матеріалів.

Основними з основних будівельних матеріалів є сухі будівельні суміші (СБС).

Сухі будівельні суміші (СБС) – це порошкоподібні багатокомпонентні системи, спеціалізовані за призначенням, що досягається використанням тих чи інших компонентів в строго визначених кількостях. Основні компоненти сухих сумішей: мінеральне в'язуче (портландцемент та його різновиди, гіпс), полімерний модифікатор.

Особливості складу, умови виробництва та використання вказують на можливий негативний вплив цих матеріалів як на організм робітників, які працюють безпосередньо на виробництві СБС чи будмайданчиків, так і населення, яке перебуває у житлових приміщеннях. В першому випадку шкідливими факторами є аерозолі дезінтеграції сухих компонентів сумішей та пари хімічних речовин, що виділяються з полімерної частини матеріалу, на рівнях, близьких до гранично допустимих у повітрі робочої зони. В другому випадку вплив хімічних речовин здійснюється як фактор низької інтенсивності. Як результат – знижений імунітет, захворювання печінки, нирок, ЦНС та органів дихання.

Мета роботи: комплексна токсикологічна оцінка сучасних сухих будівельних сумішей в гострому експерименті при пероральному та інгаляційному шляхах поступлення, вивчення місцево-подразнювальної, шкірно-резорбтивної дії, віддалені наслідки згідно літературних даних.

Матеріали та методи досліджень. Матеріалами для досліджень є сухі будівельні суміші: всього – 32 зразки з 2006 р. по 2011 р. Досліджено вплив СБС при пероральному та інгаляційному шляхах поступлення, вплив на шкіру та слизові оболонки очей. Проаналізовано рецептури вивчених СБС та можливі їх віддалені наслідки згідно літературних даних.

Токсикологічні експерименти проведено на чотирьох видах експериментальних тварин: нелінійних щурах, мишах, морських свинках та кролях, яких утримували в стандартних умовах віварію на стандартному харчовому раціоні [1]. При встановленні токсикологічних характеристик кожного найменування будівельних полімерних композицій в дослід брали кількість тварин, яка забезпечувала статистично достовірні результати експерименту. Оцінку гострої пероральної та інгаляційної токсичності здійснено з врахуванням наступних клінічних проявів: активність тварин, загальний вигляд, відношення до їжі, кількість тварин, що загинули.

Інтерпретацію результатів проведено за Hayes A.W. [2] та з урахуванням показників норми у лабораторних тварин [3]. При дослідженні місцево-подразнюючої, шкірно-резорбтивної та іритативної дії СБС керувалися методичними вказівками "Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи" та "Методических указаний к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны" (1980).

Результати та їх обговорення.

Досліджені сухі будівельні суміші та їх склад наведені у табл. 1.

Таблиця 1.

Назва та склад будівельних сумішей

№	Назви препаратів	Склад згідно рецептури
1	Акрилова штукатурка виробництва фірми "ТЕВ" (Польща)	акрилова смола, мінеральні наповнювачі, пісок, добавки
2	Грунтовка універсальна виробництва фірми "ТЕВ" (Польща)	акрилова смола, мінеральні наповнювачі, пісок, добавки.
3	Клеюча суміш PORTEB-E виробництва фірми "ТЕВ" (Польща)	пісок, цемент, добавки.
4	Суміш самозагущувальна модифікована PORTEB виробництва фірми "ТЕВ" (Польща)	кварцевий пісок, зв'язуюче, кам'яниста мука, добавки.

Продовження таблиці 1

5	Клеючі суміші PORTEB-U Plus PORTEB-U Standard виробництва фірми "ТЕВ" (Польща)	цемент, добавки
6	Штукатурні суміші Quarzputz SLK, Quarzputz ROX SLK, Sandpebble SLK, Sandpebble ROX, Sandblast SLK, Sandblast ROX SLK виробництва DRYVIT SYSTEMS USA (EUROPE) Sp. z o.o. (Польща).	кварцове кришиво, вода, акрилова смола, двоокис титану, карбонат кальцію
7	Грунтовки COLOR PRIME M i COLOR PRIME виробництва DRYVIT SYSTEMS USA (EUROPE) Sp. z o.o. (Польща).	акриловий полімер, пропіленгліколь, двоокис титану, карбонат кальцію.
8	Грунтовки DRYVIT (Avanti, Prymit, SealClear, ColorPrime виробництва DRYVIT SYSTEMS USA (EUROPE) Sp. z o.o. (Польща).	акрилова смола, модифікуючі добавки
9	Вирівнююча заправка FLATMUR виробництва DRYVIT SYSTEMS USA (EUROPE) Sp. z o.o. (Польща).	пісок, вапно, полімер, целюлоза, портландцемент.
10	Шпатлівка "Акрил-Путц Старт", "Акрил-Путц Фініш" виробництва ТзОВ «Снежжа-Україна» (Львівська обл., Україна)	гіпс, силіконова смола, добавки
11	Штукатурка гіпсова, шпаклівка гіпсова 050, шпаклівка гіпсова 120 та шпаклівка-фініш згідно, гіпс будівельний з врегульованим терміном схоплення, суміш для заповнювання швів ТУУ В.2.7.-26.6-25239699.001-2003	гіпс
12	Штукатурка цементна, клей для керамічних плиток універсальний, клей для пінополістиролу, суміш клейова для керамічних плиток згідно ТУУ В.2.7.-26.6-25239699.001-2003	цемент, пісок, добавки
13	Сухі будівельні суміші ТМ Permapatch виробництва фірми "Redrock Construction" s.r.o. (Чехія)	цемент, пісок, вапно
14	Суміші для штукатурення та мурування згідно ДСТУ-П Б В.2.7-126:2006 ТзОВ "Альба" (Україна)	цемент, пісок, крейда
15	Грунтовки "Ферозіт" згідно ТУУ 24.3-21130758-002-2001	акрилово-стирольна смола, пігменти, наповнювачі, добавки
16	Системні будівельні матеріали Аквафін-1К, Аквафін-1К-білий, Аквафін-2К, Азо-Флексфуге, Азокрет-РС, Індукрет-ФауК-Елементклебер, Індукрет-ФауК100, Індукрет-ФауК-РСС-Гафтбрюке, Індукрет-ФауК-Бетунгсклебер, Монофлекс, Солофлекс, Уніфікс-СЕ-сірий, Уніфікс-МБК, Уніфікс-АЕК, Азо-ЕЦ-ЛАЙГТ-Плюс, Азо-ЕЦ2, Азо-ЕЦ2-Плюс, Азо-ЕЦ4, Азо-ЕЦ4-Плюс, Азо-ЕЦ6, Азо-ЕЦ6-Плюс, Азокрет-БС2, Індукрет-Біс 5/40, Термопаль-СР24 виробництва фірми "Schomburg GmbH" (Німеччина)	цемент. добавки
17	Сухі будівельні суміші виробництва фірми "Pagel Spezial Beton" GmbH & Co. KG (Німеччина).	цемент, добавки

Продовження таблиці 1

18	Системні будівельні матеріали Азокрет-ФауМ-С70, Індукрет-Біс 0/2, Індукрет-Біс 1/6, Термопаль-СР44, Уніфікс, Аквафін-ТЦ07, Аквафін-2К/М, Аквафін-2К/М-білий, Уніфікс-2К, Уніфікс-2К/6 виробництва фірми "Schomburg GmbH" (Німеччина)	цемент, пісок, добавки
19	Системні будівельні матеріали Аквафін-ІЦ, Азокрет-ІМ, Фікс-10М, термопал-ЖП11, Термопал-СП, Фікс-10С виробництва фірми "Schomburg GmbH" (Німеччина)	цемент, вапно, добавки
20	Системні будівельні матеріали Азокрет-РН, Азокрет-БМ, Термопаль-ФС33 виробництва фірми "Schomburg GmbH" (Німеччина)	цемент, пісок, вапно, добавки
21	Системний будівельний матеріал Inducet-VK-Haftbruecke виробництва фірми "Schomburg GmbH" (Німеччина)	бутадієн-стирольний полімер, добавки
22	Штукатурки структурні ТМ Baumaster виробництва фірми CERRYS S.C. (Польща)	акриловий сополімер, добавки
23	Декоративні суміші «Ферозіт», «Феромал», «Файна» виробництва ТзОВ НВП «Геліос» (Україна)	стирольно-акриловий сополімер, доломіт, добавки
24	Розчин для фугування керамічних облицювальних плиток "ATLAS", мінеральна суміш Atlas Rekord виробництва "ATLAS" (Польща).	цемент, кварцева мука, добавки
25	Штукатурка декоративна "ATLAS DEKO M" виробництва "ATLAS" (Польща).	акрилова смола з додаванням кольорової кварцевої крихти
26	Шпаклювальні суміші ATLAS GIPSAR UNI, ATLAS GIPSAR MAX виробництва "ATLAS" (Польща).	гіпс, доломіт, добавки
27	Клеючі суміші "ATLAS HOTER U", "ATLAS HOTER S", препарату "ATLAS POSTAR 100" виробництва "ATLAS" (Польща).	портландцемент, пісок, метилцелюлоза, добавки
28	Цементні суміші ATLAS SAM 100, ATLAS SAM 150, ATLAS SAM 200 виробництва "ATLAS" (Польща).	гіпс, пісок, добавки
29	Сухі будівельні суміші Izoterm S, Izoterm M, Izoterm GT, мінеральної штукатурки Izoterm ТМ виробництва Styropian i Systemy Docieplen "IZOTERM" (Польща).	портландцементу, піску, кварцевої крихти, вапна гідратованого та модифікаторів
30	Шпаклівка Akryl Putz Start виробництва Fabryki Farb i Lakierow "Sniezka" (Польща).	гіпс, карбонат кальцію і магнію, добавки
31	Декоративні штукатурні покриття для стін Marmorino Venezia, Marmorino Venezia Travertino виробництва фірми "Impex Color" s.r.l. (Італія).	кальцію гідроксид, акрилова смола, портландцемент
32	Препарати Gladz Gipsowa Biala Dolonez, Gips Tynkarski Maszynowy TEMPO, SPRINT, Gips Tynkarski Ręczny POLAR, TYNKAR виробництва фірми "Nowa Dolina Nidy" Sp. z o.o. (Польща).	гіпс, добавки

В умовах гострого інгаляційного досліду для жодного з досліджуваних матеріалів не було досягнуто LC_{50} , тому класифікувати композиції за класом небезпеки відповідно цього показника не було можливості. За параметрами гострої пероральної токсичності ці композиції відносяться до мало небезпечних хімічних сполук (IV клас небезпеки згідно ГОСТ 12.1.007-76). Всі досліджувані препарати володіють слабо вираженою подразнюючою дією на шкіру та слизові оболонки очей. Щодо резорбтивних властивостей, то в літературі наводяться дані про значно більшу частку серед загального числа матеріалів таких, що спричиняють вищезазначений ефект. Це пояснюється тим, що ознаки резорбції встановлювались у довготривалих субхронічних експериментах з урахуванням тонких змін біохімічних, гемотоксичних та імунологічних параметрів організму піддослідних тварин.

Можливі віддалені наслідки впливу СБС, які можуть проявлятися через декілька місяців а то й років, оскільки багато з них містять полімерні добавки, з яких у повітря поступають такі небезпечні речовини як фенол, формальдегід, вінілхлорид, стирол, ефіри акрилової кислоти, оцтовий альдегід, вінілацетат та ін.

Так згідно літературних даних після гострої дії ацетальдегіду у хом'ячків та мишей виявляється підвищення частоти обміну сестринських хроматид в кістковомозкових клітинах. В лімфоцитах людини *in vitro* викликає хромосомні аберації та сестринські хромосомні обміни. Мутагенну активність в тесті Еймса не проявляє. При інгаляції парів А. спостерігалось виникнення карцином носової порожнини у щурів та пухлин гортані у хом'ячків. В умовах виробництва вінілхлориду та ПВХ виявлено достовірний вплив мономера на частоту злоякісних новоутворень. Спостерігали вибірккову ембріотоксичну дію концентрації $4,8 \text{ мг/м}^3$, що проявлялась в порушенні проникності судин плоду і функціональних відхиленнях НС, печінки, периферичної крові і змінах коефіцієнтів ваги внутрішніх органів у потомства щурів. Хронічна інгаляція вінілхлориду в концентрації $4,8$ та 35 мг/м^3 викликала гонадотоксичну дію. Мутагенний ефект вінілхлориду виявлений цитогенетичними методами в клітинах людини. Акрилати неактивні в тесті Еймса, проте проявляють активність в тесті на лімфомі мишей. При інгаляційній дії метилметакрилату на мишей та щурів в концентраціях вище ГДК впливає на функцію статевих залоз, проте на рівні порогових концентрацій гонадотоксичний ефект не проявляється. Похідні акрилової кислоти викликають сенсibilізацію організму. Стирол володіє вираженою мутагенною та бластомогенною активністю в ряді тест-систем, в тому числі на ссавцях і в культурі клітин людини. Є дані про канцерогенну небезпеку стиролу, яка проявлялась у працюючих в лейкоміях та лімфомах (у 6 зі 140 людей на виробництві бутадієн-стирольного каучука). Інгаляційний вплив фенолу ($0,5$ та 5 мг/м^3) упродовж 4 місяців призвів до порушення естрального циклу щурів та зміни кількості структурно-функціональних елементів яєчника. При вдиханні 1 та 10 мг/м^3 упродовж 4

місяців спостерігали порушення здатності до зачаття у самок щурів. Експериментально та клінічно підтверджена гонадотоксична дія фенолу. Вдихання формальдегіду щурами лінії Вістар в концентраціях 0,5 та 1,5 мг/м³ по 4 год. 6 днів в тиждень упродовж 4 місяців збільшує масу яєчників, змінює рівень гонадотропних гормонів. Викликає порушення фолікуло- та гаметогенезу, що супроводжуються порушеннями ембріонального розвитку. Мутагенна активність формальдегіду виявлена в дослідях на дрозофілі. Хронічний інгаляційний вплив 0,5 мг/м³ достовірно підвищує % хромосомних пошкоджень у білих щурів. Довгий час вважалось, що формальдегід не володіє канцерогенною активністю. Проте недавно виявили високий рівень виникнення плоскоклітинної карциноми носової порожнини у щурів при дії парів формальдегіду в концентрації 18 мг/м³. Алергенна дія формальдегіду виявлена при інгаляційному та внутрішлунковому поступленні. Порогова доза по сенсibiliзуючому ефекту 0,5 мг/м³ [4].

Висновки. Сухі будівельні суміші (бетон, штукатурки, шпаклівки, клеї і т.п.) можуть бути джерелом хімічного забруднення повітря робочої зони, повітря житлових та офісних приміщень. При токсикологічних дослідженнях СБС особливо повинні бути перевірені хронічні дії на організм людини речовин малої інтенсивності, які викликають фактор звикання, а також кумулятивний ефект – комбіновану дію різних хімічних речовин. Кумуляція особливо небезпечна при дії речовин зі змінною концентрацією, яка зумовлена коливаннями в закритих приміщеннях мікроклімату, освітленості УФ променями та ін. Суттєву різницю в дії токсичних речовин із-за їх властивості накопичуватись в живому організмі спостерігається у людей різного віку. Небезпечні алергенні властивості матеріалів в ряді випадків та інші віддалені наслідки їх впливу на організм. При проведенні будівельних робіт слід вибирати матеріали, які пройшли санітарно-епідеміологічну експертизу, а також з маркуванням «екологічно безпечні», вміст шкідливих домішок в яких не перевищує гранично допустимі норми. При використанні СБС необхідно використовувати засоби індивідуального захисту органів дихання, шкіри та очей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. «Лабораторные животные. Использование в эксперименте». —Киев: Высшая школа, 1983. —878 с.
2. Трахтенберг и др.. «Проблема нормы в токсикологии». – М.: "Медицина", 1991. -208 с.
3. Hayes A.W., ed. Principles and Methods of Toxicology. – 2nd ed. New York: Raven Press, 1989.
4. Шефтель В. О., Вредные вещества в пластмассах, М., «Химия», 1991/ – 543 с.
5. Методические указания по обоснованию санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны.-М.,1980.-120с.

6. Методические указания по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи.- М.,1979.-12с.
7. Lim K.S., and all. A method for the determination of accumulation and tolerance Bei the determination of acute and subchronic median effective doses //Archives Intern.Pharmacodynam.-1963.-Vol.130.-P.336-353
8. Maida A.,Chrusaelska K. //Medicine Pracy.-1965.-Vol.XXXIV.-P.321-396

КОМПЛЕКСНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУХИХ СТРОИТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ

Паздерская И.Б.

Особенности состава сухих строительных смесей (ССС), условия производства и использования указывают на возможное негативное влияние этих материалов как на организм рабочих, работающих непосредственно на производстве СССР или стройплощадках, так и населения, находящегося в жилых помещениях. В первом случае вредными факторами являются аэрозоли дезинтеграции сухих компонентов смесей и паров химических веществ, выделяющихся из полимерной части материала, на уровнях, близких к предельно допустимым в воздухе рабочей зоны. Во втором случае влияние химических веществ осуществляется как фактор низкой интенсивности. При токсикологических исследованиях СССР особенно должны быть проверены хронические воздействия на организм человека веществ малой интенсивности, которые вызывают фактор привыкания, а также кумулятивный эффект – комбинированное действие различных химических веществ

COMPREHENSIVE EVALUATION OF TOXICOLOGICAL BUILDING DRY MIXES

Pazderska I.B.

Features of the building dry mixes, the conditions of manufacture and use indicates the potential negative impact of these materials as the body of workers employed directly in manufacturing or construction sites, and the population in a residential installation. In the first case are the hazards of disintegration of aerosol mixtures of dry ingredients and chemical vapors released from the polymer portion of the material, at levels close to the maximum allowable in the working area. In the second case, the effect of chemicals by a factor of low intensity. In the toxicological studies dry mixes should be checked especially chronic effects on the human body of substances of low intensity, a factor which causes addiction, as well as a cumulative effect – the combined effect of various chemicals

СПЕКТРОСКОПІЧНИЙ ТА РІДИННО-ХРОМАТОГРАФІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ФЛУРЕНІЗИДУ І ФЛУРЕНІЗИД-НАТРІЮ

Л.І. Петрух¹, В.І. Ткаченко², М.М. Коваленко², С.Л. Гуменюк²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

²Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних
препаратів і кормових добавок, м. Львів

Розроблено й валідовано методи поєднаного спектроскопічного та рідинно-хроматографічного контролю якості двох субстанцій – флуренізиду і флуренізид-натрію. Встановлено, що в умовах експерименту флуренізид-натрію дисоціює і йони натрію елюють з рухомою фазою. Ідентифікацію субстанцій проводять за відносним часом утримування досліджуваних речовин у пробах й розчині порівняння.

Ключові слова: флуренізид, спектроскопія, рідинна хроматографія.

Вступ. Для розробки нормативного документа – монографії тимчасової фармакопейної статті (ТФС) на новий лікарський засіб вибирають високотехнологічні, точні фізико-хімічні методи контролю якості субстанцій лікарських засобів [1-3, 10].

Для субстанції флуренізиду нами розроблені, стандартизовані й валідовані методи ідентифікації та кількісного вмісту за допомогою ІЧ- і УФ-спектроскопії, газо-рідинної хроматографії, хроматографії у тонкому шарі сорбенту [4-9].

Поєднаний спектроскопічний і рідинно-хроматографічний метод рекомендований Державною фармакопеею України для ідентифікації і кількісного визначення субстанцій.

Мета досліджень. Вивчити фізико-хімічні властивості оригінальних субстанцій протимікробної, імуномодулювальної дії – флуренізиду і флуренізид-натрію і розробити високоточні методики контролю їх якості.

Матеріали та методи досліджень. Порошкові форми флуренізиду (ТФС 42У-5/144-1546-99) і флуренізид-натрію (експериментальні промислові зразки).

Поєднана спектроскопічна та рідинно-хроматографічна система Alliance 2690 (Waters), обладнана детектором із діодною матрицею PAD 996, який дозволяє знімати спектр поглинання досліджуваної речовини під час хроматографічного розділення.

Використовуваний детектор забезпечує визначення кількостей аналізованих речовин, які елюються з колонки.

Рідинна хроматографія заснована на механізмах адсорбції, розподілу, йонного обміну або розділення за розмірами молекул.

Методика приготування зразків флуренізиду: наважку 10 мг флуренізиду кількісно переносять у мірну колбу об'ємом 100 см³, додають

60 см³ рухомої фази, розчиняють та доводять до мітки рухомою фазою. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм. Концентрація флуоренідиу в розчині: 100 мкг/см³.

Методика приготування зразків флуореніид-натрію: наважку 10 мг флуореніид-натрію кількісно переносять у мірну колбу об'ємом 100 см³, додають 60 см³ рухомої фази, розчиняють та доводять до мітки рухомою фазою. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм. Концентрація флуореніид-натрію в розчині: 100 мкг/см³.

Методика хроматографування: колонку врівноважують при складі рухомої фази метанол:вода (97:3). Готують випробовувані розчини і розчин порівняння. Розчини не мають містити твердих часток. За розчином порівняння настроюють прилад, підбирають об'єми проб, які дозволяють одержати необхідний (адекватний) сигнал.

Результати і їх обговорення.

За допомогою діодно-матричного детектора знято спектри поглинання флуоренідиу (рис.1) і флуореніид-натрію (рис. 2). Ширина щілини при обидвох вимірюваннях становила 2,4 нм.

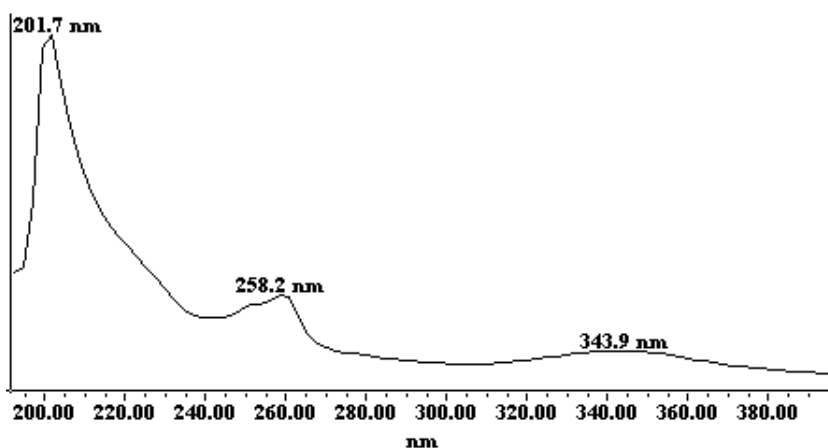


Рис. 1. Спектр поглинання розчину флуоренідиу

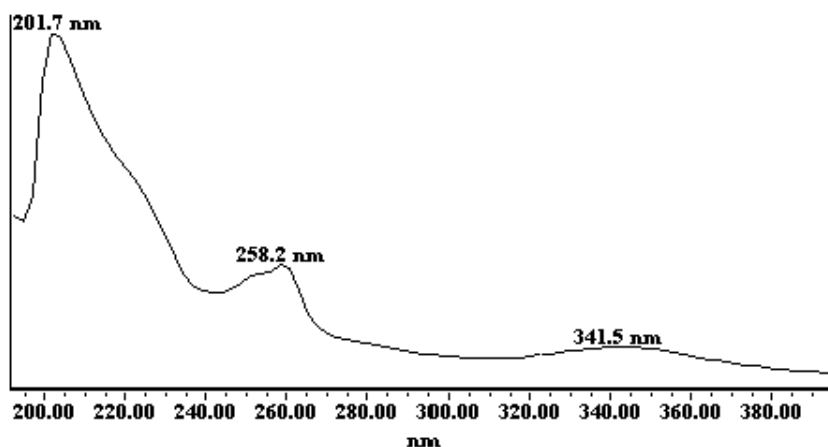


Рис. 2. Спектр поглинання розчину флуореніид-натрію

Хроматограми вирізали при 258 нм. Одержані результати представлені на рис. 3 та рис. 4.

Зразки хроматографують за таких умов:

Рухома фаза: метанол:вода (97:3) постійна протягом всього аналізу (ізократичне елюювання)

Нерухома фаза: Nucleosil 100 C2 (150x4 мм)

Температура: 25°C

Швидкість потоку: 0,5 см³/хв.

Об'єм ін'єкції: 0,020 см³

Концентрація: 100 мкг/мл.

Результати та обговорення. Проведені дослідження підтверджують структуру досліджуваних субстанцій (флуренізиду і флуренізид-натрію).

Відносний час утримування – відношення часу утримування аналізованої речовини до часу утримування речовини, взятої за стандарт, показано на рис. 3 і рис. 4. ВЧУ проявляється на 5 хв. чітким інтенсивним сигналом.

За результатами визначення тотожність спектральних і хроматографічних характеристик обумовлена здатністю йона натрію у молекулі флуренізид-натрію дисоціювати й елююватись з рухомою фазою (рис.1-4).

Таким чином, розробка і стандартизація методів поєднаного спектроскопічного та рідинно-хроматографічного визначення має значення для високого ступеня контролю та ідентифікації досліджуваних субстанцій – флуренізиду та флуренізид-натрію, є основою для відповідного розділу монографії ТФС і матеріалів фармакотехнологічного досьє [10].

Одержані спектроскопічні й хроматографічні дані свідчать про те, що в умовах експерименту субстанції флуренізиду і флуренізид-натрію мають однакові фізико-хімічні характеристики.

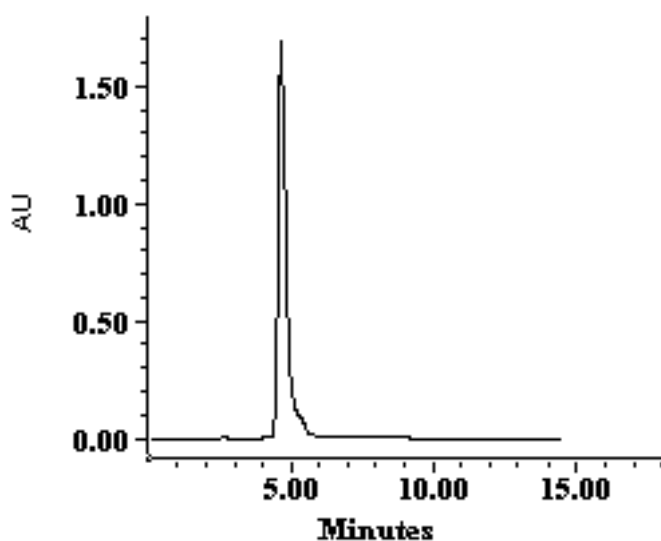


Рис. 3. Хроматограма розчину флуренізиду (258 нм)

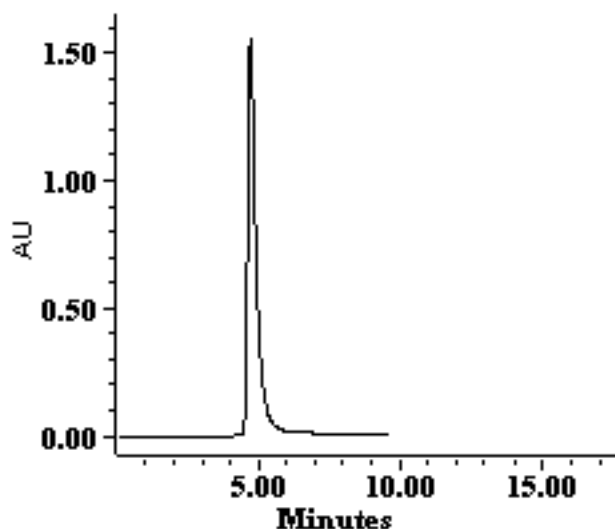


Рис. 4. Хроматограма розчину флуренізид-натрію (258 нм)

Отриманий спектр поглинання розчину флуренізиду відповідає параметрам, які зазначені у відповідних розділах ТФС 42У-204/144-952-98 і ТФС 42У-5/144-1546-99.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Розроблені методики спектроскопічно-рідинно-хроматографічного визначення флуренізиду і флуренізид-натрію.
2. Підтверджена структура досліджуваних субстанцій (флуренізиду і флуренізид-натрію).
3. За результатами визначення тотожність спектральних і хроматографічних характеристик обумовлена здатністю йона натрію у молекулі флуренізид-натрію дисоціювати й елююватись з рухомою фазою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України. І-е видання / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – І-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Стандартизация хроматографического анализа лекарственных средств. Сообщение 2. Некоторые вопросы применения теста “Проверки пригодности хроматографической системы при контроле качества лекарственных средств” / Левин М.Г., Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А. и др. // Фармаком. – 1996. – №1-2. – С. 16.
3. Технология и стандартизация лекарств/ Под ред. акад. ИА Украины В.П.Георгиевского и проф. Ф.А.Конева. – Харьков: ООО “Рирег“, 1998. – 777 с.
4. Матеріали фармакотехнологічного досьє на флуренізид за вимогами Фармакопейного комітету МОЗ СРСР і Фармакопейного комітету МОЗ України. – 1988, 1993, 1995.
5. Визначення споріднених домішок у субстанції флуренізиду / М.М.Коваленко, Л.І.Петрух, Н.П.Хованська та ін. // Фармаком.–1999.– №6.– С. 35-36.

6. Коваленко М. До контролю якості субстанцій протитуберкульозних препаратів // Мат. V Національного з'їзду фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті”. – Харків, 1999. – С. 539.
7. Петрух Л., Коваленко М. Про контроль виробництва субстанції в Україні // До 100-річчя кафедри загальної гігієни ЛДМУ ім. Данила Галицького “Гігієнічні проблеми сучасного суспільства”. – Львів, 1999. – С. 284-285.
8. Визначення залишкових кількостей органічних розчинників у субстанції флуренизиду / Л.Петрух, А.Безменов, М.Коваленко // 2-й західно-український симпозиум з адсорбції та хроматографії. – Україна. Львів, 2000. – С. 177-180.
9. Визначення сторонніх домішок у субстанції флуренизиду / Петрух Л., Коваленко М., Боруцька З. // 2-й західно-український симпозиум з адсорбції та хроматографії. – Україна. Львів, 2000. – С. 180-182.
10. Галузевий стандарт України “Препарати ветеринарні. Методи визначення нешкідливості” (ГСТУ 46.009-2000). Вимоги цього стандарту є обов'язковими для підприємств, організацій, установ, що діють на території України, а також громадян – суб'єктів підприємництва, незалежно від форм власності та видів діяльності.

**СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ ТА ЖИДКОСТНО-
ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ФЛУРЕНИЗИДА И ФЛУРЕНИЗИД-НАТРИЯ**

Петрух Л.И., Ткаченко В.И., Коваленко М.Н., Гуменюк С.Л.

Разработаны и валидированы методы спектроскопического и жидкостно-хроматографического контроля качества двух субстанций – флуренизида и флуренизид-натрия. Установлено, что в условиях эксперимента флуренизид-натрия диссоциирует и ионы натрия элюют с подвижной фазой. Идентификацию субстанций проводят за относительным временем удерживания веществ в пробах и растворе-сравнения.

**SPECTROSCOPIC AND LIQUID- CHROMATOGRAPHIC
QUALITY CONTROL OF FLURENIZID AND FLURENIZID-NATRIUM**

Petrukh L.I., Tkachenko V.I., Kovalenko M.M., Humenyuk S.L.

Elaborated and validated methods of combined spectroscopic and liquid-chromatographic quality control of two substances – flurenizid and flurenizid-natrium. Was determine that in experiment conditions flurenizid-natrium dissociate and natrium-ion eluate with mowing phase. Identification of substances realized by comparative time of retention the investigated substances in sample and liquid of comparison.

ПРО НАДІЙНІСТЬ ДОПУСТИМИХ РІВНІВ ВМІСТУ РАДІОНУКЛІДІВ У ХАРЧОВИХ ПРОДУКТАХ

Б.А. Пластунов

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

На основі аналізу статистичних матеріалів про рівні споживання населенням України основних харчових продуктів встановлено, що за чинних допустимих рівнів вмісту радіонуклідів у харчових продуктах розрахункова потенційна доза внутрішнього опромінення населення, передусім у регіонах, які зазнали радіаційного забруднення після аварії на Чорнобильській АЕС, може перевищувати регламентовану річну ефективну дозу, і визначено першочергові заходи зменшення цього опромінення.

Ключові слова: харчові продукти, вміст радіонуклідів, допустима річна ефективна доза.

Проблема радіаційної безпеки харчових продуктів вже чверть століття після аварії на Чорнобильській АЕС не втрачає актуальності і залишатиметься такою в перспективі. У 2006 р. в Україні офіційно затверджені гігієнічні регламенти вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді [1], які повинні забезпечувати неперевищення межі очікуваної річної ефективної дози опромінення населення на рівні 1 мЗв за надходження цих радіонуклідів впродовж року в організм дорослої людини з харчовим раціоном референтного складу та питною водою за її рівня споживання 2,2 л/добу. Разом з тим дози внутрішнього опромінення населення залежать не лише від вмісту радіонуклідів у харчових продуктах, але і від рівнів фактичного споживання окремих продуктів, які з плином часу або в різних регіонах країни можуть істотно відрізнятися від раціону референтного складу.

З метою оцінки надійності чинних регламентів вмісту радіонуклідів у харчових продуктах проведено визначення потенційної дози внутрішнього опромінення населення за умов фактичного споживання основних продуктів і вмісту радіонуклідів у них на допустимому рівні (ДР). Аналіз споживання основних продуктів здійснювався за даними Держкомстату [2], розрахунок потенційної дози опромінення населення при пероральному надходженні радіонуклідів – за методичними вказівками [3].

Показники фактичного споживання основних харчових продуктів населенням України (табл. 1) свідчать, що за останні 15 років відбулися істотні зміни складу харчового раціону. Зокрема, у 2009 р. порівняно з 1995 р. зросло споживання м'яса і м'ясопродуктів на 38%, яєць на 60%, риби в 4,6 рази, картоплі на 30%, овочів на 29%, плодів та ягід на 90%, цукру на 18%, олії на 92,5%, проте зменшилося споживання молока та молочних продуктів на 13% і хліба на 17%.

Таблиця 1

Фактичне споживання основних продуктів харчування (на одну особу, кг/рік) [2]

Продукти	1995	2000	2005	2009
М'ясо, м'ясопродукти, у т.ч. субпродукти і жир-сирець	36,0	32,8	39,1	49,7
Молоко та молочні продукти	244,0	199,1	225,6	212,4
Яйця (штук / маса з розрахунку 1 шт. = 57,75 г [2])	170/9,8	166/9,6	238/13,7	272/15,7
Хлібні продукти, у т.ч. крупи, бобові, борошно, хліб та макаронні вироби у перерахунку на борошно	135,0	124,9	123,5	111,7
Картопля	102,0	135,4	135,6	133,0
Овочі та баштанні продовольчі культури	106,0	101,7	120,2	137,1
Плоди, ягоди	24,0	29,3	37,1	45,6
Риба та рибні продукти	3,3	8,4	14,4	15,1
Цукор	32,0	36,8	38,1	37,9
Олія	8,0	9,4	13,5	15,4

За наведеної динаміки споживання основних харчових продуктів та одночасного вмісту в них радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr на допустимих рівнях розрахункова потенційна доза внутрішнього опромінення населення перевищує регламентовану річну ефективну дозу 1,18-1,34 рази і характеризується тенденцією до зростання (табл. 2). Це перевищення виглядатиме ще більшим для дітей і підлітків після введення відповідних коефіцієнтів, як того вимагає документ [3]. За чинних ДР провідна роль у формуванні розрахункової річної ефективної дози належить молоку та молочним продуктам, незважаючи на зменшення їх споживання (у 1995 р. майже 44%, у 2009 р. 33% потенційної дози опромінення), а зростання цієї дози зумовлює збільшення споживання картоплі (13,4 і 15,3% потенційної дози у відповідні роки), овочів (11,4 і 12,9%) і м'ясопродуктів (10,8 і 13%).

Таблиця 2

Потенційні дози внутрішнього опромінення населення (мЗв/рік)

Продукти	ДР ^{137}Cs , Бк/кг	ДР ^{90}Sr , Бк/кг	1995		2000		2005		2009	
			^{137}Cs	^{90}Sr	^{137}Cs	^{90}Sr	^{137}Cs	^{90}Sr	^{137}Cs	^{90}Sr
М'ясо, м'ясопродукти	200	20	0,101	0,025	0,092	0,023	0,109	0,027	0,139	0,035
Молоко, молочні продукти	100	20	0,342	0,171	0,279	0,139	0,316	0,158	0,297	0,149
Яйця	100	30	0,014	0,010	0,013	0,010	0,019	0,014	0,022	0,016
Хлібні продукти	30	10	0,057	0,047	0,052	0,044	0,052	0,043	0,047	0,039
Картопля	60	20	0,086	0,071	0,114	0,095	0,114	0,095	0,112	0,093

Продовження таблиці 2

Овочі, баштанні	40	20	0,059	0,074	0,057	0,071	0,067	0,084	0,077	0,096
Плоди, ягоди	70	10	0,024	0,008	0,029	0,010	0,036	0,013	0,045	0,016
Риба, рибні продукти	150	35	0,007	0,004	0,018	0,010	0,030	0,018	0,032	0,018
Цукор	50	30	0,022	0,034	0,026	0,039	0,027	0,040	0,027	0,040
Олія	100	30	0,011	0,008	0,013	0,010	0,019	0,014	0,022	0,016
Разом			0,723	0,452	0,693	0,451	0,789	0,506	0,820	0,518
Сума доз опромінення радіонуклідами ^{137}Cs і ^{90}Sr			1,175		1,144		1,295		1,338	

Ще вагомніше перевищення річної ефективної дози, пов'язане з більшим споживанням деяких харчових продуктів, може спостерігатися в окремих регіонах країни. Зокрема, за фактичного споживання основних харчових продуктів з вмістом радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr на рівні ДР перевищення межі очікуваної річної ефективної дози в 1,37-1,48 рази можливе саме в областях, які зазнали найбільшого радіаційного ураження, тоді як у найбільш віддаленому від епіцентру аварії Криму перевищення цієї межі виявиться нижчим, ніж по Україні в цілому (табл. 3).

Необхідно зазначити, що формуванню потенційно високих доз опромінення у Чернігівській, Волинській, Житомирській і Рівненській областях передусім сприяють найвищі в Україні показники споживання молока як основного джерела радіонуклідів, що поступають лише його споживанню в Івано-Франківській області (270,2 кг/рік на одну особу) [2]. Проте у Київській області формування високих розрахункових доз опромінення, очевидно, пов'язане з більшим, ніж в інших областях, споживанням м'яса, плодів і ягід. Розрахункові дози опромінення істотно зростають при врахуванні споживання дикорослих грибів і ягід, яке не обліковується у статистичних звітах. Наприклад, за даними [4] у деяких селах зони забруднення у Волинській області на одну особу на рік припадає 10-12 кг свіжих грибів і 3-5 кг лісових ягід, що може збільшити сумарне річне дозове навантаження за рахунок радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr на рівні ДР на 0,11-0,15 мЗв.

Особливо реалістичним цей прогноз видається для територій, де місцеве населення переважно споживає харчові продукти, вироблені у власних господарствах. Показники, наведені у табл. 4, свідчать, що у 2009 р. в більшості областей, які зазнали радіаційного ураження, споживання населенням молока, картоплі та овочів забезпечувалося виключно, а м'яса, яєць, зернових, фруктів – переважно за рахунок місцевого їх виробництва [2]. Винятком виявилася лише Київська область, в якій обсяги споживання харчових продуктів, передусім населенням міста Києва, значно перевищували можливості місцевого виробництва продуктів.

Таблиця 3

Фактичне споживання основних продуктів харчування (на одну особу, кг/рік) у 2009 р. в окремих областях [2] і потенційні дози внутрішнього опромінення населення (мЗв/рік)

Продукти	Чернігівська	Волинська	Житомирська	Рівненська	Сумська	Київська	АР Крим
М'ясо, м'ясопродукти	43,2	48,4	43,8	47,5	45,2	64,5	53,1
Молоко, молочні продукти	251,4	247,8	243,9	250,7	220,6	207,5	181,5
Яйця	15,3	12,6	17,0	15,7	15,7	17,3	15,9
Хлібні продукти	114,1	122,5	117,5	114,0	122,5	90,1	115,9
Картопля	175,8	179,4	176,8	179,5	198,0	105,3	99,0
Овочі, баштанні	157,4	135,3	122,1	120,6	146,3	131,4	121,5
Плоди, ягоди	37,1	37,7	36,6	33,0	32,6	68,0	45,5
Риба, рибні продукти	14,4	11,5	14,7	12,2	10,4	19,5	15,9
Цукор	41,1	34,4	39,6	36,7	36,2	35,2	36,1
Олія	14,9	13,9	15,5	13,1	14,0	17,1	15,2
Доза внутрішнього опромінення	1,48	1,45	1,44	1,43	1,42	1,37	1,29

Таблиця 4

Частка (%) продуктів, вироблених у власних господарствах, у загальному споживанні харчових продуктів населенням окремих областей України у 2009 р. [2]

Продукти	Чернігівська	Волинська	Житомирська	Рівненська	Сумська	Київська	АР Крим
М'ясо, м'ясопродукти	47,1	85,5	63,9	63,3	50,8	14,0	46,9
Молоко, молочні продукти	100	100	100	100	100	29,1	77,6
Яйця	67,5	72,8	100	97,4	61,5	15,8	57,4
Хлібні продукти	100	100	91,3	100	74,8	50,9	100
Картопля	100	100	100	100	100	100	100
Овочі, баштанні	100	100	100	100	100	67,2	67,2
Плоди, ягоди	40,8	85,9	87,7	100	21,1	12,7	47,2

Отже, за умов зростання обсягів споживання основних харчових продуктів і нарощування виробництва сільськогосподарської продукції у власних господарствах, передусім розташованих в зонах радіоактивного забруднення, чинні ДР вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у харчових продуктах, орієнтовані на референтний склад харчового раціону без

урахування особливостей фактичного споживання окремих продуктів населенням різних регіонів, виглядають недостатньо надійними. За зазначених умов одночасна присутність радіонуклідів у продуктах на рівні чинних ДР може призводити до перевищення регламентованої річної ефективної дози для осіб категорії В, особливо дітей. Чинні ДР потребують зменшення з урахуванням особливостей харчових раціонів населення конкретного регіону і, передусім, зон, які зазнали радіоактивного забруднення. Разом з тим у цих зонах у зв'язку з переважним споживанням продуктів, вироблених населенням у власних господарствах, забезпечення радіаційної безпеки не повинно обмежуватися лише констатацією фактів перевищення ДР в окремих продуктах і потребує організації ретельного систематичного контролю за вмістом радіонуклідів у фактичних харчових раціонах на основі принципу неперевищення допустимої річної ефективної дози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді. Гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1.-130-2006.
2. Баланси та споживання основних продуктів харчування населення України: Статистичний збірник. – К.: Держкомстат України, 2010. – 55 с.
3. Відбір проб, первинна обробка та визначення вмісту ^{90}Sr і ^{137}Cs в харчових продуктах. Методичні вказівки, затв. Наказом МОЗ України 11.08.2008 р. № 446.
4. Про стан радіаційної ситуації на території Волинської області: Інформаційний бюлетень / М.П.Комар, С.В.Щербак, С.В.Пучик, Є.О.Зоря, М.І.Зінчук. – Луцьк, 2005. – 35 с.

ПРО НАДЕЖНОСТЬ ДОПУСТИМЫХ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Б.А. Пластунов

На основании анализа статистических материалов про уровни потребления населением Украины основных пищевых продуктов показано, что при установленных допустимых уровнях содержания радионуклидов в пищевых продуктах расчетная потенциальная доза внутреннего облучения населения, прежде всего в регионах, подвергшихся радиационному загрязнению после аварии на Чернобыльской АЭС, может превышать регламентированную годовую эффективную дозу, и намечено первоочередные мероприятия, направленные на снижение этого облучения.

ABOUT RELIABILITY OF ACCEPTABLE LIMITS OF RADIONUCLIDES CONTENT IN FOODSTUFFS

B.A. Plastunov

It was analyzed the statistical data about the levels of consumption of the main foodstuffs by population of Ukraine. To establish that on application of actual acceptable limits of radionuclides content in foodstuffs the calculated potential dose of internal irradiation of population, first of all that population who live in regions of radiation pollution after Chornobyl nuclear power plant failure, can exceed the regulated annual effective dose. To define also the primary measures of minimization of this internal irradiation.

ОДЕРЖАННЯ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ГАДЮЧНИКА ШЕСТИПЕЛЮСТКОВОГО

О.А. Струк¹, А.Р. Грицик¹, І. Л. Бензель²

¹Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ

²Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького, м. Львів

Наведено результати порівняльного дослідження гострої токсичності екстрактів кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового. Встановлено, що водні та водно – спиртові екстракти є нетоксичними і перспективними субстанціями для розробки лікарських засобів з протизапальними та гепатозахисними властивостями.

Ключові слова: гадючник шестипелюстковий, екстракт, гостра токсичність.

Вступ. На сучасному етапі створення нових лікарських препаратів все більшу увагу приділяють лікарським засобам із рослинної сировини, які мають ряд переваг над синтетичними. Вони рідко викликають алергічні реакції, практично не токсичні і добре переносяться організмом людини. Пошук рослин з достатньою сировинною базою, раціональне використання сировини, а також створення на їх основі нових лікарських препаратів – актуальне завдання сучасної фармації.

Особливої уваги заслуговують рослини, які мають багатовіковий досвід використання в науковій і народній медицині. До таких рослин відноситься гадючник (г.) шестипелюстковий, який використовують в медицині як жовчогінний, гепатозахисний та протипухлинний засіб.

Кореневище з коренями рослини входить до складу збору №1 для приготування мікстури за прописом Здренко (симптоматичний засіб для лікування папіломатозу сечового міхура і антацидних гастритів), а також при захворюваннях серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту; для лікування онкологічних захворювань [1].

Метою нашої роботи є одержання, стандартизація і дослідження гострої токсичності водно – спиртового та водного екстрактів кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового.

При розробці умов одержання екстрактів враховували ступінь подрібнення сировини, природу розчинника, час екстракції, співвідношення сировина-екстрагент, кратність екстракції [2]. При встановленні оптимальних параметрів одержання екстрактів визначали кількісний вміст діючих та екстрактивних речовин.

Матеріали та методи дослідження.

Вихідною сировиною для одержання екстрактів були подрібнені кореневища з коренями г. шестипелюсткового, заготовлені під час відмирання надземної частини в 2007 році в околицях с. Березівка Надвірнянського району Івано-Франківської області.

Для одержання водного екстракту подрібнену сировину екстрагували водою очищеною, водно-спиртового – 70 % етанолом у колбі зі зворотнім холодильником при температурі кипіння екстрагенту протягом 30 хв. Екстракцію повторювали 3 рази. Витяжки об'єднували, фільтрували, етанол відганяли під вакуумом у роторному випарювачі.

Водні і водно-спиртові екстракти кореневищ з коренями г. шестипелюсткового розливали в стерильні флакони по 250 мл і піддавали ліофільному висушуванню. Спочатку їх заморожували в спиртових ваннах при температурі спирту не вище – 40°C протягом 30 хв. Після цього флакони з замороженими витяжками ставили в холодильник і при температурі не вище – 30°C закалювали і зберігали перед завантаженням в сублімаційний апарат типу КС-30 (завод «Фрігера», Чехословаччина) протягом 12 год. При висушуванні знижували тиск в субліматорі від $1 \cdot 10^{-1}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ мм рт.ст. і температуру до – 50°C. Через 2-2,5 години включали підігрів і протягом 12-16 годин проводили постійне підвищення температури від мінусової до плюсової. Температура продукту в кінцевому періоді висушування не перевищувала + 40°C.

Одним з перших етапів фармакологічного дослідження була порівняльна оцінка гострої токсичності одержаних нами екстрактів. Для визначення гострої токсичності використовували методику Б.М. Штабського і Р.М. Гжегоцького (1980) [3]. Дослідження проведено в скороченому об'ємі, лише на одному виді тварин, в зв'язку з тим, що в подальшому планується повне доклінічне вивчення. Дослідження проводили на безпородних білих мишах-самцях масою 20 – 24 г, які знаходились на звичайному раціоні харчування при вільному доступі до води та їжі. Тварини були розділені на 2 групи по 8 тварин у кожній. Екстракти вводили тваринам внутрішньошлунково. За тваринами спостерігали протягом двох тижнів після введення препаратів. За LD₅₀ умовно прийнято максимально введені дози, оскільки вони не викликали загибелі тварин.

Результата та їх обговорення.

Одержані екстракти – це пухкі порошки від світло-коричневого до коричнево-червонуватого кольору, гіркого смаку, без запаху. Для екстрактів гадючника шестипелюсткового проводили визначення втрати в масі при висушуванні, суми поліфенолів, танінів за фармакопейними методиками [4]. Дослідження вмісту танінів і суми поліфенолів в екстрактах кореневищ з коренями г. шестипелюсткового показало, що їх кількість у водно-спиртовому екстракті в 1-1,2 рази більша, ніж у водному.

Результати дослідження гострої токсичності екстрактів наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати дослідження гострої токсичності екстрактів гадючника
шестипелюсткового

№ з/п	Назва досліджуваного препарату	LD ₅₀ , мг/кг
1.	Водно-спиртовий екстракт кореневищ з коренями	> 5000
2.	Водний екстракт кореневищ з коренями	> 5000

Дослідження гострої токсичності (табл. 1) показує, що водний і водно – спиртовий екстракти є нетоксичними речовинами при внутрішньошлунковому введенні. Досліджувані речовини можна віднести до IV класу токсичності за ГОСТ 12.1.007-76 “Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности”.

При вивченні гепатозахисних, протизапальних та протипухлинних властивостей екстрактів, їх впливу на перебіг експериментального панкреатиту встановлено, що водно-спиртовий екстракт проявляє найбільш виражену гепатозахисну активність, знижуючи в умовах гострого гепатиту активність ферменту АлАТ в 1,8 рази; АсАТ – в 2 рази; виявляючи інгібуючу дію на активність лужної фосфатази. Спосіб одержання екстракту г. шестипелюсткового з гепатопротекторною дією захищено патентом України на корисну модель № 41976 [5].

Доброякісність сухого екстракту регламентується в розробленому проекті МКЯ «Гадючника шестипелюсткового екстракт сухий».

Стандартизацію сухого екстракту г. шестипелюсткового проводили за вимогами ДФУ, а саме опис, ідентифікація, залишкові кількості органічних розчинників, втрата в масі при висушуванні, загальна зола, важкі метали, мікробіологічна чистота та кількісне визначення діючих речовин.

Опис. Порошок коричнево-червонуватого кольору, гіркого смаку, без запаху, розчинний у воді, 70 % етанолі, етилацетаті, мало розчинний в етиловому ефірі.

Ідентифікація.

1. Визначення проводили методом тонкошарової хроматографії, використовуючи хроматографічні пластинки «Silufol UV – 268» (Чехія), розміром 10×20 см з товщиною шару 0,25 мм.

Пластинку поміщали у камеру із сумішшю розчинників вода очищена – етилацетат – кислота оцтова льодяна – кислота мурашина безводна (27:100:11:11) і хроматографували методом вертикального (висхідного) елюювання. При проходженні фронту розчинників на 15 см від лінії старту, пластинку виймали із камери, висушували на повітрі протягом 10 хв. Пластинку зрошували розчином А (10 мл розчину 10 г/л дифенілборату аміноетанолу у метанолі та 8 мл розчину 50 г/л макроголу

4000 в 96 % спирті), витримували при температурі 50 °C протягом 5 хв і переглядали в УФ-світлі.

На хроматограмі досліджуваного розчину при перегляді пластинки від лінії старту в напрямку до верху має виявляються: зона блакитного кольору на рівні зони такого ж кольору на хроматограмі розчину порівняння (хлорогенова кислота); зона блакитного кольору, що розташована нижче зони такого ж кольору на хроматограмі розчину порівняння (кофейна кислота у вигляді дикофейнопохідних кислот). На хроматограмі досліджуваного розчину допускається наявність зон іншого кольору.

2. До 0,400 г субстанції додавали 20 мл води, нагрівали до кипіння, періодично збовтуючи, охолоджували і фільтрували через паперовий фільтр. До 5,0 мл одержаного фільтрату додавали 1,0 мл розчину заліза (III) хлориду, з'являється зелено-коричнє забарвлення (фенольні сполуки).

3. Визначення залишкових кількостей органічних розчинників проводили методом газової хроматографії. Вміст етанолу в субстанції має бути не більше 0,5 %.

4. Втрати в масі при висушуванні. Не більше 5,0 %.

5. Загальна зола. Не більше 1,0 %.

6. Важкі метали. Не більше 0,002 % (20 ррт).

7. Мікробіологічна чистота. В 1 г субстанції допускається наявність загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10000 бактерій, не більше 100 грибів, не більше 100 ентеробактерій і деяких інших грам негативних бактерій. Відсутність *Salmonella* у 10 г. Відсутність *Escherichia coli* у 1 г. Відсутність *Staphylococcus aureus* у 1 г. Відсутність *Pseudomonas aeruginosa* у 1 г.

8. Кількісне визначення. Визначення проводили спектрофотометричним методом в перерахунку на пірогалол за фармакопейною методикою.

Таким чином, водно-спиртовий сухий екстракт кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового, виготовлений на 70 % етанолі, є перспективною субстанцією для створення пероральних лікарських форм.

Висновки.

1. На основі вивчених нами факторів, які впливають на вихід біологічно активних речовин з сировини, запропонована технологія одержання сухого екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового, який проявляє гепатозахисні та протипухлинні властивості, а також впливає на перебіг експериментального панкреатиту.

2. Дослідження гострої токсичності показує, що екстракти г. шестипелюсткового є нетоксичними і перспективними субстанціями для розробки лікарських засобів з гепатозахисними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаммерман А.Ф., Кадаєв Г.Н., Яценко – Хмелевский А.А. Лекарственные растения (растения – целители): Справочное пособие – М.: Высш. шк., 1983. – С. 106 – 109.
2. Оптимізація технології екстракції ліпофільних комплексів з лікарської рослинної сировини. Повідомлення II. Вплив вологості сировини на вихід ліпофільних речовин і вибір оптимальних параметрів її сушіння / С.В. Гарна, П.П. Ветров, О.І. Русинов [та ін.] / Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 71 – 73.
3. Штабський Б.М., Гжегоцький Р.М. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ // Гигиена и санитария. – 1980. – № 10. – С. 49 – 51.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид., – Доповнення 2. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Патент 41976 МПК А61К 36/00. Спосіб одержання екстракту з коренів гадючника шестипелюсткового з гепатопротекторною дією / О.А. Струк, А.Р. Грицик, А.О. Клименко. – № u200810973; заявл. 08.09.2008; опубл. 25.06.2009; Бюл. № 12. – 4 с.

ПОЛУЧЕНИЯ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ЛАБАЗНИКА ШЕСТИЛЕПЕСНОГО

О.А. Струк, А.Р. Грицык, И.Л. Бензель

Приведены результаты сравнительного исследования острой токсичности экстрактов корневищ с корнями лабазника шестилепестного. Установлено, что водные и водно – спиртовые экстракты являются нетоксичными и перспективными субстанциями для разработки лекарственных средств с противовоспалительными и гепатозащитными свойствами.

RECEIVING, STANDARDIZATION AND RESEARCHING OF SHARP TOXIC EXTRACT OF FILIPENDULA HEXAPETALA

O.A. Struk, A.R. Grycyk, I. L. Benzel

There are results of compering research of the sharp toxic extracts of the rhizome with Filipendula hexapetala roots. Aqueous and aqueous-alcoholic extracts are established as nontoxic and perspective substances for elaboration of medical means with anti-inflammatory and hepatoprotective characteristic.

ПІДСУМКИ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ОГЛЯДІВ НАСЕЛЕННЯ ПРИКАРПАТСЬКОГО РЕГІОНУ

*Я.І. Томашевський, О.І. Бумбар, Н.Я. Томашевська, З.О. Бумбар, Л.Я. Міклош
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

З метою ранньої діагностики порушень вуглеводного обміну обстежено 31579 осіб (вік від 6 до 80 років) із застосуванням альфа-кетонуричного та піруватдегідрогеназного тестів. Визначався сумарний вміст альфа-кетокислот (альфа-кетоглютарату та пірувату) у 2-годинній сечі, зібраній після стандартного вуглеводного сніданку, що містить 100 г вуглеводів (200 г білого хліба і 20 г (три чайні ложки) цукру, розчиненого у 300 мл води). Синхронно досліджувалася і піруватдегідрогеназна активність капілярної крові на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту. Діагностовано шість функціональних станів циклу трикарбонових кислот та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій. Вперше визначена частота генетичної схильності населення до цукрового діабету, вона становить 32,12% загальної популяції.

Ключові слова: *цукровий діабет, альфа-кетонуричний тест, піруватдегідрогеназний тест.*

Вступ. Проблему ранньої діагностики цукрового діабету започаткували А. Штейнберг та Р. Вільдер [1], які виходили із гіпотези про рецесивний тип успадкування цукрового діабету і приймали частоту діагностованого діабету за 1%. При цьому автори виконали математичні розрахунки, згідно з якими ген діабету присутній у 20-25% населення, а загальна частота діабету (діагностованого, недіагностованого та потенційного) повинна становити 5%.

Мета дослідження. Метою досліджень було опрацювати методи ранньої діагностики цукрового діабету та визначити частоту функціональних станів гормональної регуляції циклу трикарбонових кислот (ЦТК) у загальній популяції.

Матеріали та методи дослідження. У процесі профілактичних оглядів населення (31579 осіб) уніфіковано метод досліджень піруватдегідрогеназної (ПДГ) активності крові та сумарного вмісту альфа-кетокислот у сечі [2,3].

Визначення функціонального стану піруватдегідрогеназної системи мітохондрій

У програмі загальної диспансеризації населення піруватдегідрогеназний (ПДГ) тест використовується з метою диференціації інсулінорезистентності вітамінозалежної та В₁-гіповітамінозу, який віддзеркалений показниками зниженої функціональної активності піруватдегідрогеназного комплексу та надмірної екскреції з сечею альфа-кетокислот.

В основу фериціанідного методу визначення активності піруват- та альфа-кетоглутаратдегідрогенази мітохондрій покладений принцип відновлення фериціаніду калію ($K_3[Fe(CN)_6]$), що нерозривно пов'язане із окисненням кетокислоти. Для зручності у прописі наведені не тільки назви реактивів, але й склад проби, що підлягає інкубації.

У дослідну і контрольну пробірки вносять реактиви згідно табл. 1.

Таблиця 1

Склад контрольного та досліджуваного розчину при фериціанідному методі

Реактиви		Вміст у пробі, мл
1.	KCl, 0,15 М або 1,12% розчин	1,0
2.	Фериціанід калію, 6,7 ммоль/л, або 220,6 мг % розчин (M=329,26): 50 мг реактиву у 22,67 мл H ₂ O	0,70
3.	MgSO ₄ , 0,2 М або 2,41 % розчин (10 мл 25% розчину розвести водою до 103,8 мл)	0,10
4.	Кров із пальця, мл	0,04

Дослідну пробу інкубують 20 хв. при 37°C у водяній бані або термостаті (для спрощення процедури пацієнт може тримати пробірку в п'ястку або під пахвою). Після інкубації реакцію зупиняють, вносячи у пробірку 0,3 мл 50% розчину трихлороцтової кислоти (ТХО). У контрольну пробірку ТХО вносять безпосередньо після забору крові.

Після цього проби центрифугують і фотометрують проти H₂O на фотоелектроколориметрі (ФЕК, синій світлофільтр, 440 нм, кювета із довжиною оптичного шляху – 5 мм) або спектрофотометрі при 417 нм. Кількість відновленого фериціаніду калію визначають за калібрувальною кривою та активність ферменту визначають у мкмоль).(с.-л) або мккат/л (табл 2.).

Таблиця 2

Результати фотометричного визначення фериціаніду

Розведення стандартного розчину фериціаніду, 6,7 ммоль/л:		Вміст фериціаніду в пробі, мкмоль:	Оптична густина
Стандарт, мл	H ₂ O, мл		
0,1	1,9	0,67	0,05
0,2	1,8	1,34	0,10
0,3	1,7	2,01	0,15
0,4	1,6	2,68	0,20
0,5	1,5	3,35	0,25
0,6	1,4	4,02	0,30
0,7	1,3	4,69	0,35

Наведені показники оптичної густини використовуються для побудови калібрувальної кривої розведень стандартного розчину фериціаніду (табл.3) :

Таблиця 3

Шкала оптичної густини розведень стандартного розчину фериціаніду у пробі

Оптична густина	Соті частини показника оптичної густини									
	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
	Вміст фериціаніду в крові, мкмоль									
0,0	-	0,13	0,27	0,04	0,54	0,67	0,08	0,94	0,94	1,21
0,1	1,34	1,47	1,61	1,74	1,88	2,01	2,14	2,28	2,41	2,55
0,2	2,68	2,81	2,95	3,08	3,22	3,35	3,48	3,62	3,75	3,89
0,3	4,02	4,15	4,29	4,42	4,56	4,69				

Результати виконаних досліджень (табл.3) підтверджують наявність лінійної залежності величин оптичної густини від показників вмісту фериціаніду в пробі.

Визначено ціну сотої частки (0,01) шкали ФЕК у мкмоль) (с.-л)

ПДГ-активності крові:

ПДГ-активність крові, мкмоль/(с.-л), $\frac{6,7 \times 0,01 \times 1000}{0,35 \times 4,69}$ 2,79
 відповідно до 0,01 шкали ФЕК
 де: 6,7-концентрація фериціаніду, мкмоль/мл; 0,7-об'єм розчину фериціаніду в пробі, мл; 0,01-коефіцієнт для перерахунку на соту частку шкали ФЕК; 1000-коефіцієнт для розрахунку в мкмоль/л; 0,35-оптична густина стандартного розчину фериціаніду (4,69 мкмоль у пробі); 0,04-кількість крові витраченої для аналізу, мл;

В результаті складено формулу для обчислення ПДГ-активності крові:

ПДГ-активність крові, $\frac{(K-D) \times 2,79167}{0,35 \times 4,69}$ (К-Д) × 2,79167
 мкмоль/(с.-л)

де: К-оптична густина контролю; Д – оптична густина досліджу; інші показники є аналогічні даним попередньої формули.

Облегшує розрахунки наступна таблиця (табл.4):

Таблиця 4

Показники ПДГ-активності крові, мкмоль/(с.-л) = (К-Д) × 2,79167

Різниця показників ФЕК для досліджу і контролю (К-Д)								
0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
ПДГ-активності крові, мкмоль/(с.-л)								
2,79	5,58	8,38	11,2	14	16,8	19,5	22,3	25,1

У здорових людей ПДГ-активність крові віддзеркалена величинами оптичної густини у межах 0,03-0,06, що становить 8,4-16,8 мкмоль/ (с.-л),

$M=12,6\pm0,15$ мкмоль/ (с.-л), $P<0,01$. Визначення сумарного вмісту альфа-кетокислот у сечі модифікованим методом Умбрайта.

Принцип. Піруват та альфа-кетоглутарат сечі конденсуються із 2,4-динітрофенілгідразином (ДНФГ) з утворенням гіdraзону, який у лужному середовищі дає червоно-оранжеве забарвлення розчину. Його інтенсивність є пропорційна концентрації кетокислоти.

Обладнання:

1. Фотоелектроколориметр (ФЕК);
2. Дві пробірки (5 мл);
3. Піпетка (1 мл);

Реактиви:

1. Розведена соляна кислота (HCl, 8,33%) - можна придбати в аптеці;
2. Солянокислий 0,1% розчин ДНФГ. 50 мл реактиву розчиняють у 30 мл розведеної соляної кислоти (8,33%) при слабкому підігріванні суміші. Розчин залишають до наступного дня, тоді його об'єм доводять до 50 мл дистильованою водою.

3. Розчин натрію гідроокису (NaOH)-12 г/100 мл.

Хід визначення:

У дві пробірки (5 мл) – дослідну (Д) і контрольну (К) вносять:

	Д	К
1. H_2O , мл	0,5	0,6
2. ДНФГ, мл	0,4	0,4
3. Сечу, мл	0,1	

Вміст пробірок змішують після додавання кожного реактиву і на 20 хв. залишають у темному місці при кімнатній температурі. Опісля у пробірки додають по 1 мл розчину NaOH 12%, змішують і через 5 хв. колориметрують інтенсивність червоно-оранжевого забарвлення досліду відносно контролю (ФЕК, світлофільтр синій – 490 нм, кювета із довжиною оптичного шляху – 5мм). Показники оптичної густини переводять у мкмоль/л, помноживши кожен із них на 5000.

Для обчислення сумарного вмісту альфа-кетокислот у сечі використовують таблицю (табл. 5).

У здорових людей в 2-годинній прандіальній сечі рівень альфа-кетокислот становить 550-850 мкмоль/л, сумарний їх вміст перебуває у межах 5,0-11,4 мг ($P<0,05$), у нічній сечі – 500-800 мкмоль/л і 12-24 мг ($P<0,05$), у 2-годинній сечі натщесерце – 450-750 мкмоль/л і 4-7 мг ($P<0,05$).

Результати та їх обговорення.

За звітний період обстежено 31579 людей Прикарпатського регіону із застосуванням альфа-кетонуричного та піруватдегідрогеназного тестів. Поглиблений статичний аналіз виконано при огляді 292 осіб (вік від 6 до 80 років), що імітують загальну популяцію.

Таблиця 5

Обчислення сумарного вмісту альфа-кетокислот у сечі

Об'єм сечі, мл	Оптична густина								
	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
Вміст альфа-кетокислот, мг									
100	0,44	0,88	1,32	1,76	2,20	2,64	3,08	3,52	3,96
150	0,66	1,32	1,98	2,64	3,30	3,96	4,62	5,28	5,94
200	0,88	1,76	2,64	3,52	4,40	5,28	6,16	7,04	7,92
250	1,10	2,20	3,30	4,40	5,50	6,60	7,70	8,80	9,90
300	1,32	2,64	3,96	5,28	6,60	7,92	9,24	10,6	11,9
350	1,54	3,08	4,62	6,16	7,70	9,24	10,8	12,3	13,9
400	1,76	3,52	5,28	7,04	8,80	10,6	12,3	14,1	15,8
450	1,98	3,96	5,94	7,92	9,90	11,9	13,9	15,8	17,8
500	2,20	4,40	6,60	8,80	11,0	13,2	15,4	17,6	19,8
550	2,42	4,84	7,26	9,86	12,1	14,5	16,9	19,4	21,8
600	2,64	5,28	7,92	10,6	13,2	15,8	18,5	21,1	23,8
650	2,86	5,72	8,58	11,4	14,3	17,2	20,0	22,9	25,7
700	3,08	6,16	9,24	12,3	15,4	18,5	21,6	24,6	27,7
750	3,30	6,60	9,90	13,2	16,5	19,4	23,1	26,4	29,7
800	3,52	7,04	10,6	14,1	17,6	21,1	24,6	28,2	31,7
850	3,74	7,48	11,2	15,0	18,7	22,4	26,2	29,9	33,7
900	3,96	7,92	11,9	15,8	19,8	23,8	27,7	31,7	35,6
950	4,18	8,36	12,5	16,7	20,9	25,1	29,3	33,4	37,6
1000	4,40	8,80	13,2	17,6	22,0	26,4	30,8	35,2	39,6
1050	4,62	9,24	13,9	18,5	23,1	27,7	32,3	37,0	41,6
1100	4,84	9,68	14,5	19,4	24,2	29,0	33,9	38,7	43,4
1150	5,06	10,1	15,2	20,2	25,3	30,4	35,4	40,5	45,5
1200	5,28	10,6	15,8	21,1	26,4	31,7	37,0	42,2	47,5
1250	5,50	11,0	16,5	22,0	27,5	33,0	38,5	44,0	49,5
1300	5,72	11,4	17,2	22,9	28,6	34,3	40,0	45,8	51,5
1350	5,94	11,9	17,8	23,8	29,7	35,6	41,6	47,5	53,5
1400	6,16	12,3	18,5	24,6	30,8	37,0	43,1	49,3	55,4
1450	6,38	12,8	19,1	25,5	31,9	38,3	44,7	51,0	57,4
1500	6,60	13,2	19,8	26,4	33,0	39,6	46,2	52,8	59,4
1550	6,82	13,6	20,5	27,3	34,1	40,9	47,7	54,6	61,4
1600	7,04	14,1	21,1	28,2	35,2	42,2	49,3	56,3	63,4
1650	7,26	14,5	21,8	29,0	36,3	43,6	50,8	58,1	65,3
1700	7,48	15,0	22,4	29,9	37,4	44,9	52,4	59,8	67,3
1750	7,70	15,4	23,1	30,8	38,5	46,2	53,9	61,6	69,3
1800	7,92	15,8	23,8	31,7	39,6	47,5	55,4	63,4	71,3
1850	8,14	16,3	24,4	32,6	40,7	48,8	47,0	65,1	73,3
1900	8,36	16,7	25,1	33,4	41,8	50,2	58,5	66,9	75,2
1950	8,58	17,2	25,7	34,3	42,9	51,5	60,1	68,6	77,2
2000	8,80	17,6	26,4	35,2	44,0	52,8	61,6	70,4	79,2

У першу групу обстежених залучено 121 особу без факторів ризику щодо можливого розвитку цукрового діабету. Це дало можливість побудувати криву нормального розподілу показників ПДГ-активності

крові на 120-й хвилині тесту на толерантність до глюкози. Вона охоплює величини у межах 8,14-16,30 мккат/л: $n=121$ (41,44%), $M=12,16$ мккат/л $\pm 0,14$ мккат/л, $3\sigma=4,14$ мккат/л, $M \pm 3\sigma=8,02-16,30$ мккат/л, що прийнято за норму.

Показники вуглеводного обміну, отримані в період вуглеводного навантаження, віддзеркалюють функціональний стан циклу трикарбонових кислот та ПДГ-системи мітохондрій. Такий підхід дозволяє зробити висновок, що частота фізіологічної активності цих систем у загальній популяції становить 41,44% (у 121 особи із 292 обстежених, $P < 0,01$).

Другу групу обстежених представляють 94 практично здорові особи (32,19 % загальної популяції), у яких діагностовано вітамінонезалежну інсулінорезистентність у циклі трикарбонових кислот (ендогенна або спадкова схильність до цукрового діабету). Маркерами такої інсулінорезистентності є величини підвищеного вмісту альфа-кетокислот у 2-годинній прандіальній сечі (11,9-40,0 мг) на фоні нормальної ПДГ-активності крові (8,0-16,30 мккат/л).

У третю групу залучено 22 особи (7,53% загальної популяції), у яких виявлено біохімічні маркери вітамінозалежної інсулінорезистентності у циклі трикарбонових кислот: підвищені показники 2-годинної прандіальної альфа-кетонурії (12,0-29,0 мг) на фоні ПДГ-недостатності мітохондрій (3,40-7,80 мккат/л).

До четвертої групи обстежених залучено 45 осіб із гіперплазією щитовидної залози I-II ступенів, у яких виявлено синдром контрінсулярної недостатності (гіпотиреоз, йододефіцитний стан). Його прояви-низька ПДГ-активність крові (2,03-7,80 мккат/л), що реєструється в осіб із показниками нормальної (6,0-11 мг) або пониженої (3,0-4,9 мг) 2-годинної прандіальної альфа-кетонурії. Це легкий ступінь зобної ендемії, що реєструється у 15,41% людей Прикарпатського регіону, згідно із критеріями, що рекомендовані ВООЗ (1994).

Окремо виділено п'яту групу (7 осіб або 2,40% загальної популяції), у яких діагностовано гіперінсулінізм мітохондріальний (ПДГ-гіпертолерантність до глюкози): 2-годинна прандіальна альфа-кетонурія не перевищувала 9 мг на фоні підвищеної ПДГ-активності крові у межах 17,47-26-60 мккат/л і надлишку маси тіла, при підвищеному апетиті.

У шостій групі-3 особи із ендемічним синдромом Сомоджі і надлишком маси тіла та підвищеним апетитом. Маркерами реактивної гіперконтррегуляції були показники надлишкової екскреції із сечею альфа-кетокислот у межах від 14 мг до 16 мг за дві години після стандартного вуглеводного сніданку – як відповідь на гіперінсулінемію, що віддзеркалена показниками підвищеної ПДГ-активності крові (17,47-26,60 мккат/л). Частота ендемічного синдрому Сомоджі у загальній популяції -1,03%.

Висновок.

Виконані дослідження дають підставу рекомендувати критерії діагностики шести станів гормональної регуляції циклу трикарбонових кислот (ЦТК) та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій, n=292

Стан гормональної регуляції	ПДГ-активність крові, мккат/л (у знаменнику показники 2-годинної альфа-кетонурії, мг	Частота, у загальній популяції
1. Фізіологічний стан ЦТК	$\frac{8,01-16,30}{5,0-11,4}$	41,44%, n=121
2. Інсулінорезистентність ЦТК вітамінозалежна (спадкова схильність до цукрового діабету)	$\frac{8,01-16,30}{>11,4}$	32,19%, n=94
3. Інсулінорезистентність ЦТК вітамінозалежна	$\frac{<8,01}{>11,4}$	7,53%, n=22
4. Йододефіцитний стан (контрінсулярна недостатність, гіпотиреоз)	$\frac{<8,01}{<11,4}$	15,41%, n=45
5. Гіперінсулінізм мітохондріальний	$\frac{>16,30}{<11,4}$	2,40%, n=7
6. Гіперінсулінізм із синдромом Сомоджі	$\frac{>16,30}{>11,4}$	1,03%, n=3
Всього:		100%, n=292

Перспективи подальших досліджень. На підставі завершених пошукових досліджень, виконаних з участю Української Академії профілактичної медицини, планується другий випуск « Уніфікованої програми загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань».

ЛІТЕРАТУРА

1. І. Діабет / Под.ред. Р.Уильямса, перевод с англ. – М.: Медицина, 1964.-С. 294.
2. Ендокринологія, Навчальний посібник для студентів та лікарів / За редакцією заслуженого професора ЛНМУ імені Данила Галицького Яреми Томашевського та професора Олександра Сергієнка. – Львів; НТШ, 2009.- 291 с.
3. Томашевський Я.І. Актова промова: «Український Міжнародний Інститут профілактичної медицини НТШ на магістралі боротьби з ендокринними захворюваннями» (3 грудня 2009 р.).- Львів, 2009. -32 с.

ИТОГИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ НАСЕЛЕНИЯ ПРИКАРПАТСКОГО РЕГИОНА

*Я.И. Томашевский, О.И. Бумбар, Н.Я. Томашевская, З.О. Бумбар,
Л.Я. Миклош*

С целью ранней диагностики нарушений углеводного обмена обследовано 31579 человек (возраст от 6 до 80 лет) с использованием альфа-кетонурического и пируватдегидрогеназного тестов. Определялось суммарное содержания альфа-кетокислот (альфа-кетоглутарата и пирувата) в 2-часовой моче, собранной после стандартного углеводного завтрака, что содержит 100 г углеводов (200 г белого хлеба и 20 г (три чайных ложки) сахара, растворенного в 300 мл воды). Синхронно исследовалась пируватдегидрогеназная активность капиллярной крови на 120-й минуте глюкозотолерантного теста. Диагностировано шесть функциональных состояний цикла трикарбоновых кислот и пируватдегидрогеназной системы митохондрий. Впервые определена частота генетической склонности населения к сахарному диабету ,она составляет 32,19% общей популяции.

RESULTS OF PROPHYLACTIC REVIEWS OF POPULATION OF PRYKARPATTYA REGION

*Y.I. Tomashevskyj, O.I. Bumbar, N.Y. Tomashevskaja, Z.O. Bumbar,
Л.Я. Миклош*

31579 people (age from 6 to 80 years) were examined after α -ketonuric and PDH tests in order to diagnose early violations of carbohydrate metabolism. The total content of α -ketoglutarat and pyruvate was determined in 2-hour urine, gathered after standard carbohydrate breakfast containing 100 gr. of carbohydrates (200 gr. of white bread and 20 gr. (three teaspoons) of sugar dissolved in 300 ml water). Pyruvate dehydrogenase activity of capillary blood on 120-minute of glucose tolerant test was estimated at the same time. Six functional states of threecarbon acid cycle and pyruvate dehydrogenise mytohondrial system were revealed. It was estimated for the first time that the frequency of hereditary susceptibility to diabetes mellitus in general population is up to 32,12 %.

ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПОБУТОВИХ БІОДЕСТРУКТОРІВ

В.А. Туркіна

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

В програмі первинного токсикологічного тестування була проведена оцінка препаратів-деструкторів низку найменувань, які використовувалися для побутових септиків.

Ключові слова: біодеструктори, токсикологічна оцінка.

Вступ. З кожним роком зростає увага до біотехнологій утилізації відходів життєдіяльності людини. Одним з найбільш ефективних та економічних є мікробіологічний метод. В основі цього лежить використання здатності мікроорганізмів перетворювати різноманітні органічні сполуки у вуглекислий газ, воду та власну біомасу. Необхідно знати, чи будуть препарати, які містять мікроорганізми-деструктори, безпечними для людини в умовах їх використання. У доступній літературі обсяг інформації про гігієнічні характеристики побутових біодеструкторів досить обмежений [1].

Матеріали та методи. Проводилася токсикологічна оцінка препаратів Біо Р-1, Біо Р-2, Біо Р-3, Біо Р-4 (Чехія), Enzybas (Польща) та Санекс Біо Дрен, Санекс комплекс, Санекс активатор компосту (Канада).

Токсикологічні дослідження побутових біодеструкторів планувалась з врахуванням методичних вказівок «Медико-біологічні дослідження виробничих штамів мікроорганізмів і токсиколого-гігієнічна оцінка мікробних препаратів, визначення їх безпеки та обґрунтування гігієнічних нормативів і регламентів» [2].

Дослідження проводили на нелінійних щурах, мишах, морських свинках та кролях, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні. Оцінку гострої пероральної та інгаляційної токсичності здійснювали враховуючи наступні клінічні прояви: активність тварини, загальний вигляд, відношення до їжі, кількість загинувши тварин. Розрахунок LD₅₀ проводили за методом Litchfielda & Wilcoxon. Досліджували місцево-подразнюючий, шкірно-резорбтивний та іритативний ефект препаратів.

Статистичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою варіаційної статистики Стюдента.

Результати та обговорення.

Препарат Enzybas (Польща) – порошок бежевого кольору, зі специфічним незначним запахом, рН 1% розчину – 8,7. В склад препарату входять ліпаза, амілаза, целюлоза, протеїназа, бактерії не ідентифікованої видової залежності, сульфат натрію, оксиетильований спирт жирного ряду.

В Україні діють нормативи для ряду складників препарату, що наведенні у табл. 1.

Таблиця 1

№ п/п	Інгредієнт препарату	Вміст у повітрі робочої зони, мг/м ³ , а, II, А	Вміст в атмосферному повітрі, мг/м ³
1	Амілаза	1,0	0,02
2	Протеїназа	0,5	0,02
3	Ліпаза	1,0	0,02

Внутрішньошлункове введення препарату білим щурам в дозі 6000мг/кг викликало загибель 4 із 6 дослідних тварин. Через 10 хв. після введення тварини залягали на живіт. Через 20-30 хв. у тварин спостерігалася адинамія, дихання спастичне, глибоке, аритмічне. Загибель відмічалася упродовж 1,5-2,0 год. Стан виживши тварин нормалізувався через 24 год. LD₅₀ становить 4800 мг/кг.

Місцево-подразнюючого та шкірно-резорбтивного ефектів для препарату не виявлено. Внесення 50 мг нативного препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало: гіперемію – 1 бал, виведення – 1 бал, набряк – 1 бал.

Препарати Біо Р-1, Біо Р-2, Біо Р-3, Біо Р-4 за зовнішнім виглядом – сипучі жовто-коричневі порошки, частково розчинні у воді. За параметрами гострої пероральної токсичності всі чотири препарати відносяться до IV класу небезпеки (LD₅₀ становить 6000 мг/кг). Одно та п'ятикратне занурювання хвостів білих мишей в насичений розчин препаратів (час експозиції – 2 год.) загибелі тварин та симптомів інтоксикації не викликало. Зі сторони шкірних покривів змін не спостерігалось. Внесення 50 мг препаратів в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало: гіперемію – 1 бал, виділення – 1 бал.

За вмістом біопрепарат «Санекс активатор компоста» – високоактивні мікроорганізми, біологічно поживні речовини, мікропоживні речовини та ферментні системи. Застосовується для розкладу (деградації) органічної маси в біотуалетах, вигрібних та зливних ямах, усування запахів та очищення каналізаційних труб-стоків. В процесі використання в повітря робочої зони не поступає. За зовнішнім виглядом препарат – сипучий жовто-коричневий порошок, рН 1% розчину в межах 6,0 – 8,5. Повністю біодеградується.

Внутрішньошлункове введення препарату біли щурам в дозі 6000 мг/кг не викликало загибелі тварин. Після введення препарату спостерігалися симптоми подразнювальної дії. Через 15-20 хв. після введення – рухова активність знижується, тварини скупчуються. Стан тварин нормалізується впродовж 4-5 год. після введення препарату. Одно та п'яти кратне занурювання хвостів білих мишей в насичений водний розчин препарату (час експозиції – 2 год.) загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації не викликало. Зі сторони шкіри відмічена сухість, лущення та гіперемія інтенсивністю 1 бал після 3-4 кратного занурювання.

Внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало: гіперемію – 2 бал, виділення – 2 бал, набряк – 1 бал.

Біопрепарат «Санекс біо дрен» – біологічно поживні речовини, стимулятори, мікропоживні речовини та поверхнево-активні речовини. Застосовується для розкладу (деградації) органічної маси в біотуалетах, вигрібних та зливних ямах, усування запахів та очищення каналізаційних труб-стоків. За зовнішнім виглядом – препарат сипучий гранульований порошок зеленого кольору із запахом лимону, рН 1% розчину в межах 6,0 – 8,5. Повністю біодеградується. В процесі застосування в повітря робочої зони не поступає.

Внутрішньошлункове введення препарату білим щурам в дозі 6000 мг/кг загибел тварин не викликало. Після введення препарату спостерігалися симптоми подразнюючої дії. Через 15-20 хв. після введення – рухова активність зменшується, тварини скупчуються. Одно та п'яти кратне занурювання хвостів білих мишей в насичений водний розчин препарату (час експозиції – 2 год.) загибелі тварин та симптоми гострої інтоксикації не викликало. Зі сторони шкіри відмічення сухість, лущення та гіперемія інтенсивністю 1 бал після 3-4 кратного занурювання. Внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало: гіперемію – 2 бал, виділення – 2 бал, набряк – 1 бал.

За вмістом біопрепарат «Санекс комплекс» – біологічно поживні речовини та стимулятори. Застосовується для розкладу (деградації) органічної маси в біотуалетах, вигрібних та зливних ямах, усування запахів і очищення каналізаційних труб-стоків. В процесі застосування в повітря робочої зони не поступає. За зовнішнім виглядом препарат – зелені таблетки із запахом м'яти, рН 1% розчину знаходиться в межах 6,0 – 8,5. Повністю біодеградується.

Внутрішньошлункове введення препарату білим щурам в дозі 6000 мг/кг загибелі тварин не викликало. Після введення препарату спостерігались симптоми подразнювальної дії. Через 15-20 хв. після введення препарату – рухова активність знижується, тварини збиваються в купу. Стан тварин нормалізувався на протязі 4-5 год. після введення препарату. Одно та п'яти кратне занурювання хвостів білих мишей в насичений водний розчин препарату (час експозиції – 2 год.) загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації не викликало. Зі сторони шкіри відмічена сухість, лущення та гіперемія інтенсивністю 1 бал після 3-4 кратного занурювання. Внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало: гіперемію – 2 бал, виділення – 2 бал, набряк – 1 бал.

Висновок. Лімітуючими токсикологічними показниками небезпеки препаратів-деструкторів є їх перкутанна токсичність, що обумовлює включення цих досліджень як обов'язкових при проведенні регламентаційних робіт.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 521 від 26 жовтня 2004 р. «Про затвердження методичних вказівок «Медико-біологічні дослідження виробничих штамів мікроорганізмів і токсиколого-гігієнічна оцінка мікробних препаратів, визначення їх безпеки та обґрунтування гігієнічних нормативів та регламентів».
2. Маненко А.К. Гігієнічна та токсикологічна оцінка очищувальної суміші «Bio-Enzim» (Протеїназа ДС-25) / А.К. Маненко, Н.А. Хоп'як, Л.В. Хабровська // Практична медицина – С.68-71.

ЕКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЫТОВЫХ БИОДЕСТРУКТОРОВ

В.А.Туркина

В программе первичного токсикологического тестирования проведена оценка препаратов деструкторов ряда наименований, использующихся для бытовых септиков.

EKOLOGO HYGIENICAL ESTIMATION OF THE DOMESTIC BIODESTRUCTORS

V.A. Turkina

In the program of primary toxicological testing the estimation of some names of preparations of destroyers used for household septic tanks is spent.

КІНЕТИКА ГІДРОЛІЗУ МЕТИЛБЕНЗИЛОВОГО ЕФІРУ 2-ХЛОРАЦЕТООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

В.І. Федоренко

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

Досліджено, що метилбензиловий ефір 2- хлорацетооцтової кислоти в дистильованій і дехлорованій водопровідній воді в діапазоні 4⁰С-100⁰С гідролізується за кінетичними рівняннями 1-го порядку. При 100⁰С період піврозпаду речовини становить 7,3 хвилини, при 4⁰С – у дистильованій воді 110 діб, у водопровідній – 51,1 доби. У діапазоні 4⁰С-37⁰С сольовий ефект прискорює гідроліз у 2 рази. Константи швидкості гідролізу представлені у вигляді рівнянь Арреніуса. Вивчення кінетики гідролізу хімічних речовин підвищить надійність обґрунтованих нормативів.

Ключові слова: *гідроліз, метилбензиловий ефір 2- хлорацетооцтової кислоти, константа швидкості.*

Вступ. Вивчення стабільності і трансформації хімічних речовин у воді є важливою складовою частиною експериментальних досліджень при обґрунтуванні гранично допустимих концентрацій (ГДК). Відомо, що в процесі трансформації речовин у воді можуть утворюватися продукти, які мають інші токсичні та кумулятивні властивості, ніж вихідні сполуки, а також можуть по іншому впливати на органолептичні властивості води та санітарний режим водойм. Одним з етапів експериментального аналізу стабільності і трансформації є дослідження гідролізу хімічних сполук з оцінкою кількісної характеристики стабільності, яка повинна враховуватися при обґрунтуванні ГДК [2].

Метою роботи було дослідити та оцінити кінетику гідролізу метилбензилового ефіру 2-хлороцтової кислоти в дистильованій та водопровідній воді в діапазоні 4⁰С-100⁰С.

Матеріали та методи дослідження. Метилбензиловий ефір 2-хлорацетооцтової кислоти (МБХК) є продуктом інсектоакарициду ціодрину і належить до групи складних ефірів, гідролізується у воді з утворенням α -метилбензилового спирту та монохлорацетону. МБХК – рідина темно-жовтого кольору із специфічним запахом. Молекулярна маса – 240,5; питома вага – 1,118 при 20⁰С і 1,156 при 25⁰С, температура кипіння – 140 – 150⁰С при 0,2-0,5 мм рт.ст., добре розчиняється в органічних розчинниках. Розчинність у воді – 0,1% при 20⁰С, 0,15 % при 37⁰С.

Стабільність МБХК вивчали у дистильованій воді при 4⁰С, 27⁰С, 37⁰С і 100⁰С, у дехлорованій водопровідній воді – при 27⁰С і 100⁰С.

Вихідні концентрації речовини становили 60 – 70 мг/л. Водні концентрації МБХК знаходилися у склянках Вінклера. Проби води витримували у холодильнику при 4⁰С упродовж 5 місяців, а також у термостатах при 27⁰С і 37⁰С упродовж 15 і 6 діб відповідно. Кип'ятіння проводили з оберненим холодильником. Тривалість дослідження зумовлена часом зменшення концентрації речовини у воді більше, ніж на половину від початкового рівня. Концентрації МБХК у воді визначали за методом [3], порядок реакції з оцінкою рівняння спрямлених кінетичних кривих залежності концентрації (С, мг/л) від часу (t – доба, години) за рівнянням прямої $y = ax + b$ ($y = \lg C$, $x = t$), розраховували константу швидкості реакції гідролізу (k) і період піврозпаду речовини ($t_{1/2}$), для реакції 1-го порядку ці кількісні характеристики взаємопов'язані за умовою $k \cdot t_{(1/2)} = 0,693$ [1,5]. Залежність швидкості реакції гідролізу від температури визначали за рівнянням Арреніуса: $k = Ae^{-E/RT}$ (A – передекспоненціальний множник, E – енергія активації для даної реакції, R – універсальна газова стала (8,314 дж/моль град, e – основа натуральних логарифмів). За відомими значеннями констант (k_1 і k_2) для двох відповідних температур T_1 і T_2 (температура в ⁰К) розраховували послідовно енергію активації:

$$E = \frac{2.303 \cdot R \cdot T_1 \cdot T_2 \cdot \lg k_1/k_2}{T_2 - T_1}$$

та значення A:

$$\lg A = \lg k + \frac{E}{2.303 \cdot R \cdot T}$$

Це дозволяє знайти значення константи k_x при будь-якій температурі T_x за рівнянням Арреніуса:

$$\lg k_x = \lg A - \frac{E}{2.303 \cdot R \cdot T_x}$$

Результати дослідження та обговорення. Отримані результати визначення концентрацій МБХК у дистильованій та водопровідній воді (середні значення 6-8 визначень) за умов різних температур (табл. 1, 2) свідчать, що реакція гідролізу речовини проходить найшвидше при 100⁰С і найповільніше при 4⁰С. У дистильованій воді через 150 діб при 4⁰С концентрація речовин знизилась на 62%, при 27⁰С через 11 діб – на 72 %, при 37⁰С через 60 годин на 67%. Швидше проходила реакції гідролізу у водопровідній воді при 27⁰С, вже через 5 діб концентрація знизилася на 67%. Пари кип'ятінні у дистильованій і водопровідній воді через 20 хв. концентрація знизилася на 85,3%-85,7%. Виявлено, що гідроліз МБХК відповідає кінетиці 1-го порядку (експериментальні точки знаходяться на прямій в координатах $\lg C$, t).

Таблиця 1

Динаміка змін концентрації МБХК у дистильованій воді в залежності від часу t при різних температурах

при 4 ⁰ С		при 27 ⁰ С		при 37 ⁰ С		при 100 ⁰ С	
t, доби	C, мг/л	t, доби	C, мг/л	t, доби	C, мг/л	t, хв.	C, мг/л
0	70,0±0,22	0	60,0±0,09	0	60,0±0,17	0	60,0±0,10
19	67,5±0,10	1	44,0±0,10	12	48,2±0,08	2	49,5±0,15
29	63,0±0,11	4	39,5±0,18	24	38,6±0,05	5	37,1±0,14
50	53,7±0,13	5	35,0±0,16	36	31,0±0,13	10	23,0±0,20
70	46,3±0,09	7	26,0±0,11	48	24,9±0,11	15	14,2±0,16
100	37,2±0,09	9	22,0±0,12	60	19,9±0,06	20	8,8±0,11
120	30,9±0,10	11	17,0±0,13				
150	26,6±0,10						

Таблиця 2

Динаміка змін концентрації МБХК у водопровідній воді в залежності від часу t при 27⁰С і 100⁰С

при 27 ⁰ С		при 100 ⁰ С	
t, доби	C, мг/л	t, хв.	C, мг/л
0	60,0±0,21	0	60,0±0,15
1	49,8±0,19	3	48,2±0,11
2	38,9±0,09	5	35,0±0,09
3	32,5±0,13	10	22,8±0,08
4	26,0±0,10	15	14,7±0,13
5	20,0±0,15	20	8,6±0,10

З підвищенням температури процес гідролізу МБХК пришвидшується і відповідно період піврозпаду зменшується (табл. 3).

Таблиця 3

Рівняння окремих кінетичних кривих та якісні характеристики гідролізу МБХК

Температура води, С ⁰	Залежність концентрації (C мг/л) від часу (t)	Константа швидкості процесу (k)	Період піврозпаду (t _{1/2})
Дистильована вода			
4	lg C = -0,0030t + 1,8732	6,3 10 ⁻³ діб ⁻¹	110 діб
27	lg C = -0,0461t + 1,7503	0,117 діб ⁻¹	5,9 діб
37	lg C = -0,0080t + 1,7784	1,84 10 ⁻² год ⁻¹	37,7 год.
100	lg C = -0,0417t + 1,7780	9,6 10 ⁻² хв ⁻¹	7,3 хв.
Водопровідна вода			
27	lg C = -0,0950t + 1,7864	0,212 діб ⁻¹	3,3 діб
100	lg C = -0,0420t + 1,7818	9,5 10 ⁻² хв ⁻¹	7,3 хв.

Рівняння Арреніуса і кінетичні константи при 4⁰С, 20⁰С та 37⁰С розраховували за значенням k у дистильованій і водопровідній воді при

температурі 27⁰С і 100⁰С. Розрахункові $t_{1/2}$ у дистильованій воді становлять при 4⁰С 119,3 доби, при 20⁰С – 14 діб, при 37⁰С – 1,8 доби, у водопровідній воді – 51,1 доби, 7,2 доби та 1,1 доби відповідно. Отже, експериментальні та розрахункові $t_{1/2}$ практично збігалися у дистильованій воді при 4⁰С і 37⁰С. Застосування рівняння Арреніуса дозволяє не проводити довготривалі дослідження гідролізу речовин за низьких температур води. Виходячи з цього, кількісними критеріями стабільності речовин у воді є константа швидкості гідролізу в діапазоні температур 4⁰С-100⁰С у вигляді рівнянь Арреніуса. Для МБХК у дистильованій воді таке рівняння наступне:

$$k = 4.072 \cdot 10^{11} \cdot e^{-90184820/RT} \text{ хв}^{-1}$$

Стосовно гідролізу МБХК у водопровідній воді слід зазначити, що сольовий склад води при 100⁰С не впливає на кінетику процесу, а нижчі температури прискорюють кінетику процесу практично у 2 рази. Рівняння Арреніуса для гідролізу МБХК у дехлорованій водопровідній воді має вигляд:

$$k = 3.349 \cdot 10^{10} \cdot e^{-82468679/RT} \text{ хв}^{-1}$$

Вивчення гідролізу у дистильованій воді та водопровідній воді дозволяє виявити ті речовини, які підлягають гідролізу, або які не можуть гідролізуватися. Окрім того, гідроліз при 4⁰С можна прийняти за модель зимового режиму з гальмуванням всіх процесів самоочищення водойм, у той час в діапазоні температур 18⁰С – 28⁰С – оптимумі літнього режиму водойм – необхідно додатково вивчати вплив на стабільність хімічних речовин, дію аерації, сонячного освітлення, мікроорганізмів водойм, хімічних реагентів та фізичних факторів, які застосовуються в процесі водопідготовки [2, 4]. Додамо, що кількісні характеристики розпаду речовини у різні пори року різні, що має урахуватися при оцінці стабільності речовин та санітарному контролі води водойм.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Реакція гідролізу МБХК підпорядковується експоненціальному закону за кінетикою 1-го порядку.
2. При 100⁰С швидкість гідролізу максимальна і не залежить від виду води. При 4⁰С період піврозпаду МБХК у дистильованій воді становить 110 діб, при 100⁰С – 7,3 хвилини. Сольовий ефект прискорює гідроліз речовини у 2 рази в діапазоні 4⁰С-37⁰С.
3. Якісними критеріями стабільності речовин у дистильованій і водопровідній воді є їхня схильність до гідролізу, кількісними критеріями – константи швидкості гідролізу в діапазоні температур 4⁰С-100⁰С у вигляді рівнянь Арреніуса та періоди піврозпаду.
4. Рівняння Арреніуса дозволяє скоротити довготривалі дослідження за низьких температур води.
5. Вивчення процесів гідролізу хімічних речовин підвищить надійність їхніх обґрунтованих ГДК у воді водойм.

6. Продукти гідролізу хімічних речовин можуть бути використані як індикаторні речовини (маркери) при санітарно-гігієнічному контролі води водойм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Даниэл Ф., Оберти Р. Физическая химия. М., 1978, с. 283-339.
2. Методические указания к экспериментальному изучению процессов трансформации химических веществ при их гигиеническом регламентировании в воде. №2966-84. – М. – 1984. – 24 с.
3. Симецкий М.А. Исследования эффективности аэрозолей циодрина, хлорофоса, севина и дикрелиза в борьбе с иксодовыми клещами на крупном рогатом скоте. Автореф. дис. канд. вет. наук. – М., – 1970. – 24 с.
4. Федоренко В.І. Стабільність метилбензилових ефірів ацетооцтової та 2-хлорацетооцтової кислот у воді // Гігієна населених місць. Випуск 47. – Київ, – 2006. – С.104-106.
5. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. – М., – 1962. – 431 с.

КИНЕТИКА ГИДРОЛИЗА МЕТИЛБЕНЗИЛОВОГО ЭФИРА 2-ХЛОРАЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В.И. Федоренко

Установлено, что гидролиз метилбензилового эфира 2-хлоруксусной кислоты в дистиллированной и водопроводной воде в диапазоне 4°C - 100°C следует кинетике 1-го порядка. При 100°C период полураспада вещества составляет 7,3 минуты, при 4°C в дистиллированной воде – 110 суток, водопроводной – 51,1 сутки. В диапазоне 4°C - 37°C солевой эффект ускоряет гидролиз в 2 раза. Константы скорости гидролиза вещества представлены в виде уравнений Аррениуса. Изучение кинетики гидролиза химических веществ повысит надежность обоснованных нормативов.

THE KINETICS OF THE HYDROLYSIS OF METHYLBENZYL ESTER 2-CHLORDIACETIC ACID

V. I. Fedorenko

It was investigated, that methylbenzyl ester 2-chlordiacetic acid is hydrolyzed by kinetic equations of first order in distilled water and dechlorinated water pipeline in the range 40°C – 100°C . The half-life period of substance was 7,3 minutes at 100°C , in distilled water – 110 days at 40°C , in water pipeline – 51,1 days. The salty effect stimulates the hydrohysis in 2 times in the range 40 – 370°C . The velocity constants of the hydrohysis are represented by Arrenius equations. The studing of the kinetics of the chemical substances hydrolysis had increased reliable considered standards.

ДО ІСТОРІЇ ЛІКОЗНАВСТВА УКРАЇНИ «ДОФАРМАКОПЕЙНОГО» ПЕРІОДУ

А.Л. Федущак, Р.А. Чайківський, Я.Б. Баран

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Шляхи розвитку лікознавства України залишаються однією із маловідомих сторінок історії медицини. Досліджено історикографічні інформаційні джерела авторитетних авторів, окремі фрагменти стародруків XV –XVII ст., в яких знайдено, ідентифіковано та систематизовано назви 170 лікарських засобів, які застосовувались на теренах України в дописемний період, у Київській Русі та в період XV – XVII ст. За давніми назвами не вдалося ідентифікувати 11 лікарських засобів чи їх компонентів. Встановлено, що основою давніх вітчизняних ліків, зазвичай, була рослинна сировина місцевого походження, а значна частина із древніх вітчизняних лікарських засобів та рослинної сировини були внесені до фармакопейних видань пізніших періодів. Для виготовлення ліків використовувалась і привозна фармацевтична сировина. Результати проведених досліджень засвідчують давність та наступність фармацевтичних знань, аптекарської справи, лікознавства в Україні.

Ключові слова: лікознавство, лікувальні засоби, лікувальна сировина.

Вступ. Застосування ліків має таку ж давню історію, як і медицина і, взагалі, – історія людства [1,4,7,8]. Лікознавство як лікувальна практика і фармацевтична наука пройшла шлях від емпіричної та побутової (народної) медицини, через історичні етапи цілительства (жрецька, храмова, монастирська медицини), етапи диференціації на фахову медицину-інтерністику та прикладну медицину-ремесло, аптекарювання-фармацію – до наукової медицини й фармації. З багатьох причин історія розвитку фармації, отже й етапи розвитку лікознавства в Україні, залишаються малодослідженими, а окремі відомості мають фрагментарний характер, не систематизовані; сучасні історичні розвідки в цьому напрямку базуються на даних і суперечливих трактуваннях авторів попередніх періодів. Незважаючи на понад тисячолітню історію кириличної писемності, ранню появу книгодрукування в Україні [14], практично відсутня писемна інформація про вітчизняні лікувальні засоби (ЛЗ) та їх застосування в офіційній лікувальній практиці. Тому дослідження та відтворення історичного шляху становлення та розвитку лікознавства на етапах формування національної фармації, пошук та систематизація даних про ліки, які створювались та застосовувались в Україні в минулому, є не лише важливим щодо відтворення загальної картини вітчизняного лічництва, наукової, практичної та профілактичної медицини, а й актуальною проблемою усунення «білих плям» в історії культури України.

Метою досліджень став пошук, аналіз та систематизація писемної інформації про ліки на ранніх етапах становлення української медицини/фармації.

Матеріали та методи досліджень. Досліджено історіографічні [1-4,6-11] та довідкові [12-14] інформаційні джерела. Застосовано методи: бібліографічний, історичний, аналітичний, семантичний.

Результати та їх обговорення. Історія України має свої особливості, пов'язані із тривалими періодами інкорпорації її земель до складу іноземних держав з різними суспільними устроями, приналежністю до відмінних культурних та інформаційних просторів, що не могло не позначитись на історії медицини і, зокрема, вітчизняного лікознавства. У фаховій літературі є лише окремі розвідки з давньої історії медицини України, а особливо обмеженою є інформація з історії лікознавства. Інформація про ліки древності частіше зустрічається не у вітчизняних писемних джерелах, а в рукописах древніх грецьких, римських, арабських письменників, істориків, мандрівників (табл.1). Однак, ці відомості, як і дуже обмежена інформація древньоруських літописів, не дають належного уявлення про древнє вітчизняне лікознавство, фармацію, медицину. З різних причин історія фармації, як і медицини України, оповиті забуттям та невідомістю, особливо це стосується періоду від монголо-татарської окупації і до XVII ст.

Таблиця 1

Давні писемні згадки про ліки Скіфії-Русі [1,2,3,4,6,10]

Автори інформації	Ліки, лікарська сировина
Авіценна	«Руські ліки»
Арістотітон	Скіфська трава
Віргілій	Боброва струмина
Геродот	Боброва струмина, Ганус, Кумис, Купер, Ладан, Подорожник, Проскурник, Селера, Скіфська трава, Цибуля, Часник
Діоскрід	Агарик, Акора, Цибуля
Катон старший	Понтійський абсинтій
Пелагоній	Заячий корінь, Понтійський абсинтій
Плавт	Материнка
Пліній	Акора, Боброва струмина, Гіппака, Понтійський абсинтій, Руські ліки, Скіфський корінь, Скіфська трава
Плутарх	Алінда
Страбон	Боброва струмина
Феофраст	Мед, Понтійський абсинтій, Скіфський корінь, Скіфська трава
Ктезія	Скіфська трава
Ксенократ	Цибуля
А.Марцеллін	Скіфська трава

Відомо, що створення, виготовлення та застосування ліків на території України сягає своєї давнини і пов'язане як із побутовою (народною) медициною, так і професійною діяльністю лічців древності, які були

водночас і протофармацевтами (виготовлення, реалізація ЛЗ), і лікувальниками (застосування ЛЗ з лікувальною метою) [1,2,4,8,9]. Відомими у древній Греції були скіфські лікарі Анахарсіс, Тамсаріс [1,3,10]. Оригінальні ЛЗ з мінеральної, рослинної та іншої сировини розроблялися та застосовувалися у практиці жрецької та побутової медицини докняжої доби. В окремих публікаціях [1,2,5,6,8-10,] згадуються ЛЗ, що застосовувалися на теренах нинішньої України у I-му тисячолітті н.е., за часів Київської Русі та й в наступні історичні періоди. Про «руські ліки» згадували ще Пліній, Авіценна, а такі ЛЗ, як «Полин понтійський», «Боброва струмина», «Скіфська трава» були предметом «експорту» [1,3,4,10]. Зокрема, – «Боброва струмина», «Бобровий строй», – продукт статевих залоз бобрів, яких Геродот називав «собаками понтійськими» [3,9,10,], значились як фармакопейні ще й у II-й половині XX ст. як «*Struj bobrovu, Castor fiber Linne*» [14]. Вітчизняними істориками М [1,3,8-10] згадуються, серед інших, ЛЗ періоду Київської Русі та пізніших періодів, назви яких вийшли з наукового та й побутового вжитку, як то: Белен, Боже дерево, Бодяга, Злоненависник, Коніон, Мандрагора, Скіфський агнець тощо. Оригінальні давні назви ліків та їх природних компонентів, які наводяться істориками медицини та фігурують у стародруках у багатьох випадках не відповідають сучасним, що не дозволяє їх достовірно ідентифікувати, систематизувати відповідно до сучасних класифікацій лікарських рослин та номенклатури ЛЗ.

У досліджених інформаційних джерелах [1-4,8-10] нами вперше обліковано 170 назв ЛЗ та лікових субстанцій рослинного, мінерального, тваринного походження, а також привозні ЛЗ, культивовані рослини, що могли застосовуватись на території України до XVII ст. (табл. 2), з яких ідентифіковано за назвами – 159. Зокрема, до цього переліку увійшли 33 ЛЗ дописемного (скіфського) періоду, 76 – періоду Київської держави, 136 назв ЛЗ, виявлених у фрагментах стародруків XV–XVII ст. [7].

Особливе значення, на нашу думку, має інформація щодо обігу ліків у період відокремлення аптекарської справи від прикладної та наукової медицини. Ця диференціація донедавна двоєдиної науки і практики зумовила особливу необхідність стандартизації, в першу чергу, щодо уніфікації термінології стосовно назв ліків та їх компонентів, лікових форм, одиниць виміру, сигнатури.

Очевидно, оскільки в середньовічні часи застосовувалось чимало привозних ліків та лікової сировини, номенклатура їх мала б відповідати назвам, прийнятим у країнах із давніми фармацевтичними традиціями і, вочевидь, фаховим нормативним документам –фармакопеем, диспенсаторіумам, компендіумам. На жаль, даних про застосування тих чи інших європейських фармакопей на теренах України нами не знайдено. Ця обставина ускладнює виокремлення із згадуваних в історіографічній літературі та стародруках ліків, визнаних тодішньою офіційною М та фармацією, їх ідентифікацію та систематизацію. Слід зазначити, що наявність серед вітчизняних ЛЗ назв, похідних від визнаних латинських

(«Акора»», «Хамомілла», «Піретрум», «Еуфорбія» тощо), а також обіг ліків іноземного походження, дозволяє стверджувати не лише про присутність вітчизняної фармації періоду середньовіччя на європейських фармацевтичних ринках, але й, очевидно, про використання вітчизняними фармацевтами довідкових та нормативних друкованих фахових видань.

Таблиця 2

Застосування ліків на території України

Лікарські засоби	Скіфський період	Період Київської Русі	Період XV-XVII ст.	Всього до XVII ст.
Рослини дикоростучі	19	48	77	96
Культивовані рослини	2	6	13	15
ЛЗ рослинного походження	21	54	90	111
Мінеральні	6	6	7	14
Тваринного та іншого походження	2	12	11	23
Привозні ЛЗ		3	11	11
Не ідентифіковано	4	1	7	11
Всього ЛЗ	33	76	136	170

Дослідження фрагментів стародруків [7] XV–XVII ст.ст. показало, що серед ідентифікованих ЛЗ понад 71% мали рослинне походження та могли виготовлятися з місцевої рослинної сировини, крім того, в якості ліків затосовувались й щонайменше 15 видів культивованих рослин (ячмінь, овес, просо, цибуля, редька, біб, льон, буряк, диня, гарбуз, ріпа, смородина, слива, яблуня тощо). Решту ЛЗ склали привозні ЛЗ (імбир, мигдаль, миро, сандал, кипарис, рослинні олії тощо), ліки мінерального та тваринного походження. Не вдалося ідентифікувати такі ЛЗ, як «Конрадек», «Припониковка», «Ракові очка», «Терасиглят», «Тушнатний цвіт», «Юзеф», «Ясколево зеліє». Характерно, що серед рослинних ЛЗ XV–XVII ст.ст. зустрічаються 32 назви, відомих ще із скіфсько-руського періоду, а 46 лікових рослин періоду середньовіччя були представлені в офіційній номенклатурі заготівельних та офіцінальних лікових рослин Галичини у I-й половині XX ст. [13,14].

Результати подальшого аналізу інформації про вітчизняні ЛЗ середньовіччя, засвідчили, що більшість із них у пізніші періоди були внесені до Ф Росії, Польщі, СРСР (табл. 3). Зокрема, 41 назва ЛР із 90 ідентифікованих зустрічаються у Російській фармакопеї видання 1798 р.[11], 36 – у Польській [14], 33 – в Державних Ф СРСР VIII-IX видань.

Таким чином, можна вважати, що більшість (понад 75%) із найдавніших вітчизняних ліків рослинного походження, які застосовувалися в епоху «донаукової» фармації визнавалися й успішно застосовувалися в пізніші періоди наукової фармації/медицини, отже, отримали наукове підтвердження високої фармакотерапевтичної

ефективності. Інша ж частина давніх вітчизняних ЛЗ, які вважалися дієвими, відійшла у забуття, можливо й передчасно, оскільки доказів їх неефективності в доступних інформаційних джерелах не знайдено.

Таблиця 3

Офіційні лікарські засоби рослинного походження

Лікарські засоби рослинного походження	Скіфсько-руський період	XV- XVII ст.	Увесь період до XVII ст.
Всього	67	77	96
Фармакопейних	54 (80,6%)	52 (67,5%)	72(75%)
Фармакопея 1798	42 (62,7%)	41 (53,2%)	58(60,4%)
Фармакопея 1937	35(52,2%)	36 (46,7%)	50(52,1%)
Фармакопея СРСР	36(53,7%)	33(42,9%)	49(51%)
Увійшли з попереднього періоду		39 (54,2%)	96
Застосовувались у наступному періоді	>39	> 41	>58

Проведені дослідження дозволили відтворити доволі широкий, але далеко не повний, перелік ЛЗ, зокрема, рослинного походження, які застосовувалися у вітчизняній фармації та медицині давніх часів. Порівняння ідентифікованих ЛЗ з номенклатурою офіційних рослинних ліків пізніших періодів засвідчують давні фармацевтичні традиції та безперервний розвиток фармацевтичної науки та практики в Україні. Однак, через обмаль достовірної інформації з історії вітчизняної М, отже, й лікознавства, важко скласти об'єктивну картину етапів розвитку фармації на теренах сучасної України. Тому актуальними залишаються подальші дослідження щодо виявлення та систематизації давніх ЛЗ, лікових форм, технології виготовлення, застосування та ефективності вітчизняних ліків історичного минулого. Важливим є відтворення історичного минулого фармації України в контексті розвитку європейської фармацевтичної науки та практики, вивчення обігу визнаних в європейських та інших країнах ліків, створення та використання фармацевтичної наукової, довідкової та нормативної інформації на теренах України.

Висновки.

1. Інформація з історії лікознавства України є обмеженою, фрагментарною, а щодо окремих історичних періодів – практично відсутньою, що не дає можливості відтворити цілісну картину історії вітчизняної фармації. Дослідження лише окремих фрагментів українських стародруків не медичного характеру дозволило виявити та ідентифікувати понад 100 маловідомих лікувальних засобів, які застосовувалися у XV- XVII ст. Тож, дослідження текстів давніх писемних пам'яток є цінним джерелом інформації з історії лікознавства.

2. Лікознавство в Україні має давні традиції. Застосування у медичній практиці XV – XVII ст. широкого асортименту лікувальних та лікувальної сировини місцевого та іноземного походження засвідчує як самобутність вітчизняної фармації, так і її розвиток у контексті поступу європейської фармацевтичної науки і практики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Верхратський С.А. Історія медицини. К.: Здоров'я. – 1964. – 334 с.
2. Голяченко Олександр, Ганіткевич Ярослав. Історія медицини. – Тернопіль: ЛІЛЕЯ, 2004. – 248 с.: 72 іл.
3. Думка М.С. Про медицину скіфів (історико-медичне дослідження). Київ: Державне медичне видавництво УРСР. – 1960. – 114 с.
4. Заблудовский П.Е. История отечественной медицины. Часть 1. Период до 1917 года. Москва. – 1960. – 400 с.
5. <http://vybor.org/articles/1199.html>
6. Ганіткевич Я. Історія української медицини в датах та іменах. Львів, 2004.- ПТВФ «Афіша»; – 368 с.
7. ГаннаДидик-Меуш. Українська медицина. Історія назв. – Львів: Інститут Українознавства ім. І.Крип'якевича НАН України, 2008. – 400 с.
8. Горелова Л. Монастирська медицина Русі //Агапіт. Український істоико-медичний журнал. – 1996. – №4. – С.15-18.
9. Кавецкий Р.В., Балицкий К.П. У истоков отечественной медицины.К.: Из-во Акад. наук УССР. – 1954. – 104 с.
10. Кузьмин М.К. История медицины. М.: Медицина. – 1978. -198 с.
11. Сало В.М., Килачицкая И.Р. Растительные лекарственные средства отечественных фармокопей на латинском языке. //Фармация 1987. № 5. – 75-78.
12. Гулько Ростислав. Словник лікарських рослин світової медицини. Латинсько-українсько-російсько-англійський. – Львів: Ліга-Прес, 2005. – XXIV + 506 с.
13. Теодор Панич. Лічнічі рослини. Підручник для збирачів, з відбитками і народніми назвами рослин. Львів, Друкарня оо.Василіян у Жовкві, 1924. – 132 с.
14. Farmakopea Polska. Wydanie drugie Pharmacopoea Polnica II. Warszawa. Nakładem Towarzystwa przyjaciół wydziałów i oddziałów farmaceutycznych przy Uniwersytetach w Polsce. 1937.Drukarnia Wzorowa. 1100 s.

К ИСТОРИИ ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЯ УКРАИНЫ «ДОФАРМАКОПЕЙНОГО» ПЕРИОДА

А.Л. Федущак, Р.А. Чайкивский, Я.Б. Баран

Пути развития лекарствоведения Украины остаются одной из мализученных страниц истории медицины. Исследовано историографические информационные источники авторитетных авторов, отдельные фрагменты древних печатных текстов XV –XVII в., в которых обнаружено, идентифицировано и систематизировано названия 170 лекарственных средств, применяемых на территории Украины в дописьменный исторический период, в Киевской Руси и в период XV – XVII в. По давним названиям не идентифицировано 11 лекарств или их компонентов. Установлено, что основой древних отечественных лекарств, преимущественно, было растительное сырьё местного происхождения, а значительная часть из древних отечественных лекарств и растительного сырья фигурировали в фармакопиях последующих периодов. В изготовлении лекарств использовалось и привозное фармацевтическое сырьё. Результаты проведенных исследований указывают на давность и приемственность фармацевтических знаний, аптекарского дела, лекарствоведения в Украине.

TO THE HISTORY OF REMEDIOLOGY OF THE “PREPHARMACOPOEIAL” PERIOD IN UKRAINE

A.L.Fedushchak, R.A.Chaykivskiyi. Ya.B.Baran

Ways of remediology development in Ukraine have still remained almost unknown pages in the history of medicine. There have been studied authoritative historiographic information sources, fragments of the books dated as far back as the 15th-17th centuries where we have managed to find, identify and systematize 170 remedies used on the territory of present-day Ukraine, in Kyiv Rus' before the appearance of written language and in the 15th-17th centuries. Twelve remedies were impossible to identify by their old names. It has been established that remedies of the period under study were mostly prepared from native plants and names of a great number of home remedies and plant raw materials were introduced into the pharmacopoeias published in later periods. Medicines were also prepared from the pharmaceutical raw material delivered from other places. Results of conducted research are evidence of the ancient history and continuity of pharmaceutical knowledge, pharmaceuticals and remediology in Ukraine.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ЕКСКЛЮЗІЙНОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ ДОДАТКОВОЇ ОЧИСТКИ АНТИКОАГУЛЯНТА НЕПРЯМОЇ ДІЇ ФЕНІЛІНУ, ВИДІЛЕНОГО ІЗ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН

Н.К.Федушак, М.В.Огорілко, С.Ю.Крамаренко

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

Фенілін (похідне феніндандіону) та деякі похідні оксикумарину (синкумар та варфарин) використовуються як антикоагулянти непрямої дії, а також як родентициди (зооциди). Ці лікарські засоби кумулюються в організмі і здатні викликати спонтанні кровотечі та крововиливи, що можуть призвести до летальних наслідків. Відомі летальні випадки їх неконтрольованого використання, а також побутові отруєння. Нами запропоновано методику виділення феніліну із сечі, а також підібрано умови додаткової очистки феніліну від домішок біологічного походження, які знаходяться у витяжках з біологічних рідин, за допомогою ексклюзійної хроматографії. Проведено порівняльну оцінку різних носіїв для ексклюзійної хроматографії (гелів сефадексів G-10, G-25, G-50). Найоптимальніші результати отримано при використанні геля сефадексу G-25, який дозволяє максимально відокремити фенілін від сполук біологічного походження та дає можливість отримати очищений фенілін у вузькому інтервалі фракцій. Отримані результати можуть бути використані для досліджень у клінічних, токсикологічних та судово-хімічних лабораторіях.

Ключові слова: *антикоагулянти, фенілін, виділення, очистка, ексклюзійна хроматографія.*

Серед антикоагулянтів непрямої дії в Україні застосовують фенілін (феніндіон) та похідні 4-оксикумарину – синкумар (аценокумарол) та варфарин (фарин). Ця група препаратів є незамінною для тривалого, а то і позитивного попередження утворення венозних тромбів при деяких патологічних станах, особливо в кардіохірургії, після встановлення штучних клапанів серця [1-9]. Названі лікарські засоби кумулюються в організмі і здатні викликати спонтанні кровотечі та крововиливи, що можуть призвести до летальних наслідків. Відомі летальні випадки їх неконтрольованого використання. Окрім того, похідні кумарину та феніндандіону використовують як родентициди (зооциди), тому застосування їх інколи призводить до побутових отруєнь цими сполуками [6, 10-17].

Мета досліджень. Нашим завданням став вибір умов виділення та очистки феніліну, та його метаболітів з біологічних рідин з метою використання отриманих даних для досліджень у клінічних, токсикологічних та судово-хімічних лабораторіях.

Матеріали та методи досліджень. Для аналізу використовували розчини феніліну у етанолі з концентрацією 0,1 мг/мл, а також сухі залишки, отримані екстракцією хлороформом з сечі пацієнтів, що вживали ці препарати, носії для ексклюзійної хроматографії.

Результати та їх обговорення. Після попереднього вибору рН середовища, кислоти для підкислення біологічних рідин та органічного розчинника для екстракції феніліну нами запропонована методика виділення феніліну з сечі.

Методика виділення феніліну із біологічних рідин (сечі). До 50 мл сечі додавали різні кількості феніліну і залишали на добу. Після цього сечу підкислювали 2 н. розчином сульфатної кислоти до рН 3-4 і екстрагували хлороформом тричі по 10 мл. Хлороформові витяжки об'єднували і випаровували. Сухі залишки розчиняли у 10 мл 0,02 н. розчину сульфатної кислоти і у цих розчинах визначали кількісний вміст феніліну за допомогою УФ-спектрофотометрії. Розчином порівняння був розчин сухого залишку, отриманого з сечі, що не містила фенілін. Результати проведених досліджень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати визначення кількісного вмісту феніліну в сухих залишках, одержаних після його виділення із сечі

Додано феніліну (мг)	Знайдено препарату		Метрологічні характеристики
	мг	%	
0,5	0,340	67,9	$\bar{X} = 68,0$
0,4	0,275	68,7	$S = 1,9$
0,3	0,205	68,2	$S_x = 0,85$
0,2	0,135	67,3	$\bar{X} \pm t_{\alpha} S_x = 68,0 \pm 2,3$
0,1	0,068	68,1	$\varepsilon = 3,4 \%$

Таким чином, за допомогою запропонованої методики можна виділити із сечі приблизно 68 % феніліну.

Отримані таким чином витяжки із сечі пацієнтів, що приймали фенілін, додатково очищали за допомогою методу ексклюзійної хроматографії.

Використання методу ексклюзійної хроматографії для додаткової очистки феніліну, виділеного з біологічних рідин. З метою вибору оптимальних умов додаткової очистки феніліну від домішок біологічного походження, які знаходяться у витяжках з біологічних рідин, за допомогою ексклюзійної хроматографії проведено порівняльну оцінку різних носіїв для гелі-хроматографії (гелів сефадексів G-10, G-25, G-50). Експеримент проводили у скляних колонках висотою 6 см і діаметром 2 см у середовищі 0,02 н. розчину сульфатної кислоти. Контроль за розподілом феніліну, його метаболітів та сполук біологічного походження, що містяться у сечі, контролювали за допомогою спектрофотометра СФ-46 при довжині хвилі

290 нм, яка відповідає максимуму світлопоглинання феніліну у 0,02 н. розчині сульфатної кислоти. Результати досліджень представлено на рис.1, 2 і 3.

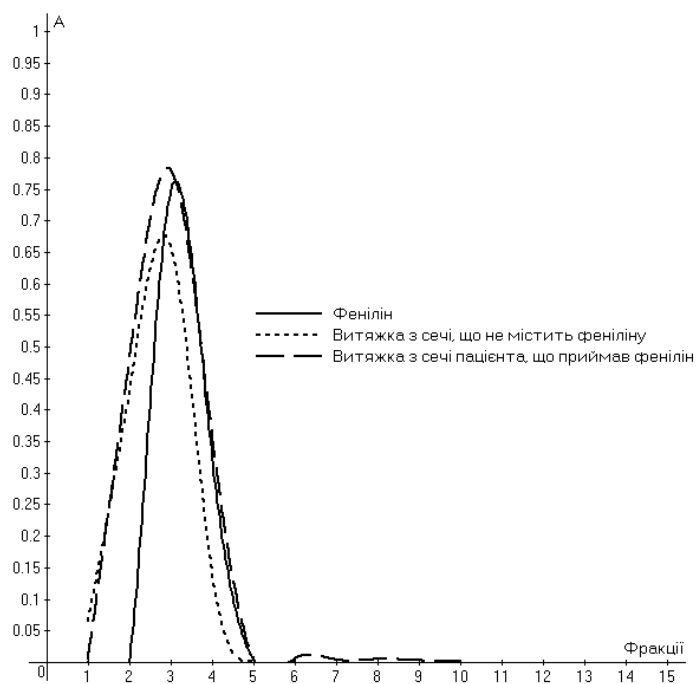


Рис. 1. Розподіл феніліну, компонентів витяжки із сечі пацієнта, що приймав фенілін та компонентів витяжки із сечі пацієнта, що не приймав фенілін, у фракціях з використанням гелю G-10.

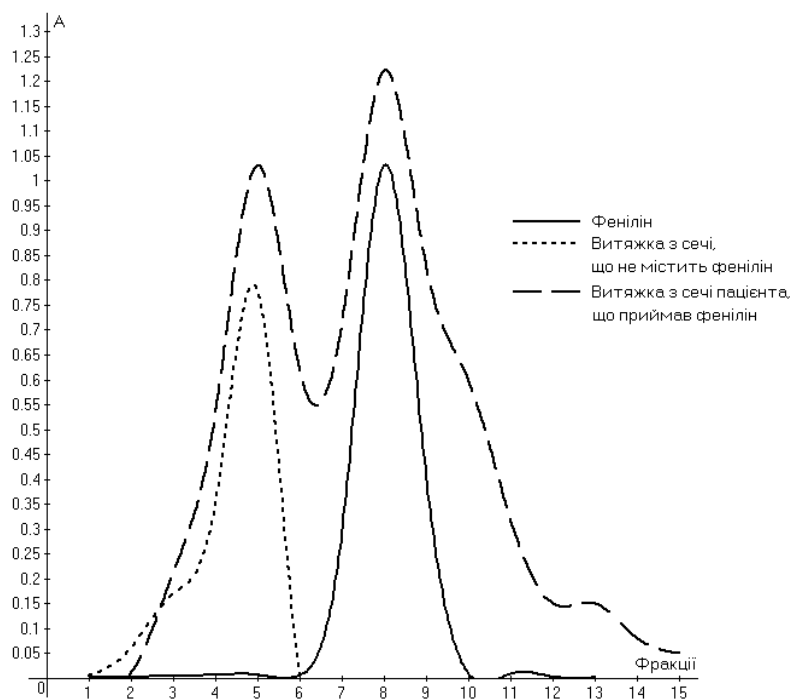


Рис. 2. Розподіл феніліну, компонентів витяжки із сечі пацієнта, що приймав фенілін та компонентів витяжки із сечі пацієнта, що не приймав фенілін, у фракціях з використанням гелю G-25.

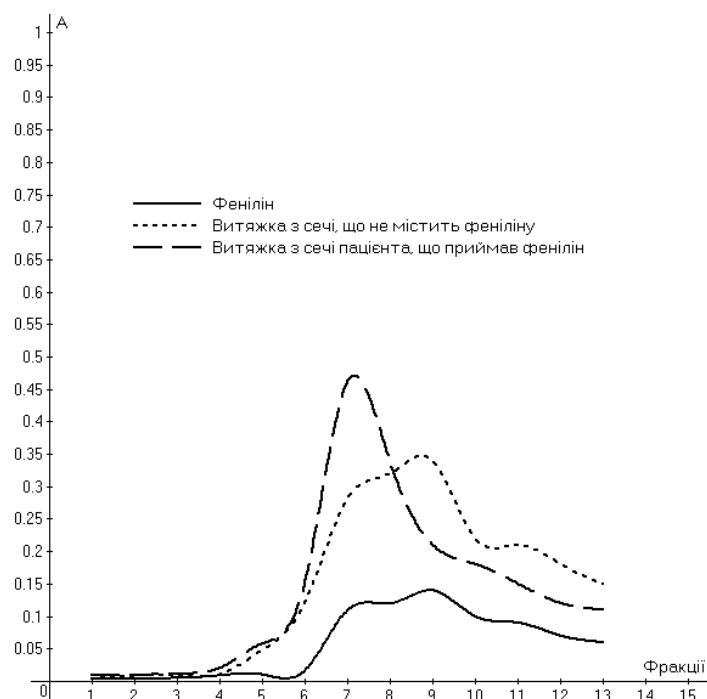


Рис. 3. Розподіл феніліну, компонентів витяжки із сечі пацієнта, що приймав фенілін та компонентів витяжки із сечі пацієнта, що не приймав фенілін, у фракціях з використанням гелю G-50.

Отримані дані свідчать про те, що найкращі результати отримано при використанні геля сефадексу G-25, який дозволяє максимально відділити фенілін від сполук біологічного походження та дає можливість отримати очищений фенілін у вузькому інтервалі фракцій.

Висновок. Запропоновано методику виділення феніліну з біологічних рідин (сечі). За допомогою цієї методики із сечі виділяється приблизно 68 % феніліну.

З метою вибору оптимальних умов додаткової очистки феніліну від домішок біологічного походження, які знаходяться у витяжках з біологічних рідин, використано ексклюзивну хроматографію; проведено порівняльну оцінку різних носіїв для гель-хроматографії (гелів сефадексів G-10, G-25, G-50). Найоптимальніші результати отримано при використанні геля сефадексу G-25, який дозволяє максимально відокремити фенілін від сполук біологічного походження та дає можливість отримати очищений фенілін у вузькому інтервалі фракцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова К. Тромбоэмболия легочной артерии как медицинская проблема актуальная для медицины сегодня //Ліки України .-№3.-2000.- С.10-11.
2. Государственная фармакопея СССР X изд., -М.: Медицина.-1968.
3. Инструктивно-методические материалы на таблетки „Синкумар” (1971)
4. Компендиум 2009 – Лекарственные препараты // Под ред. В.Н.Коваленко и А.П.Викторова. – Киев: -Морион – 2009 – С.42-43, 259.
5. Листопад А. Современные антитромботические препараты на фармацевтическом рынке Украины//Провизор.-1999.-№18.-С.47-52.
6. Лужников Е.А.Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей.-М.: Медицина. – 1989.- 432с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Харьков: Форсинг. -1997.- 656 с.
8. Скотт С. та ін. Сучасні концепції антикоагулянтної терапії//Медицина світу.-1997.-т.ІІІ.- №6.- С.294-302.
9. Статистика серечно-сосудистих захворювань в Україні//Провизор. - 1998. №3.-С.39.
- 10.Фартушин А.Ф.Смертельні дози та концентраційні рівні деяких лікарських речовин.//Український судово-медичний вісник.-1999.- №3. - С.30.
- 11.Beauchamp C, Enache I, Haskour A, Martin L . Acute interstitial nephritis of fluindione: about three cases // Nephrol. Ther.-2008. – № 4(5). – P.339-346.
- 12.British Pharmacopea-Volume I and II –London:HSMO.1993.-p.705,1052.
- 13.Clarke’s isolation and identification of drugs.London. The pharmaceutical press.1986.-1223 P.
- 14.Ellenhorn M.J., Barceloux D G. Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning // Elsevier.- New York- Amsterdam-London. – 1512 p.
- 15.Mentré F, Poussot F, Comets E, Plaud B, Diquet B, Montalescot G, Ankri A, Mallet A, Lechat P. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluindione in patients //Clin .Pharmacol. Ther. -1998. -63(1). – p.34- 38.
- 16.Stone WB, Okoniewski JC, Stedelin JR Poisoning of wildlife with anticoagulant rodenticides in New York.// J Am Vet Med Assoc. -1999.- Apr 15;214(8).- P.1157-1158.
- 17.Walter T, Lot M, Guillaud O, Vial T, Boillot O, Dumortier . Liver toxicity associated with oral anticoagulant treatment: report of two cases // J.Gastroenterol Clin Biol. -2007.- № 31(6-7).- P.615-616.
- 18.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ЭКСКЛЮЗИОННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ОЧИСТКИ АНТИКОАГУЛЯНТА НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНИЛИНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Н.К.Федущак, М.В.Огорилко, С.Ю.Крамаренко

Фенилин (производное фенининдандиона) и некоторые производные оксикумарина (синкумар и варфарин) используются как антикоагулянты непрямого действия, а также как родентициды (зооциды). Основным токсическим проявлением побочного действия этих лекарственных средств является способность кумулироваться в организме и вызывать спонтанные кровотечения и кровоизлияния. Известны летальные случаи их неконтролируемого использования, а также бытовые отравления. Нами предложена методика выделения фенилина из мочи, а также подобраны условия дополнительной очистки фенилина от примесей биологического происхождения, находящихся в вытяжках из биологических жидкостей, с помощью эксклюзионной хроматографии. Проведена сравнительная оценка различных носителей для эксклюзионной хроматографии (гелей сефадексов G-10, G-25, G-50). Наиболее оптимальные результаты получены при использовании геля сефадекса G-25, позволяющего максимально отделить фенилин от соединений биологического происхождения, а также получить очищенный фенилин в узком интервале фракций. Полученные результаты могут быть использованы для исследований в клинических, токсикологических и судебно-химических лабораториях..

APPLICATION OF EXCLUSION CHROMATOGRAPHY FOR ANTICOAGULANT OF INDIRECT ACTION PHENYLIN PURIFICATION ISOLATED FROM BIOLOGICAL FLUIDS

N.K.Fedushchak, M.V.Ohorilko, S.Y.Kramarenko

Phenylin (pheninindandion derivative) and some oxycoumarine derivatives (Syncumar and Warfarin) are anticoagulants of indirect action and use as rodenticides. The main toxic manifestation of side effects of these drugs is ability to cumulate in the body and cause spontaneous bleeding and haemorrhage. Are known deaths caused their uncontrolled use and household poisoning. We proposed the method of Phenylin isolation from urine. Additional procedure of Phenylin enrichment from impurities of biological origin applying exclusive chromatography technique was elaborated. Comparative evaluation of various media for gel chromatography (Sephadex G-10, G-25, G-50) made. Optimal results are obtained with Sephadex G-25, which allows maximum separate Phenylin from compounds of biological origin and obtained cleaned Phenylin in narrow range of fractions. The results can be used for research in clinical, toxicological and forensic chemistry laboratories.

ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ 5,7-ДИМЕТИЛ-3Н-ТІАЗОЛО-[4,5-В]-ПІРИДИН-2-ОНУ

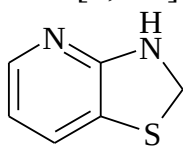
Т.І. Чабан, В.В. Огурцов, І.Г. Чабан

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

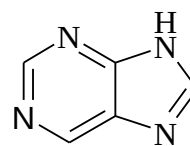
Взаємодією ацетилацетону з 4-імінотіазолідон-2 отриманий 5,7-диметил-3Н-тіазоло-[4,5-в]-піридин-2-он. Знайдено оптимальні умови проведення реакції.

Ключові слова: 4-імінотіазолідон-2, 5,7-диметил-3Н-тіазоло[4,5-в]піридин-2-он, оптимізація синтезу.

Вступ. Використання тіазолідинового ядра в дизайні нових біологічно активних сполук набуває великої популярності в останні десятиліття, оскільки багато представників цього класу сполук мають біологічну активність [1-3]. Тіазоло[4,5-в]піридини є одним з найменш доступних і в свою чергу маловивчених представників цього класу органічних сполук. Зазначена біциклічна система має ізостеричну будову з відомими основами типу пурину, що є теоретичним підґрунтям пошуку біологічно активних сполук серед тіазоло[4,5-в]піридинів.



тіазоло[4,5-в]піридин



пурин

Серед цього типу сполук виявлено речовини, що володіють, анти ексудативною [4-5], та фунгіцидною [6] активностями, є агоністами НЗ-гістамінових рецепторів [7], антагоністами метаботропних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [8], з високою інгібуючою активністю відносно рецепторів епідермального фактора росту [9] та ряду інших ферментів [10-11]. Тому синтез нових сполук, виявлення серед них речовин з високою біологічною активністю і низькою токсичністю, а також вивчення взаємозв'язку «структура активність» серед тіазоло[4,5-в] піридинів є актуальним і перспективним в плані створення ефективних лікарських препаратів.

Метою роботи є оптимізація синтезу 5,7-диметил-3Н-тіазоло[4,5-в]піридин-2-ону, як вихідної речовини для подальших досліджень.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом досліджень є похідне тіазоло[4,5-в]піридину. Для встановлення будови та індивідуальності синтезованих речовин були використані методи кількісного елементного аналізу та ПМР-спектроскопії.

Результати досліджень та їх обговорення. Незважаючи на тривалий та бурхливий розвиток методів органічного синтезу щодо похідних

тіазолідину побудова тіазоло[4,5-*b*]піридинового циклу є проблематичним завданням. В літературі описано три способи одержання вказаних сполук.

За одним з них [12] в реакцію вводять ефіри N-нітрогуанїлдитіокарбамінатної кислоти з 4-галогенпохідними ефірів ацетооцтової кислоти. Дана взаємодія призводить до утворення 2-алкілмеркапто-5,7-діокситіазоло[4,5-*b*]піридинів.

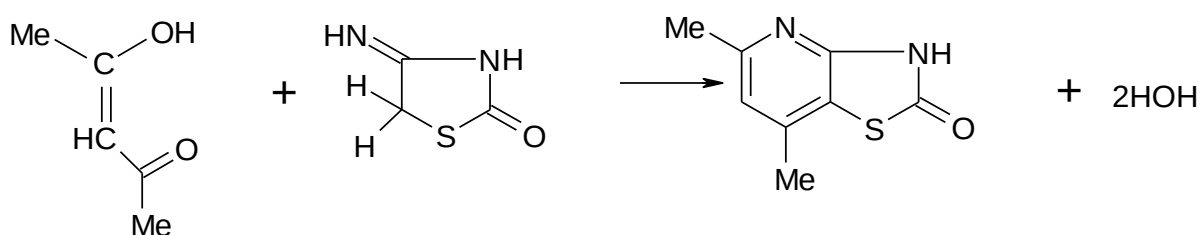
Другий метод анелювання піридинового циклу полягає в трьохкомпонентній конденсації похідних 4-амінотіазолів і 4-аміноселеназолів з ароматичними або аліфатичними альдегідами і кислотою Мельдрума [13-14]. У випадку ж використання в реакції з 2,4-діамінотіазолами ацетооцтового ефіру і ацетилацетону отримані 2-аміно-5,7-діметилтіазоло [4,5-*b*] піридини і 2-аміно-7-метил-4*H*-тіазоліл [4, 5-*b*] піридин-5-они відповідно [15-17].

Третій спосіб одержання тіазоло[4,5-*b*]піридинів полягає у тривалому кип'ятінні еквімолярних кількостей 4-імінотіазолідону-2 і ацетилацетону-2 в присутності хлориду амонію і 25%-го водного амоніаку [18]. Вихід цільового продукту при цьому складає 20%.

Враховуючи потребу цієї речовини як вихідної для подальших досліджень, нами було вирішено вдосконалити спосіб одержання 5,7-диметил-3*H*-тіазоло-[4,5-*b*]-піридин-2-ону, розробивши оптимальний варіант його синтезу, а також вивчити фізико-хімічні властивості одержаної сполуки.

З метою удосконалення способу одержання 5,7-диметил-3*H*-тіазоло-[4,5-*b*]-піридин-2-ону, як вихідні сполуки було використано 4-імінотіазолідон-2 та ацетилацетон.

Враховуючи той факт, що у 4-імінотіазолідону-2 наявні дві активні групи, що є сусідніми: метиленова – у положенні 5 та іміногрупа в положенні 4, передбачалось протікання реакції з ацетилацетоном з утворенням піридину, конденсованого з тіазолідином:



Вивчення умов реакції проводилось в різних розчинниках у присутності основних каталізаторів (амінів, безводних солей ацетатної кислоти, піридину, алкоголятів лужних металів) при нагріванні і на холоді. Встановлено, що оптимальним є його одержання в середовищі безводного метанолу в присутності метилату натрію при стоянній реакційної суміші протягом декількох діб за температури близько 20°C. Вихід при цьому складає 85%, що більш ніж у чотири рази перевищує такий у відомому варіанті синтезу [19].

Слід відзначити, що при взаємодії 4-імінотіазолідону-2 з ацетилацетоном можлива циклізація і за положенням 3-4 тіазолідонового

кільця. У такому випадку сполука мала би вільну метиленову групу. Але такий перебіг реакції виключається, через те, що одержана сполука зовсім не реагує з ароматичними альдегідами в умовах реакції Кньюенагеля.

Структура синтезованої сполуки підтверджена даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопією.

Експериментальна хімічна частина

Сpektри ПМР знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО- D_6 , стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену та Сульфору відповідають вирахуванням ($\pm 0,3\%$).

5,7-диметил-3*H*-тіазоло-[4,5-*b*]-піридин-2-он. Розчиняють 2,5 г (109 ммоль) натрію в 125 мл абсолютного метанолу і до отриманого розчину при 20 °С додають 6,8 г (50 ммоль) 4-імінотіазолідону-2 і 8 мл ацетилацетону. Суміш залишають на 5 діб, перемішуючи на магнітній мішалці. Потім підкисляють оцтовою кислотою до рН ~ 5 , розбавляють п'ятикратно водою, осад фільтрують, промивають водою і висушують. Вихід 7,7 г (85%). Т.пл. 277 ° С (з етанолу). Це білий кристалічний порошок, добре розчинний в ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот; погано – в інших органічних розчинниках.

Спектр ЯМР 1H , δ , М.Д.: 2.27 с (3*H*, CH_3), 2.40 с (3*H*, CH_3), 6.91 с (1*H*, Ру.), 12.44 с (1*H*, NH.). Знайдено, %: С 53.02; Н 4.49; N 15.44. $C_8H_8N_2OS$. Обчислено, %: С 53.31; Н 4.47; N 15.54.

Висновки:

1. Проблема синтезу конденсованих гетероциклічних систем, які б поєднували тіазолідиновий та піридиновий фрагменти в молекулі недостатньо висвітлена.
2. Взаємодія 4-імінотіазолідону-2 з ацетилацетоном в середовищі безводного метанолу в присутності метилату натрію є ефективним і зручним способом одержання 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону.
3. Структура синтезованої сполуки підтверджена даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barrett G.C. The chemistry of 1,3-thiazolinone-hydroxy-1,3-thiazole systems / G.C. Barrett // *Tetrahedron*. – 1980. – Vol. 36. – P. 2023-2058. Brown F.C. 4-Thiazolidones / F.C.
2. Brown F.C. 4-Thiazolidones / F.C. Brown // *Chem. Rev.* – 1961. – Vol. 61. № 3. – P. 463-521.
3. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – № 8. – P. 1547-1577.
4. Синтез похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та вивчення їх антиексудативної активності/ Чабан Т.І., Огурцов В.В., Комариця Й.Д., Чабан І.Г., Піняжко О.Р.// Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.(прийнята до друку).
5. Синтез та вивчення антиексудативної активності 6-аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та його 6-ариліденамінопохідних/Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г., Леб'як М.М., Нектегаєв І.О.// Фармацевтичний часопис.(прийнята до друку).
6. Marzooq S., Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems /S. Marzooq, Al-Thebeiti. // *Il Farmaco*. – 2000. – Vol. 55. – P. 109-118.
7. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors/ R. Lin, S.G. Johnson, P.J. Connolly [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2333–2337.
8. Kulkarni S.S. Design and synthesis of novel heterobiaryl amides as metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists/ S.S. Kulkarni, A.H. Newman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
9. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors /R. Lin, S.G Johnson, P.J. Connolly [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2333-2337.
- 10.Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1309-1330.
- 11.Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: thiazolo[4,5-*b*][1,6]naphthyridin-2-ones / B. Singh, E. R. Bacon, G. Y.,Leshner [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 2546-2550.
- 12.Pat. 219196 DDR, ICL C 07 D 513/04, NCL 256/745 b. Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo [4,5-*b*]pyriden / Evers, R. Faix, G. (DDR). Wilhelm-Pieck-Universität (DDR). № 256745. Claim. 16.11.83 Publ. 27.02.85.
- 13.Дудинов А.А. Трехкомпонентная конденсация 2,4-диаминотиазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума. Синтез 7-арил(алкил)-замещенных

6,7-дигидро-4Н-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-онов/ *А.А. Дудинов, Б. В. Личицкий, И. А. Антонов, А. Н. Комогорцев, П. А. Беляков, М. М. Краюшкин* // Изв. АН, Сер. хим. – 2008. – № 8. – с. 1707-1710.

14. *Комогорцев А. Н.*, Трехкомпонентная конденсация гетероциклических аминов с карбонильными соединениями и кислотой Мельдрума: автореф. дисс. на соискание научной степени к. хим. наук: 02.00.03 "Органическая химия" / *А. Н. Комогорцев* – Москва, 2009. – 26 с.

15. *Заварзин И.В.* Синтез 5-аминотиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-карбоксамидов / *И.В. Заварзин, М.М. Краюшкин, В.Н. Яровенко, Н.Г. Смирнова* // Изв. АН, сер. хим., – 2004, - №6, – с. 1299.

16. *Заварзин И.В.*, Монотиооксамиды и тиогидразиды оксаминовых кислот в органическом синтезе : автореф. дисс. на соискание научной степени д-ра хим. наук: 02.00.03 "Органическая химия" / *И.В. Заварзин* – Москва, 2009. – 47 с.

17. *Flaig R.*, On the reaction of 2-amino of 4-thiazoliniminium. Salts with active Methylene compounds/ *R Flaig., Н. Hartman* // Monatshefte fur chemie – 128, 1051-1060 (1997).

18. А.с. 323404 СССР, МКИ С 07 Д 43/02. Способ получения конденсированных производных тиазолина / *П.Г. Секачев* (СССР). – № 1832421/18-02; Заявл. 28.07.69. Оpubл. 21.03.72.

19. *Грищук А.П.* Взаимодействие роданина с эфирами тиокетокислот и диазосоединениями / *А.П. Грищук, С.Н. Баранов* // Труды Львов. мед. ин-та. Львов. – 1957. – Т.12. – С.78-79.

ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА

5,7-ДИМЕТИЛ-3Н-ТИАЗОЛО-[4,5-В]-ПИРИДИН-2-ОНА

Т.И. Чабан, В.В. Огурцов, И.Г. Чабан

Взаимодействием ацетилацетона и с 4-иминотиазолидоном-2 с хорошими выходами получены производные тиазоло[4,5-*b*]пиридина. Найдены оптимальные условия проведения реакции.

OPTIMIZATION OF SYNTHESIS

5,7-DIMETHYL-3H-THIAZOLE-[4,5-B]-PYRIDINE-2-ONE

T.I. Chaban, V.V. Ogurtsov, I.H. Chaban

Thiazolo[4,5-*b*]pyridine derivatives were prepared in good yields by a procedure involving reaction of acetylacetone with 4-iminotiazolidone-2. The optimal condition of process was found and same properties of obtained compound were investigated.

АНАЛІЗ АНТИДЕПРЕСАНТІВ МЕТОДОМ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

О.М. Щербина, Б.М. Михалічко, А.О. Бедзай,

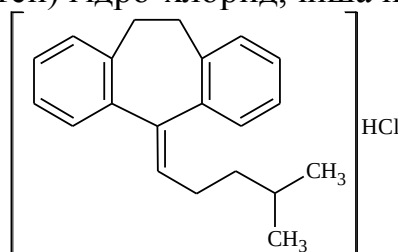
Львівський державний університет безпеки життєдіяльності, м. Львів
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Запропоновані методики розділення і якісного аналізу антидепресантів (амітриптиліну, ніаламіду, хлорацизину) методом рідинної хроматографії в прямому варіанті. Ця методика може бути використана в судово-хімічному аналізі. Її перевагою є висока ефективність і низька температура розділення речовин.

Ключові слова: амітриптилін, ніаламід, хлорацизин, рідинна хроматографія.

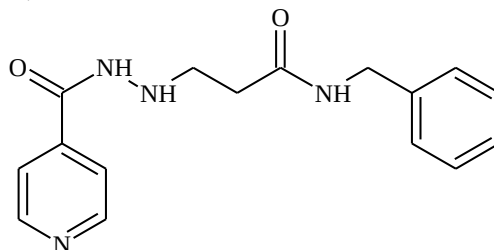
Вступ. Лікарські препарати антидепресивної дії амітриптилін, ніаламід, хлорацизин – фізіологічно активні сполуки, які широко використовуються в медичній практиці, але вони можуть проявляти також токсичну дію [1]. Подаємо основні стереохімічні та фізико-хімічні характеристики амітриптиліну, ніаламіду та хлорацизину

Амітриптилін – (5-(3-диметиламінопропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептен) гідро-хлорид, інша назва – триптизол:



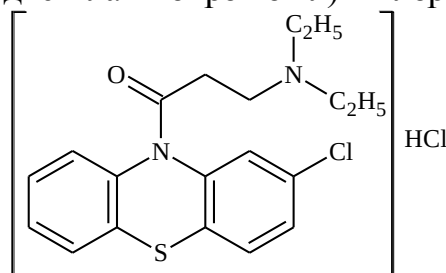
$M(C_{19}H_{25}N_2Cl) = 316,91$ г/моль, $t_{\text{топл.}} = 168-174$ °С, розчинний у воді, хлороформі, етанолі, метанолі.

Ніаламід – (1-[2-(бензилкарбаміл)-етил]-2-ізонікотиноїлгідазин), інші назви – ніамід, нуредаль, новазид:



$M(C_{16}H_{18}N_4O_2) = 298,34$ г/моль, $t_{\text{топл.}} = 151-152$ °С, розчинний у воді 1:400, метанолі, малорозчинний в етанолі, хлороформі етилацетоні.

Хлорацизин – (10-(3-диетиламінопропіоніл)-2-хлорофентіазин) гідрохлорид:



$M(C_{19}H_{22}ON_2SCl_2) = 397,4$ г/моль, $t_{\text{топл.}} = 171-175$ °С, розчинний у воді, хлороформі, метанолі, не розчинний у ефірі та бензені.

Мета досліджень – розробити методику розділення амітриптиліну, ніаламіді, хлорацизину методом рідинної хроматографії в прямому варіанті придатну для виявлення цих препаратів в судово-хімічному аналізі.

Матеріали і методи досліджень. Для виявлення і кількісного визначення в аналізі застосовується метод рідинної хроматографії. Це один з найбільш досконалих і перспективних фізико-хімічних методів аналізу речовин [2, 3].

Розділення можна проводити в прямому і обернено-фазовому варіантах. Прямий варіант краще підходить якщо досліджувана суміш містить різні функціональні групи (*цис*- і *транс*-ізомери). Обернено-фазовий варіант використовується при розділенні гомологів, сильно полярних речовин.

В колонковій рідинній хроматографії розділення залежить від швидкості потоку, температури, розмірів колонки, кількості проби, розмірів і частинок сорбенту, «мертвого» об'єму в з'єднувальних шлангах і комірках детектора. Мірилом ефективності колонки слугує кількість теоретичних тарілок N . Чим менше значення N , тим вища ефективність колонки. Якість колонки також залежить від селективності (α) системи сорбент-елюент. При низькій селективності $\alpha = 1$ необхідна колонка на 165000 теоретичних тарілок, а для $\alpha = 1,25$ – достатньо всього 400 теоретичних тарілок [1].

Беручи до уваги ці фактори для розділення і виявлення амітриптиліну, ніаламіді і хлорацизину ми обрали метод рідинної хроматографії в прямому варіанті. Раніше цей метод був нами використаний для визначення азафену, хлорацизину і фторацизину, виділених із біологічних рідин організму [4]. Перевагою цього методу є висока ефективність і низька температура розділення речовин.

Визначення проводили з використанням рідинного хроматографа «Цвет-304», колонка 10×0,4 см, сорбент КСК-2 (10-15 мкм) з хімічно прищепленими алкілтіосилановими групами, детектор по УФ світловбиранню при довжині хвилі 254 нм. Як елюент використовували суміш гексан – ізопропіловий спирт (99:1) з додаванням 0,25% амоніаку. Швидкість елюювання 1 мл/хв., температура колонок кімнатна.

Ідентифікацію досліджуваних речовин проводили за часом утримування. Для цього у хроматографічну колонку вводили суміш розчинів цих препаратів, яка містила по 2 мкг кожного препарату і записували хроматограму, реєструючи час утримування досліджуваних речовин.

Висновок. За результатами експерименту встановлено, що час утримування амітриптиліну 3 хв. 26 с, ніаламіду – 4 хв. 48 с, хлорацизину – 6 хв. 12 с. Ці результати показують, що використовуючи обрані умови хроматогрування, можна за 7 хв. розділити і провести якісний аналіз досліджуваних речовин, так як вони добре розділяються на хроматографі і мають різний час утримування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Плетенева Т.В., Саломатин Е.М., Сыроешкин А.В. и др. Токсикологическая химия (под. ред. Плетеневой Т.В.). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
2. Киселев А.В., Яшин Я.И. Адсорбционная газовая и жидкостная хроматография. – М.: Химия, 1979. – 216 с.
3. Дементьева Н.Н. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии в фармацевтическом анализе. // Фармация. – 1979, № 2. – С.60-68.
4. Щербина О.Н., Яшин Я И., Аратскова А.А. Применение жидкостной хроматографии для определения антидепрессантов в биологических жидкостях. Тезисы докладов областной межвузовской конф. "Теория и практика хроматографии. Подготовка кадров." – Куйбышев, 1984. – С.155-156.

АНАЛИЗ АНТИДЕПРЕССАНТОВ МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

О.Н. Щербина, Б.М. Мыхаличко, А.А. Бедзай

Предложена методика разделения и качественного анализа амитриптилина, ниаламида и хлорацизина методом жидкостной хроматографии в прямом варианте. Эта методика может быть использована в судебно-химическом анализе. Ее преимуществом является высокая эффективность и низкая температура разделения веществ.

THE ANALYSIS of ANTIDEPRESSANTS by a METHOD of a FLUID CHROMATOGRAPHY

O. Shtcherbyna, B. Mykhalitchko, A. Bedzay

The technique of sharing and qualitative analysis Amitriptilinum, Nialamidum and Chloracizinum by a method of a fluid chromatography in direct variant is offered. This technique can be utilized in chemical-legal analysis. Its advantage is the high performance and low temperature of sharing of substances.

УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ АЗАТІОПРИНУ ТА ФТОРАЦИЗИНУ

О.М. Щербина, Б.М. Михалічко, А.О. Бедзай, І.О. Щербина

Львівський державний університет безпеки життєдіяльності, м. Львів

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

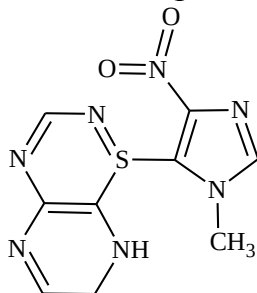
Управління охорони здоров'я м. Львова

Наведені спектральні характеристики розчинів азатіоприну і фторацизину в УФ-ділянці спектру в різних розчинниках. Отримані результати експерименту можуть бути використані для якісного і кількісного аналізу цих антидепресантів в розчинах, лікарських формах і об'єктах біологічного походження.

Ключові слова: азотропін, фторацизин, УФ-спектроскопія.

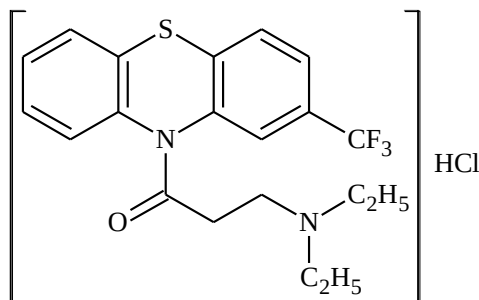
Вступ. Азатіоприн і фторацизин застосовуються в медичній практиці для лікування хворих, які перебувають в стані депресії, втім ці антидепресанти можуть мати токсичну дію на організм людини [1]. Нижче подаємо деякі фізико- та стерео-хімічні характеристики цих антидепресантів.

Азатіопрін (імуран) – 6-(1'-метил-4'-нітроімідазоліл-5') – меркаптопурін



порошок жовтуватого кольору, малорозчинний у воді, добре розчинний в лугах, не розчинний в хлороформі і спиртах. Температура розкладання 241–248°C, $M(C_9H_8N_7SO_2) = 278,28$ г/моль.

Фторацизин – (2-Трифторметил-10-(3-диетиламінопропіоніл)-фенотіазіна гідрохлорид



білий кристалічний порошок з ледь кремовим відтінком, малорозчинний у воді, добре розчинний в спирті, хлороформі, метанолі. Температура топлення 163–166°C, $M(C_{20}H_{21}N_2SF_3O \cdot HCl) = 430,95$ г/моль.

Отже азатіоприн і фторацизин широко застосовують у медичній практиці. Втім їхнє безконтрольне використання (наприклад передозування) може мати небажані наслідки для здоров'я й життя людини. Ось чому нині актуальною є проблема розроблення нових надійних методів контролю за вмістом цих антидепресантів як в живих організмах, так і в об'єктах довкілля.

Оскільки надійних хімічних реакцій, за допомогою яких можна було б селективно визначати азатіоприн і фторацизин у лікарських препаратах та в суміші з іншими речовинами, майже немає, ми поставили за мету вивчити можливість застосування спектрофотометрії для якісного і кількісного аналізу цих антидепресантів в розчинах, лікарських формах і об'єктах біологічного походження.

Мета досліджень – вивчення спектрофотометричного визначення азатіоприну і фторацизину в різних розчинниках в УФ-ділянці спектру. Раніше нами були зроблені методики спектрофотометричного визначення азатіоприну тільки в обмеженій кількості розчинників [2].

Матеріали і методи досліджень. Спектрофотометричний метод аналізу базується на селективному вбиранні електромагнітних монохроматичних випромінювань різних ділянок спектру. Як відомо, найважливішою характеристикою електромагнітного випромінювання є його довжина хвилі (λ) або частота (ν) [3, 4], між якими існує така взаємозалежність:

$$\nu = \frac{c}{\lambda}$$

де: c – швидкість світла у вакуумі; λ – довжина хвилі.

В спектроскопії замість частоти хвилі частіше використовують хвильове число ($\bar{\nu}$), яке вказує на кількість довжин хвиль, що вкладаються в 1 см:

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda}$$

В спектрофотометрії у УФ-ділянці спектра речовини характеризуються власним спектром поглинання [5]. Тому для визначення азатіоприну і фторацизину ми й використовували УФ-спектрофотометрію.

Визначення оптичної густини розчинів азатіоприну і фторацизину проводили за допомогою спектрофотометра СФ-26 (кювета 1 см). Готували водні розчини препаратів (20 мкг в 1 см³ води) і вимірювали оптичну густину розчинів в діапазоні довжин хвиль від 225 до 350 нм в різних розчинниках. При виборі розчинників зверталась увага на відсутність у них оптичної густини при вибраній довжині хвилі. Були використані розчинники: вода, хлороформ, метанол, 0,02 н. розчин

сульфатної кислоти (рН 1,9), 0,1 н. розчин натрій гідроксиду (рН 12,7), фосфатний (рН 7,6) й ацетатний (рН 4,6) буферні розчини.

Згідно з літературними джерелами [6] для приготування фосфатного буферного розчину (рН 7,6) брали 1,36 г натрій дигідрофосфату, розчиняли у воді, додавали 42,7 см³ 0,2 н. розчину натрій гідроксиду і воду до 200 см³. Для приготування ацетатного буферного розчину готували спочатку 1 н. водний розчин ацетатної кислоти і 1 н. водний розчин натрій гідроксиду. В мірну колбу ємністю 500 см³ вносили 50 см³ 1 н. розчину натрій гідроксиду, 124,1 см³ 1 н. розчину ацетатної кислоти і воду до відмітки.

Результати та їх обговорення. За результатами експерименту будували спектри світловбирання в координатах: довжина хвилі (λ) – оптична густина (D). Для обчислення питомого ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) і молярного (ϵ) коефіцієнтів світловбирання готували розчини азатіоприну і фторацизину різної концентрації, вимірювали оптичну гуστину при вибраних довжинах хвиль і проводили обчислення за формулами [2].

УФ спектри азатіоприну і фторацизину наведені на рис. 1 і 2, а їх максимуми світловбирання, молярний та питомий коефіцієнти – в табл. 1 і 2.

Подані на рис. 1, 2і в табл. 1, 2 результати дають змогу зробити висновки про те, що азатіоприн має дві смуги поглинання в ацетатній кислоті при 260 і 280 нм., тоді як в інших розчинниках – одну смугу втирання. Фторацизин має дві смуги вбирання у воді при 225 і 257 нм і дві – в хлороформі при 260 і 346 нм. В інших розчинниках – одну смугу вбирання. Найкраще виражений максимум фторацизину є в метанолі.

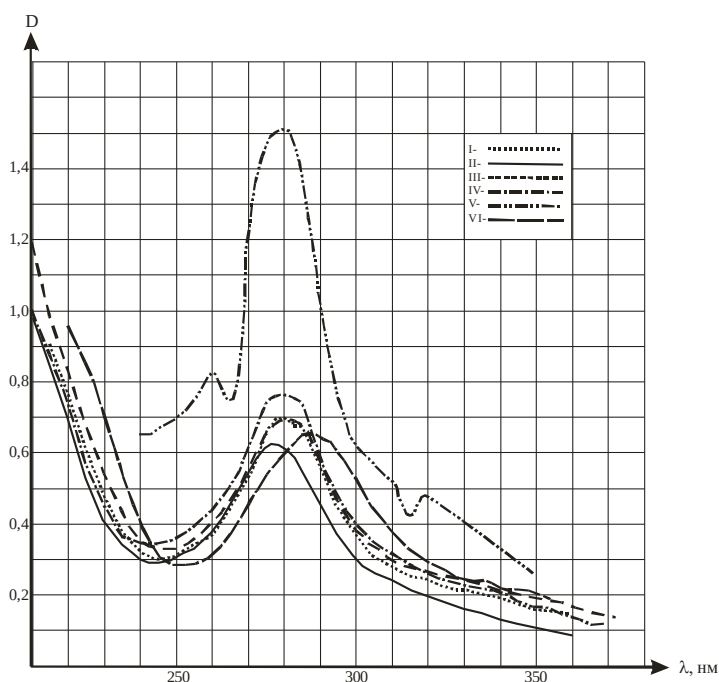


Рис. 1. Спектри поглинання азатіоприну (I – вода; II – ацетатний буферний розчин; III – фосфатний буферний розчин; IV – 0,02 н. розчин сульфатної кислоти; V – ацетатна кислота; VI – натрій гідроксид)

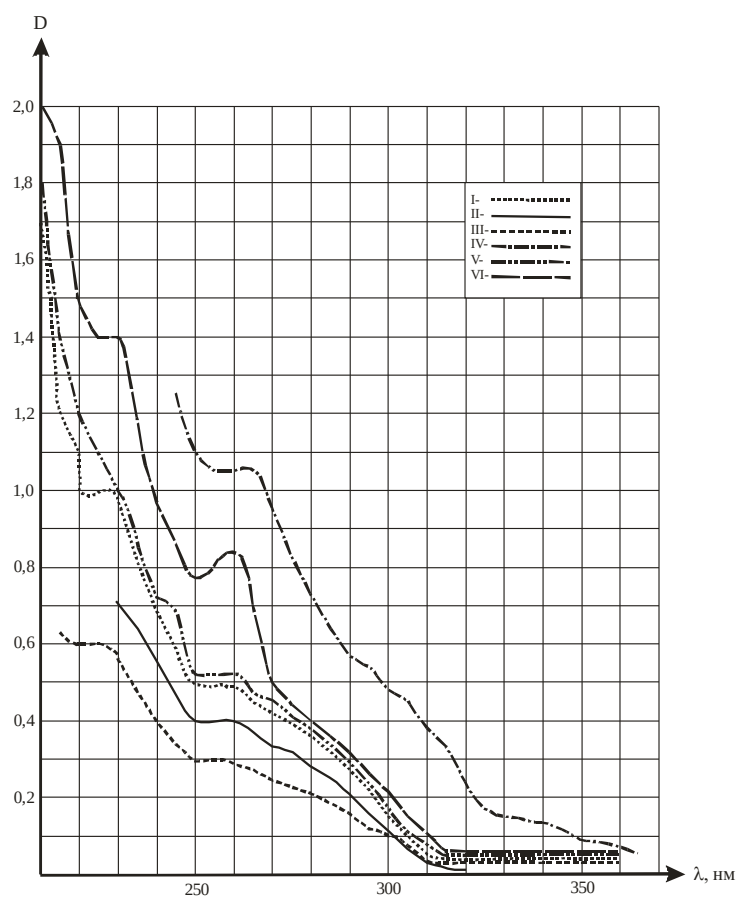


Рис. 2. Спектри поглинання фторацизину (I – вода; II – ацетатний буферний розчин; III – фосфатний буферний розчин; IV – хлороформ; V – 0,02н. розчин сульфатної кислоти; VI – метанол)

Спектральні характеристики азатіоприну

Таблиця 1

Розчинник	Азатіоприн			
	$\lambda_{\text{макс.}}, \text{ нм}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	ϵ	$\lg \epsilon$
Вода	279	690	19182	4,28
0,02 н. розчин H_2SO_4	281	755	20999	4,32
0,1 н. розчин NaOH	287	650	18070	4,26
Фосфатний буферний розчин	281	690	19182	4,28
Ацетатний буферний розчин	281	625	17575	4,25
Ацетатна кислота	260	820	22796	4,36
	280	530	14234	4,15
Метанол	не розчинний			
Хлороформ	не розчинний			

Спектральні характеристики фторацизину

Розчинник	Фторацизин			
	$\lambda_{\text{макс.}}, \text{ нм}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	ϵ	$\lg \epsilon$
Вода	225	277	11981	4,08
	257*	132	5732	3,76
0,02 н. розчин H_2SO_4	256*	257	11119	4,05
0,1 н. розчин NaOH	осад			
Фосфатний буферний розчин	255*	147	6338	3,80
Ацетатний буферний розчин	256*	260	10332	4,01
Ацетатна кислота	259*	420	18102	4,26
Метанол	260	600	25860	4,41
	346	55	2371	3,37

* Усереднене значення на згині

Наведені спектральні характеристики розчинів азатиоприну і фторацизину в УФ-ділянці спектру можуть бути використані для ідентифікації цих препаратів в розчинах, лікарських формах і у витяжках з об'єктів біологічного походження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Справочник врача скорой и неотложной помощи. – К.: Вища школа, 1979. – 222 с.
2. Щербина О.Н., Крамаренко Г.В. Спектры поглощения азафена, азатиоприна и индопана в УФ-области спектра. Тез. докл. III Всесоюзного съезда фармацевтов. – Кишинев, 1980. – С. 255.
3. Ковальчук Т.В., Шах Ц.І, Ідентифікація та спектрофотометричне визначення похідних фенотіазіну. – Фармац. журн. – 1971. – №2. – С. 28-35.
4. Сайдов Г.В., Свердлова О.В., Практическое руководство по абсорбционной молекулярной спектроскопии. – Л.: Изд-во Лен. гос. ун-та, 1973. – 88 с.
5. Штерн Э., Тиммонс К. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. – М.: Мир, 1974. – 296 с.
6. Крамаренко В.Ф., Попова В.И. Фотометрия в фармацевтическом анализе. – К.: Здоров'я, 1972. – 184 с.

УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ АЗАТИОПРИНА И ФТОРАЦИЗИНА

О.Н. Щербина, Б.М. Мыхаличко, А.А. Бедзай, И.А. Щербина

Приведены спектральные характеристики растворов азатиоприна и фторацызина в УФ-области спектра в разных растворителях. Полученные результаты эксперимента могут быть использованы для качественного и количественного анализа этих антидепрессантов в растворах, лекарственных формах и объектах биологического происхождения.

ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETRY OF AZATHIOPRINUM AND FTORACEZIN

O. Shtcherbyna, B. Mykhalitchko, A. Bedzay, I. Shtcherbyna

Spectral descriptions over of solutions of azathioprin and ftoracezin are brought in ultraviolet area of spectrum in diverse of solvents. Investigated that fathers used for the high-quality and quantitative analysis of these preparations in races of solutions, medicinal forms and objects of biological origin.

ЗАСТОСУВАННЯ ТВЕРДОФАЗНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ У ПРОБОПІДГОТОВЦІ НІМЕСУЛІДУ

І.О.Юрченко¹, В.П.Буряк¹, Ф.М.Кахановський²

¹ Запорізький державний медичний університет

² Головне бюро судово-медичної експертизи МОЗ України

У статті розглянуто питання пробопідготовки для проведення кількісного визначення методом ВЕРХ нестероїдного протизапального засобу з групи інгібіторів ферменту циклооксигенази-2 німесулід. Було розроблено метод твердофазної екстракції німесулід з біологічних рідин (крові) та порівняння його ефективності з класичним методом рідин-рідинної екстракції. У результаті проведених досліджень ефективність методу твердофазної екстракції склала $97,10 \pm 0,19\%$ у порівнянні з методом рідин-рідинної екстракції – $75,52 \pm 0,24\%$. Також було відмічено більш швидке виконання твердофазної екстракції через відсутність кількох стадій, наявних у методі рідин-рідинної екстракції. Результати проведених досліджень можна застосовувати в практиці судово-токсикологічного аналізу при проведенні спрямованого аналізу на німесулід.

Ключові слова: німесулід, пробопідготовка, твердофазна екстракція.

Вступ. В останні роки спостерігається тенденція підвищення отруєнь різними лікарськими препаратами з групи нестероїдних протизапальних засобів. Одним з таких є німесулід. З хімічної точки зору це – N-(4-нітро-2-феноксіфеніл)метансульфонамід, з фармакологічної – селективний інгібітор циклооксигенази-2, а з токсикологічної – доволі агресивний нефро- та гепатоксикант [1].

Для проведення ідентифікації та кількісного аналізу моно- та комбінованих отруєнь німесулідом зазвичай потрібні значні зусилля та витрати часу при виборі відповідного методу пробопідготовки [2]. Зазвичай рідинна екстракція, яка займає велику кількість часу та потребує великої кількості розчинників, є головним методом пробопідготовки для подальших досліджень [3]. Але з розвитком хроматографічних методів аналізу [4] з'явилася необхідність суттєво підвищити швидкість і ефективність пробопідготовки, яка зазвичай є фактором, що вносить в аналітичний процес найбільшу систематичну помилку. Одним з найбільш ефективних способів ізолювання токсикантів з біологічного матеріалу є твердофазна екстракція [5].

Метою даної роботи було проведення твердофазної екстракції (ТФЕ) німесулід з біологічних рідин (крові) та з'ясування її ефективності у порівнянні з його традиційною рідинною екстракцією.

Об'єкти дослідження. Для проведення даної роботи було використано модельні суміші препарату з донорською кров'ю.

Прилади та матеріали.

Для вимірів виходу німесулід у використовувалася хроматографічна система, яка базувалася на рідинному мікроколонковому хроматографі "Милихром-А-02", з обернено-фазовою колонкою Prontosil 120-5C18AQ, розміром 2×75 мм, при температурі колонки 40°C. Елюент А – 0,2 М розчин літій перхлорату та 0,005М розчин перхлоратної кислоти (pH = 2,8). Елюент В – ацетонітрил. Градієнтне елюювання від 5% до 100% (елюент В, час 40 хвилин). Швидкість потоку 100 мкл в хвилину.

У якості сорбенту для ТФЕ було використано патрони Oasis® HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance), що вміщують сорбент полімерної структури (дивинілбензен-ди-N-винілпірролідон), який володіє одночасно властивостями гідрофільності і ліпофільності. Деякі характеристики застосованого сорбенту наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристики сорбенту, що застосовували для ізолювання німесулід у.

Середній діаметр пор, Å	82
Специфічна площа поверхні, м ² /г	831
Повний об'єм пор, см ³ /г	1.4
Середній діаметр частинок, мкм	31.4
Відсоток крихт	0.1%

Для роботи з патронами для твердофазної екстракції Oasis® HLB застосовувалася 20-ти позиційна вакуумна установка виробництва фірми MSE, Торранс, Каліфорнія.

Фармакопейний стандартний зразок німесулід у був наданий нам Державним підприємством „Науково-експериментальний фармакопейний центр України”. Усі реагенти та розчинники, які було використано в даній роботі, були категорії х.ч.

Приготування фосфатного буферного розчину. У мірну колбу на 1000 мл додавали 200 мг калій хлориду, 8000 мг натрій хлориду, 200 мг калій дигідрофосфату безводного та 1150 мг натрій гідрофосфату безводного. Доводили водою деіонізованою до мітки. Далі додавали розчин кислоти ортофосфатної 10% до pH 7,0.

Приготування біологічного метеріалу. У свіжовиготовлену донорську кров об'ємом 1 мл додавали 100 мкг німесулід у, перемішували та залишали на добу. Паралельно ставили контрольний дослід.

Експериментальна частина

Процедура твердофазної екстракції включала декілька стадій (підготовка картриджів, завантаження зразку, промивка, збір) та виконувалася наступним чином. Патрони 1 cc / 30 мг Oasis® HLB вміщували у вакуумну установку й установлювали вакуум на рівні 12,7 мм рт. ст. Проводили активацію патронів послідовним пропусканням крізь них 1 мл метанолу та 1 мл води деіонізованої. Потім пропускали підготовлений

зразок (до 1 мл фосфатного буферного розчину додавали 1 мл досліджуваної крові, кислоту ортофосфатну для розщеплення зв'язків німесулід з білками до рН 4,5. Для очистки зразку від білкових речовин застосовували центрифугуванням при 8000 об/хв. протягом 20 хвилин). Патрони промивалися 1 мл 5% розчином метанолу. Змінювали підставку та пропускали 1 мл метанолу в 2% розчині ацетатної кислоти зі швидкістю 2 мл/хв. Змів піддавали дослідженню за допомогою ВЕРХ.

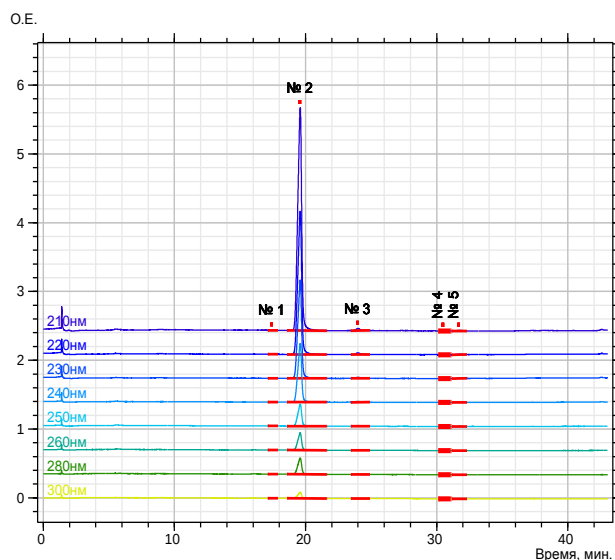


Рис.1. ВЕРХ-хроматограма німесулід після ТФЕ

На рис. 1 наведено ВЕРХ-хроматограму німесулід, виділеного за допомогою ТФЕ з донорської крові. Після ідентифікації німесулід проводили його кількісне визначення також за допомогою ВЕРХ. Результати екстракції наведені у таблиці 2.

Статистичну обробку результатів експерименту проводили за допомогою програми Statistica ® 6.0 [6, 7].

Таблиця 2

Результати ізолювання німесулід з крові методом твердофазної екстракції

Внесено речовини, мкг	Виділено речовини		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100,0	97,05	97,05	$\bar{X} = 97,10\%$
100,0	97,30	97,30	$S^2 = 0,02$
100,0	96,90	96,90	$S = 0,15$
100,0	97,10	97,10	$\Delta \bar{X} = \pm 0,19\%$
100,0	97,15	97,15	$RSD = 0,15\%$

Також досліджували ефект впливу часу висихання сорбенту на вихід німесулід з донорської крові при використанні патронів Oasis ® HLB, для чого після пропускання метанолу через патрон вакуум підтримувався протягом 0, 10, 30, 60, 120, 240, 480 сек.

На рисунку 2 показано залежність відсотка виходу німесулідру від часу висихання.

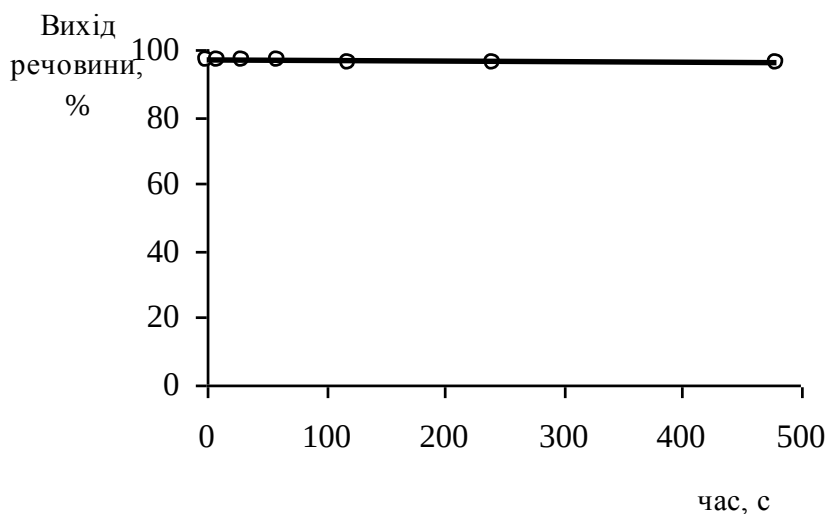


Рис. 2. Залежність виходу від часу висихання сорбенту

З даного рисунку видно, що вихід німесулідру, як полярної речовини, залишається стабільним протягом тривалого часу (480 с.).

Паралельно з ТФЕ проводили порівняльне ізолювання німесулідру з донорської крові за допомогою традиційної рідин-рідинної екстракції.

До 5 мл донорської крові додавали 5 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної і залишали на 2 години, періодично перемішували. Суміш центрифугували протягом 5 хв. (6000 об./хв.). Центрифугат зливали, а до осаду в центрифужній пробірці додавали 5 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, ретельно перемішували і повторно центрифугували протягом 5 хв. (6000 об./хв.).

Центрифугати об'єднували, переносили в ділильну лійку, додавали 25% розчин аміаку до рН 9 і тричі екстрагували новими порціями діетилового етеру по 10 мл. Етерні шари відокремлювали й надалі не аналізували. Лужний шар підкисляли 1М розчином кислоти хлоридної до рН 4,5 і тричі екстрагували новими порціями діетилового етеру по 10 мл. Об'єднані етерні витяги фільтрували крізь паперовий фільтр з 1,0 г безводного натрій сульфату. Отриманий фільтрат упарювали в току гарячого повітря до сухого залишку, який кількісно переносили в мірну колбу ємністю 25 мл та доводили спиртом етиловим до мітки. 10 мл отриманого розчину фільтрували крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи 2 мл фільтрату. Результати екстракції наведені в табл. 2. Статистичну обробку результатів експерименту проводили за допомогою програми Statistica ® 6.0 [6, 7].

Таблиця 2

Результати ізолювання німесулідів з крові методом рідин-рідинної екстракції екстракції

Внесено речовини, мкг	Виділено речовини		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100,0	75,65	75,65	$\bar{X} = 75,52\%$ $S^2 = 0,03$ $S = 0,19$ $\Delta \bar{X} = \pm 0,24\%$ $RSD = 0,25\%$
100,0	75,20	75,20	
100,0	75,60	75,60	
100,0	75,54	75,54	
100,0	75,62	75,62	

Висновок. У результаті проведених досліджень необхідно вказати перевагу методу твердофазної екстракції над методом рідин-рідинної екстракції, що у відсотковому вигляді складає $97,10 \pm 0,19\%$ та $75,52 \pm 0,24\%$ відповідно. Також необхідно відмітити більш швидке виконання твердофазної екстракції через відсутність кількох стадій, наявних у методі рідин-рідинної екстракції. Результати проведених досліджень можна рекомендувати для впровадження в практику бюро судово-медичної експертизи в якості пробопідготовки до спрямованого аналізу на німесулід.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дроговоз С.М. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / С.М.Дроговоз, А.П.Гудзенко, Я.А.Будко, В.В.Дроговоз. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
2. Moffat A.C. Clark's Analysis of Drugs and Poisons. Third Edition / A.C.Moffat, M.D.Osselton, B.Widdop, L.Y.Galichet. – London: Pharmaceutical Press, 2004. – 1248 p.
3. Загальні методи ізолювання отруйних та сильнодіючих речовин із біологічного матеріалу: Методичні рекомендації / уклад.: Бурчинський В.Г., Кахановський Ф.М., Кахановська К.І., Хохолева Т.В., Москаленко В.С. – Одеса: Астропринт, 2010. – 44с.
4. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Монография / Под ред. В.В.Болотова. – Х: Оригинал, 2007. – 228 с.
5. Nigel J.K. Simpson. Solid-Phase Extraction: Principles, Techniques, and Applications. First Edition / J.K. Simpson Nigel. – CRC Press, 2000. – 528 p.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.: Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
7. Lucy D. Introduction to Statistics for Forensic Sciences / D.Lucy. – John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, 2005. – 251 p.

ПРИМЕНЕНИЕ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ В ПРОБОПОДГОТОВКЕ НИМЕСУЛИДА

И.А.Юрченко, В.П.Буряк, Ф.Н.Кахановский

В статье рассмотрены вопросы пробоподготовки для проведения количественного определения методом ВЭЖХ нестероидного противовоспалительного препарата из группы ингибиторов фермента циклооксигеназы-2 нимесулида. Был разработан метод твердофазной экстракции нимесулида из биологических жидкостей (крови) и сравнение его эффективности с классическим методом жидкость-жидкостной экстракции. В результате проведенных исследований эффективность метода твердофазной экстракции составила $97,10 \pm 0,19\%$ по сравнению с методом жидкость-жидкостной экстракции – $75,52 \pm 0,24\%$. Также было отмечено более быстрое выполнение твердофазной экстракции из-за отсутствия нескольких стадий, присутствующих в методе жидкость-жидкостной экстракции. Результаты проведенных исследований можно применять в практике судебно-токсикологического анализа при проведении направленного анализа нимесулида.

APPLICATION OF SOLID-PHASE EXTRACTION IN NIMESULIDE SAMPLE PREPARATION

I.O.Yurchenko, V.P.Buryak, F.M.Kahanovskiy

The question of sample preparation for quantitative determination with HPLC of NSAID, inhibitor of the enzyme cyclooxygenase-2, nimesulide has been studied. The solid-phase extraction method of nimesulide from biological fluids (blood) and its comparing with classical method of liquid-liquid extraction has been done. As a result the efficiency of solid-phase extraction method was $97,10 \pm 0,19\%$ in comparison with the method of liquid-liquid extraction – $75,52 \pm 0,24\%$. It was also noted more rapid carrying out of solid-phase extraction due to the absence of several steps presented in the method of liquid-liquid extraction. Research results can be used in the practice of forensic and toxicological analysis for the directional analysis of nimesulide.

ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ

Т.І.Ющенко, Т.Ю.Мельник, О.В.Полонець

*Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова,
м. Вінниця*

Стаття присвячена проблемам викладання токсикологічної хімії та клінічної токсикології для студентів фармацевтичних вузів та факультетів. Токсикологічна хімія та клінічна токсикологія відносяться до фармацевтичних дисциплін і їх вивчення має спрямовуватися на формування професійних якостей майбутніх провізора та клінічного провізора, які повинні бути висококваліфікованими і конкурентноздатними фахівцями. Актуальним питанням автори вважають зміст підготовки студентів фармацевтичного факультету з даних дисциплін і відповідність робочих навчальних програм вимогам Болонської системи. Автори аналізують, вказують на проблеми, які вже існують і будуть зустрічатися при забезпеченні навчального процесу, та намагаються запропонувати шляхи їх вирішення.

Ключові слова: *токсикологічна хімія, клінічна токсикологія, болонський процес.*

У сучасній Європі в вищій школі проходить процес становлення єдиних критеріїв і стандартів. Болонський процес – це своєрідний рух освітніх національних систем до формування загальноєвропейського освітнього простору. Головна мета цього процесу – концентрація зусиль наукової та освітянської громадськості й урядів Європи на істотному підвищенні конкурентноздатності європейської вищої освіти і науки у світовому вимірі й ролі цієї системи в соціальних перетвореннях. Оскільки наша країна є активним учасником загальноєвропейських процесів, актуальним є питання перспектив розвитку вітчизняної системи вищої освіти та її особливості в умовах реалізації положень Болонської декларації.

Нині в системі вищої медичної та фармацевтичної освіти України організація навчального процесу здійснюється за кредитно-модульною системою, яка ліквідує головний недолік старої системи освіти – несистематичність. Модульно-рейтингова система передбачає відстежування накопичення обсягу знань та їх якості упродовж семестру. Для впровадження її в навчальний процес викладач, перш за все, повинен раціонально розподілити навчальну дисципліну по тематичним модулям. Зміст кожного модуля повинен включати не тільки базові теоретичні питання, а й ситуаційні, проблемні та розрахункові завдання, необхідні практичні навички й вміння. При формуванні завдань важливо врахувати

оптимальну тривалість часу для їх виконання. Частина завдань може проводитися в вигляді комп'ютерного опитування (тестування), проте окремі види завдань (розрахункові, ситуаційні) повинні обов'язково бути викладені студентом в письмовій або усній формі. Оволодіти необхідними практичними навичками майбутній фахівець може лише при забезпеченні навчального процесу досконалою методичною та сучасною лабораторною базою.

Токсикологічна хімія є однією серед фармацевтичних дисциплін, яка викладається для студентів фармацевтичного факультету спеціальностей «Фармація» (8-9 семестри) та «Клінічна фармація» (8 семестр). Вона вивчає властивості отруйних і сильнодіючих речовин, їх поведінку в організмі і трупному матеріалі, розробляє способи виділення, ідентифікації токсичних речовин та їх метаболітів в об'єктах біологічного походження. Найбільш актуальними при вивченні токсикологічної хімії залишаються питання якісного виявлення та кількісного визначення в біологічному матеріалі отрут та їх метаболітів.

Наряду з цими позиціями головною умовою повноцінного дослідження є вибір оптимального методу ізолювання отрут з різноманітних об'єктів дослідження, що повинен забезпечити максимальну повноту екстракції отрути. Цей етап є одним із трьох китів, на якому базується токсикологічний аналіз. Його не можна ігнорувати в навчальному процесі.

Важливою особливістю токсикологічної хімії як однієї із спеціальних фармацевтичних дисциплін є постійне оновлення переліку отрут. З одного боку зростає номенклатура токсичних речовин внаслідок впровадження у всі сфери життєдіяльності людини нових хімічних сполук і матеріалів (лікарські засоби, отрутохімікати), з іншого – вилучення з обігу певних груп отрут (група фосфорорганічних отрутохімікатів практично знята з використання: карбофос, хлорофос, метафос). Тому важливим в навчальному процесі є як постійне поповнення і систематизація теоретичного матеріалу так і забезпечення узгодженого з ним лабораторного практикуму. Саме від методично скомпонованого, актуального в умовах наукового сьогодення лабораторного практикуму значною мірою залежить ефективність засвоєння студентами дисципліни «Токсикологічна хімія».

В практиці хіміко-токсикологічного аналізу виділяють судово-хімічне дослідження (трупний матеріал) та хіміко-токсикологічне дослідження (біологічні рідини живої людини). В останньому напрямку все залежить від чутливості та експресності методу, так як концентрації досліджуваний речовин дуже низькі. Тому перевагу надають саме фізико-хімічним методам та імуно-ферментним методам. При застосуванні класичного функціонального аналізу та експрес-оцінки наявності отрути в біологічному матеріалі актуальним є постійне вдосконалення методів хіміко-токсикологічного аналізу та впровадження в практику хіміко-токсикологічного експерименту сучасних фізико-хімічних методів. Це –

газо-рідинна хроматографія (ГРХ); УФ-, ІЧ-, ЯМР(ПМР)-спектрофотометрія; фотоколориметрія.

Тому при підготовці робочої навчальної програми з дисципліни «Токсикологічна хімія» за кредитно-модульною системою вона повинна бути не тільки узгоджена із спектром отрут і їх дією на організм у сучасних умовах життя людини, але і наповнена відповідним теоретичним і практичним матеріалом з хіміко-токсикологічного аналізу.

Що стосується викладання клінічної токсикології, то слід звернути увагу на забезпечення навчального процесу з даної дисципліни з точки зору фармацевтичної дисципліни, адже на сьогоднішній день на фармацевтичних факультетах її розглядають як самостійний розділ клінічної медицини і викладання проводять за навчальною програмою, яка базується в основному на програмі для медичних факультетів. Тому перш за все необхідно розробити та узгодити єдиний загальний погляд на суть та зміст дисципліни «Клінічна токсикологія» для майбутніх клінічних провізорів та забезпечити навчальний процес відсутнім на сьогодні підручником з клінічної токсикології для студентів фармацевтичного факультету спеціальності «Клінічна фармація», а також навчально-методичною базою для проведення практичних робіт.

Висновок. Таким чином, для ефективного забезпечення викладання дисциплін «Токсикологічна хімія» та «Клінічна токсикологія» необхідно підготувати нові робочі навчальні програми, переглянувши ретельно зміст дисциплін, з одного боку, і враховуючи вимоги Болонської системи і швидкий розвиток науки і практики, з другого боку. При складанні робочих навчальних програм слід обов'язково врахувати проблеми, що існують на сьогоднішній день в навчальному процесі. Серед них:

1. Забезпечення модельним біологічним матеріалом для проведення практичних робіт із ізолювання різних груп отрут, а саме етап ізолювання є одним із основних процесів токсикологічного аналізу.
2. Відсутність речовин свідків при вивченні лікарських отрут (особливо сильнодіючих і наркотичних – похідних барбітурової кислоти, фенотіазіну, 1,4-бенздіазепіну, алкалоїдів).
3. Використання прекурсорів при проведенні ізолювання металічних отрут (сірчана кислота) та при проведенні якісних реакцій з реактивами, до складу яких вони входять.
4. Проблематичність проведення кількісного визначення, що пов'язане з відсутністю відповідного часом коштовного обладнання і стандартних речовин.
5. Нераціональним вивчення деяких груп отрут, що практично зняті з використання.
6. Відсутність навчально-методичної літератури з клінічної токсикології для фармацевтичних факультетів.

**ПРОБЛЕМЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ
ХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ**

Т. И. Ющенко, Т. Ю. Мельник, О. В. Полонец

Статья посвящена проблемам преподавания токсикологической химии и клинической токсикологии для студентов фармацевтических вузов и факультетов. Токсикологическая химия и клиническая токсикология принадлежат к фармацевтическим дисциплинам и их изучение должно быть направленно на формирование профессиональных качеств будущих провизора и клинического провизора, которые должны быть высококвалифицированными и конкурентоспособными специалистами. Актуальным вопросом авторы считают содержание подготовки студентов фармацевтического факультета по данным дисциплинам и соответствие рабочих учебных программ требованиям Болонской системы. Авторы анализируют, указывают на уже существующие и будущие проблемы обеспечения учебного процесса и пытаются предложить пути их решения.

**THE PROBLEMS OF TOXICOLOGICAL CHEMISTRY AND
CLINICAL TOXICOLOGY TEACHING FOR THE PHARMACEUTICAL
FACULTIES STUDENTS**

T. I. Yuschenko, T. Y. Melnyk, O. V. Polonets

The article is devoted to the toxicological chemistry and clinical toxicology teaching of the pharmaceutical institutes of higher education students. As toxicological chemistry and clinical toxicology belong to the pharmaceutical subjects their studying is to be orientated towards future pharmacist and clinical pharmacist professional qualities formation to make them highly qualified and competitive able experts. Authors believe that the training for the following subjects is of great importance for pharmaceutical faculty's students along with this subject's educational programs corresponding to Bolognese system requests. Authors analyze, point the studying process already existing and future problems and try to offer the ways of problems solution.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

А

Абашина Н.М., 30, 34
Альохіна Т.А., 134
Андрейчук І.П., 140

Б

Банах О.С., 15
Баран Я.Б., 233
Баюрка С.В., 38
Бедзай А.О., 44, 251, 254
Бензель І.Л., 211
Бідниченко Ю.І., 48
Білоус С.Б., 58
Блажеевський М.Є., 62
Болотов В.В., 38
Бондар В.С., 38
Бумбар З.О., 216
Бумбар О.І., 216
Буряк В.П., 18

В

Ващенко О.О., 69
Вельчинська О.В., 77, 83
Вільчинська В.В., 77
Волошин М.Р., 34

Г

Галушка О.І., 90
Галькевич І.Й., 128, 188, 397
Гнідець В., 19
Гончарук Н.В., 97
Горбанюк Т.М., 123
Горячева М.В., 151
Грицик А.Р., 211
Гуменюк С.Л., 200

Д

Дармограй Н.М., 102
Дубчак С., 19
де Агіар Даніель А.М., 134

Ж

Журавель І.О., 164

З

Зазуляк Т.С., 97, 134

К

Калинюк Т.Г., 58
Карпушина С.А., 38
Кахановський Ф.М. 260
Кіцула Л.М., 109
Кіщак М.М., 123
Коваленко М.М., 200, 244
Ковалишин В.М., 146
Козак Л.П., 117
Комар В., 19
Корнійчук О.П., 123
Крамаренко С.Ю., 240
Кузьмицька А.Є., 3, 128, 188
Кузьмінов Б.П., 134
Кузьмінов Ю.Б., 182
Кучер М.М., 3, 62, 68, 140, 146
Кучер М.М., 140, 146

М

Малолеткина Т.С., 20, 151
Марчишин С.М., 158
Мельник Т.Ю., 266
Мерзлікін С.І., 164
Михалічко Б.М., 251, 254
Міклош Л.Я., 216
Москаленко В.Ю., 164
Москвяк Н.В., 176

Н

Ніженковська І.В., 77
Няньковський С.Л., 182

О

Огорілко М.В., 240
Огурцов В.В., 246
Осипчук Л.І., 188

П

Паздерська І.Б., 193
Панасенко О.І., 18
Петрух Л.І., 27, 200
Пластунов Б.А., 205
Полонець О.В., 266

С

Струк О.А., 211

Т

Ткаченко В.І., 200
Томашевська Н.Я., 216
Томашевський Я.І., 216
Травникова Т.Ю., 151
Туркіна В.А., 224

Ф

Федоренко В.І., 228
Федущак А.Л., 240
Федущак Н.К., 69

Ч

Чабан І.Г., 246
Чабан Т.І., 246

Чайківський Р.А., 233
Челін Н.В., 158
Черкес Н., 12

Ш

Шевчук Л.Б., 134
Шелепетень Л.С., 27
Шишунова О.В., 30

Щ

Щербина І.О., 254
Щербина О.М., 251, 254

Я

Яворська Л.П., 23
Ягупова А.С., 77